

O. J. Stoetzer<sup>1</sup>  
M. Hentrich<sup>2</sup>  
C. Salat<sup>1</sup>

## Chronische myeloische Leukämie – Therapie

### Chronic myeloid leukemia – treatment

#### Glossar

Ara-C = Cytarabin  
CML = Chronische myeloische Leukämie  
HU = Hydroxyurea  
IFN- $\alpha$  = Interferon- $\alpha$   
KM = Knochenmark  
KO = Körperoberfläche  
PB = peripheres Blut  
Ph-Chromosom = Philadelphia-Chromosom  
SZT = Stammzelltransplantation

Neben konventionellen Chemotherapeutika spielen immuntherapeutische Behandlungsmethoden, wie die Gabe von Interferon- $\alpha$  und die allogene Knochenmarktransplantation in der CML-Therapie schon seit langem eine wichtige Rolle. Seit kurzem steht mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (STI571; Glivec<sup>®</sup>) eine neue Therapiemodalität zur Verfügung. Zur **Therapieplanung** sollte der Patient vor Einleitung der Initialtherapie in einem **hämatologischen Zentrum** vorgestellt werden.

**Ziel** der Therapie ist zunächst das Erreichen einer **hämatologischen Remission**. Für die Beurteilung des Therapieerfolgs ist neben der hämatologischen Remission auch der Begriff der **zytogenetischen Remission** von großer Bedeutung. Ein komplettes Ansprechen (complete response) bedeutet das Fehlen von Ph-positiven Metaphasen, ein partielles Ansprechen (partial response) den Nachweis in 1–34% der Metaphasen. Komplettes und partielles Ansprechen werden zusammen als „major response“ bezeichnet.

#### Chemotherapie

In der Therapie der **chronischen Phase** der CML werden vor allem die Antimetaboliten **Hydroxyurea** (HU) und **Cytarabin** (Ara-C) verwendet. Mit einer Hydroxyurea-Monotherapie kann das mediane Überleben von CML-Patienten auf 48–56 Monate er-

höht werden (8, 17). Die zytogenetische Ansprechrate der Monotherapie mit Antimetaboliten ist allerdings sehr niedrig. Ziel der zytoreduktiven Therapie ist die Einstellung der Leukozytenzahlen auf niedrignormale Werte um 4000/ $\mu$ l. Hydroxyurea wird häufig in der Initialphase zusätzlich zu Interferon- $\alpha$  zur Zytoreduktion eingesetzt. Üblicherweise werden anfangs Dosen von 40 mg/kg p.o. gegeben und dann nach zytoreduktivem Effekt dosiert. Busulfan (Myleran<sup>®</sup>) wird wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils in der konventionellen Therapie der chronischen Phase kaum noch verwendet.

Blastenkrisen werden je nach Phänotyp wie akute myeloische oder lymphatische Leukämien mit Cytarabin-haltigen Polychemotherapien behandelt. Die Ansprechraten liegen hier bei nur 20–40%, das mediane Überleben nach Polychemotherapie bei 3–9 Monaten (4).

#### Interferon- $\alpha$

Derzeit sind Therapieschemata, die auf der Gabe von **Interferon- $\alpha$**  (IFN- $\alpha$ ) basieren, die Standard-Therapie der CML in chronischer Phase **für Patienten ohne passenden Knochenmarkspender**. Durch eine IFN- $\alpha$ -Monotherapie werden bei 70–80% der Patienten stabile hämatologische Remissionen und darüber hinaus in ca. 10–38% der Fälle ein gutes zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response) erreicht (8, 10). Für diese Patienten ist ein Überlebensvorteil gut belegt (17). Das 10-Jahres-Überleben von Patienten, bei denen ein komplettes zytogenetisches Ansprechen erreicht wurde, beträgt 70% (2).

In den meisten Therapieprotokollen ist eine tägliche IFN- $\alpha$ -Dosierung von 5 Mio IE pro m<sup>2</sup> vorgesehen. Mehrere randomisierte Studien, die eine konventionelle Chemotherapie (HU/Busulfan) mit einer IFN- $\alpha$ -Monotherapie verglichen, zeigten eine signifikante Überlegenheit der IFN- $\alpha$ -Therapie bezüglich des 5-Jahres-Überlebens (45% vs. 60%) (1, 8, 13). Eine weitere Steigerung der

#### Institut

<sup>1</sup> Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis am Rotkreuzplatz, München  
<sup>2</sup> Krankenhaus München-Harlaching, VI. Medizinische Abteilung

