

Behandlungsempfehlungen für Patienten mit CML

Patientenfreundliche Zusammenfassung der Empfehlungen des European LeukemiaNet (2013) zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie

Veröffentlicht von der



Inhalt

Vorwort der Arbeitsgruppe	2
Derzeit erhältliche CML-Therapien	3
Ziele der CML-Behandlung	5
Risikoeinstufung zum Zeitpunkt der Diagnose	5
Meilensteine in der CML-Behandlung	5
Definitionen des Ansprechens	5
Stufen des Ansprechens und Warnzeichen in der Erstlinientherapie	8
Stufen des Ansprechens und Warnzeichen in der Zweitlinientherapie	9
Wahl der Behandlung in der chronischen Phase	10
Wahl der Behandlung in der akzelerierten Phase	11
Therapieabbruch	11
Nebenwirkungen	12
Seien Sie ein aktiver Patient	12
Einige Überlegungen und Tipps	12
Sie versuchen, eine CML-Selbsthilfegruppe zu finden?	13
Danksagungen	13

Vorwort der Arbeitsgruppe

Chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine chronische Erkrankung von Blut und Knochenmark, die durch die Veränderung einer Stammzelle verursacht wird. Stammzellen ähneln Saatkörnern im Knochenmark, die in jede der drei Hauptarten von Blutkörperchen ausreifen können: weiße Blutkörperchen (Leukozyten), rote Blutkörperchen (Erythrozyten) oder Blutplättchen (Thrombozyten). CML-Stammzellen sind krankhaft verändert und ziehen in erster Linie eine Überproduktion der weißen Blutkörperchen nach sich, die in den Blutstrom gelangen und im gesamten Körper zu finden sind. Dies führt meist, aber nicht immer zu einer Vergrößerung der Milz. Letztendlich werden die normalen Zellen im Knochenmark durch CML-Zellen verdrängt und die Bildung normaler Blutkörperchen wird verhindert. Bei fortschreitender Erkrankung sinkt die Anzahl der gesunden, normalen weißen Blutkörperchen. Zusätzlich kann es zu einer Überproduktion an unreifen Leukämiezellen, auch Blasten genannt, kommen.

In CML-Zellen wird ein Teil eines Chromosoms (Nummer 9) gegen einen Teil eines anderen Chromosoms (Nummer 22) ausgetauscht. Dies führt zur Bildung des sogenannten Philadelphia-Chromosoms. Als Folge hiervon wandert ein Gen namens ABL, das sich normalerweise auf Chromosom 9 befindet, zum BCR-Gen, das unter normalen Umständen auf Chromosom 22 liegt, und fügt sich dort an. Durch das Verschmelzen (Fusion) der BCR- und ABL-Gene entsteht ein krankhaftes Gen mit einer erhöhten und nicht streng kontrollierten Tyrosinkinase-Aktivität. Diese bewirkt eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen, was als Ursache der CML angenommen wird. Die Behandlung, die auf die Blockade der Tyrosinkinase-Aktivität von BCR-ABL abzielt, hat die CML-Behandlung in den letzten 15 Jahren revolutioniert.

Das European LeukemiaNet (ELN), ein von der Europäischen Union finanziertes Spitzenforschungsnetz, hat 2006, 2009 und erneut 2013 Behandlungsempfehlungen bereitgestellt. Diese Empfehlungen beruhen auf der übereinstimmenden Meinung von 32 CML-Experten aus Europa, Amerika und dem Asien-Pazifik-Raum und stützen sich auf die besten wissenschaftlichen Daten, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vorlagen. Die Empfehlungen wurden für Ärzte erarbeitet, die CML-Patienten wie Ihnen helfen, den besten Versorgungsstandard zu erhalten; Ärzte, die CML behandeln, sollten sich an den beschriebenen Standardtherapieansätzen orientieren.

Für Patienten können die CML-Therapieempfehlungen schwer verständlich sein. Wir haben dieses Dokument in Laiensprache ausgearbeitet, um CML-Patienten eine vereinfachte Zusammenfassung der in den ELN-Empfehlungen enthaltenen Informationen an die Hand zu geben.

Die überarbeitete Version der ELN-Empfehlungen von 2013 spiegelt wider, dass neue Arzneimittel zur Behandlung von CML auf den Markt gekommen waren. Wichtige Endpunkte für die Überwachung der Wirksamkeit der Behandlung werden definiert. Außerdem wird dargelegt, welche Rolle diagnostische Tests für die Verbesserung der Verlaufskontrolle spielen. Dieses Dokument konzentriert sich ausschließlich auf den Inhalt der 2013 veröffentlichten Version und gilt, bis das ELN eine neue und/oder überarbeitete Version der CML-Behandlungsempfehlungen bereitstellt.

Wir hoffen, dass Ihnen diese Zusammenfassung hilft, wenn Sie den Umgang mit CML und Ihre Behandlungsmöglichkeiten mit Ihrem Arzt besprechen. Sie können dieses Dokument gerne zum nächsten Arztbesuch mitnehmen.

Die Zusammenfassung wurde von der folgenden aus Patientenvertretern bestehenden Arbeitsgruppe erstellt:

- **Jan Geissler** (Vorsitzender der Arbeitsgruppe), CML Advocates Network / LeukaNET, Deutschland
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italien
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Frankreich
- **Euzebiesz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Polen
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Großbritannien
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Tschechische Republik
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, Israel
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Niederlande

Die Zusammenfassung wurde von folgenden Experten überprüft:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, St Orsola University Hospital, Bologna, Italien
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Université de Bordeaux, Frankreich
- **Prof. Guisepppe Saglio**, University of Turin, Italien
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

Dieses Dokument ist das Ergebnis eines ausschließlich von Patienten geleiteten Projekts. Urheber- und Eigentumsrechte an diesem Dokument liegen allein beim CML Advocates Network. Es wird in mehreren Sprachen bereitgestellt unter <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Derzeit erhältliche CML-Therapien

Chronische myeloische Leukämie (CML) hat sich von einer lebensbedrohenden Erkrankung zu einer gut kontrollierbaren Krankheit entwickelt. So hat sie bei optimaler Behandlung und gutem Ansprechen für die meisten Patienten den Schrecken verloren. Seit Imatinib 2001 erstmals zugelassen wurde, haben Ärzte bedeutende Fortschritte bei der Behandlung von CML gemacht. Viele Patienten überleben nicht nur lange, sondern erfreuen sich darüber hinaus einer hohen Lebensqualität.

