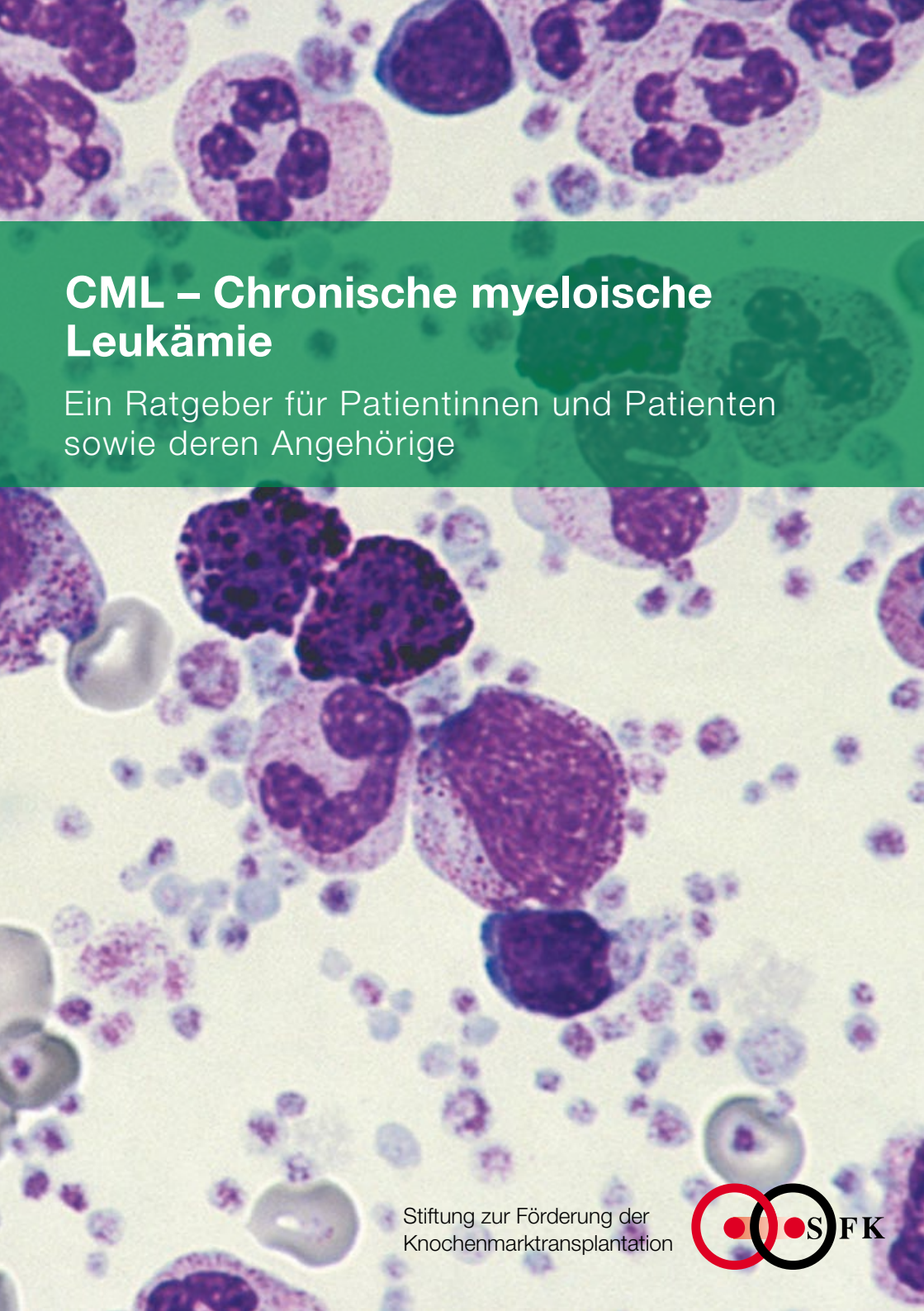




CML – Chronische myeloische Leukämie

Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten
sowie deren Angehörige

Stiftung zur Förderung der
Knochenmarktransplantation



Impressum

Erstellt im Auftrag der Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation (SFK)
Präsident PD Dr. med. Jeroen S. Goede
Eidmattstrasse 51 · 8032 Zürich
Tel: 044 383 04 00 · info@knochenmark.ch

Autoren: Dr. Klaus Duffner, Freiburg i. Br.,
PD Dr. med. Jeroen S. Goede, Winterthur,
Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher, Zürich
Gestaltung und Grafik: Bernd Uhlmann, Freiburg i. Br.
Druck: DAZ - Druckerei Albisrieden AG, Zürich
1. Auflage, August 2024

Diese Broschüre konnte dank der freundlichen Unterstützung von folgenden Unternehmen realisiert werden. Auf den Inhalt des Textes wurde kein Einfluss genommen.



SANDOZ

Vorwort

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Angehörige

Jährlich erkranken in der Schweiz 100 bis 150 Menschen an einer chronischen myeloischen Leukämie (CML). Dabei handelt es sich um eine Erkrankung des blutbildenden Systems, die mit einer ungebremsten Produktion der weissen Blutzellen einhergeht. Während vor den 2000er Jahren die Betroffenen häufig bereits nach relativ kurzer Zeit verstarben, zeigen sie heute bei gutem Ansprechen auf die Therapie eine weitgehend normale Lebenserwartung. Auch die Lebensqualität der Patienten hat sich deutlich verbessert, viele von ihnen können ein ganz normales Leben führen. Auch wenn die CML nur bei wenigen Betroffenen heilbar ist, ist sie heute zu einer chronischen Krankheit geworden. Dieser beeindruckende Fortschritt ist vor allem den wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Biologie der CML und der darauf beruhenden Entwicklung massgeschneiderter Medikamente zu verdanken. Tatsächlich schneiden die so genannten Tyrosinkinase-Inhibitoren oder -Hemmer (TKI) den Krebszellen die Energieversorgung ab. Dadurch können sich die kranken Zellen nicht weiter teilen und vermehren, so dass es zu einer Normalisierung der Blutbildung und des Knochenmarks kommt.

Voraussetzung für einen solch erfreulichen Verlauf ist jedoch die frühe und konsequente Einnahme der Medikamente. Besonders wichtig ist deshalb die enge Zusammenarbeit

zwischen Patient*innen, dem Hausarzt oder der Hausärztin und den auf CML spezialisierten Hämatolog*innen, respektive entsprechend spezialisierten Zentren. Zusammen mit den CML-Expert*innen wird für jeden Betroffenen ein individueller Therapie- und Verlaufskontrollplan mit definierten Zielen erarbeitet. Viele Betroffene wollen mehr Information zu ihrer Krankheit. Bereits vor einigen Jahren kam die Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation (SFK) mit einer Broschüre zur CML diesem Wunsch nach. Wegen der wissenschaftlichen Fortschritte und neu hinzugekommenen therapeutischen Optionen haben wir uns dazu entschlossen, diese Broschüre grundlegend zu überarbeiten. Sie soll einerseits über das Krankheitsbild der CML informieren, die fundamentalen Mechanismen der CML-Entstehung beschreiben und den Krankheitsverlauf darstellen, andererseits will sie über den aktuellen Stand der Behandlungsmöglichkeiten, der Verlaufsbeobachtung mit definierten Meilensteinen sowie über die einzelnen Medikamente und deren mögliche Nebenwirkungen aufklären.

Diese Informationsschrift möchte aber nicht nur zu einem besseren Verständnis der Krankheit beitragen, sondern die Betroffenen und ihre Angehörigen ermutigen, sich mit der CML aktiv auseinanderzusetzen und zuversichtlich in die Zukunft zu blicken.

Mit herzlichen Grüßen

PD Dr. med. Jeroen S. Goede
Hämatologe, Präsident der SFK

Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher
Hämatologin, Stiftungsrätin der SFK



CML in Kürze

- Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine Blutstammzell-Erkrankung. Bei den meisten Betroffenen liegt ein wechselseitiger Austausch (Translokation) von Erbsubstanz zwischen den beiden Chromosomen 22 und 9 vor, was zu einem sogenannten «Philadelphia-Chromosom» führt. Das neue «Fusionsgen» produziert das Enzym BCR::ABL1-Tyrosinkinase. Dieses Eiweiss regt die betroffenen Blutstammzellen dazu an, sich unkontrolliert zu teilen, was zur krankhaften Vermehrung von weissen Blutzellen führt. Unbehandelt ist die CML lebensbedrohlich.
- In der Schweiz erkranken jedes Jahr etwa 100 bis 150 Personen an CML. Der Erkrankungsgipfel liegt bei 55 bis 60 Jahren, bei Kindern und jungen Erwachsenen ist die CML sehr selten.
- Zu Beginn der Erkrankung haben die meisten Betroffenen keine oder nur unspezifische Beschwerden, wie Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Unwohlsein, Völlegefühl oder Gewichtsverlust. Später können Nachtschweiss, Knochenschmerzen, Fieber, Hautblässe, blaue Flecken und Nasenbluten hinzukommen. Typisch sind eine erhöhte Anzahl weisser Blutzellen, die Abnahme der roten Blutkörperchen und zu viel oder zu wenig Blutplättchen. Die übermässige Produktion von weissen Blutzellen führt oft zu einer vergrösserten Milz und einem Druckgefühl im linken Oberbauch. Die CML kann je nach Stadium in eine chronische oder eine fortgeschrittene Phase eingeteilt werden.
- Der Nachweis des BCR::ABL1-Fusionstranskripts (cDNA) bestätigt die Diagnose der CML. Beifast allen CML-Patient*innen liegt auch das Philadelphia-Chromosom vor. Im Labor werden hämatologische, molekularbiologische und zytogenetische Untersuchungen durchgeführt. Um die vorliegende Phase bestimmen zu können, ist eine Knochenmarkpunktion inklusive Biopsie erforderlich. Den molekularbiologischen Untersuchungen kommt eine zentrale Rolle zu.
- Die überwiegende Mehrheit der Patient*innen befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einer chronischen Phase der Erkrankung, in der eine Behandlung sehr gute Erfolge erzielen kann. Bei der Therapie wird ein möglichst komplettes hämatologisches, molekulares und zytogenetisches Ansprechen (Remission) angestrebt. Heute sind BCR::ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) die Standardbehandlung bei CML. Sie greifen an unterschiedlichen Stellen der krankhaften BCR::ABL1-Tyrosinkinase an. Bei vielen Patient*innen spricht die Behandlung so gut an, dass die Krankheit nur noch molekular nachgewiesen werden kann. Die allogene Blutstammzell-Transplantation, Chemotherapeutika und Interferon-alpha sind bei der CML heute wegen der sehr guten Wirksamkeit der TKI therapeutisch in den Hintergrund getreten.
- Zwar ist die CML medikamentös bei den meisten Patient*innen nicht heilbar, trotzdem ist dank der TKI die Lebenserwartung von CML-Patient*innen sehr hoch und mit derjenigen der Normalbevölkerung nahezu vergleichbar. Voraussetzung: das konsequente Einhalten der Behandlungsvorgaben.