#### Korrespondenz

Dr. med. Oliver J. Stoetzer · Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis am Rotkreuzplatz · Winthirstraße 7  
· 80639 München · Tel.: 089/557272 · Fax: 089/55027179 · E-Mail: ojstoetzer@aol.com

eingereicht: 5.9.2002 · akzeptiert: 25.10.2002

#### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2621–2624 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

zytogenetischen Ansprechrate sowie möglicherweise auch des Gesamtüberlebens wurde durch eine kombinierte Gabe von IFN- $\alpha$  und niedrig dosiertem Ara-C (20 mg/m<sup>2</sup>) erreicht (72% vs. 62% 5-JÜ) (6).

Häufige IFN- $\alpha$ -Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome mit Fieber, Arthralgien, Muskel- und Knochenschmerzen sowie Übelkeit, Alopezie und depressive Reaktionen. Durch die Verabreichung von Antiphlogistika können diese Symptome häufig abgeschwächt werden. Des Weiteren können Leuko- und Thrombozytopenien auftreten.

Normalerweise wird die Therapie mit IFN- $\alpha$  mit 3 Millionen IE absolut pro Tag s.c. begonnen und langsam gesteigert. Die Zieldosis liegt bei  $5 \times 10^6$  IE pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) pro Tag s.c. Mit einer initialen Hydroxyureagabe werden zuvor die Leukozyten unter 10000/ $\mu$ l abgesenkt. Ziel ist eine Reduktion der Leukozytenzahl auf 2000–4000/ $\mu$ l. Die Interferontherapie wird auch nach Erreichen einer zytogenetischen Remission fortgesetzt und erst nach mehreren Jahren unter regelmäßiger molekularbiologischer Kontrolle beendet (10). In jüngster Zeit stehen pegylierte Interferonpräparate mit deutlich verlängerter Halbwertszeit zur Verfügung.

### Tyrosinkinase-Inhibitoren

Imatinib (STI571; Glivec<sup>®</sup>) ist ein Inhibitor spezifischer Protein-Tyrosinkinasen. STI571 wurde ursprünglich als Inhibitor des platelet derived growth factor (PDGF) entwickelt. Screening-Untersuchungen zeigten, dass Imatinib ein relativ selektiver Inhibitor aller ABL-Tyrosinkinasen, darunter auch der 210-kD BCR-ABL Kinase ist. Imatinib inhibiert ferner c-kit, den Rezeptor des Stem-cell-Faktors (14). In drei großen Multizenterstudien mit zusammen mehr als 800 Patienten mit IFN- $\alpha$ -resistenter CML in chronischer oder akzelerierter Phase bzw. Blastenkrisen wurden mit Imatinib hämatologische Ansprechraten von mehr als 90% erzielt (9, 11, 15, 16). Die verwendete Dosis lag bei 400–600mg/Tag oral.

In der chronischen Phase lag die Rate kompletter hämatologischer Remissionen bei 95% und die Rate kompletter zytogenetischer Remissionen bei 41% (11). Die Rate kompletter hämatologischer Remissionen lag bei 34% in der Akzeleration und 7% in der Blastenkrisis. Komplette zytogenetische Remissionen wurden entsprechend bei 17% und 7% der Patienten erreicht (4, 15, 16). 89% der Patienten in chronischer Phase waren nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 18 Monaten Beobachtungszeit unter STI571 nicht progredient (11). Der Einfluss von STI571 auf das Gesamtüberleben kann jedoch noch nicht beurteilt werden.

**Hauptnebenwirkungen** von Imatinib sind milde Übelkeit, Ödeme, Muskelkrämpfe, Durchfälle, sowie Thrombozytopenien und Leukozytopenien. Aus diesen Gründen musste die Therapie allerdings nur in 2% der Fälle abgesetzt werden.

Derzeit werden Kombinationen von Imatinib mit Alkylantien oder IFN- $\alpha$  in klinischen Studien untersucht. Imatinib ist in Deutschland seit Herbst 2001 als Second-line-Therapie der CML in chronischer Phase und als First-line Therapie in der Akzeleration u. Blastenkrisis zugelassen. Mit der Zulassung zur First-line Therapie in chronischer Phase wird in den nächsten Monaten

gerechnet. Imatinib wird üblicherweise als Einmaldosis von 400mg pro Tag p.o. gegeben. Bei fehlendem hämatologischen Ansprechen kann die Dosis auf 600mg pro Tag gesteigert werden. Ob Imatinib IFN- $\alpha$  in der Behandlung der CML überlegen ist, ist derzeit noch nicht geklärt.

