

Therapie der chronisch myeloischen Leukämie

Prof. Dr. med. Christian Peschel

Med. Klinik und Poliklinik III Klinikum rechts der Isar, TUM

Die CML gilt heute als Paradebeispiel einer erfolgreichen molekular gerichteten Therapie. Zielstruktur ist die konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase des Fusionsproteins bcr-abl, das für Hyperproliferation, verringerte Apoptoserate, abnormes Homingverhalten in der Stammzellnische des Knochenmarks und die genetische Instabilität des malignen Zellklons verantwortlich ist. Die CML Zelle gewinnt einerseits durch diesen Mechanismus einen Wachstumsvorteil über die normale Hämatopoese, andererseits entsteht eine Abhängigkeit von diesem onkogenen Signalübertragungsweg („oncogene addiction“), die als „Achillesferse“ der malignen Zellen als Zielstruktur einer molekular gerichteten Therapie genutzt werden kann. Der Kinaseinhibitor Imatinib interagiert reversibel mit der ATP-Bindungsstelle der abl-Kinase sowie anderer ähnlich konfigurierter Kinasen und blockiert dadurch dessen abnorme Aktivierung.

Die Daten der IRIS-Studie, die zur Zulassung von Imatinib in der Primärbehandlung der CML führten, haben mit einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Jahren eine beachtliche Reife erlangt und erlauben die valide Beurteilung einer Langzeitperspektive von CML Patienten unter Imatinib. 82 % der CML Patienten erreichten eine komplette zytogenetische Remission. Das Gesamtüberleben nach 6 Jahren beträgt 88 % bei weniger als 5 % CML-bezogenen Todesfällen. Im Gegensatz zu früheren Interferon-basierten Therapien nimmt die Häufigkeit des Übergangs in einen Blastenschub mit der Dauer der Therapie ab. Bei Patienten in kompletter zytogenetischer Remission wurde kein Fall einer Transformation in einen Blastenschub beobachtet. Dennoch muss auch bei weitgehender molekularer Remission unter Imatinib von einer minimalen Resterkrankung insbesondere auf der Ebene der CML-Stammzelle ausgegangen werden, sodass eine Dauertherapie erforderlich ist. Zur Remissionskontrolle muss neben regelmäßigen Blutbildkontrollen eine Zytogenetik aus dem Knochenmark bis zum Erreichen einer CCyR in 6-monatigen Abständen, dann jährlich erfolgen. Bei Erreichen einer durch quantitative PCR bestätigten weitgehenden molekularen Remission (MMoLR) kann auf weitere Knochenmarksuntersuchungen verzichtet werden. Die Bestimmung der molekularen Resterkrankung erfolgt aus dem peripheren Blut in dreimonatigen Abständen.

Aufgrund der hohen Effektivität und in der Regel guten Tolerabilität ist dieses Vorgehen auch bei älteren Patienten indiziert, wird aber derzeit nicht in zufrieden stellender Konsequenz durchgeführt.

Bei ungenügendem Ansprechen oder Rezidiv unter Imatinib ist eine molekularbiologische Untersuchung zur Erfassung von Resistenz-erzeugenden Mutationen im bcr-abl Gen erforderlich, insbesondere, wenn eine Dosissteigerung von Imatinib nicht erfolgreich ist und eine mangelhafte Compliance ausgeschlossen ist. Für diese Patienten stehen mit Dasatinib und Nilotinib Kinaseinhibitoren der zweiten Generation zur Verfügung, die bei vielen Mutationen, die zur Resistenz gegen Imatinib wirksam sind. Das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen unterscheidet sich teilweise von Imatinib. Eine besondere Rolle spielen diese Medikamente auch in der Therapie des CML-Blastenschubs und der Philadelphia-positiven akuten lymphatischen Leukämie. Die Mutation T315I bedeutet eine komplette Resistenz gegenüber der gesamten Klasse der genannten Kinaseinhibitoren. In ersten klinischen Studien, die auch an unserer Klinik angeboten werden, erwiesen Aurora-Kinase Inhibitoren eine beachtliche Wirksamkeit in dieser klinisch schwierigen Situation. Der Stellenwert der allogenen Transplantation rückte in den letzten Jahren aufgrund der exzellenten Wirksamkeit der konservativen medikamentösen Therapie deutlich in den Hintergrund. Eine klare Bedeutung besitzt die allogene Transplantation, bei entsprechenden Patienten in reduziert intensiver Konsolidierung, bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Resistenzen und bei Patienten in akzellerierter Phase bzw. Blastenschub. Eine Induktion einer zumindest temporären Remission durch Kinaseinhibitoren bei Patienten im Blastenschub verbessert die kurativen Chancen einer allogenen Stammzelltransplantation beträchtlich.