Inhalt

Unser Blut	6
Haupttypen der Leukämien	8
Symptome	11
Diagnose	12
Hämatologische Untersuchung	12
Molekularbiologische Untersuchung	13
Zytogenetische (zellgenetische) Untersuchung	14
Risikoeinstufung zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs	14
Der Verlauf der CML	15
Meilensteine	17
Therapie	18
Remission	18
Möglichkeiten der Behandlung	19
Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie	20
Therapieüberwachung	22
Nebenwirkungen	23
Therapietreue	23
Blutstammzelltransplantation	24
Absetzen der Medikamente	25
Kinder und Jugendliche	26
Schwangerschaft und Zeugungsfähigkeit	26
Lebenserwartung	27
Medikamente zur Therapie der CML	28
Was können Betroffene selbst tun?	33
Gespräche helfen	33
Glossar	34

Unser Blut

Unser Blut besteht neben dem flüssigen Blutplasma (55%) aus verschiedenen Blutkörperchen (45%). Es existieren drei Haupttypen von Blutzellen: die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die Blutplättchen (Thrombozyten) und die weissen Blutzellen (Leukozyten). Während die roten Blutkörperchen für den Sauerstoff- und CO_2 -Transport und die Blutplättchen für die Blutgerinnung zuständig sind, haben die weissen Blutzellen die Aufgabe, Krankheitserreger und körpereigene Tumorzellen abzuwehren sowie zerfallene Körperzellen zu beseitigen. Kommt es zu einer Infektion, beispielsweise durch Bakterien, wird eine ganze Kaskade unterschied-

lichster Prozesse aktiviert, um die Eindringlinge zu eliminieren. Dabei spielen die Leukozyten eine wesentliche Rolle. Leukozyten werden wiederum in drei Untergruppen eingeteilt:

- **Granulozyten**, die vor allem bei der Abwehr von Bakterien eine Rolle spielen. Man unterscheidet dabei neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, die unterschiedliche Funktionen besitzen.
- **Monozyten**, die zum Beispiel als grosse Fresszellen Erreger und Fremdkörper vernichten können.
- **Lymphozyten**, die vor allem virale Infektionen bekämpfen und spezielle Antikörper herstellen können.

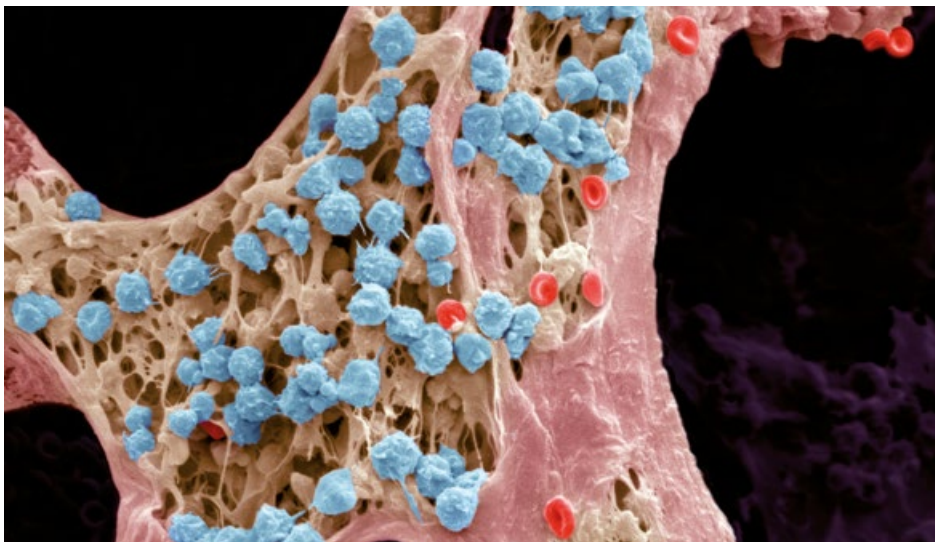


Abb. 1: Ausschnitt des Knochenmarks mit weissen Blutkörperchen (blau) und roten Blutkörperchen (rot), die an gitterförmigen Fasern (braun) befestigt sind. Elektronenmikroskopische Aufnahme von Steve Gschmeissner

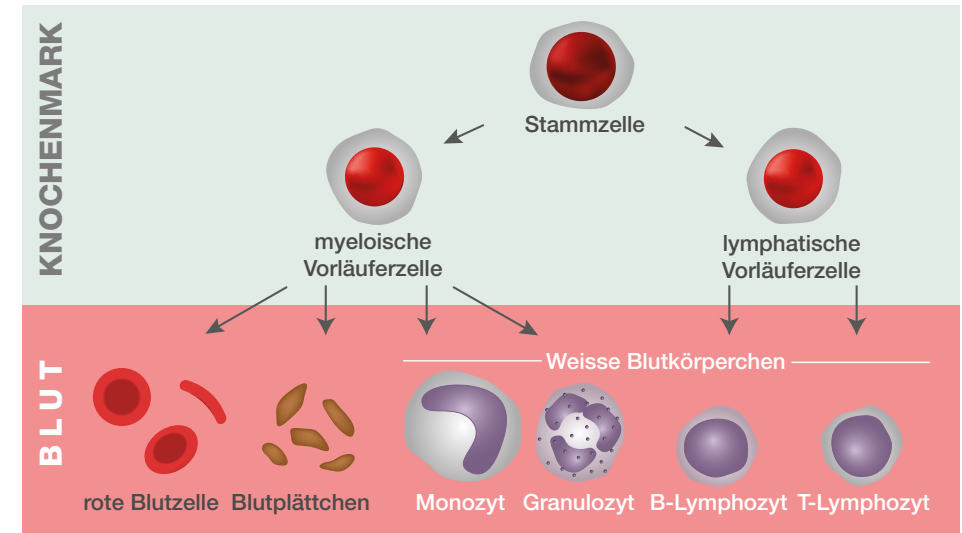


Abb. 2: Die Entwicklung der Blutzellen aus einer Blutstammzelle.

Bei der CML sind hauptsächlich die verschiedenen Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile, Basophile) und Monozyten inklusive ihrer Vorstufen betroffen. Sie sind Teil der so genannten unspezifischen Immunabwehr und wandern kurz nach ihrer Reifung im Knochenmark ins Blut und zu ihren Einsatzorten in verschiedene Gewebe und insbesondere in die Schleimhäute.

Blutbildung (Hämatopoese)

Die meisten Blutzellen werden im Knochenmark, also im Innern der Knochen gebildet, ein deutlich kleinerer Teil im Lymphsystem. Sie entwickeln sich dort aus gemeinsamen Vorläuferzellen, den Blutstammzellen. Solche Stammzellen sind multipotent, das heisst, sie besitzen die Fähigkeit, alle unterschiedlichen Blutzellarten zu bilden. Aus Stammzel-

len können also sowohl die roten als auch die weissen Blutkörperchen entstehen und ebenso die Thrombozyten.

Nach ihrer Teilung kann eine Tochterzelle die multipotenten Fähigkeiten der Blutstammzelle behalten oder sich in einem komplexen Prozess in eine bestimmte Blutzellart differenzieren. Dabei kommt es schon früh zu einer Aufzweigung in zwei Entwicklungsrichtungen, nämlich in eine myeloische und eine lymphatische Blutzellreihe.

Während sich aus Blutstammzellen der myeloischen Zellreihe über Zwischenstufen die roten Blutkörperchen, die Blutplättchen sowie ein Teil der weissen Blutzellen (Granulozyten, Monozyten) bilden, gehen aus den Blutstammzellen der lymphatischen Zellreihe die B- und T-Lymphozyten hervor. Letztere reifen nicht im Knochenmark, sondern erst

im lymphatischen Gewebe voll heran. Die Lebensdauer der Blutzellen ist im reifen Zustand unterschiedlich: Während rote Blutkörperchen rund 120 Tage überleben, sind Blutplättchen und Granulozyten nur acht bis zwölf Tage aktiv. Der Umsatz dieser Zellen ist unvorstellbar hoch, jede Sekunde gehen

über zwei Millionen Blutkörperchen zugrunde, das sind mehr als 200 Milliarden pro Tag. Gleichzeitig werden neue Blutzellen vom Knochenmark ins Blut geschwemmt. Dies geschieht in einem austarierten Gleichgewicht, indem immer nur genauso viele Zellen neu gebildet werden, wie zugrunde gehen.

Haupttypen der Leukämien

Der Begriff «Leukämie» (umgangssprachlich «Blutkrebs») bedeutet übersetzt «weisses Blut».

Tatsächlich leidet ein Teil der Patient*innen an einer stark erhöhten Zahl weisser Blutkörperchen (Leukozyten). Sie entsteht durch die unregulierte Vermehrung dieser krankhaft veränderten Zellen. Wie bei jeder Krebserkrankung ist den Tumorzellen die Kontrolle über Zellteilung, Wachstum und Absterben verloren gegangen.

Ursache dafür ist eine durch eine so genannte Mutation erworbene Veränderung des Erbmateri als in diesen kranken Zellen. Anstelle von ausgereiften Abwehrzellen entstehen mehr oder weniger unausgereifte weisse Blutkörperchen. Ihre Anzahl nimmt rasch zu

«Am Anfang habe ich meine häufigere Müdigkeit auf den neuen Arbeitsplatz und auf meine früheren Covid-Erkrankungen geschoben. Bei einem Gesundheitscheck gab es Auffälligkeiten im Blutbild und mein Arzt informierte mich, dass etwas nicht stimmt.» (Katarina R.)

und sie sind nicht mehr in der Lage, ihre eigentlichen Aufgaben im Körper vollständig wahrzunehmen. Gleichzeitig sinkt im Verlauf der Erkrankung die Zahl der funktionstüchtigen normalen Zellen. Dadurch kann es beispielsweise zu Blutarmut, Müdigkeit, einem erhöhten Blutungsrisiko (z.B. Nasenbluten), Hämatomen oder vermehrten Infektionen kommen. Auch bestimmte Organe im Körper können in Mitleidenschaft gezogen werden.

