

Jahrgang 35

Nummer 2/2013

Chronische Leukämien (UP. Masche) 5

Die chronische myeloische Leukämie wird heute mit Tyrosinkinasehemmern (Imatinib u.a.) behandelt, womit man bei der Mehrzahl der Betroffenen langjährige Remissionen erzielt. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie bedarf es erst im fortgeschritteneren Stadium einer Behandlung; sie besteht aus einer zytostatischen Mono- oder Kombinationstherapie und umfasst unter Umständen auch die Gabe von monoklonalen Antikörpern.

Übersicht

Chronische Leukämien

UP. Masche

Die chronische myeloische und die chronische lymphatische Leukämie kommen mehrheitlich bei älteren Leuten vor. Sie zeichnen sich, auch dank der modernen Behandlungsmöglichkeiten, in vielen Fällen durch einen relativ gutartigen Verlauf aus. Davon abgesehen handelt es sich aber um zwei ganz verschiedenartige Erkrankungen, die gesondert betrachtet werden müssen.

Chronische myeloische Leukämie

Die chronische myeloische Leukämie (CML) tritt mit einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 2 pro 100'000 auf. Ihr Altersgipfel bewegt sich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Die Ursache der CML liegt in einer reziproken Translokation zwischen zwei Chromosomen – das ABL-Gen von Chromosom 9 verbindet sich mit dem BCR-Gen von Chromosom 22 –, woraus das sogenannte *Philadelphia-Chromosom* mit dem fusionierten BCR-ABL-Gen entsteht, einem Onkogen, das Proteine mit deregulierter Tyrosinkinase-Aktivität kodiert.

Die CML kann anfänglich symptomlos verlaufen oder sich unspezifisch in Müdigkeit, Malaise oder Gewichtsverlust äussern. Wegweisend für die *Diagnose* ist die Leukozytose; oft findet sich auch eine Thrombozytose. Bei der Leukozytendifferenzierung fallen Linksverschiebung (mit allen Vorstufen der myeloischen Reihe), Eosinophilie und Basophilie auf. In rund der Hälfte der Fälle besteht eine Splenomegalie. Gesichert wird die Diagnose durch den Nachweis des Philadelphia-Chromosoms oder des BCR-ABL-Fusionsgens.¹

Unbehandelt durchläuft die CML *drei Stadien*: die chronische und die akzelerierte Phase sowie den Blastenschub.

Das *Ansprechen auf eine Behandlung* lässt sich auf verschiedenen Stufen abbilden, und zwar *hämatologisch* (Abnahme der Leukozyten- und Blastenzahl, Rückgang der

Splenomegalie), *zytogenetisch* (Abnahme der Philadelphia-Chromosom-Metaphasen) sowie *molekular* (Abnahme der BCR-ABL-Kopien). Als Ziel einer Behandlung gilt ein komplettes zytogenetisches Ansprechen, das heisst das Verschwinden von Philadelphia-Chromosom-positiven Metaphasen – was auch ein prognostischer Faktor ist, indem es eine verbesserte Überlebenschance verspricht. Auf molekularer Ebene sind einerseits das komplette Ansprechen (kein Nachweis von BCR-ABL-Kopien), andererseits das umfassende Ansprechen («major molecular response» = Abnahme der BCR-ABL-Kopien um einen Faktor 1000) als Endpunkte definiert.

Bei der *Therapie* der CML diente *Hydroxyharnstoff* (Litalir®) lange als Hauptmedikament. Die Substanz führt jedoch einzig zu einer hämatologischen Remission und wird nur noch eingesetzt, wenn eine rasche Senkung einer erhöhten Blutzellzahl nötig ist (Zytoreduktion). Nachfolgend kam die Behandlung auf der Basis von *Interferon alfa* (Intron A®, Roferon A®) auf, womit in bis zu einem Drittel der Fälle auch eine zytogenetische Remission erreicht werden kann. Unterdessen haben sich *Tyrosinkinasehemmer* als Standardmedikamente etabliert, da sie einer Mehrheit der Behandelten zu einer langfristigen und auch molekularen Remission verhelfen. Prototyp ist *Imatinib* (Glivec®), das vor rund zehn Jahren eingeführt wurde. Die Tyrosinkinasehemmer verbinden sich mit BCR-ABL-Proteinen und bremsen die Tyrosinkinase-Aktivität, was der Tumorzellproliferation entgegenwirkt. *Dasatinib* (Sprycel®) und *Nilotinib* (Tasigna®), zwei neuere Tyrosinkinasehemmer, blockieren ausserdem gewisse mutierte BCR-ABL-Formen, die gegenüber Imatinib resistent sind.

Personen mit neu diagnostizierter CML kann man anhand von Alter, Zellzahlen und Milzgrösse in Risikogruppen aufteilen (Sokal-, Hasford- oder EUTOS-Skala), die das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung abschätzen lassen. (Sobald eine komplette zytogenetische Remission eingetreten ist, verlieren diese Risikoeinteilungen aber ihre prognostische Bedeutung.)

Erstbehandlung mit Tyrosinkinasehemmern

Die eminente Rolle der Tyrosinkinasehemmer wurde durch die vor zehn Jahren veröffentlichte IRIS-Studie begründet.