### Stammzelltransplantation

Die **allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation** ist bisher die Standardtherapie für Patienten mit CML, die jünger als 60 Jahre sind und über einen passenden HLA-identischen Spender verfügen. Die Wahrscheinlichkeit, einen passenden Spender zu identifizieren, beträgt derzeit etwa 50%. Bisher stellt die allogene Stammzelltransplantation (SZT) den einzigen kurativen Therapieansatz in der Behandlung der CML dar. Je nach Risikoprofil des Patienten/Spenders liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei über 75%. Das Verfahren ist allerdings nach wie vor mit einer hohen Therapie-assoziierten Morbidität und Mortalität assoziiert. Hauptprobleme sind dabei neben Infektionen die akute und chronische Transplantatreaktion (Graft-versus-Host-Erkrankung, GvHD). Die Europäische Transplantationsgesellschaft (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation, EBMT) hat einen Risikoscore für CML-Patienten entwickelt (**Tab. 1**) (5). Patienten mit einem hohen Transplantationsrisiko (Score > 4) haben eine 5-Jahres-Überlebenschance von unter 25%, gegenüber fast 70% bei Patienten mit niedrigem Risiko (Score 0–2). Neuere Berichte lassen allerdings vermuten, dass sich bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) die Ergebnisse der SZT vom verwandten- oder unverwandten Spender nicht mehr wesentlich unterscheiden (7).

Die besten Resultate werden bei Transplantationen während des ersten Jahres nach Diagnosestellung erzielt. Ob die Risiken der SZT durch neue Konditionierungsverfahren mit reduzierter Dosisintensität und die Verwendung peripherer Stammzellen reduziert werden können, ist abschließend noch nicht zu beurteilen.

Durch eine **autologe Stammzelltransplantation** in der frühen chronischen Phase kann eine Verlängerung der chronischen Phase erreicht werden. Ob durch dieses Verfahren eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt (3).

### Strahlentherapie

Die Strahlentherapie spielt in der symptomatischen Therapie *bei extremer Splenomegalie* sowie bei der Behandlung von *extramedullären CML-Manifestationen* eine Rolle. Die Ganzkörperbestrahlung ist zudem Bestandteil der Konditionierung bei Fremdspendertransplantationen.

### Entscheidungen für die Wahl der Therapie

Die Therapie der CML befindet sich derzeit in einem Wandel. Zum einen steht mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib eine neue Therapiemodalität zur Verfügung. Mit Imatinib werden sowohl in der Primärtherapie als auch nach Interferon-Versagen höhere hämatologische und vor allem auch zytogenetische Ansprechraten erreicht als mit IFN- $\alpha$ . Zudem ist das Nebenwir-

Tab. 1 Risiko-Score für die allogene Stammzelltransplantation (nach Gratwohl) (Patienten mit einem hohen Score haben ein hohes Risiko).

Faktor	Punkte
<b>A</b> Spender: HLA-identisches Geschwister	0
Unverwandter Spender	1
<b>B</b> Krankheitsstatus: Chronische Phase	0
Akzelerierte Phase	1
Blastenkrise	2
<b>C</b> Alter: < 20 Jahre	0
20–40 Jahre	1
> 40 Jahre	2
<b>D</b> Spender/Empfänger-Geschlechtskombination: andere	0
weiblicher Spender/männlicher Empfänger	1
<b>E</b> Intervall zwischen Diagnose u. Transplantation: < 12 Monate	0
> 12 Monate	1

kungsprofil deutlich günstiger. Auch scheint die Progressionsrate unter STI571 geringer zu sein als unter IFN- $\alpha$ . Wegen der kurzen Beobachtungszeiten der Imatinib-Studien können allerdings noch keine Aussagen bezüglich der Überlebenszeiten getroffen werden, so dass Imatinib als Primärtherapie derzeit nur innerhalb von Studien empfohlen werden kann. Zum anderen stehen mit dem Europäischen Prognose-Score und dem Prognose-Score für die allogene Transplantation neue Verfahren zur individuellen Risikoabwägung zur Verfügung.