Abhängig davon, welche Blutzellen betroffen sind und in welchem Entwicklungsstadium sie sich befinden, verbirgt sich hinter «der Leukämie» jedoch nicht nur eine Krankheit, sondern eine ganze Gruppe sehr unterschiedlicher Krebserkrankungen des Blutes. So gehen lymphatische Leukämien von den Vorläuferzellen der Lymphozyten aus, myeloische Leukämien meist von den Vorstufen der Granulozyten oder Monozyten. Zudem unterscheidet man rasch voranschreitende akute Formen, die intensiv behandelt werden müssen, und chronische Formen, die sich oft nur

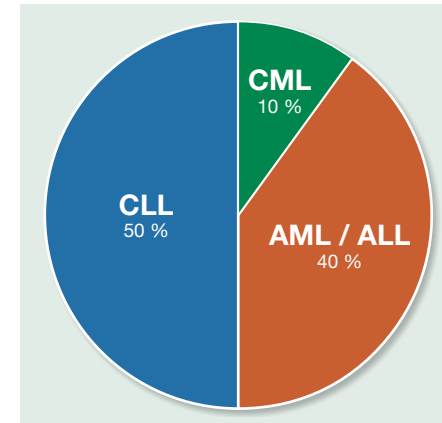


Abb. 3: Verteilung der Haupttypen der Leukämie. Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft

langsam entwickeln und monate- oder jahrelang symptomlos sein können. Es existieren vier Haupttypen der Leukämie: **AML** – Akute myeloische Leukämie; **ALL** – Akute lymphatische Leukämie; **CML** – Chronische myeloische Leukämie und **CLL** – Chronische lymphatische Leukämie. Gemäss den Angaben

der Deutschen Krebsgesellschaft sind neu auftretende Leukämien der Haupttypen wie in Abb. 3 dargestellt verteilt. In der Schweiz erkranken nach Angaben der Krebsliga jährlich gut 1200 Menschen an einer Leukämie, das entspricht 2,7% aller Krebserkrankungen.

Die chronische myeloische Leukämie

Bei der CML vermehren sich unkontrolliert und fortschreitend bestimmte weisse Blutzellen, speziell die Granulozyten sowie Monozyten und ihre Vorstufen im blutbildenden Knochenmark. Dadurch kommt es mit der Zeit zu einer starken Zunahme dieser entarteten Zellen im Blut und zu einer Verdrängung von normalen Blutzellen. Bei der CML handelt es sich nicht um eine vererbte Erkrankung, sie erscheint aufgrund spontan aufgetretener biologischer Fehler im Erbgut der Betroffenen. Zwar gibt

Chromosomen und Gene

Jeder Mensch trägt in jeder einzelnen Körperzelle sein gesamtes Erbgut. Bei jeder Zellteilung wird eine vollständige Kopie des Erbguts an die beiden Tochterzellen weitergegeben. Die Erbinformation ist mit Hilfe der Desoxyribonukleinsäure (DNS oder DNA) in einer Art «Buchstaben»-Code auf den Chromosomen gespeichert. Chromosomen sind lange, fadenförmige Gebilde, die sich aufgewickelt im Zellkern befinden. Auf ihnen liegen die Gene und damit die Baupläne für bestimmte Eiweisse. Solche Proteine steuern als Enzyme praktisch alle physiologischen Prozesse im Körper.

Jedes Chromosom enthält mehrere hundert bis mehrere tausend Gene. In ihnen ist die komplette Bau- und Betriebsanleitung eines jeden Lebewesens festgelegt. Der Mensch besitzt normalerweise 22 Chromosomenpaare (durchnummeriert gemäss ihrer Grösse von 1 bis 22) plus die beiden Geschlechts-Chromosomen. Kommt es zu spontanen Veränderungen des Erbguts, spricht man von Mutationen. Bei der Zellteilung werden Mutationen an die Tochterzellen des entsprechenden Gewebes weitergegeben. Bei der CML betrifft das nur die Blutzellen.

es Hinweise darauf, dass ionisierende Strahlen und Chemikalien wie Benzol die genetische Veränderung von Blutstammzellen fördern, die letztlich Ursachen für das spontane Auftreten der CML sind bislang jedoch unbekannt. Insgesamt ist diese Form der Leukämie selten. In der Schweiz erkranken 1,2 bis 1,5 pro 100.000 Einwohner und Jahr an einer CML, das sind etwa 120 bis 150 Patient*innen. Dabei sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen. Zwar kann die CML in jedem Alter auftreten, sie ist bei Kindern und jungen Erwachsenen jedoch selten. Ihr Häufigkeitsgipfel liegt bei Menschen zwischen 55 und 60 Jahren.

Das Philadelphia-Chromosom

Letztlich geht die CML auf eine spezifische Veränderung in der Erbsubstanz und der damit ausgelösten ungebremsten Vermehrung einer einzigen Vorläuferzelle zurück. Bei über 95% der CML-Patient*innen ist ein wechselseitiger Austausch (eine sogenannte Translokation) von Erbsubstanz zwischen

«Als ich mir den Blinddarm herausnehmen lassen musste, hat man entdeckt, dass etwas mit den Blutwerten nicht stimmt. Das war purer Zufall, denn ich hatte keine Beschwerden.»

(Sebastian R.)

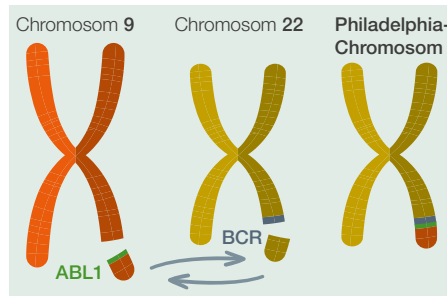


Abb. 4: Die Entstehung des Philadelphia-Chromosoms.

dem Chromosom 22 und Chromosom 9 verantwortlich. Dabei verschmelzen mit den Genen *BCR* und *ABL1* auf Chromosom 22 zwei Abschnitte, die normalerweise weit auseinanderliegen. Als Folge entsteht das stark verkürzte «Philadelphia-Chromosom», benannt nach dem Ort seiner Entdeckung in den USA. Das neue «Fusionsgen» *BCR::ABL1* produziert nun das Eiweiss *BCR::ABL1*-Tyrosinkinase, das ein fehlerhaftes Signal für die Blutbildung aussendet. Dieses Enzym regt die Blutstammzellen an, sich unkontrolliert zu teilen, was zur krankhaften Vermehrung der weissen Blutzellen führt. Enzyme helfen bei der Umsetzung bestimmter biochemischer Prozesse. Obwohl die CML genetische Ursachen hat, wird sie nicht von einer Generation auf die nächste vererbt.

Symptome

Häufig wird die CML bei einer Blutuntersuchung durch Zufall entdeckt. Viele Patient*innen haben zu diesem Zeitpunkt noch keine oder nur unspezifische, leichte Beschwerden, die auch auf andere Erkrankungen zurückgeführt werden könnten. Solche Beschwerden können Müdigkeit, Schwäche, Antriebslosigkeit, Gewichtsverlust, Völlegefühl oder eine Abnahme der Leistungsfähigkeit sein. Auch Blässe der Haut, blaue Flecken, hartnäckiges Nasen- oder Zahnfleischbluten, Kurzatmigkeit, unerklärliches Fieber, Nachtschweiss, Knochen- und Gelenkschmerzen sind als Begleiterscheinungen einer CML möglich.

Bei fortschreitender Krankheit vergrössert sich vor allem die Milz. Solche Symptome und klinische Zeichen können durch die Veränderungen im Blut erklärt werden: Der Mangel an roten

«Für mich war die Zeit zwischen dem ersten Verdacht und der Diagnose am schwierigsten und ich grübelte sehr viel. Als ich jedoch wusste, dass ich an CML erkrankt bin, hatte ich etwas Konkretes, zumal mit den Medikamenten die Aussichten sehr gut sind.» (Alexander L.)

Blutkörperchen führt zu Hautblässe, Leistungsabfall und Müdigkeit. Die bei CML häufig zu beobachtende vergrösserte Milz (Splenomegalie) kann Schmerzen oder ein Druckgefühl im linken Oberbauch verursachen. Schliesslich bestätigen Laboruntersuchungen des Blutes dieses klinische Bild: Eine erhöhte Anzahl weisser Blutzellen (Leukozytose), Blutarmut (Abnahme der roten Blutkörperchen), oft aber auch zu viel oder zu wenig Blutplättchen (Thrombozytose, respektive Thrombozytopenie).



Abb. 5: Einige typische Beschwerden der CML: Müdigkeit, Schwäche und Antriebslosigkeit, Gewichtsverlust, Völlegefühl, Hautblässe, Nachtschweiss, blaue Flecken.

Diagnose

Durch diagnostische Untersuchungen können die Phase der Erkrankung und das Risikoprofil der CML-Erkrankung bestimmt, ihr möglicher Verlauf prognostiziert und entsprechende Therapieentscheidungen getroffen werden. Die Diagnose erfolgt heute durch molekularbiologische Untersuchungen der *BCR::ABL1*-Transkripte (siehe Kasten Seite 13) aus dem Blut. Zur Bestimmung der Krankheitsphase und des Risikoprofils bedarf es zusätzlicher Untersuchungen aus dem Knochenmark. Ist das Philadelphia-Chromosom vorhanden, spricht man von einer Philadelphia-positiven CML (Ph+ CML).

Zur Abklärung gehören ein ausführliches Gespräch mit dem Arzt oder der Ärztin und eine körperliche Untersuchung. Des Weiteren werden allgemeinere Symptome wie Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden erfasst, wie auch Milz- und Lebergrösse klinisch und mittels Ultraschall untersucht. Es folgt die Labordiagnostik, bestehend aus hä-

matologischen, molekularbiologischen und zytogenetischen Untersuchungen.

Hämatologische Untersuchung

Bei der Bestimmung des Blutbildes wird aus der Armvene Blut entnommen und analysiert, ob die Anzahl bestimmter Blutkörperchen vom normalen Blutbild abweicht. Bei der CML ist die Zahl der Leukozyten und zum Teil die der Thrombozyten stark erhöht. Zudem können weisse Vorläuferzellen und Blasten (unreife Vorstufe der myeloischen Vorläuferzellen) sowie mehr eosinophile und basophile Granulozyten beobachtet werden. Möglicherweise ist auch die Menge der roten Blutkörperchen vermindert.

Solche Blutuntersuchungen geben einen sehr guten Überblick über die Zusammensetzung des Blutes. Allerdings können das Knochenmark als Blutbildungsstätte sowie genetische Veränderungen mit dieser Methode nicht beurteilt werden, so dass eine Knochenmarkpunktion erforderlich ist. Zum einen können damit die Menge und der

Anteil Blutstamm- und Vorläuferzellen, zum anderen auch der Fasergehalt des Knochenmarks beurteilt werden. Beides ist relevant zur Beurteilung der Krankheitsphase.

Molekularbiologische Untersuchung

Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) können in der Regel aus einer Blutprobe (allenfalls Knochenmark) die *BCR::ABL1*-Transkripte (cDNA) nachgewiesen werden (siehe Kasten unten). Die PCR-Methode ist sehr empfindlich und in der Lage, eine einzige leukämische Zelle unter hunderttausend gesunden Zellen zu finden. Dies geschieht, indem eine «Abschrift» des schädlichen Gens in Form einer winzigen Boten-RNA (messenger RNA oder mRNA, siehe Kasten) in der Zelle nach-

«Ich bekam 2004 in Hongkong die Diagnose CML. Mein Doktor sagte mir ich hätte noch fünf Jahre zu leben. Aber ich war mir damals sicher, ich werde länger leben.»
(Melissa H.)

gewiesen wird. Dabei kann neben der Präsenz des *BCR::ABL1*-Fusionsgens auch die Menge seiner cDNA-Transkripte (siehe Kasten unten) bestimmt werden (quantitative Analytik), was eine deutlich bessere Einschätzung der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolgs ermöglicht. Mit anderen Worten: Je weniger *BCR::ABL1* vorhanden, desto erfolgreicher die Therapie. So kann sich die Anzahl solcher *BCR::ABL1*-Transkripte im Verlauf einer effektiven Behandlung gegen 0% bewegen. Ist eine Behandlung jedoch schlecht wirksam, können auch andere genetische Veränderungen dahinter-

mRNA und cDNA

Die Nukleinsäuren DNA und RNA sind die Träger der Erbinformationen und gelten als die «Schlüsselmoleküle des Lebens». Die in der DNA gespeicherten Informationen werden zunächst in eine RNA-Sequenz übertragen (=Transkription). Dabei dient die DNA als Vorlage.