Dementsprechend stellte das European LeukemiaNet (ELN) 2006, 2009 und erneut 2013 Behandlungsempfehlungen bereit. Bitte bedenken Sie, dass die Behandlung einzelner Patienten aufgrund ihrer persönlichen Situation der Erkrankung und ihrem Gesundheitszustand von den in diesem Dokument angeführten Empfehlungen abweichen kann. Sie können diese Zusammenfassung als Ausgangspunkt für ein Gespräch mit Ihrem Arzt heranziehen. Auch können Sie um eine Erklärung bitten, falls Ihr Arzt diesen Empfehlungen nicht folgt.

Behandlungen werden in einer bestimmten Reihenfolge verordnet. Man spricht hier auch von Erst-, Zweit- und Drittlinientherapien. Ein CML-Patient nimmt sehr wahrscheinlich einen BCR-ABL-Hemmer ein. BCR-ABL-Hemmer werden auch Tyrosinkinase-Hemmer oder TKI genannt. Diese Medikamente blockieren die Aktivität von BCR-ABL, dem Gen, das die CML verursacht. Die Medikamente können die Krankheit auf ein Mindestmaß verringern und die Gesundheit wiederherstellen; wir können allerdings nicht mit Sicherheit sagen, ob sie CML heilen können.

In den letzten Jahren wurden bessere Behandlungsmethoden für CML-Patienten auf den Markt eingeführt, darunter auch:

1. **Imatinib** (Glivec®)
2. **Dasatinib** (Sprycel®)
3. **Nilotinib** (Tasigna®)
4. **Bosutinib** (Bosulif®)
5. **Ponatinib** (Iclusig®)

Im Folgenden werden die Arzneimittel beschrieben, die zur Behandlung von CML zur Verfügung stehen:

1. Imatinib und Kombinationen

Imatinib ist der erste BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmer, der zur Behandlung von CML eingesetzt wurde. Die meisten CML-Patienten sprechen gut auf die Behandlung mit diesem Medikament an. Berichten zufolge überleben nach 5 Jahren zwischen 92 % und 97 % der Patienten. Allerdings gibt es einige Patienten, die entweder überhaupt nicht oder nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen. Diese Patienten nennt man therapieresistent. Andere Patienten vertragen das Medikament eventuell nicht. In den meisten Fällen von Therapieresistenz oder Unverträglichkeit werden die Patienten auf andere Tyrosinkinase-Hemmer umgestellt. Imatinib wird auch in Kombination mit Cytarabin und Interferon-Alpha eingesetzt, doch wurde damit kein besseres Überleben als mit Imatinib allein erreicht. Meist wird Imatinib als Erstlinientherapie angewendet, doch kann es in bestimmten Fällen auch als Zweit- oder sogar Drittlinientherapie dienen. Die klassische Dosis beträgt 400 mg am Tag, doch wurden auch andere Dosen erfolgreich eingesetzt.

2. Dasatinib oder Nilotinib

Ihr Arzt könnte auch einen anderen BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmer verschreiben — entweder Dasatinib oder Nilotinib, die oft als Tyrosinkinase-Hemmer der zweiten Generation bezeichnet werden. Der Grund hierfür kann in Ihrer jetzigen Krankengeschichte oder in einer Veränderung Ihrer Leukämiezellen liegen. Leukämiezellen können sich durch eine Mutation biologisch verändern und in der Folge gegen die aktuelle Behandlung resistent werden. Einige resistente Zellen zeigen dann eventuell kein ausreichendes Ansprechen auf Dasatinib oder Nilotinib oder sie sprechen sogar auf beide Medikamente nicht an. Dasatinib und Nilotinib können auch als Erstlinientherapie anstelle von Imatinib gegeben werden. Erste Ergebnisse aus klinischen Studien an Patienten, die eine Erstlinientherapie erhielten, deuten an, dass diese Medikamente ein schnelleres und tieferes Ansprechen erreichen können als Imatinib. Die Wahl des Medikaments für Ihre Erkrankung könnte sich nach dem Nebenwirkungsprofil des Medikaments, nach anderen Medikamenten, die Sie gleichzeitig einnehmen, nach dem Vorhandensein einer Resistenz infolge von bestimmten Mutationen und anderen Erkrankungen, die Sie möglicherweise haben, richten. Dasatinib oder Nilotinib können als Zweitlinientherapie bei einer Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib oder sofort als Erstlinientherapie gegeben werden. In bestimmten Fällen können sie auch als Drittlinientherapie eingesetzt werden.

3. **Bosutinib**

Falls Sie mit einem oder mehreren der oben genannten BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmer behandelt worden sind und nicht darauf angesprochen oder eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegen Ihre vorherige Therapie entwickelt haben, werden Sie möglicherweise Bosutinib (einen Tyrosinkinase-Hemmer der zweiten Generation) erhalten. Der BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmer Bosutinib kann Patienten als Zweitlinientherapie verschrieben werden, für die Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht geeignet sind.