Für die Abwägung des therapeutischen Vorgehens spielen folgende Kriterien, die für die Durchführung einer frühen allogenen Stammzelltransplantation entscheidend sind, eine zentrale Rolle:

1. Risikoabschätzung des Krankheitsverlaufs
2. Vorhandensein eines HLA-identischen Spenders
3. Risikoabschätzung der allogenen Transplantation

Mit dem neuen Prognose-Score steht ein effektives Instrument zur Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufs zur Verfügung. Besonders bei Hochrisikopatienten wird eine rasche allogene Zelltransplantation angestrebt. Bei jedem Patienten unter 60 Jahren sollte eine HLA-Typisierung des Patienten und der Familie (v.a. Geschwister) durchgeführt werden. Bei Fehlen eines Familienspenders sollte bei allen Patienten unter 55 Jahren zum frühestmöglichen Zeitpunkt eine Fremdspendersuche eingeleitet werden.

Zur Risikoabschätzung kann hier der Score der EBMT herangezogen werden (Tab. 1). Wichtigste Risikofaktoren sind dabei das Alter des Patienten, der Krankheitsstatus und das Fehlen eines Familienspenders.

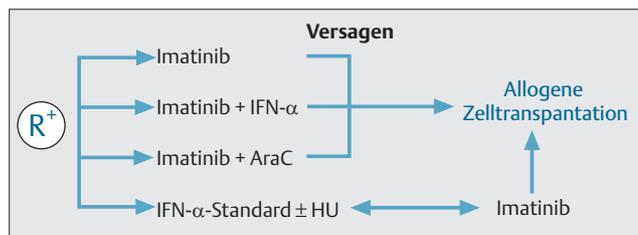


Abb. 1 Qualitätssicherungsprotokoll zur Therapieoptimierung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML). CML-Studie IV der CML-Studien-gruppe (s.a. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127(42): 2224–2226).

### Therapieempfehlung für die Therapie der CML in chronischer Phase

Generell empfiehlt es sich alle Patienten mit neu diagnostizierter CML im Rahmen klinischer Studien zu behandeln. Die CML-IV Studie der CML-Studiengruppe (Studienleitung: Prof. Dr. R. Hehlmann, Mannheim) sieht ein risikoadaptiertes Vorgehen unter der Berücksichtigung der neuen Therapiemodalitäten und Risikoscores vor (Abb. 1). In diese Studie können ohne Alterslimit alle Patienten mit neu diagnostizierter BCR-ABL-positiver CML in chronischer Phase aufgenommen werden. Als Vorbehandlung ist nur HU oder Anagrelide erlaubt. Die Patienten werden in die Arme Imatinib, Imatinib plus Interferon- $\alpha$ , Imatinib plus AraC oder IFN- $\alpha$  plus HU randomisiert. Die allogene Transplantation erfolgt erst nach Versagen der Imatinib-Therapie. Bei Patienten über 45 Jahren mit einem passenden Spender erfolgt dann ein zweiter Randomisationsschritt. Dabei wird eine Standardkonditionierung mit einer Konditionierung mit reduzierter Dosisintensität verglichen. Bei Hochrisikopatienten und sehr jungen Patienten (< 20 Jahren) erfolgt die Randomisierung nur zwischen den Imatinib-basierten Therapien. In diesen Fällen wird eine frühe allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Weitere Informationen sind erhältlich über die CML-Studienzentrale; III. Medizinische Universitätsklinik; Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg; Wiesbadener Straße 7–11; 68305 Mannheim; Tel.: 0621/383 4168; Fax: 0621/383 4239 (18).

Für Patienten, die nicht in Studien aufgenommen werden können, erscheint folgendes Vorgehen sinnvoll.

#### Patienten mit der Option einer allogenen Stammzelltransplantation

Solange noch Unklarheit über die Langzeitresultate mit Imatinib bestehen sollte die allogene Stammzelltransplantation die bevorzugte Therapieoption bleiben. Eine unverzügliche allogene SZT sollte daher derzeit bei allen Patienten unter 45 Jahren mit passendem verwandten oder unverwandten Spender angestrebt werden. Bei älteren Patienten mit passendem Spender sollte eine Risikoabwägung unter Berücksichtigung des CML-Prognose-Scores und des Risikoscores für die allogene SZT durchgeführt (Tab. 1) werden. Hierfür ist eine Vorstellung in einem hämatologischen Zentrum erforderlich.