Die entstehende RNA-Zwischenstufe wird als Boten-RNA oder messenger-RNA (mRNA) bezeichnet. Solche kurzen mRNA-Botenmoleküle wandern aus dem Zellkern ins Zellzytoplasma und enthalten den Bauplan für bestimmte Proteine. Die mRNA kann auch Informationen über fehlerhafte Gene, die beispielsweise bei der

Krebsentstehung eine Rolle spielen, in sich tragen. Allerdings ist die mRNA relativ empfindlich und wird leicht abgebaut. Mit einem Trick umgehen Wissenschaftler*innen dieses Problem: Die mRNA wird mithilfe eines Enzyms in eine stabilere «Copy-DNA» oder «komplementäre DNA» (cDNA) umgeschrieben.

Dieses cDNA-Transkript kann dann Auskunft über die Art, Aktivität und Menge bestimmter Genabschnitte geben. Bei der CML ist die Bestimmung der *BCR::ABL1*-Transkripte (cDNA) ein sehr wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Einschätzung der Krankheitsaktivität.

	Gesund	CML-Patient*in (Beispiel)
Erythrozyten	4.0 – 5.7 T/l	3.1 T/l
Hämoglobin	123 – 165 g/l	90 g/l
Thrombozyten	140 – 400 G/l	2488 G/l
Leukozyten	3.0 – 9.6 G/l	38.43 G/l

Tabelle: Blutwerte beim Gesunden (Bereiche für Männer und Frauen links) und Blutwerte (Beispiel) eines CML-Patienten (rechts).

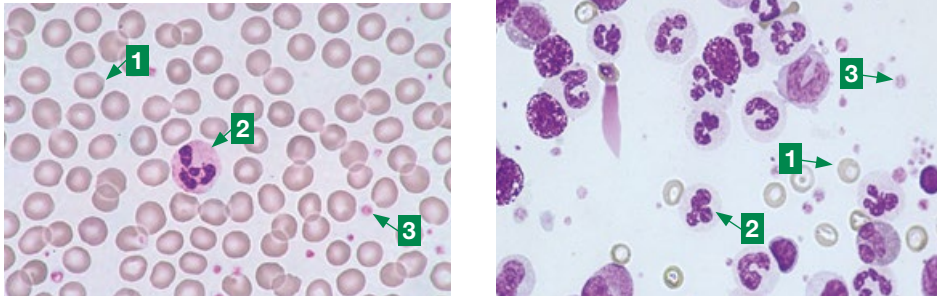


Abb. 6: Blutausstrich eines gesunden Menschen (links) und eines CML-Patienten (rechts).
 1 Rotes Blutkörperchen, 2 Granulozyt, 3 Thrombozyt. Aufnahme: Prof. Dr. Georg Stüssi, EOC Bellinzona

stecken. Solche Mutationen, von denen mittlerweile über 100 bekannt sind, werden mithilfe neuer molekularbiologischer Methoden, wie dem «Next-Generation-Sequencing» (NGS), nachgewiesen. Die Ergebnisse führen dann nicht selten zu einem Therapiewechsel.

Zytogenetische (zellgenetische) Untersuchung

Um das Philadelphia-(Ph+) Chromosom und mögliche weitere chromosomale Anomalien nachzuweisen und

um dadurch letztlich die CML-Diagnose abzusichern, ist eine zytogenetische Analyse einer Knochenmarkprobe notwendig. Mit ihr lässt sich aus Knochenmarkszellen nicht nur das Philadelphia-Chromosom direkt nachweisen, sondern es können auch der komplette Chromosomensatz (Karyotyp) sowie weitere mögliche chromosomale Veränderungen sichtbar gemacht werden. Diese Ergebnisse geben für die Krankheitsphase, Krankheitsdynamik und für spätere Therapien entscheidende Informationen.

Risikoeinstufung zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs

Für den zu erwartenden Verlauf einer CML-Erkrankung (auch als Prognose bezeichnet) spielen verschiedene Faktoren eine Rolle.

Um für jeden Patienten und für jede Patientin die individuell am besten passende Behandlung zu finden, wird eine Risikoeinstufung vorgenommen. Dafür werden verschiedene Befunde in ei-

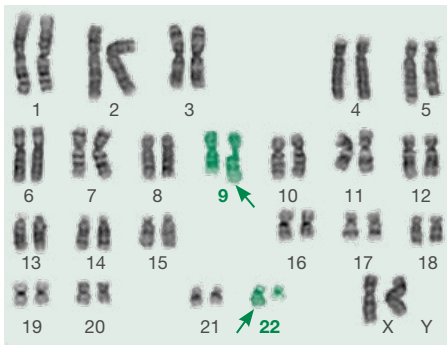


Abb. 7: Karyotyp eines CML-Patienten. Grün: Die beiden Chromosomenpaare, die an der Bildung des Philadelphia-Chromosoms (22) beteiligt sind.

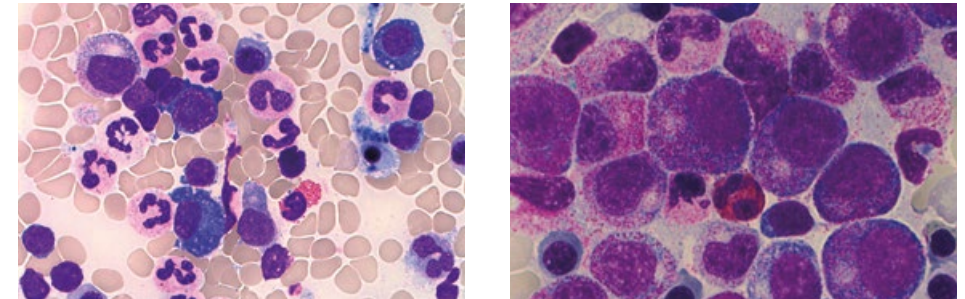


Abb. 8: Knochenmarksausstrich eines gesunden Menschen und eines CML-Patienten. Links: Zellgehalt mit normaler Ausreifung der Blutbildung. Rechts: Steigerung des Zellgehaltes und starke Vermehrung der weissen Vorläuferzellen und weissen Blutkörperchen. Aufnahme: Prof. Dr. Georg Stüssi, EOC Bellinzona

nen Risikowert («Score») eingerechnet. Solche Scores, wie der Sokal-, EURO-, EUTOS- oder ELTS-Score, berücksichtigen verschiedene Einflussfaktoren.

Heute wird zur Abschätzung der Langzeitprognose die bevorzugte Anwendung des ELTS-Score empfohlen. Er bezieht Lebensalter, Milzgrösse, Blastenzahl und Blutplättchenzahl mit ein.

Der Verlauf der CML

Vor der Einführung der BCR::ABL1-TKI durchliefen Patient*innen mit der Diagnose CML ohne oder mit unzureichenden Therapien typischerweise drei Stadien: die chronische, die beschleunigte oder akzelerierte Phase und die Blastenkrise. Die Blastenkrise war dabei das Endstadium und führte mit hoher Sicherheit zum Tod der Er-

Knochenmarkentnahme

Bei der Knochenmarkpunktion (oder -aspiration) wird mit einer Hohlnadel Flüssigkeit aus dem Knochenmark angesaugt. Danach erfolgt eine Knochenmarkbiopsie bei der mit einer Hohlnadel ein zylinderförmiges Stück Gewebe aus dem Knochenmark entnommen wird. Dabei befinden sich die Patient*innen zumeist in Bauchlage. Das Knochenmarkblut und die Probe werden aus dem hinteren Beckenkamm entnommen, selten werden Brustbein oder der vordere Beckenkamm genutzt. Zur Vermeidung von Schmerzen wird lokal betäubt, was durch ein Schlafmedikament ergänzt werden kann. Der

gesamte Eingriff dauert etwa 20 bis 30 Minuten, danach wird die Punktionsstelle noch gut komprimiert. Anschliessend werden die Zellen und Knochenmarkbröckel auf einem Objektträger ausgestrichen und die Zellen wie auch die Chromosomen mikroskopisch beurteilt. Zudem wird die Knochenmarkbiopsie in Kunstharz eingebettet, entkalkt, in hauchdünne Scheiben geschnitten, eingefärbt und unter dem Mikroskop untersucht. Um den weiteren Verlauf der Krankheit zu beurteilen, müssen allenfalls weitere Knochenmarkentnahmen stattfinden.

kranken. Heute werden dagegen vor allem eine chronische und eine fortgeschrittene Phase unterschieden. Die CML ist unter der Behandlung mit immer wirkungsvolleren Medikamenten zu einer chronischen Erkrankung geworden und die Aussichten der Betroffenen haben sich erheblich verbessert. Die akzelerierte Phase und Blastenkrise spielen heute kaum mehr eine Rolle.

Chronische Phase

Eine CML beginnt in der Regel mit der chronischen Phase, in der zumeist auch die Diagnose gestellt wird. Rund 97% der erwachsenen Patient*innen befinden sich bei der Erstdiagnose in der chronischen Phase, in der die allermeisten Betroffenen im Laufe ihres Lebens auch bleiben. Sie zeigen häufig keine Symptome oder leiden nur unter allgemeinen milden Beschwerden und können ihrem normalen Leben nachgehen. In der chronischen Phase der CML ist die Zahl der weissen Blutkörperchen im Blut erhöht. Bei nicht wenigen Betroffenen lässt sich bereits eine vergrösserte Milz feststellen. In der chronischen Phase sind Behandlungen am wirkungsvollsten. Die CML-Therapie hat einerseits das Ziel, das Blutbild zu normalisieren, andererseits drängt eine gezielte Behandlung diejenigen Knochenmarkzellen zurück, die das

«In der ersten Phase ging es mir mental nicht gut. Mein Arzt hat mir sehr geholfen, er war immer für mich da, ich konnte ihn stets anrufen und er hat mich aufgemuntert.»
(Sebastian R.)

Video: Interview mit CML-Betroffenen



knochenmark.ch/in-der-presse#cml-interview

Philadelphia-Chromosom respektive das fehlerhafte *BCR::ABL1*-Transkript tragen. In dieser Phase finden sich per Definition im peripheren Blut weniger als 2% und im Knochenmark weniger als 5% junge, noch nicht endgültig differenzierte Zellen (Blasten). Die Prognose ist für die meisten Betroffenen in der chronischen Phase sehr gut.