4. **Ponatinib**

Für manche Patienten stellt der BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmer Ponatinib (ein Tyrosinkinase-Hemmer der zweiten Generation) eine weitere Behandlungsmöglichkeit dar. Sie können Ponatinib als Zweitlinientherapie erhalten, wenn Sie auf die Erstlinientherapie mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib nicht ansprechen. Sie können Ponatinib auch als Drittlinientherapie erhalten, wenn Sie auf zwei andere Tyrosinkinase-Hemmer nicht ansprechen oder sie nicht vertragen. Insbesondere das Vorliegen einer Genmutation namens T315I kann eine Resistenz gegenüber allen anderen Medikamenten außer Ponatinib verursachen. Wenn Sie allerdings in der Vergangenheit eine Herzerkrankung oder Herz-Kreislaufprobleme hatten, so wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob eine Behandlung mit Ponatinib für Sie geeignet ist.

5. **Stammzelltransplantation**

Sollte keines dieser Medikamente gut wirken, kann die Stammzelltransplantation ein Weg für CML-Patienten in der chronischen Phase sein, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem Tyrosinkinase-Hemmer der zweiten Generation entwickelt haben. Für CML-Patienten in der akzelerierten Phase stellt die Stammzelltransplantation eine Möglichkeit dar, wenn ein optimales Therapieansprechen nicht erreicht werden konnte. Bei Patienten, die sich in der Blastenkrise befinden, sollte eine Stammzelltransplantation nur dann erfolgen, wenn eine zweite chronische Phase mit intensiver Chemotherapie mit oder ohne Tyrosinkinase-Hemmer bewirkt werden kann.

Bei einer Stammzelltransplantation erhält ein Patient gesunde Stammzellen eines Spenders. Dies nennt man eine allogene Stammzelltransplantation. Die neuen Stammzellen können Ihrem Körper dabei helfen, genügend rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen zu bilden. Gelingt die Transplantation, dann können Sie von Ihrer Erkrankung geheilt werden. Allerdings kann eine Transplantation auch schwerwiegende gesundheitliche Komplikationen, eventuell sogar mit Todesfolge, mit sich bringen. Daher ist die Transplantation meist nicht das Mittel der ersten Wahl.

Bisher gibt es keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Tyrosinkinase-Hemmer vor und/oder nach einer Knochenmarktransplantation bei CML-Patienten. Konkrete Sicherheitsprobleme wurden bisher jedoch nicht berichtet. Patienten erhalten diese Medikamente vor und/oder nach einer Knochenmarktransplantation, wenn das Risiko des Wiederauftretens der Krankheit als hoch eingestuft wird.

6. **Interferon Alpha und Kombinationen**

Bevor Imatinib Anfang des neuen Jahrtausends auf den Markt kam, stellte Interferon-Alpha die beste Behandlungsmethode dar, wenn eine Stammzelltransplantation nicht durchgeführt werden konnte. Interferon-Alpha tötet CML-Zellen ab. Als alleinige, hoch dosierte Therapie verabreicht, können gute Ergebnisse nur bei einer geringen Anzahl an Patienten erzielt werden. Außerdem kommt es aufgrund der erforderlichen hohen Dosierung in alleiniger Behandlung häufig zu Nebenwirkungen. Heute wird Interferon-Alpha im Rahmen von klinischen Studien in Kombination mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmern getestet. Damit soll versucht werden, zusätzliche Immunwirkungen gegen CML-Zellen zu erzeugen. Da Tyrosinkinase-Hemmer das ungeborene Kind schädigen können, dürfen sie während der Schwangerschaft nicht gegeben werden. Die Gabe von Interferon-Alpha könnte daher hilfreich sein, um die Krankheit bis zur Geburt des Kindes zu behandeln.

7. **Hydroxyharnstoff**

Hydroxyharnstoff ist eine Chemotherapie, die eingenommen wird und die kurzfristig vor Beginn einer Therapie mit Tyrosinkinase-Hemmern angewendet werden kann, z. B. bis die Diagnose CML bestätigt wurde oder wenn die Zahl der Blutkörperchen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sehr hoch ist. Dieses Medikament senkt die Zahl der weißen Blutkörperchen.

Ziele der CML-Behandlung

Menschen mit CML reagieren unterschiedlich auf die Behandlung; allerdings gibt es allgemeine Maßstäbe, die gesetzt werden können, und Meilensteine, die Ihnen und Ihrem Arzt zeigen können, ob Ihre Behandlung anspricht. Dazu können gehören:

- Die Normalisierung des Blutbilds (hämatologisches Ansprechen)
- Die Beseitigung oder Abnahme der Anzahl der Leukämiezellen, angezeigt durch das Verschwinden des Philadelphia-Chromosoms (komplettes zytogenetisches Ansprechen) und die Verringerung der Menge an BCR-ABL (unterschiedliche Grade des molekularen Ansprechens)

In den folgenden Kapiteln und Tabellen werden die jüngsten Empfehlungen zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie zusammengefasst, die von 32 im European LeukemiaNet (ELN) vernetzten CML-Experten veröffentlicht wurden.

Dies sind allgemeine Empfehlungen. Ihre aktuellen Behandlungsziele können sich im Verlauf der Zeit je nach Stadium der CML bei der Diagnose, Ihrem Alter, den Nebenwirkungen, Ihrem Ansprechen auf die Behandlung sowie Ihrem allgemeinen gesundheitlichen Zustand verändern. Während Ihrer Behandlung kontrolliert Ihr Arzt Ihre CML mittels Blut- und Knochenmarktests. Mithilfe dieser Tests kann Ihr Arzt einschätzen, ob Ihre Behandlungsziele erreicht werden. Die nachstehenden Tabellen helfen Ihnen, Ihre Testergebnisse und Behandlungsmöglichkeiten zu verstehen.

