



## **Familientreffendes Elternvereins für Kinder mit CML**

**by Cornelia Borowzack**

Vom 31.05.-02.06.2019 trafen sich die Mitglieder des Elternvereins für Kinder mit CML e.V. in Dortmund. 20 Familien waren der Einladung des ersten Vorsitzenden Ullrich Duckstein und seiner Frau gefolgt. Für viele war es ein Wiedersehen, aber für 3 Familien war es der erste persönliche Kontakt mit anderen Betroffenen nach der CML-Diagnose bei ihrem Kind.

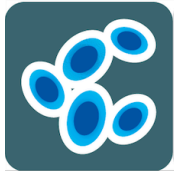
### **Kids only**

Nach einem gemeinsamen Abendessen trafen sich die jungen CML Patienten und ihre Geschwister mit den Referenten. In einer Runde ohne ihre Eltern hatten sie die Gelegenheit, Fragen zu stellen und über ihre Probleme zu sprechen. Aber auch Prof. Meinolf Suttrop, emeritierter CML Experte für Kinder und Jugendliche aus Dresden, Prof. Markus Metzler und Verena Hildebrand, Studienleiter und Studienärztin vom Universitätsklinikum Erlangen, nutzten die Gelegenheit, aus den Erfahrungen der Kinder und Jugendlichen zu lernen. Nebenwirkungen, Wechselwirkungen der TKI's mit Genussmitteln, Therapiestopp und Therapietreue sind Themen, die junge CML Patienten beschäftigen.

### **Spaß und Wissensaustausch am Samstag**

Am frühen Samstagmorgen machten sich die Jungen auf den Weg in den Movie Park nach Bottrop, wo sie bei herrlichstem Wetter wilde Achterbahnfahrten und gruselige Attraktionen erwarteten. Die ganz Kleinen verbrachten den sonnigen Tag mit Claudia Duckstein im Westfalenpark.

Für die Eltern stand Fortbildung auf dem Programm. Prof. Suttrop erklärte den Eltern die Grundlagen der CML und erläuterte die Unterschiede zwischen einer kindlichen CML und der eines Erwachsenen. CML bei Kindern unter 18 ist eine sehr seltene Erkrankung und macht weniger als 10% aller CML Erkrankungen und weniger als 3% aller pädiatrischen Leukämien aus. Bei unter 1jährigen ist sie extrem selten, bei den bis zu 14 jährigen beträgt die Zahl der Neuerkrankungen 0,07 von 100.000 pro Jahr, bei jungen Erwachsenen sind es 0,12. Das Durchschnittsalter bei Diagnose ist 11 Jahre und es erkranken mehr Jungen als Mädchen. Während 90-95% der Erwachsenen in chronischer Phase diagnostiziert werden, sind es bei den Kindern und Jugendlichen 85%, 15% sind bereits in der Akzeleration oder Blastenkrise. Die jungen Patienten zeigen höhere Leukozyten- und Thrombozytenzahlen als Erwachsene, auch die Milz ist stärker vergrößert.



## Der Anfang vom Ende – wann und wie TKI-Therapie stoppen

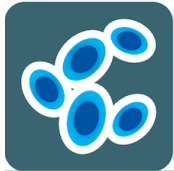
Ist CML unter der TKI-Therapie nicht mehr nachweisbar, spricht man von einer funktionellen Heilung. Patienten, die die Therapie stoppen, befinden sich in therapiefreier Remission (TFR). Wegen der starken Nebenwirkungen der Medikamente und den fehlenden Langzeiterfahrungen bei jahrzehntelanger Einnahme sei es auch bei jungen Patienten das Ziel, die Therapie nach einer definierten Zeit zu stoppen. Die Erfahrungen dazu stammen aus den Stopp-Studien der Erwachsenen. Sie belegen die Machbarkeit eines sicheren Absetzens nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission. Die minimale zu empfehlende Therapiedauer sei für die verschiedenen TKI's unterschiedlich, sodass außerhalb klinischer Studien konservativ formulierte Kriterien zum Absetzen empfohlen werden. Die Verfügbarkeit einer akkuraten, sensitiven und international standardisierten quantitativen PCR, die schnelle Verfügbarkeit und unmittelbare Bewertung der PCR Ergebnisse, die Durchführung der PCR aller 4-6 Wochen und strukturierte Pläne zur Intervention und Wiederbeginn der Therapie bei Anstieg der BCR-ABL-Werte sind die institutionellen Voraussetzungen für einen Therapiestopp. Prof. Metzler nannte als unterstützende Kriterien sich für einen Absetzversuch zu entscheiden:

1. Die institutionellen Voraussetzungen sind erfüllt
2. Der Patient wurde bei der Diagnose keiner Hochrisikogruppe zugeordnet
3. Typische b2a2- oder b3a2 BCR-ABL-Transkripte oder atypische Transkripte, die über 4,5 log-Stufen quantifiziert werden können
4. Chronische Phase der CML
5. Optimales Ansprechen auf die Erstlinientherapie
6. Dauer der TKI-Therapie insgesamt länger als 5 Jahre
7. MR4,5 erreicht
8. Dauer der tiefen molekularen Remission (MR4 oder 4,5) kontinuierlich anhaltend über mehr als 2 Jahre in zertifiziertem Labor standardisiert bestimmt

Er nannte außerdem praktische Aspekte, die in der Praxis berücksichtigt werden sollten, z. Bsp. Könne die Erhaltungstherapie mit Interferon nach TKI-Absetzen eine Möglichkeit zur Verbesserung der Stabilität der Remission nach dem Absetzen sein. Die Tatsache, dass es bei ca. 30 % der Patienten zu einem Absetzsyndrom, einem akuten Entzündungssyndrom, bei dem Muskel- und Gelenkschmerzen im Vordergrund stehen, kommen kann, müsse kommuniziert werden. In den meisten Fällen ist der Schweregrad des Syndroms innerhalb weniger Wochen rückläufig. Antiphlogistika und/oder Kortikoide könnten unterstützend gegeben werden.

Stopp-Versuche bringen Vorteile, aber auch Nachteile mit sich. Der wichtigste Aspekt sei die Aussicht auf eine anhaltende medikamentenfreie Remission, ein weiterer ist das Vermeiden unerwünschter Nebenwirkungen. Klare Nachteile sind die Unsicherheit über den zu erwartenden Erfolg. Bei einem Verlust der hämatologischen Remission beginne die Therapie praktisch wieder von vorne. Sowohl ein Absetzsyndrom als auch die engmaschigen Kontrollen können für den Patienten sehr belastend sein. Jeder Therapiestopp sei eine individuelle Entscheidung, bei der das „Für und Wider“ genau abgewägt werden muss.

Auch wenn ein Therapiestopp inzwischen ein sowohl von Ärzten als auch von Patienten angestrebtes Ziel sei betonte Prof. Metzler, dass von 100 Patienten nur die Hälfte eine so tiefe molekulare Remission erreiche, dass ein Stoppversuch in Erwägung gezogen werden kann. Nur 10 von 100 Patienten setzen tatsächlich ab. Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Zahl noch niedriger. In der Paed-II Studie konnten von 140 Patienten 7 stoppen, 5 von ihnen mussten die Therapie wieder beginnen. Die Nachbeobachtungszeit der zwei Patienten, die erfolgreich stoppen könnten, beträgt 6 bzw. 4 1/2 Jahre. Somit konnten bisher bei den jungen Patienten nur 28% erfolgreich stoppen,



während bei den Erwachsenen 45% therapiefrei bleiben (EURO-SKI-Studie). Rückfälle treten in der Regel innerhalb der ersten 6 Monate auf, aber sie wurden jedoch auch schon nach mehr als zwei Jahren beobachtet. Ob der verordnete TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) für den Erfolg des Absetzens eine Rolle spielt, könnte noch nicht gezeigt werden. Direkte Vergleiche zum Absetzen nach unterschiedlichen Vortherapien laufen noch. Bisher gäbe es keinen Hinweis darauf, dass es wichtig wäre, mit welchem TKI die tiefe molekulare Remission erreicht wird. Alle Patienten haben nach einer Wiederaufnahme der Therapie wieder auf die Behandlung angesprochen. Das Absetzen, auch ein mehrfaches, ist sicher, jedoch müssen die vorher genannten Kriterien sowie eine engmaschige Verlaufskontrolle eingehalten werden. Es gäbe noch keine absolute Gewissheit hinsichtlich der Sicherheit des Absetzens über Jahrzehnte, die gäbe es aber auch hinsichtlich der potentiellen Langzeitschäden einer Dauertherapie nicht.