Fortgeschrittene Phase

In der heutzutage selten auftretenden fortgeschrittenen Phase kommt es zu einer zunehmenden Unempfindlichkeit gegenüber den eingesetzten Medikamenten sowie zu einer Verschlechterung des Blutbildes und des Allgemeinzustands. Die Zahl der krankhaften weissen Blutkörperchen im Blut und im Knochenmark nimmt deutlich zu. Wegen der enormen Vermehrung dieser veränderten Leukozyten wird die Bildung von normalen Blutzellen, die für den Sauerstofftransport (rote Blutkörperchen) und die Blutgerinnung (Blutplättchen) und die Infektabwehr (gesunde weisse Blutzellen) zuständig sind, behindert. Symptome, wie zunehmende Milzvergrösserung, Ausweitung der Anämie oder Fieber, treten verstärkt auf. Es kommt zu einer Erhöhung der Blasten im Knochenmark oder Blut. Auch weitere Chromosomenveränderungen sind möglich. Die

Behandlung der Betroffenen wird in der fortgeschrittenen Phase angepasst respektive intensiviert. Zumeist kann die CML aus diesem Stadium wieder in eine chronische Phase zurückgedrängt werden. Der früher verwendete Begriff «Blastenkrise» entspricht heute einer akuten Leukämie (AL). Zu einer solchen Situation kommt es ohne Therapie typischerweise einige Jahre nach Erstdiagnose. Charakteristischerweise steigt die Zahl unreifer weisser Blutkörperchen (Blasten) im Knochenmark stark an. Es kommt zu Sauerstoffmangel,

«Es war für mich schwierig, die Situation zu akzeptieren. Ich habe Familie und zwei Kinder und bin ein Mensch, der sein Leben liebt. Nachdem ich erfahren hatte, dass es sich um CML handelt und dass diese Leukämie gut zu behandeln ist, war ich beruhigter»
(Katarina R.)

Blutungsneigung und häufigeren Infektionen. In dieser Phase schreitet die Krankheit schnell voran, der Allgemeinzustand wird schlechter. Unbehandelt versterben die Betroffenen innerhalb weniger Wochen.

Meilensteine

Für eine anhaltende Remission, müssen gewisse Meilensteine während der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren erreicht werden. Sie zeigen, ob ein bestimmtes Ansprechen im Laufe der Behandlung mit den *BCR::ABL1*-TKI gelungen ist. Ein internationales Team führender CML-Expert*innen und -Institutionen (European LeukemiaNet, ELN) hat dafür 2020 seine Kriterien aktualisiert:

Meilenstein	Optimales Ansprechen <i>BCR::ABL1</i> -Wert (in %)	Warnung <i>BCR::ABL1</i> -Wert (in %)	Versagen <i>BCR::ABL1</i> -Wert (in %)
Bei Diagnose		Hochrisiko ACA, Hochrisiko ELTS-Score	
3 Monate	≤ 10%	>10%	>10% wenn dies in 2. Test innerhalb 1–3 Monaten bestätigt wird
6 Monate	≤ 1%	>1–10%	>10%
12 Monate	≤ 0,1%	>0.1–1%	>1%
Jederzeit	≤ 0,1%	>0.1–1% Verlust ≤ 0.1% (MMR)	>1%, resistente Mutationen, Hochrisiko ACA

ACA: Zusätzliche chromosomale Abnormalitäten, ELTS-Score: EUTOS Long Term Survival Score, MMR: Bedeutende molekulare Remission ($MR3 \leq 0.1\%$)

Für Patient*innen, die eine therapiefreie Remission (TFR) anstreben, sollte über mindestens drei Jahre zu jeder Zeit ein *BCR::ABL1* von $\leq 0.01\%$ vorliegen, und die Betroffenen mindestens fünf Jahre mit einem TKI behandelt worden sein (optimales Ansprechen $MR4$).

Quelle: European LeukemiaNet (ELN) 2020

Therapie

Das Ziel der Behandlung der CML ist das rasche und möglichst tiefe Zurückdrängen der kranken Zellen und das Erreichen einer vollständigen Remission. Die Erkrankung sollte in dieser Phase praktisch nicht mehr nachweisbar sein. Die besten Therapieresultate werden bei Patient*innen erreicht, die sich in der chronischen Phase der CML befinden. Für Betroffene in der fortgeschrittenen Phase sollte das erste Behandlungsziel die Rückkehr in die chronische Phase sein. Das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie und die Prognose für die Patient*innen werden anhand der hämatologischen und molekularen, allenfalls auch zytogenetischen Remission beurteilt.

Hämatologische Remission

Bei einem kompletten hämatologischen Ansprechen (CHR; complete hematologic response) haben sich das Blutbild und die Milzgrösse (in der klinischen Untersuchung) normalisiert und es sind keine Krankheitszeichen mehr vorhanden. Das bedeutet vor allem auch, dass keine unreifen Vorläuferzellen und Blasten im Blut mehr nachweisbar sind. Ferner sollten alle Symptome einer CML verschwunden sein. Bei der Mehrheit der neudiagnostizierten CML-Patienten in der chronischen Phase wird unter entsprechender Behandlung spätestens nach drei Monaten Therapie eine komplette hä-

matologische Remission erreicht. Wird die CHR nach dieser Zeit nicht erreicht, handelt es sich um ein primäres Therapieversagen. Glücklicherweise kommt dies selten vor.

Molekulare Remission

Die molekulargenetische Analyse der *BCR::ABL1*-Transkripte mittels quantitativer PCR ermöglicht die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie. Ein bedeutendes molekulares Ansprechen (MMR; major molecular remission) liegt vor, wenn die Anzahl der Zellen, die das *BCR::ABL1*-Transkript enthalten, verglichen mit dem Ausgangswert mindestens um den Faktor 1000 gesenkt wurde. Ein solcher Wert heisst MR3 ($BCR::ABL1 \leq 0,1\%$ IS). Das Therapieziel (optimales Therapieansprechen) sollte jedoch MR4 oder MR4.5, also ein stabiles, tiefes oder sehr tiefes molekulares Ansprechen ($BCR::ABL1 \leq 0,01\% - 0,0032\%$ IS) sein. Die Nachweisgrenze dieser Technik liegt meist bei MR4.5 ($BCR::ABL1 \leq 0,0032\%$ IS) bis MR5 ($BCR::ABL1 \leq 0,001\%$). Diese Werte sollten von den standardisierten Testlaboratorien gemäss den Internationalen Standards angegeben werden. Deren Befunde sind mit einem «IS» gekennzeichnet (= Internationale Skala). Ist eine ausreichende Zahl von Transkripten untersucht worden und sind diese überhaupt nicht mehr nachweisbar, spricht man von einer kompletten mo-

lekularen Remission. Bei einer optimal verlaufenden CML-Therapie kann man bei Patient*innen nach drei Monaten eine hämatologische, und nach zwölf Monaten eine bedeutende molekulare Remission (MR3) feststellen.

Zytogenetische Remission

Bei einer kompletten zytogenetischen Remission (CCR; complete cytogenetic remission) kann in den Zellproben aus dem Knochenmark kein Philadelphia-Chromosom mehr nachgewiesen werden. Wenn 35% oder weniger der untersuchten Knochenmarkzellen ein Philadelphia-Chromosom tragen, liegt eine partielle zytogenetische Remission vor. Um eine klare Aussage machen zu können, sollten für eine solche Chromosomenanalyse mindestens 20 Metaphasen (sich teilende Zellen) zytogenetisch untersucht werden. Ist eine vollständige Remission erreicht, sind vorläufig keine weiteren Knochenmarkentnahmen mehr notwendig. Zu beachten ist, dass es trotz Behandlung in seltenen Fällen zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommen kann. Häufig treten dann ganz neue Chromosomenveränderungen auf.

Möglichkeiten der Behandlung

Wird eine CML diagnostiziert, sollte rasch mit der Therapie begonnen werden, da die Erkrankung in fortgeschrittenen Phasen schwerer zu behandeln

«Meine TKI-Behandlung hat sofort angeschlagen. Ich hatte keinerlei Nebenwirkungen. Mittlerweile habe ich die Medikamente erfolgreich abgesetzt und gehe aktuell alle drei Monate zur Kontrolle.»
(Alexander L.)

ist. Während man bei anderen chronischen Leukämien bei Beschwerdefreiheit mit einer Behandlung zuwartet und dabei regelmässig kontrolliert («watch and wait»), ist ein solches Vorgehen bei der CML zu vermeiden. Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts wurden als Medikamente vor allem Hydroxyharnstoff und Interferon-alpha (IFN) eingesetzt. Tatsächlich konnten mit IFN bei einem kleinen Teil der Patienten erstmals zytogenetische Remissionen und eine höhere Lebenserwartung erreicht werden. Eine deutliche Verbesserung des langfristigen Überlebens von CML-Patient*innen gelang jedoch vor über zwei Jahrzehnten mit der Einführung von *BCR::ABL1*-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als Standardbehandlung in allen Phasen der CML. Ihr Einsatz hat die Behandlung der CML revolutioniert. Da die *BCR::ABL1*-TKI gezielt auf die Leukämiezellen wirken und gleichzeitig gesunde Zellen schonen, spricht man auch von einer «zielgerichteten Therapie». TKI blockieren bestimmte Stellen der Tyrosinkinasen. Dies führt dazu, dass den Krebszellen die Energieversorgung abgeschnitten wird und sie sich nicht mehr teilen und vermehren können. Mittlerweile stehen neben den *BCR::ABL1*-TKI der ersten Generation

Tyrosinkinasen

Tyrosinkinasen sind Enzyme, die andere Proteine aktivieren oder inaktivieren und in menschlichen, tierischen und pflanzlichen Zellen natürlicherweise vorkommen. Sie spielen eine Schlüsselrolle bei sehr vielen Prozessen des Organismus. Alleine im menschlichen Körper wirken etwa

90 unterschiedliche Tyrosinkinasen. Bei überaktiven BCR::ABL1-Tyrosinkinasen, wie sie bei der CML durch den Austausch zweier Chromosomenbruchstücke entstehen, kann es jedoch zum Auftreten von Krebserkrankungen kommen.

(Imatinib) auch die TKI der zweiten (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib), der dritten (Ponatinib) und der vierten Generation (Asciminib STAMP-Inhibitor) zur Verfügung, die eine noch raschere und tiefere molekulare Remission versprechen. Sie greifen an unterschiedlichen Stellen des BCR::ABL1 an. Bei vielen Patient*innen spricht die Behandlung so gut an, dass die Krankheit nach mehreren Monaten oder wenigen Jahren nicht mehr oder kaum nachweisbar ist, das heisst, es hat sich eine sehr tiefe molekulare Remission (CMR) eingestellt.