Risikoeinstufung zum Zeitpunkt der Diagnose

Verschiedene Merkmale wie Ihr Alter, die Größe Ihrer Milz oder die Anzahl bestimmter Blutkörperchen können Ihr Ansprechen auf die Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern und den Behandlungserfolg beeinflussen. Diese Merkmale müssen beurteilt werden, bevor Sie mit einer Behandlung anfangen. Man spricht hier von prognostischen Faktoren bei Behandlungsbeginn. Anhand dieser Werte wird Ihre relative Risikoeinstufung berechnet und damit ermittelt, ob Ihr Risiko nach der Diagnosestellung als gering oder als hoch bewertet wird. Sie und Ihr Arzt können die richtige Behandlung für Sie besser auswählen, wenn Ihr Risiko bekannt ist.

Drei prognostische Systeme stehen zur Berechnung Ihrer Risikoeinstufung zur Verfügung: Sokal, Hasford und EUTOS. Die drei Systeme gelten als gleichwertig.

Es gibt andere Faktoren, die – wenn sie bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegen – auf eine weniger günstige Prognose hindeuten. Dazu zählen einige zusätzliche charakteristische Chromosomenveränderungen in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom, wie die Trisomie 8 und 19, die „Major-Route“-Chromosomenveränderungen genannt werden.

Meilensteine in der CML-Behandlung

Definitionen des Ansprechens

Das Wort „Ansprechen“ beschreibt, wie Ihre CML auf die Behandlung reagiert.

Optimales Ansprechen

bedeutet, dass das Ansprechen auf die Behandlung wahrscheinlich ein Überleben erlaubt, das mit dem der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Es gibt kein Anzeichen dafür, dass ein Wechsel der Behandlung erforderlich wäre.

Therapieversagen

bedeutet, dass eine gewisse Behandlung wahrscheinlich langfristig keine gute Wirkung zeigen wird. Daher sollte die Behandlung umgestellt werden. Sie sollten mit Ihrem Arzt möglichst die Umstellung auf andere Behandlungen besprechen.

Warnzeichen

sind Signale dafür, dass Ihre Erkrankung nicht wie gewünscht auf eine bestimmte Behandlung anspricht. Möglicherweise untersucht Ihr Arzt Sie häufiger und nutzt diese Warnzeichen für seine Entscheidung, ob Sie eine Behandlungsumstellung benötigen.

Ziel der CML-Behandlung ist es, die Rückbildung der Krankheit (Remission) zu erreichen. Bei CML ist Remission definiert als:

- **Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR)** — Die Zählung der Blutkörperchen im Blutbild ergibt wieder Werte im Normalbereich und bei den Tests sind keine unreifen weißen Blutkörperchen aufgetreten. Auch die Milz weist wieder eine normale Größe auf, falls sie vergrößert war.
- **Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)** — In der zytogenetischen Untersuchung der Knochenmarkszellen werden keine Zellen mit Philadelphia-Chromosom gefunden.
- **Gutes molekulares Ansprechen (MMR)** — Mit PCR (einem Bluttest, mit dem sehr kleine Mengen eines bestimmten Teils eines Gens entdeckt und gezählt werden können) ist immer noch BCR-ABL nachweisbar, allerdings in sehr geringer Menge (Menge an BCR-ABL unter 0,1 %). Dies wird von Ärzten als exzellentes Ansprechen angesehen.
- **Tiefes molekulares Ansprechen (MR4 oder MR4,5)** — der PCR-Test kann die CML noch nachweisen, allerdings in einer sehr geringen Menge, die nah an der Grenze liegt, die technisch noch nachweisbar ist (BCR-ABL-Menge unter 0,01 % bei MR4 und unter 0,0032 % bei MR4,5).
- **Molekular nicht nachweisbare Krankheit** — Der PCR-Test kann BCR-ABL im Blut oder Knochenmark nicht nachweisen. Bei den meisten CML-Patienten kann allerdings noch eine winzige Menge des BCR-ABL-Gens vorhanden sein, die technisch nicht nachweisbar ist.

Im Gegensatz zu anderen Krebspatienten gelten CML-Patienten in Remission nicht als geheilt. Nach neuesten Erkenntnissen kann daher das Absetzen der Behandlung außerhalb von kontrollierten klinischen Studien nicht empfohlen werden, außer bei einzelnen Patienten, bei denen eine angemessene, hochwertige Überwachung in monatlichen Abständen erfolgt. Selbst wenn bei Tests keinerlei CML-Spuren in Ihren Zellen gefunden werden können, kann die Krankheit wieder zurückkehren.

Ihr Arzt wird Sie darum bitten, zu verschiedenen Zeitpunkten Tests durchführen zu lassen, um so die Reaktion Ihres Körpers auf die Erkrankung und die Behandlung zu überwachen. Tabelle 1 zeigt, wie Ihre Laborwerte aussehen, wenn eine Remission vorliegt, und wie oft Sie getestet werden sollten. Die Überwachung kann mithilfe von molekularen oder zytogenetischen Tests oder beiden erfolgen.

Tabelle 1.