Wenn ein Therapiestopp in Erwägung gezogen wird sei es wichtig, schon vor dem Stopp festzulegen, mit welcher Strategie vorgegangen werden soll, wenn die Therapie wieder aufgenommen werden muss.

## **Fatigue – nicht nur nach dem Mittagessen**

Der Begriff Fatigue stammt aus dem französischen und bedeutet Müdigkeit. Bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen spricht man von Fatigue, wenn die Willenskraft des Patienten mehr und mehr abnimmt und er sich zunehmend matter fühlt. Diese Veränderungen können individuell unterschiedlich sein, je nach Charakter des Kindes, der Art der Erkrankung und Behandlung, der unmittelbaren Umgebung, dem sozialen Umfeld sowie dem Kulturkreis der Familie. Fatigue kann plötzlich (akut) oder in Phasen auftreten und einen längeren (chronischen) Verlauf nehmen. Manchmal würden Patienten im Verlauf einer Fatigue auch Wesensveränderungen zeigen. Die chronische Erschöpfung ist ein Symptom und darf nicht mit dem Krankheitsbild Chronic Fatigue Syndrom (CFS) oder Myalgische Enzephalomyelitis gleichgesetzt werden. Es gäbe Faktoren, die das Entstehen von Fatigue bei kranken Kindern und Jugendlichen begünstigen:

1. Umgebungsfaktoren wie fehlende Tagesroutine, Unruhe im Familienleben, Wartezeiten bei Untersuchungen, anstrengende Gespräche und belastende Entscheidungen
2. Persönliche Situation (zum Beispiel bei stationären Aufenthalten, ungewohnte Umgebung, Angst, Depressionen, Langeweile)
3. Familiärer Hintergrund und Kulturkreis (hinsichtlich des Umgangs mit der Krankheit, Schmerzen, Schwäche etc.)
4. Behandlungsbedingte Stressfaktoren (intensive, zehrende Therapien und deren unerwünschte Nebenwirkungen, Ernährungsstörungen/ Gewichtsverlust, Blutarmut, Stoffwechselveränderungen)

Fatigue könne bei allen TKI's auftreten. Es gäbe fast keine Krankheit und praktisch kein Medikament, bei dem nicht auch Fatigue beobachtet wird. Die Fatigue verbessert sich meist, kann aber auch bestehen bleiben. Auf jeden Fall müssen medizinische Ursachen wie z.Bsp. Anämie oder eine Störung der Schilddrüsenfunktion ausgeschlossen und entsprechend behandelt werden. Über die Art und Intensität der Behandlung von Fatigue sollten individuell entschieden werden. Eine persönliche Beratung, Stressbewältigung, Meditation und Yoga können hilfreich sein. Eine medikamentöse Behandlung erfolge nur bei entsprechenden Ursachen (Angst, Depression, Ernährungsstörungen, Blutungskomplikationen). Psychostimulanzien würden zwar anregend wirken, hätten aber auch starke Nebenwirkungen wie Nervosität, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Kurzfristige Gaben von Steroiden würden entzündungshemmend und dadurch die Müdigkeit eindämmend wirken, es konnte jedoch bisher kein wirklicher Nutzen nachgewiesen werden.



Nahrungsergänzungsmittel sieht Prof. Metzler eher kritisch. Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen gehören ein regelmäßiger Tagesablauf (mit festen Ruhe-/Schlaf- und Mahlzeiten, regelmäßige Phasen mit an die Kräfte und Fähigkeiten des Kindes angepassten Aktivitäten sowie der regelmäßige Kontakt zu Geschwistern, Angehörigen, Freunden und anderen Bezugspersonen), psychosoziale Unterstützung und körperliche Aktivität.

Die Lebensqualität könne neben Fatigue auch durch andere unerwünschte Nebenwirkungen beeinträchtigt werden, die sich je nach TKI voneinander unterscheiden. Patienten sollten über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Medikamente aufgeklärt werden. Die Auswahl des individuell bevorzugten TKI's würde über anhand der Effektivität und des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren erfolgen. Insbesondere bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen unter Umständen Vorteile gegenüber Dasatinib und Nilotinib, bei Patienten mit chronischen Erkrankungen des respiratorischen Systems gegenüber Dasatinib und bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gegenüber Bosutinib.