## Patienten ohne die Option einer allogenen Stammzelltransplantation

Erste Therapieoption ist weiterhin die Therapie mit **Interferon- $\alpha$**  (IFN- $\alpha$ -Standard Dosis: 5 x 10<sup>6</sup> IE pro m<sup>2</sup> pro Tag s.c.) in Kombination mit **Hydroxyurea** oder **niedrigdosiertem Ara-C**. Eine eindeutige Indikation für Imatinib (Imatinib Dosis: 400mg pro Tag p.o.) liegt vor bei Patienten mit IFN- $\alpha$ -Resistenz bzw. mit fehlendem Ansprechen auf die Interferon-Therapie nach 6–12 Monaten. Eine weitere Therapieoption für IFN- $\alpha$ -refraktäre Patienten stellt die Hochdosistherapie mit nachfolgender Transplantation autologer Stammzellen dar.

**kurzgefasst:** Mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib steht eine neue Therapiemodalität für die CML zur Verfügung. Derzeit ist außerhalb von Studien jedoch weiterhin die Therapie mit IFN- $\alpha$  und die rasche allogene Zelltransplantation das Standardvorgehen in der Primärtherapie der chronischen Phase.

## Therapie der akzelerierten Phase

Eine Standardtherapie der akzelerierten Phase gibt es nicht. Gelegentlich gelingt es, eine Akzeleration durch die Intensivierung der vorangegangenen Therapie günstig zu beeinflussen. Nach den vorliegenden Phase-II-Daten stellt Imatinib eine vielversprechende Therapieoption dar. Immerhin konnten dadurch bei 71% der Patienten hämatologische Remissionen und bei 26% zytogenetische Remissionen erreicht werden (16). Bei entsprechendem Ansprechen sollte die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden. Sollten in der chronischen Phase Stammzellen gesammelt worden sein, so kann auch der Versuch einer autologen Transplantation unternommen werden.

## Therapie der Blastenkrise

Die Therapie des Blastenschubs erfolgt je nach Phänotyp in Anlehnung an die Therapie der akuten myeloischen oder akuten lymphatischen Leukämie. Imatinib wird ebenfalls erfolgreich in der Therapie der Blastenkrise eingesetzt (9). Diese Therapie sollte in einem spezialisierten hämatologischen Zentrum erfolgen. Bei einem Ansprechen sollte die Möglichkeit einer konsekutiven allogenen Transplantation geprüft werden.

## Therapie des Rezidivs nach Knochenmarktransplantation

Rezidive nach allogener Stammzell- oder Knochenmarktransplantation können durch die alleinige Gabe von Spender-Lymphozyten erfolgreich behandelt werden (12). Die Bedeutung von Imatinib wird derzeit in Studien geprüft (9).

## Fazit für die Praxis

Die Therapie der CML befindet sich derzeit im Wandel. Künftig wird sich die Therapie stärker nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten ausrichten. Zudem steht mit Imatinib

eine neue hochwirksame Substanz zur Behandlung der CML zur Verfügung. Gerade in dieser Situation ist es wichtig, Patienten möglichst innerhalb klinischer Studien zu behandeln, um die Effektivität solcher neuen Therapien zu überprüfen.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Literatur

- Allan NC, Richards SM, Shepherd PCA. UK Medical Research Council randomized, multicentre trial of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345: 1392–1397
- Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G et al. for the European Study Group on Interferon in Chronic Myeloid Leukemia. Chronic myeloid leukemia and alpha-Interferon. *Blood* 2001; 98: 3074–3081
- Carella AM, Lema E, Corsetti MT et al. Autografting with Philadelphia chromosome negative mobilized hematopoietic progenitor cells in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1999; 93: 1534–1539
- Druker BJ, Sawyers LS, Capdeville R, Ford JM et al. Chronic myelogenous leukemia. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2001; : 87–112
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087–1092
- Guilhot F, Chastang C, Michallet M et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferone alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 223–229
- Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 1998; 338: 962–968
- Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064–4077
- Hochhaus A. Der selektive Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (STI571) bei hämatologischen Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 451–456
- Hochhaus A, Müller MC, Hehlmann R. Diagnostik und Therapie der chronischen myeloischen Leukämie. *Onkologie* 2002; 8: 693–707
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645–652
- Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86: 2041–2050
- Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995; 86: 906–916
- Savage DG, Antmann KH. Imatinib Mesylate – A new oral targeted therapy. *N Engl Med* 2002; 346: 683–693
- Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E et al. Gleevec (imatinib mesylate) induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99: 3530–3539
- Talpaz M, Silver RT, Druker B et al. Gleevec: an active drug in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase – updated results of a phase II study (abstract). *Blood* 2001; 98: 845a
- The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl Med* 1994; 330: 820–825
- Hehlmann R, Berger U, Engelich G. Imatinib-Kombinationstherapien – die neue CML-Studie IV. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2224–2226