	Remission	Testverfahren
Hämatologisch Komplett (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten < 450.000/µl • Leukozyten < 10.000/µl • Differenzialblutbild: keine unreifen Granulozyten und < 5 % Basophile • Milz nicht tastbar 	<p>Blutuntersuchung bei Diagnosestellung. Danach alle 15 Tage, bis das komplette hämatologische Ansprechen erreicht und bestätigt wurde.</p> <p>Test mindestens alle 3 Monate oder bei Bedarf.</p>
Zytogenetisch Keinerlei	95 % der Zellen mit Philadelphia-Chromosom	<p>Zytogenetischer Test am Knochenmark bei Diagnosestellung, nach 3, 6 und 12 Monaten, bis das komplette zytogenetische Ansprechen erreicht und bestätigt wurde. Sofern molekulare Tests das Erreichen einer MMR ergeben haben, ist eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks nach 12 Monaten nur dann erforderlich, wenn standardisierte molekulare Tests nicht zur Verfügung stehen.</p> <p>Bei Warnzeichen alle zytogenetischen und molekularen Tests in bis zu monatlichen Abständen wiederholen.</p> <p>Bei Therapieversagen oder Fortschreiten in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise ist eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks, molekulare Untersuchung (PCR) und Mutationsanalyse durchzuführen.</p>
Minimal	66 - 95 % der Zellen mit Philadelphia-Chromosom	
Leicht	36 - 65 % der Zellen mit Philadelphia-Chromosom	
Partiell (PCyR)	1 - 35 % der Zellen mit Philadelphia-Chromosom	
Komplett (CCyR)*	Keine Zellen mit Philadelphia-Chromosom (in mindestens 20 Zellen)	
Molekular Gut (MMR)	≤ 0,1 % BCR-ABL auf der internationalen Skala (IS)	<p>Molekularer Test (PCR): Alle 3 Monate, bis eine MMR (BCR-ABL ≤ 0,1 %) erreicht und bestätigt wurde.</p> <p>Danach mindestens alle 3 - 6 Monate.</p>
Tiefe molekulare Remission MR ^{4,0}	Entweder nachweisbare Krankheit mit < 0,01 % BCR-ABL (IS) oder nicht nachweisbare Krankheit mit > 10.000 ABL-Genabschriften in der Probe	
MR ^{4,5}	Entweder nachweisbare Krankheit mit < 0,0032% BCR-ABL (IS) oder nicht nachweisbare Krankheit mit > 32.000 ABL-Genabschriften in der Probe	
Nicht nachweisbar	Der PCR-Test kann kein BCR-ABL-Gen im Blut nachweisen	
Mutationsanalyse	Kein Vorliegen von Mutationen	Die Mutationsanalyse mithilfe der Sequenzierung nach Sanger (eine besondere Methode zum Nachweis von Mutationen) wird nur bei Fortschreiten der Erkrankung, Therapieversagen und Warnzeichen empfohlen.

≤ bedeutet weniger als oder gleich; > bedeutet mehr als

* Dies kann auch mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) gemessen werden – einer weiteren Methode, Philadelphia-Chromosomen in Blutzellen festzustellen.

Stufen des Ansprechens und Warnzeichen in der Erstlinientherapie

Befinden Sie sich in der chronischen CML-Phase und nehmen täglich 400 mg Imatinib oder täglich 100 mg Dasatinib oder zweimal täglich 300 mg Nilotinib als erste Therapie nach Diagnosestellung ein? Definitionen der Behandlungsziele finden Sie in Tabelle 2.

Tabelle 2.

Zeit	Optimales Ansprechen	Warnzeichen	Therapieversagen
Bei Diagnose	(trifft hier nicht zu)	Hohes Risiko laut Sokal-/EUTOS-/Hasford-Score oder zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom*	(trifft hier nicht zu)
Nach 3 Monaten	BCR-ABL \leq 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom \leq 35 % im zytogenetischen Test	BCR-ABL $>$ 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom 36 - 95 % im zytogenetischen Test	Kein komplettes hämatologisches Ansprechen, und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom $>$ 95% im zytogenetischen Test
Nach 6 Monaten	BCR-ABL $<$ 1 % im PCR-Test und/oder keine Zellen mit Philadelphia-Chromosom im zytogenetischen Test	BCR-ABL 1 - 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom 1 - 35 % im zytogenetischen Test	BCR-ABL $>$ 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom $>$ 35 % im zytogenetischen Test
Nach 12 Monaten	BCR-ABL \leq 0,1 % im PCR-Test	BCR-ABL 0,1 - 1% im PCR-Test	BCR-ABL $>$ 1 % im PCR-Test und/oder mindestens 1 Zelle mit Philadelphia-Chromosom im zytogenetischen Test
Dann und jederzeit während der Behandlung	BCR-ABL \leq 0,1 % im PCR-Test	Zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen, die das Philadelphia-Chromosom nicht aufweisen (z. B. Auffälligkeiten in Chromosom 7 ohne Veränderungen in Chromosom 9 und 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust des kompletten hämatologischen Ansprechens, kompletten zytogenetischen Ansprechens oder der MMR** • Mutationen • Zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom

* Zellen mit Philadelphia-Chromosom werden auch Ph positive Zellen oder Ph+ Zellen genannt; Zellen ohne Philadelphia-Chromosom werden auch Ph negative Zellen oder Ph- Zellen genannt;

** Der Verlust der MMR muss in zwei aufeinanderfolgenden molekularen Tests bestätigt werden, wobei einer davon eine BCR-ABL-Menge \geq 1 % nachweist.

Stufen des Ansprechens und Warnzeichen in der Zweitlinientherapie

Nehmen Sie Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib oder Ponatinib als Therapie nach einer Behandlung mit einem anderen Tyrosinkinase-Hemmer? Definitionen zu Behandlungszielen finden Sie in Tabelle 3. Diese Definitionen beruhen hauptsächlich auf Daten, die für Nilotinib und Dasatinib berichtet wurden, und gelten bis weitere Daten vorliegen vorläufig auch für Bosutinib und Ponatinib. Diese Definitionen können nicht für die Behandlung nach dem Versagen von zwei anderen Tyrosinkinase-Hemmern angewendet werden!

Tabelle 3.