Klassische Zytostatika (Chemotherapie) werden hingegen nur noch selten eingesetzt, vor allem dann, wenn zu Beginn der Behandlung sehr viele krankhafte Blutzellen vorhanden sind. Auch IFN-alpha findet in der CML-Therapie heute kaum noch Verwendung, ausser bei Schwangeren und in Studi-

«Im ersten Monat meiner Behandlung stellten sich starke Muskel- und Knochenschmerzen und Hautveränderungen ein. Dann wechselte ich das Medikament und die Nebenwirkungen waren weg und ich kam wieder in Remission.»
(Melissa H.)

en. Ein anderer therapeutischer Ansatz wird mit der allogenen Blutstammzelltransplantation verfolgt, bei der eigene blutbildende Stammzellen durch fremde ersetzt werden (siehe Seite 24). Sie kommt jedoch nur noch selten zum Einsatz, nämlich dann, wenn die Therapie keinerlei Wirkung zeigt oder eine relevante Unverträglichkeit auf die Medikamente besteht.

Erstlinientherapie

Während in der Vergangenheit das Ziel einer CML-Behandlung vor allem das «lange Überleben» war, steht heute ein «langes Überleben mit einer möglichst guten Lebensqualität» im Vordergrund. Deshalb versucht man für alle Betroffenen, abgestimmt auf die jeweilige Situation und die jeweiligen Bedürfnisse, eine möglichst optimale, personalisierte Therapie zu finden. Dabei werden die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Therapiealternativen gegeneinander abgewogen. Die bevorzugte erste Behandlungsoption, die nach der Erstdiagnose eingeleitet wird, bezeichnet man als Erstlinientherapie. Entscheidende Faktoren für die Wahl der Erstlinientherapie sind die Wirksamkeit

und die Nebenwirkungen des Medikaments, die persönliche Erkrankungssituation zum Zeitpunkt der Diagnose (inklusive der genetischen Eigenschaften der Leukämiezellen), die vorliegenden Begleiterkrankungen, das Alter der Betroffenen, die Kosten (respektive die Übernahme dieser Kosten durch die Krankenkassen) und nicht zuletzt die Wünsche der Patient*innen. All dies führt zu einer gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Betroffenen. Mit Ausnahme der neu diagnostizierten CML während einer Schwangerschaft (s. Seite 26) wird in der chronischen Phase als Erstlinientherapie der Einsatz eines BCR::ABL1-TKI empfohlen (s. Seite 20). Derzeit besitzen in der Schweiz die TKIs Imatinib (Glivec®), Nilotinib (Tasigna®), Dasatinib (Sprycel®) und Bosutinib (Bosulif®) die Zulassung für die Erstlinientherapie der CML. Für Imatinib und Dasatinib stehen Generika zur Verfügung (z.B. Imatinib Sandoz® resp. Dasatinib Sandoz®). Für Nilotinib und Bosutinib werden ebenfalls Generika erwartet.

Wenn die erste Behandlung scheitert: Zweitlinientherapie

Leukämiezellen besitzen verschiedene Überlebensstrategien, um einer Vernichtung zu entgehen. Manche dieser Zellen reagieren sehr empfindlich auf die Therapie, andere sind widerstandsfähiger. Bei einzelnen Patient*innen spricht die CML von vornherein schlecht auf die erste Behandlung an, beispiels-

«Schon sehr bald nach der Diagnose bekam ich Medikamente. Ich hatte Glück, dass sie bei mir sehr gut gewirkt haben. Das hat mir mental sehr geholfen.»
(Sebastian R.)

weise, wenn mit der Behandlung erst in späten Krankheitsstadien begonnen wurde. Es können sich aber auch nach und nach Resistenzen gegenüber TKI bilden. Häufig stecken dabei genetische Veränderungen im BCR::ABL1-Gen in den Knochenmarkstammzellen dahinter. Sie sorgen dafür, dass die TKI nicht mehr richtig angreifen können und die Zahl leukämischer Zellen im Blut wieder ansteigt. Man kennt heute eine ganze Reihe solcher Mutationen, die letztlich die Behandlung mit einem bestimmten Medikament unwirksam werden lassen. Es können sich aber auch heftige Nebenwirkungen einstellen, so dass die körperliche Belastung für die Betroffenen zu stark ist. Die Chance ist jedoch gross, dass die unter einem ersten TKI aufgetretene Nebenwirkung unter dem neuen Medikament nicht wieder auftritt.

Ob nun von vornherein die Behandlung schlecht anspricht, ob Resistenzen oder ob zu starke Nebenwirkungen auftreten: In all diesen Fällen kommt eine Zweitlinientherapie mit einem anderen TKI in Frage. Die Wahl dieses Medikaments hängt wiederum vom zytogenetischen und molekularbiologischen Ansprechen, den Begleiterkrankungen, dem Nebenwirkungsspektrum und den vorliegenden ABL1-Mutationen ab.

Drittlinientherapie

Auch nach einem Scheitern der Zweitlinienbehandlung stehen immer noch wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Das können weitere Zweitgenerationen-TKI, oder die TKI der nachfolgenden Generationen Ponatinib (Iclusig®) oder Asciminib (Scemblix®) sein, wenn mindestens zwei vorherige Behandlungen versagt haben. Letzterer ist ein TKI einer ganz neuen Wirkstoffgruppe. Er wirkt auch dann, wenn sich Resistenzen oder Intoleranzen gegenüber älteren TKI gebildet haben. In Studien liegen äusserst vielversprechende Resultate auch zum Einsatz von Asciminib in der Erstlinientherapie vor.

Eine Blastenkrise (heute akute Leukämie AL) sollte unbedingt vermieden werden, da die Behandlungsoptionen in dieser Phase bedeutend schlechter sind. Daher wird versucht, Patient*innen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer solch schwierigen Situation frühzeitig zu identifizieren und zu behandeln. Tritt dennoch eine Blastenkrise auf, ist es das erste Ziel, eine Remission zu erreichen. Dies kann mit einer Kombinationsbehandlung aus Chemotherapie und TKI erfolgen. Danach wird geprüft, ob eine allogene Blutstammzelltransplantation bei dem/der Betroffenen möglich ist. Glücklicherweise kommt es heutzutage nur noch selten zu solchen Situationen.

Bei speziellen Resistenzmutationen

Mit Ponatinib steht ein TKI zur Verfügung, der nicht nur, aber vor allem bei Vorliegen der speziellen Resistenzmutation *BCR::ALB1-T315I* zum Einsatz kommt.

Therapieüberwachung

Während der Therapie wird das Ansprechen durch molekulare und hämatologische Untersuchungen in regelmässigen Abständen überprüft. In gewissen Situationen bedarf es einer erneuten Knochenmarkpunktion für die Zytogenetik. Prinzipiell sind die Verlaufskontrollen in der ersten Zeit nach der Diagnose respektive bis zum Erreichen der Therapieziele häufiger.

- **Hämatologische Kontrolle** (Blutbild): In den ersten drei Monaten alle zwei Wochen, anschliessend alle drei Monate, bei hämatologischen Nebenwirkungen (Toxizität) häufiger.
- **Zytogenetische Kontrolle** (Philadelphia-Chromosom aus Blut und/oder Knochenmark): Bei Versagen oder Resistenz unter Therapie zum Ausschluss von zusätzlichen chromosomalen Abnormalitäten (ACA) und bei Progression zu fortgeschrittenen Phasen.
- **Molekulare Kontrolle** (*BCR::ALB1*-cDNA-Transkripte): Alle drei Monate bis zur bedeutenden, respektive tiefen molekularen

Remission, dann alle drei bis sechs Monate. In speziellen Fällen, wie zum Beispiel bei Frauen mit Kinderwunsch, die ihre TKI abgesetzt haben, wird eine monatliche Kontrolle empfohlen.

Nebenwirkungen

Die verschiedenen TKI können unterschiedliche Nebenwirkungen aufweisen. (siehe spezielle Beschreibungen ab Seite 28). Viele von ihnen treten während der ersten Behandlungsphase auf und sind meist sehr gut zu kontrollieren. Allerdings kann es sein, dass die Therapie zeitweise abgesetzt oder die Dosis vorübergehend reduziert werden muss, um die Nebenwirkungen in den Griff zu bekommen. In seltenen Fällen wird aufgrund der Beschwerden die Behandlung auch ganz abgebrochen respektive gewechselt. Gerade in der ersten Phase der The-

«Anfangs hatte ich starke Nebenwirkungen, das war sehr schwierig. Ich fühlte mich müde, es war mir schlecht und ich hatte Durchfall. Mit der Zeit wurde es aber besser.»
(Sebastian R.)

rapie kommt es zu einem starken Zerfall der weissen Blutkörperchen, durch den viele unterschiedliche Stoffe freigesetzt werden. Klassische Beschwerden können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerzen oder Hautveränderungen sein. Auch Myelosuppression (Verminderung der Blutbildung im Knochenmark), eine Erhöhung der Leberenzyme, Elektrolytveränderungen und eine QT-Verlängerung (Befund aus Elektrokardiogramm) gehören zu den generellen Nebenwirkungen. Nicht jeder/jede mit einer CML ist gleichermassen von Nebenwirkungen betroffen, manche leiden kaum unter Beschwerden, andere dagegen sehr. Zudem können sich bestimmte Laborwerte verändern,

Therapietreue

Das beste Medikament wirkt nicht, wenn es nicht eingenommen wird. Therapietreue (engl. compliance) ist auch bei der Behandlung der CML oberstes Gebot, da die Krankheit sonst nicht wirksam zurückgedrängt werden kann und die Entstehung resistenter Formen begünstigt wird. Am besten wird die Einnahme des Medikaments in die Tagesroutine eingeplant; es sollte stets zu den vorgegebenen Zeiten die volle verordnete Dosis eingenommen werden. Durch verschiedene Hilfsmittel wie beispielsweise automatische Funktionen auf dem Mobiltelefon kann an die

pünktliche Einnahme des Medikaments erinnert werden. Auch wenn die Therapie erfolgreich ist und kaum Beschwerden auftreten, dürfen die Medikamente nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt abgesetzt werden.

Apropos: Der direkte Kontakt zwischen Patient*innen und Arzt oder Ärztin und die Kontrolle der Behandlung bleiben wichtige Komponenten, um die Einhaltung der Therapie zu gewährleisten. Denn die regelmässige und langfristige Einnahme der Medikamente sind für Patient*innen mit CML Voraussetzung für ein langes Leben.

weshalb vor allem zu Beginn die Werte des Blutes, der Leber und der Niere engmaschig kontrolliert werden müssen. Heute gibt es gute Medikamente (so genannte Supportivmedizin), die dabei helfen, die Beschwerden abzufedern. Durch sportliche Aktivität und gesunde Ernährung kann zudem jeder selbst dazu beitragen, die Beschwerden erträglicher zu machen. Auf der anderen Seite können beispielsweise Antibiotika, blutverdünnende Medikamente oder bestimmte Psychopharmaka zu Wechselwirkungen führen. Auch Grapefruit und Sternfrucht können die Wirkung der Medikamente beeinflussen. Wer während der TKI-Therapie vom Hausarzt oder der Hausärztin neue Medikamente zu anderen Erkrankungen verschrieben bekommt, sollte darüber informieren, dass er unter einer CML-Therapie steht.