Imatinib:

- ist mit milden bis moderaten Dauernebenwirkungen verbunden, die die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen können. Hierzu gehören Muskelkrämpfe, Durchfälle, Gewichtszunahme, Fatigue, periphere und periorbitale Ödeme, Knochen- und Gelenkschmerzen Übelkeit und andere.

Dasatinib:

- ist mit dem Risiko für Pleuraergüsse verknüpft und sollte daher bei Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, nicht eingestellter arterieller Hypertonie vermieden werden.
- Es hat die seltene Komplikation einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH), weshalb Patienten mit vorbestehender PAH eine alternative TKI-Therapie erhalten.
- Dasatinib hemmt die Plättchenfunktion, Patienten unter oraler Antikoagulation haben deshalb ein erhöhtes Blutungsrisiko

Nilotinib:

- indiziert bei Risikopatienten eine Hyperglykämie, deshalb ist Vorsicht geboten bei nicht gut eingestelltem Diabetes mellitus.
- Es sollte wegen der rascheren Resorption bei fettreicher Nahrung auf nüchternen Magen eingenommen werden.
- Es wurde mit gefäßverengenden und -verschließenden Nebenwirkungen wie Koronarinfarkt Herzerkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen und der arteriellen Verschlusskrankheit assoziiert und sollte bei solchen Begleiterkrankungen nur mit Vorsicht und nach signifikanter Reduktion der Risikofaktoren (Rauchen, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus) eingesetzt werden

Bosutinib:

- Ist mit einer erhöhten Lebertoxizität und einer hohen Rate von Diarrhöen insbesondere in der Phase der Therapieeinleitung assoziiert.
- Bei Patienten mit Vorerkrankungen im Bereich der Organsysteme ist Vorsicht geboten
- Patienten sollten über das Auftreten und die Kinetik dieser Nebenwirkungen gut informiert und die etablierten Dosisanpassungsschemata sollten beachtet werden



## **Wachstumsverzögerungen unter TKI – ein beinhartes Thema**

Alle 7 Jahre wird das gesamte menschliche Skelett durch knochenauf- und -abkauernde Vorgänge komplett erneuert. Diese Vorgänge sind im Gleichgewicht. Unter der Therapie mit TKI's wurden bei Kindern Wachstumsverzögerungen beobachtet, die durch den Einfluß des Medikaments auf den Knochenstoffwechsel verursacht werden. Warum diese Wachstumsverzögerungen bei manchen Kindern viel stärker ausgeprägt sind, konnte noch nicht geklärt werden. Ein Viertel der Kinder hat besonders starke Wachstumsstörungen. Besonders in Familien mit eineiigen Zwillingen seien die Größenunterschiede sehr auffällig und würden häufig zu einer psychischen Belastung für die Kinder. Das Knochenalter ist häufig geringer als das biologische Alter, was auf ein Aufholwachstum in der Pubertät hoffen lässt.

Im Mausmodell wurde nachgewiesen, dass auch die Knochendichte durch TKI-Einnahme beeinträchtigt wird. Prof. Suttrop empfiehlt deshalb den Kindern viel Sport zu treiben, um die Knochenmasse zu erhöhen und dadurch Reserven für später zu haben.

Bosutinib zeige im Mausmodell einen geringeren Einfluss auf das Knochenwachstum und scheint den Knochenstoffwechsel weniger zu beeinflussen.

## **Generika – billiger und auch gleich gut?**

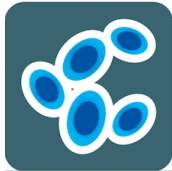
„Als Generika werden Nachfolgemedikamente bezeichnet, die im Wesentlichen gleich sind wie die entsprechenden Originalpräparate. Sie enthalten dieselben Wirkstoffe in derselben Menge und Darreichungsform, können sich jedoch bezüglich der Hilfsstoffe und des Aussehens unterscheiden. Generika werden viel kostengünstiger angeboten, weil der enorme Aufwand für die Medikamentenentwicklung wegfällt.“ (Quelle: Pharmawiki) Prof. Suttrop gibt jedoch zu bedenken, dass europäische Vorschriften eine 10%ige Schwankung im Wirkstoffgehalt tolerieren, was besonders bei Kindern zu Problemen führen kann, bei denen die Dosierung nach der Körperoberfläche berechnet wird. Für 400 mg Imatinib bedeutet eine 10% Schwankung einen tolerierten Bereich von 360 mg (90% Wirkstoff) Bis 440 mg (110%). Denkbar wäre, dass weniger Wirkstoff zu einem schlechteren Ansprechen führt. Ist die Wirkstoffmenge erhöht, könne es zu stärkeren Nebenwirkungen führen.