Zeit	Optimales Ansprechen	Warnzeichen	Therapieversagen
Zu Behandlungsbeginn (= unmittelbar vor Beginn der Zweitlinientherapie)	(trifft hier nicht zu)	Kein komplettes hämatologisches Ansprechen oder Verlust hiervon oder mangelndes komplettes zytogenetisches Ansprechen auf Erstlinientherapie mit Tyrosinkinase-Hemmern oder hohes Risiko gemäß Sokal-/EUTOS-/Hasford-Score	(trifft hier nicht zu)
Nach 3 Monaten	BCR-ABL \leq 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom \leq 65% im zytogenetischen Test	BCR-ABL $>$ 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom 65 - 95 % im zytogenetischen Test	Kein komplettes hämatologisches Ansprechen oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom $>$ 95 % im zytogenetischen Test oder neue Mutationen
Nach 6 Monaten	BCR-ABL \leq 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom $<$ 35% im zytogenetischen Test	Zellen mit Philadelphia-Chromosom 35 - 65 % im zytogenetischen Test	BCR-ABL $>$ 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom $>$ 65% im zytogenetischen Test und/oder neue Mutationen
Nach 12 Monaten	BCR-ABL $<$ 1 % im PCR-Test und/oder keine Zellen mit Philadelphia-Chromosom im zytogenetischen Test	BCR-ABL 1 - 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom 1 - 35 % im zytogenetischen Test	BCR-ABL $>$ 10 % im PCR-Test und/oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom $>$ 35% im zytogenetischen Test und/oder neue Mutationen
Dann und jederzeit während der Behandlung	BCR-ABL \leq 0,1 % im PCR-Test	Zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen, die das Philadelphia-Chromosom nicht aufweisen (z. B. Auffälligkeiten in Chromosom 7) oder BCR-ABL $>$ 0,1 % im PCR-Test	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust des kompletten hämatologischen Ansprechens • Verlust des kompletten/partiellen zytogenetischen Ansprechens • Neue Mutationen • Verlust der MMR* • zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom

* Der Verlust der MMR muss in zwei aufeinanderfolgenden molekularen Tests bestätigt werden, wobei einer davon eine BCR-ABL-Menge \geq 1 % nachweist.

Wahl der Behandlung in der chronischen Phase

Befinden Sie sich in der chronischen Phase Ihrer CML? Dann schauen Sie sich Tabelle 4 an, um mehr über die Behandlungsoptionen erster, zweiter und dritter Linie einschließlich Stammzelltransplantation zu erfahren. Die Wahl des Medikaments richtet sich nach den Krankheitsmerkmalen, Ihrem Allgemeinzustand, den verschiedenen typischen Nebenwirkungen des jeweiligen Arzneimittels und anderen Faktoren.

Tabelle 4.

Behandlungslinie	Welche Patienten?	Welche Therapie?
Erstlinie	Alle Patienten	Einmal täglich 400 mg Imatinib, zweimal täglich 300 mg Nilotinib oder einmal täglich 100 mg Dasatinib. Der HLA-Typ* von Patienten und Geschwistern sollte nur bei Warnzeichen bestimmt werden (hohes Risiko, zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom).
Zweitlinie (nach Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib)	Patienten mit Anzeichen für starke Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit	<i>Patienten mit Unverträglichkeit:</i> Umstellung auf einen der anderen für die Erstlinientherapie zugelassenen Tyrosinkinase-Hemmer in der Standarddosis. <i>Patienten mit Resistenz:</i> Eine höhere Dosis (zweimal täglich 400 mg Imatinib, zweimal täglich 400 mg Nilotinib, zweimal täglich 70 mg oder einmal täglich 140 mg Dasatinib) unter Berücksichtigung möglicher Mutationen, Nebenwirkungen von vorherigen Behandlungen und Folgeerkrankungen, die von Belang sein können. Die Umstellung auf ein anderes Arzneimittel wird einer Steigerung der Imatinib-Dosis vorgezogen.
Zweitlinie (nach Imatinib)	Patienten mit Therapieversagen	Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib (einmal täglich 500 mg) oder Ponatinib (einmal täglich 45 mg). Bestimmung des HLA-Typs von Patienten und Geschwistern
Zweitlinie (nach Nilotinib)	Patienten mit Therapieversagen	Dasatinib, Bosutinib oder Ponatinib. Bestimmung des HLA-Typs von Patienten und Geschwistern. Eine Stammzelltransplantation sollte in Betracht gezogen werden.
Zweitlinie (nach Dasatinib)	Patienten mit Therapieversagen	Nilotinib, Bosutinib oder Ponatinib. Bestimmung des HLA-Typs von Patienten und Geschwistern. Eine Stammzelltransplantation sollte in Betracht gezogen werden.
Drittlinie (nach zwei Tyrosinkinase-Hemmern)	Patienten, die auf zwei Tyrosinkinase-Hemmer nicht ansprechen und/oder eine Unverträglichkeit dagegen entwickeln Alle Patienten, die infrage kommen	Jeder der übrigen Tyrosinkinase-Hemmer. Falls möglich, könnte eine Stammzelltransplantation empfohlen werden.
Jede Linie	Patienten, die Träger der T315I-Mutation sind	Ponatinib. Bestimmung des HLA-Typs von Patienten und Geschwistern. Eine Stammzelltransplantation sollte in Betracht gezogen werden.

* Humane Leukozyten-Antigene (HLA) sind charakteristische Marker, die auf den meisten Körperzellen vorkommen. Mithilfe dieser Marker kann Ihr Immunsystem erkennen, welche Zellen in Ihren Körper gehören und welche nicht. Die HLA-Typisierung ermittelt, wie gut die Marker des Patienten zu den Markern des Stammzellspenders passen. Je besser sie zueinanderpassen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass die gespendeten Immunzellen die Zellen des Patienten angreifen werden.

Wahl der Behandlung in der akzelerierten Phase

Wenn Sie sich entweder in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise Ihrer Krankheit befinden, dann erfahren Sie in Tabelle 5 mehr über Ihre Behandlungsmöglichkeiten.