Blutstammzelltransplantation

Durch die enormen Fortschritte der medikamentösen Therapie der CML hat die Bedeutung der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) in den vergangenen Jahren kontinuierlich abgenommen. Für diese risikoreiche und aufwändige Therapie kommen vor allem Patient*innen in Frage, die unzureichend auf die TKI-Therapie ansprechen oder sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Dies alles macht eine sorgfältige Abwägung zwischen Risiken und Nutzen erforderlich. Bei einer allogenen SZT

werden fremde, gesunde, blutbildende Stammzellen mittels Infusion transplantiert. Die gesunden Blutstammzellen stammen aus dem Knochenmark einer verwandten oder anderen Person, wobei ein möglichst Gewebe-identischer Spender*in gefunden werden muss. Die eigentliche Stammzellspende kann auf zwei unterschiedliche Arten geschehen. Entweder als Spende aus dem Blut (eine so genannte periphere Blutstammzellspende) oder aus dem Knochenmark. Heute erfolgen rund 90% der Blutstammzellspenden als periphere Stammzellspenden. Dabei bekommt der Spender einige Tage vor der Spende einen Wachstumsfaktor (G-CSF) verabreicht, der zu einer Vermehrung und Ausschwemmung von Blutstamm- und Vorläuferzellen ins Blut führt. Sie werden in einer so genannten Stammzellapherese ausserhalb des Körpers gefiltert und gesammelt. Für die CML-Patient*innen bedeutet eine SZT eine grosse körperliche Belastung. Sie werden mit einer intensiven Chemotherapie (und ggf. einer zusätzlichen Bestrahlung) behandelt. Dabei kommen höher dosierte Chemotherapeutika zum Einsatz.

Ziel dieser sogenannten Konditionierungstherapie ist es, die bösartigen Zellen, respektive das kranke Knochenmark zu zerstören oder zumindest zu reduzieren. Gleichzeitig soll das Immunsystem geschwächt werden, um eine Abstossung der gesunden Blutstammzellen zu verhindern. Die neuen gesunden Spender-Blutstammzellen

siedeln sich nach der Transplantation im Knochenmark an und beginnen sich zu vermehren. Im Idealfall existiert innerhalb einiger Wochen wieder eine normale Blutbildung. Das sich ebenfalls neu entwickelnde Immunsystem richtet sich dann in einem so genannten «graft versus leukemia»-Effekt gegen eventuell noch vorhandene bösartige Zellen. Die besten Aussichten für eine Übereinstimmung der Gewebeeigenschaft (HLA-Eigenschaft) haben Geschwister von CML-Betroffenen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Übereinstimmung liegt bei etwa 25% für jedes Geschwister. Geeignete Blutstammzellen findet man aber auch über internationale Datenbanken, in denen Millionen fremder Spender registriert sind. Auch das Alter und der Allgemeinzustand des Betroffenen sowie die Krankheitsphase sind wichtige Faktoren für den Erfolg einer SZT. So haben junge Patient*innen, die sich in der chronischen Phase der CML befinden bessere Erfolgschancen als ältere in einer fortgeschrittenen Phase. Stehen Blutstammzellen eines geeigneten Spenders zur Verfügung, sind die Chancen, langfristig ohne TKI zu überleben, vergleichsweise gut.

Heute hat die SZT vor allem wegen der sehr guten medikamentösen Therapien an Bedeutung verloren.

Absetzen der Medikamente

Für einige Patient*innen mit CML kann im Laufe der Therapie unter bestimmten Bedingungen ein kontrolliertes

«Ich nahm meine Medikamente 14 Jahre lang. Vor dreieinhalb Jahren habe ich sie komplett abgesetzt. Jedes halbe Jahr gehe ich zur Kontrolle, um die Blutwerte anschauen zu lassen. Bis heute bin ich in tiefer Remission.»
(Sebastian R.)

Absetzen der TKI erwogen werden. Voraussetzung ist jedoch, dass die Betroffenen eine langanhaltende tiefe molekulare Remission (MR4 oder MR4.5) erreicht haben. Genauer gesagt müssen sie für mindestens fünf Jahre eine TKI-Behandlung (resp. vier Jahre mit TKI der 2. Generation) erhalten haben und davon mehr als drei Jahre eine tiefe molekulare Remission, das heisst, einen sehr niedrigen *BCR::ABL1*-Wert von $\leq 0,01\%$ (MR4 oder tiefer, siehe Seite 1318) zeigen. Mit anderen Worten: Erst wenn durch sehr empfindliche molekulargenetische Untersuchungen über längere Zeit nur noch in sehr geringem Umfang *BCR::ABL1*-Transkripte im Blut nachgewiesen werden können, ist an ein Absetzen der Medikamente zu denken. Wird ein Absetzversuch unternommen, sollten im ersten halben Jahr monatlich und danach dreimonatlich die *BCR::ABL1*-Transkripte kontrolliert werden. Nach Absetzen der Erst- oder Zweitgenerationen-TKI in Erstlinientherapie verbleiben ungefähr 40 bis 60% der Patient*innen in einer langfristigen Therapie-freien Remission (TFR). Dann können laut einer neueren Studie die Allermeisten ohne Medikamente diesen sehr niedrigen *BCR::ABL1*-Wert halten. Bei etwa einem Drittel kommt es nach

«Mein Berufsleben wurde durch die Krankheit beeinflusst. Da ich Pilot bin, konnte ich das erste halbe Jahr überhaupt nicht und danach nur unter sehr strengen Auflagen fliegen. Das hat sich nach dem Absetzen der Medikamente normalisiert.»
(Alexander L.)

dem Stopp der Therapie zu einem so genannten Absetzsyndrom, bei dem Gelenk- und Muskelschmerzen auftreten. Bei den meisten Betroffenen verschwinden die Beschwerden jedoch innerhalb weniger Wochen wieder.

Viele der Patient*innen ohne Therapie befinden sich auch nach Jahren noch in tiefer molekularer Remission. Trotzdem besteht das Risiko, einen Rückfall (oder engl. «Relapse») zu erleiden. Bekommen diese Patient*innen dann erneut einen TKI, normalisieren sich ihre Werte wieder. Ein Therapiestopp sollte sorgfältig abgewogen und immer vom CML-Spezialisten engmaschig begleitet werden. Dazu sind regelmässige, molekulargenetische Kontrollen notwendig, deren Ergebnisse möglichst rasch verfügbar sein sollten.

Kinder und Jugendliche

Die CML tritt bei Kindern und Jugendlichen sehr selten auf. Schätzungen zufolge ist in der Altersgruppe zwischen einem und 19 Jahren mit 1 bis 2,2 Fällen pro einer Million Personen zu rechnen. Als typische Symptome der chronischen Phase bei Kindern gelten unter anderem eine allgemeine Müdigkeit und Schwäche, Bauchschmerzen, Appetit-

und Gewichtsverlust sowie wiederkehrende Infektionen. In fortgeschrittenen Stadien kommt es zu Blutergüssen, Blutarmut, ernsthaften Infektionen, Knochen- und Gelenkschmerzen und geschwollenen Lymphknoten. Klinische Studien deuten bei Heranwachsenden auf genetische und zellbiologische Unterschiede gegenüber der CML bei Erwachsenen hin. Zudem scheinen bei Kindern und Jugendlichen die klinischen Symptome aggressiver zu sein. So ist der Anteil fortgeschrittener Stadien bei den Heranwachsenden grösser als bei älteren Menschen. Die zur Verfügung stehenden Medikamente können das Wachstum der Kinder beeinflussen. Trotzdem ist die Behandlung mit TKI auch für Heranwachsende das Mittel der Wahl. Allerdings bestehen zu einer dauerhaften Behandlung mit diesen Medikamenten, sowohl zur langfristigen Effektivität als auch zu den Nebenwirkungen, weniger Erfahrungen. Um eine lebenslange Therapie mit TKI zu vermeiden, sollte unter Umständen eine allogene SZT in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft und Zeugungsfähigkeit

Grundsätzlich ist es auch für an CML erkrankte Frauen möglich, gesunde Kinder zu bekommen. Dabei ist jedoch einiges zu beachten. So ist normalerweise eine stabile tiefe molekulare Remission (MR4 oder MR4.5) die Voraussetzung für eine Schwangerschaft.

Da TKI neben den BCR::ABL1-Kinasen auch andere für die embryonale Entwicklung wichtige Tyrosinkinasen hemmen, besteht insbesondere im ersten Trimester die Gefahr von Schädigungen des ungeborenen Kindes. Daher sollten Patientinnen unter der Therapie mit TKI nicht schwanger werden. Geschieht dies unerwarteterweise trotzdem, sollte in Absprache mit einer CML-Spezialistin oder einem -Spezialisten sofort der TKI abgesetzt werden.

In bestimmten Fällen besteht die Möglichkeit, nach der Therapieunterbrechung mit IFN-alpha weiter zu behandeln. Bei zu hohen Leukozytenzahlen kann auch eine Leukapherese vorübergehend sinnvoll sein, bei der ausserhalb des Körpers die weissen Blutkörperchen (Leukozyten) aus dem Blut entfernt werden. Eine Therapie mit TKI vor der Schwangerschaft schränkt die künftige Familienplanung hingegen nicht ein.

Nach bisherigem Kenntnisstand ist die Therapie mit TKI bei Männern hinsichtlich ihrer Zeugungsfähigkeit unproblematisch, so dass bei Kinderwunsch eine Behandlung fortgeführt werden kann. Falls in Zukunft eine allogene SZT geplant ist, wird jungen Männern vor Therapiebeginn eine Gefrier-Konser-

vierung ihres Spermas empfohlen, da nach der notwendigen hochdosierten Chemotherapie eine Zeugung nicht sicher möglich ist. Auch bei Frauen kann eine Eizell-Entnahme mit anschliessender Kryokonservierung sinnvoll sein, wenn eine allogene SZT geplant ist oder eine zukünftige Schwangerschaft erst in einer stabilen Krankheits- und Therapiephase eingeleitet werden soll. Auf jeden Fall sollten Patientinnen mit Kinderwunsch dieses Ziel frühzeitig mit ihren ärztlichen Spezialist*innen besprechen.

Lebenserwartung

Die CML ist für die meisten Patient*innen medikamentös nicht heilbar. Trotzdem hat der Einsatz von TKI die Lebenserwartung und -qualität der Betroffenen sehr deutlich erhöht. Während vor der Einführung dieser Medikamente das mittlere Überleben vier bis sieben Jahre betrug, geht aus neueren Daten von schwedischen und niederländischen Krebsregistern hervor, dass die Lebenserwartung von CML-Patient*innen mit derjenigen der Normalbevölkerung nahezu identisch ist. Voraussetzung ist jedoch ein striktes Einhalten der therapeutischen Vorgaben.

Medikamente zur Therapie der CML

Imatinib

Der BCR::ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec®) war über lange Zeit das Standardmedikament für die Behandlung der CML. Entsprechend viel Erfahrung hat man mit diesem TKI der ersten Generation, der bereits 2002 in der Schweiz seine Zulassung erhielt. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Imatinib den früher eingesetzten Behandlungen, wie der Chemotherapie oder IFN-alpha in Wirkung und Verträglichkeit deutlich überlegen ist.