Weitere Unterschiede zwischen Originalpräparat und Generikum können in der Wirksubstanz (Kristall-Isoformen, amorphes Granulat, Mikroverkapselung), durch Verunreinigungen, unterschiedliche Hilfsstoffe, den Pressdruck bei der Herstellung, dem Tablettenmantel, dem Kapselmaterial und der Teilbarkeit zu finden sein.

Bei in Deutschland hergestellten Generika würde sich jedoch kein Unterschied zum Originalpräparat zeigen. Trotzdem empfiehlt Prof. Suttrop, ein Generikum nicht öfter als einmal pro Jahr zu wechseln.

## **Knochenmarkfibrose bei CML – wie oft und wie untersuchen?**

Bei einer Knochenmarkfibrose handelt es sich um eine krankhafte Bindegewebevermehrung (Fibrose) des Knochenmarks. Sie wird mit Hilfe einer Knochenstanze diagnostiziert, eine Knochenmarkpunktion ist nicht ausreichend. Diese Untersuchung sollte bei der Diagnosestellung erfolgen. Wurde eine Fibrose festgestellt, sollte die Untersuchung nach 6 Monaten wiederholt werden, ev. ein drittes Mal nach 12 Monaten. Unter der Therapie mit TKI's sollte sie zurückgedrängt werden und nicht mehr nachweisbar sein.



## **Schwerbehinderung**

Immer wieder wird festgestellt, dass über den Grad der Schwerbehinderung bei CML sehr willkürlich entschieden wird. Prof. Suttrop und der Elternverein sind mit diesem Vorgehen der Behörden nicht einverstanden. Sie wollen ein Positionierungsschreiben entwickeln, das von den pädiatrischen CML Experten verfasst werden soll, denn die Einstufung der jungen CML Patienten erfolgt derzeit unter völlig falschen Kriterien. Dieses Schreiben soll bei der nächsten Überprüfung der Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) vorgelegt werden. Diese Verordnung beinhaltet als Anlage die "Versorgungsmedizinischen Grundsätze", anhand derer der Grad der Behinderung (GdB) und der Grad der Schädigungsfolgen (GdS) festgestellt wird. Man erhofft sich durch das Schreiben eine gerechtere und einheitliche Einstufung der Kinder und Jugendlichen.

## **Struktur und Möglichkeiten der CML Studien bei Kindern**

Verena Hildebrand gab einen umfangreichen Einblick in die Arbeit mit der PAED II Registerstudie, in die ca. 230 Patienten eingeschlossen sind. Um die optimale Diagnostik und Behandlung gewährleisten zu können, ist es sehr wichtig, die klinischen Daten aller in Deutschland auftretenden Fälle in Form eines Registers zu erfassen, auszuwerten und den Behandlern zur Verfügung zu stellen. Die Studienzentrale kann beispielsweise Empfehlungen zur Therapie, der Dosierung von Medikamenten, zu einem notwendigen Medikamentenwechsel oder für den geeigneten Zeitpunkt für eine Therapiepause geben. Die Teilnahme am Register ist freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden. Die Daten sollten auch über den 18. Geburtstag hinaus an die Studienzentrale weiter gegeben werden.

## **Schlussgedanken**

Das diesjährige Elterntreffen war erneut eine gelungene Veranstaltung, nach der alle Beteiligten gestärkt in das normale Familienleben zurück kehren können. Die Kinder und Jugendliche erlebten unbeschwerte Stunden, in denen sie ihre Sorgen für eine kurze Zeit vergessen könnten. Gleichzeitig bekamen sie die Gelegenheit zum Austausch mit anderen Betroffenen und den Experten. Den Eltern wurden in den Vorträgen die neuesten Erkenntnisse im Umgang mit CML und ihrer Therapie vermittelt. An den beiden Abenden und in den Pausen wurden untereinander Erfahrungen ausgetauscht. Die Gespräche machen Mut und geben Hoffnung.

Das diesjährige Familientreffen wurde durch die finanzielle Unterstützung des Vereins „Löwenkinder“ und der Firma „Novartis“ ermöglicht, wofür wir uns herzlich bedanken.