Tabelle 5.

Akzelerierte Phase und Blastenkrise	Welche Patienten?	Welche Therapie?
Akzelerierte Phase und Blastenkrise, neu diagnostiziert	Patienten, die noch nie einen BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmer genommen haben	<ul style="list-style-type: none"> • Zweimal täglich 400 mg Imatinib, zweimal täglich 70 mg oder einmal täglich 140 mg Dasatinib • Stammzelltransplantation für alle Patienten in der Blastenkrise und für Patienten in der akzelerierten Phase, die kein optimales Ansprechen erreichen • Eine Chemotherapie kann vor der Stammzelltransplantation erforderlich sein
Akzelerierte Phase und Blastenkrise als Fortschreiten der Erkrankung aus der chronischen Phase	Patienten, die zuvor einen BCR-ABL-Hemmer genommen haben und deren Erkrankung fortgeschritten ist	<ul style="list-style-type: none"> • Jeder der Tyrosinkinase-Hemmer, die vor dem Fortschreiten nicht eingenommen wurden (Ponatinib bei T315I-Mutation), mit oder ohne gleichzeitige Chemotherapie, gefolgt von einer Stammzelltransplantation bei allen infrage kommenden Patienten • Im Fall einer unkontrollierten, resistenten Blastenkrise wird eine allogene Stammzelltransplantation nicht empfohlen. Für diese Patienten könnte eine Chemotherapie und/oder Palliativversorgung besser geeignet sein.

Therapieabbruch

ELN-Experten empfehlen, dass Patienten mit CML, die optimal auf die Behandlung ansprechen, die ihnen empfohlene Standarddosis auf unbestimmte Zeit weiter nehmen. Es gibt klinische Studien zum Absetzen von Imatinib bei einigen Patienten, bei denen ein tiefes molekulares Ansprechen seit mindestens zwei Jahren verzeichnet wurde. Etwa 40 % von ihnen konnten die gleiche Stufe des Ansprechens beibehalten. Dies bezeichnet man inzwischen als behandlungsfreie Remission. Bei diesen Patienten wurde eine Verlaufskontrolle über ein bis vier Jahre lang durchgeführt. Derzeit liegen allerdings noch keine hinreichenden Daten vor, um Patienten den Abbruch ihrer Behandlung außerhalb gut geplanter, kontrollierter Studien empfehlen zu können. Solche Studien dauern an; darüber hinaus werden Alternativen zum Behandlungsabbruch, wie die Einnahme von Imatinib mit Unterbrechungen, untersucht.

Ein Behandlungsstopp kann bei einzelnen Patienten auch außerhalb von klinischen Studien in Betracht gezogen werden, wenn eine hochwertige und zertifizierte molekulare Überwachung in monatlichen Abständen sichergestellt werden kann. Dies kann besonders für Frauen mit Kinderwunsch wichtig sein, weil von einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern nachdrücklich abgeraten wird.

Nebenwirkungen

Unterschiedliche Medikamente haben unterschiedliche Nebenwirkungen. Dies gilt auch für die unterschiedlichen Tyrosinkinase-Hemmer. Ihr Arzt wird dies bei der Wahl eines Medikaments für Ihre Behandlung bedenken und dabei Ihre individuelle CML sowie sonstige Gesundheitsprobleme, die nicht mit Ihrer CML zusammenhängen, berücksichtigen.

Die Nebenwirkungen von Tyrosinkinase-Hemmern lassen sich in drei allgemeine Klassen einteilen:

1. Die erste beinhaltet erhebliche Nebenwirkungen, die normalerweise während der ersten Behandlungsphase auftreten. Diese Nebenwirkungen können behandelt werden, doch müssen Sie die Behandlung unter Umständen zeitweise absetzen oder Ihre Dosis verringern. Jeder zehnte Patient muss die Behandlung auf Dauer beenden.
2. Die zweite Klasse umfasst leichte Nebenwirkungen, die zu Beginn der Behandlung einsetzen und andauern sowie chronisch werden können. Diese können ebenfalls behandelt werden und sind erträglich, doch beeinträchtigen sie Ihre Lebensqualität. Sie halten Patienten davon ab, ihre Medikamente wie verschrieben einzunehmen. Das ist ein Hauptgrund für Therapieversagen. Viele dieser Nebenwirkungen sind bei allen Tyrosinkinase-Hemmern zu beobachten, wobei sie sich darin unterscheiden, wie häufig sie auftreten und wie schwer sie ausgeprägt sind. Daher können manche Patienten von einer Umstellung des Tyrosinkinase-Hemmers profitieren.
3. Zur dritten Klasse zählen Spätkomplikationen (beispielsweise solche, die nicht unmittelbar mit der Arzneimittelwirkung verbunden sind), die langfristig Ihr Herz und Ihre Blutgefäße, Ihre Atemwege, Ihre Organe wie Leber oder Bauchspeicheldrüse, Ihre Immunabwehr oder Ihren Stoffwechsel beeinträchtigen können.

Alle Tyrosinkinase-Hemmer können sich auf das Herz auswirken und sind bei Patienten mit Herzschwäche mit großer Vorsicht anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt daher, falls Sie in der Vergangenheit Herzprobleme hatten.

Nilotinib wurde insbesondere mit Erkrankungen der Arterien verknüpft. Dasatinib wurde besonders mit Komplikationen der Lunge und der Pleura in Verbindung gebracht (einer dünnen Haut aus Gewebe, die die Lunge überzieht und die Brusthöhle von innen auskleidet; auch Brust-, Lungen- oder Rippenfell genannt). Zum Zeitpunkt der Herausgabe der ELN-Empfehlungen 2013 lagen kaum Daten zu den Nebenwirkungen von Bosutinib und Ponatinib vor; seither wurden einige aussagekräftige Daten zu den Nebenwirkungen und zur Handhabung dieser Medikamente veröffentlicht.

Späte oder langfristige Nebenwirkungen und Komplikationen von Tyrosinkinase-Hemmern der zweiten Generation sind noch nicht vollständig geklärt. Alle Patienten müssen fortlaufend überwacht werden.

Seien Sie ein aktiver Patient

Einige Überlegungen und Tipps

Diese Empfehlungen sollen in keiner Weise eine ärztliche Beratung ersetzen, sondern Ihnen ein besseres Verständnis hinsichtlich CML-Behandlungen, -Tests und -Studienergebnisse ermöglichen. Als aktiver Patient können Sie Ihre Therapieergebnisse weiter verbessern. Beachten Sie dazu folgende Tipps:

1. **Suchen Sie sich einen Arzt, der bestens über Ihre Krankheit informiert ist** und bereits zahlreiche CML-Patienten behandelt hat. Dies ist besonders wichtig, wenn sich Ihre Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium befindet, Ihre Testergebnisse nicht deutlich interpretiert werden können oder bei Ihnen während der Behandlung schwerwiegende oder ungewöhnliche Nebenwirkungen auftraten. Erfahrung zählt.
2. **Vergessen Sie nie, mit Ihrem Arzt jederzeit über Ihre Krankheit zu reden**, insbesondere jedoch vor dem Absetzen oder einem Wechsel der Behandlung. Fragen Sie so lange weiter, bis Sie Antworten erhalten, die Sie verstehen.
3. **Seien Sie sich über Ihre Behandlungsziele im Klaren.** Am besten halten Sie Ihre Arzneimittelbehandlung und Ihre Testergebnisse schriftlich fest.

4. **Achten Sie darauf, dass Ihr Arzt die Wirkung Ihrer Behandlung genau überwacht.** Verpassen Sie nicht Ihre regelmäßigen Arzttermine, da eine unkontrollierte CML eine lebensbedrohende Krankheit ist.
5. **Leiden Sie unter Nebenwirkungen?** Notieren Sie diese und besprechen Sie sie bei Ihrem nächsten Besuch mit Ihrem Arzt. Er kann Ihnen möglicherweise helfen, besser damit umzugehen. Das geht aber nur, wenn Sie darüber reden.
6. **Fragen Sie Ihren Arzt, ob klinische Studien für Sie infrage kommen.** In bestimmten Fällen kommt dies eventuell nicht nur Ihnen zugute, sondern auch zukünftigen CML-Patienten.
7. **Eine gute Behandlung braucht Zeit.** Die Entscheidung, zu einer anderen Therapie zu wechseln, sollte auf soliden Daten beruhen. Falls Ihre Testergebnisse nicht klar interpretiert werden können, sollte bei Ihnen vielleicht ein erneuter Test durchgeführt werden.
8. **Nur die Medikamente können wirken, die auch wirklich eingenommen wurden.** Stellen Sie sicher, dass Sie Ihre Behandlung gemäß der Verschreibung Ihres Arztes durchführen. Es ist belegt, dass eine Nichteinhaltung der Ihnen verschriebenen CML-Behandlung den Erfolg beeinträchtigen kann. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie daran denken, Ihre Behandlung einzustellen oder die Einnahme zu unterbrechen.
9. **Suchen Sie sich Unterstützung und teilen Sie Ihre Erfahrung.** Nehmen Sie Verbindung zu anderen Personen auf, die auch mit der Erkrankung leben, aber auch zu Selbsthilfegruppen für CML-Patienten — in mehr als 70 Ländern gibt es derartige Angebote. Auf der Homepage des globalen Netzwerks der CML-Patientenvertreter können Sie eine Liste der CML-Selbsthilfegruppen auf der ganzen Welt einsehen: <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Besprechen Sie mit Ihrer Familie und Ihren Freunden, wie Sie Ihnen helfen können.** Sie können sich auch beim Arztbesuch von einem Familienmitglied oder einem Freund begleiten lassen, der gemeinsam mit Ihnen zuhört und sich Notizen macht. Nicht vergessen — Sie sind nicht alleine.

Sie versuchen, eine CML-Selbsthilfegruppe zu finden?

Patientengruppen können Ihnen dabei behilflich sein, Kontakt zu anderen an CML erkrankten Menschen aufzunehmen, mehr über Ihre Krankheit zu lernen, hilfreiche Informationen zu finden oder einen erfahrenen Arzt zu finden, um eine zweite Meinung einzuholen. Um eine Gruppe in Ihrem Land zu finden, besuchen Sie das globale Netzwerk der CML-Patientengruppen unter: <http://www.cmladvocates.net/members>

Danksagungen

Diese vom CML Advocates Network erstellte Zusammenfassung beruht auf dem Artikel „*European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*“ (Empfehlungen des European LeukemiaNet zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie). Er wurde 2013 in der medizinischen Fachzeitschrift *Blood* veröffentlicht (Baccarani, M et al: *Blood*, 2013; Vol. 122: 872-84). Ihr Arzt, eine Universitätsbücherei oder eine Patientengruppe können Ihnen eventuell ein Exemplar des Originalartikels besorgen.

Die Arbeitsgruppe dankt Marion Alzer für die Erstellung und redaktionelle Bearbeitung dieser Zusammenfassung.

Für den gesamten und endgültigen redaktionellen Inhalt trägt das CML Advocates Network die uneingeschränkte Verantwortung (<http://www.cmladvocates.net/>), bereitgestellt von der Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Schweiz. Projektmanagement, Übersetzung und Druck wurden über die Vergabe nicht zweckgebundener Fördermittel von Bristol-Myers Squibb an das CML Advocates Network finanziert.