Eine Kombination dieser Therapien mit Imatinib führte zu einer tiefen molekularen Remission und für die meisten Patient*innen zu einer guten Lebensqualität. Die tägliche Dosierung von Imatinib (oder entsprechenden Generika) beträgt in Tablettenform normalerweise 400 mg, kann aber unter besonderen Umständen erhöht oder verringert werden. Generell wird eine Therapie mit diesem TKI gut vertragen.

Die Nebenwirkungen von Imatinib (oder den entsprechenden Generika) sind grösstenteils vorübergehend, können jedoch teilweise in milder bis moderater Form auch länger bestehen bleiben. Neben den bereits aufgeführten allgemeinen Beschwerden können sich Schwellungen im Gesicht oder an den Händen und Füßen (Ödeme), Muskelschmerzen (Myalgien), Elektrolyt- (Hy-

pophosphatämie) oder Verdauungsstörungen einstellen. Wie bei anderen TKI sind auch Veränderungen des Blutbildes möglich, da durch die Hemmung der Leukämiezellen anfangs auch die Blutbildung reduziert werden kann. Dies äussert sich in einem Mangel an weissen Blutkörperchen (Neutropenie), Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder roten Blutkörperchen (Anämie). Dieser Zustand normalisiert sich zumeist innerhalb weniger Wochen wieder. Vor Beginn und während der Imatinib-Behandlung sollten Nieren- und Leberfunktion kontrolliert werden.

Nilotinib

Nilotinib (Tasigna®), seit 2007 in der Schweiz zugelassen, ist ein spezifischer BCR::ABL1-TKI der zweiten Generation, der im Vergleich zu Imatinib rascher und stärker wirkt und noch selektiver an die BCR::ABL1-Tyrosinkinase bindet. Darüber hinaus kann Nilotinib mehrere BCR::ABL1-Mutationen, bei denen Imatinib nicht mehr wirksam ist, hemmen. Die empfohlene Dosis Nilotinib beträgt bei Erwachsenen mit frisch diagnostizierter CML 300 mg zweimal täglich, nach einer Imatinib-Vorbehandlung 400 mg Nilotinib zweimal täglich. Die Verträglichkeit des in Kapselform verfügbaren Nilotinib ist insgesamt gut. Neben den bereits beschriebenen allgemeinen Beschwerden kön-

nen typischerweise eine Erhöhung der Bauchspeicheldrüsen-Enzyme, der Leberwerte (indirekte Hyperbilirubinämie), des Zuckers (Hyperglykämie), der Blutfette (Hypercholesterinämie) und Veränderungen im EKG (QT-Verlängerung) auftreten. Das QT-Intervall ist eine Messgrösse im Elektrokardiogramm (EKG). Die langfristige Einnahme kann auch das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen erhöhen. Zudem kann es wie bei den meisten BCR::ABL1-TKI zu einer zeitweiligen Verminderung der roten und weissen Blutzellen sowie der Blutplättchen kommen. Die meisten der aufgeführten Beschwerden sind nur vorübergehend.

Dasatinib

Dasatinib (Sprycel®) ist ein spezifischer BCR::ABL1-TKI der zweiten Generation und seit 2007 unter anderem zur Behandlung der CML und der Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämie in der Schweiz zugelassen (seit 2010 in Erstlinientherapie). So blockiert Dasatinib neben dem Enzym BCR::ABL1-Kinase auch die SRC-Kinase sowie eine ganze Reihe weiterer Kinasen. In Studien wurden zytogenetische und molekulare Remissionen, insbesondere tiefe molekulare Remissionen unter Dasatinib rascher und häufiger beobachtet als unter Imatinib. Zudem wirkt dieser TKI und seine Generika ebenfalls bei mehreren Mutationen des BCR::ABL1-Gens, bei denen Imatinib ungenügend funktio-

niert. Das Medikament wird in Form von Filmtabletten in einer Dosierung von 100mg/Tag eingenommen, in der fortgeschrittenen Form mit Blastenvermehrung 2 x 70 mg/Tag.

Typische Nebenwirkungen können, neben den bereits beschriebenen allgemeinen Beschwerden, Pleuraergüsse (Flüssigkeitseinlagerungen zwischen Lunge und Brustwand) und ein längerfristig ein erhöhter arterieller Lungen- druck (pulmonale arterielle Hypertonie) sein. Da die Zahl der Blutplättchen unter dem Einfluss von Dasatinib sehr rasch sinken kann, ist auch das Blutungsrisiko erhöht. Zudem kommt es relativ häufig zu Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Die meisten der aufgeführten Beschwerden sind nur vorübergehend. Auch eine Verlängerung des QT-Intervalls ist möglich.

Bosutinib

Bosutinib (Bosulif®) ist ein BCR::ABL1-TKI der zweiten Generation. Er ist der vierte zugelassene TKI für die Erstlinientherapie von Patienten mit CML ohne Blastenvermehrung. Studien zeigten bei der Einnahme von Bosutinib gegenüber Imatinib eine häufigere und rascher eintretende molekulare Remission und eine geringere Rate des Voranschreitens der Erkrankung. Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Bosutinib einmal täglich. In der Praxis hat sich ein Einschleichen von 300 mg/Tag Bosutinib zusammen mit dem Durchfallmittel Loperamid bewährt.

Neben den bereits beschriebenen allgemeinen Beschwerden können typische Nebenwirkungen Durchfall (vor allem zu Beginn der Therapie), Übelkeit, Erbrechen und Hautausschlag sein. Zudem kann es relativ häufig zu einer Lebertoxizität kommen (erhöhte Alanin-Aminotransferasen, ALT und Aspartat-Aminotransferasen, AST). Bei Lebertorerkrankungen ist daher Vorsicht geboten.

Ponatinib

Das seit 2014 in der Schweiz zugelassene Ponatinib (Iclusig®) gehört zu den BCR::ABL1-TKI (der dritten Generation). Es kann als Zweit-, Dritt- oder Viertlinienmedikament eingesetzt werden, wenn die ersten Behandlungsversuche mit anderen Medikamenten nicht zum Ziel führten. Gerade beim Auftreten von Resistenzen durch bestimmte Mutationen (Resistenzmutation *BCR::ABL1* T315I) gegenüber den in der Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie verwendeten Medikamenten kann Ponatinib hilfreich sein. So kann Ponatinib auch dann noch effektiv sein, wenn aufgrund der Mutationen die anderen TKI nicht mehr wirksam sind. Die übliche Initialdosis von Ponatinib beträgt 30 mg einmal täglich. Wenn ein Ansprechen erfolgt, kann die Dosis eventuell reduziert werden, was die potenziellen Nebenwirkungen vermindert. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen gehören neben den bereits beschriebenen allgemeinen Beschwer-

«Mein Arzt sagte mir, dass in meinem Fall ein Absetzen der Medikamente nicht möglich ist. Deshalb werde ich sie mein Leben lang nehmen müssen.»

(Melissa H.)

den eine Erhöhung der Bauchspeicheldrüsenenzyme, Bluthochdruck und arterielle Gefässkomplikationen mit thrombotischen Ereignissen mit Risiko für Herzinfarkt, Vorhofflimmern und Schlaganfall. Bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorbelastung sollte dieses Medikament deshalb kritisch abgeschätzt werden.

Asciminib

Asciminib (Scemblix®) ist der erste TKI einer neuen Wirkstoffgruppe namens STAMP-Inhibitor (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), in der Schweiz seit 2022 zugelassen. Asciminib hemmt das schädliche Fusionsprotein BCR::ABL1, indem es an dessen so genannte Myristat-Bindungstasche bindet und nicht – wie die Vorgänger-TKI – an der ATP-Bindungstasche. Eingesetzt wird dieses Medikament der vierten Generation bislang bei erwachsenen CML-Patient*innen, die mit mindestens zwei anderen TKI vorbehandelt wurden aufgrund unzureichendem Behandlungserfolg oder schlechter Verträglichkeit der Medikamente. Erste Resultate weisen sowohl bezüglich Wirksamkeit als auch Verträglichkeit eine Überlegenheit gegenüber anderen TKI auf. In derzeit laufenden Studien

wird zudem untersucht, ob auch eine Erstlinientherapie für diesen Wirkstoff in Frage kommt. Die empfohlene Dosierung der Filmtabletten beträgt zweimal täglich 40 mg oder einmal täglich 80 mg. Bei *BCR::ABL1*-T315I-Mutationen wird Asciminib deutlich höher dosiert. Aufgrund der sehr guten Fähigkeit von Asciminib, nur die kranken BCR::ABL1-Proteine zu hemmen (hohe Selektivität), konnte in Studien ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil beobachtet werden. Zu den typischen unerwünschten Wirkungen gehören, neben den bereits beschriebenen allgemeinen Beschwerden, eine Erhöhung der Bauchspeicheldrüsenenzyme und längerfristig Bluthochdruck und thrombotische Ereignisse. Auch reversible Zytopenien wie Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie sind möglich.

Interferon-alpha

Interferon ist ein körpereigenes Protein, welches zur Bekämpfung von Erregern oder Tumorzellen die Zellen des Immunsystems aktiviert. Vor der Einführung der TKI war IFN-alpha eine Standardbehandlung bei CML. Allerdings zeigt IFN-alpha eine geringere und weniger rasche Wirksamkeit, weshalb es heute kaum mehr zur Anwendung kommt. Eine Weiterentwicklung von Interferon ist das pegylierte Interferon (PEG-IFN-alpha), bei dem der Wirkstoff durch eine kettenförmige Struktur geschützt und dadurch langsamer frei-

gesetzt wird. Damit hat es eine verlängerte Wirkungsdauer und in der Regel weniger Nebenwirkungen. Typische Nebenwirkungen sind grippeartige Symptome wie Fieber, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Gewichtsverlust, Depressionen und Konzentrationsmangel. Auch Leberschädigungen und eine Verminderung von Leukozyten und Blutplättchen können auftreten. Heute wird IFN-alpha bei CML meist nur in besonderen Situationen eingesetzt, wie zum Beispiel in der Schwangerschaft. Auch die Kombination mit TKI wird erprobt. So zeigte sich in verschiedenen Studien, dass die Kombination von niedrig dosiertem pegyliertem IFN-alpha mit bestimmten TKI bei CML-Patient*innen zu Krankheitsverbesserungen führte.

Chemotherapie: Hydroxycarbamid

Das Zytostatikum Hydroxyurea wurde seit den 70er Jahren im Rahmen von Chemotherapien zur Behandlung der CML eingesetzt. Es blockiert die DNA-Herstellung und verhindert dadurch die Zellteilung, was zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufs führt. Da sich Krebszellen häufiger teilen als gesunde Körperzellen, werden sie durch die Chemotherapie effektiver erreicht. Allerdings gibt es gesunde Zellen, die sich ebenfalls häufiger teilen als andere, beispielsweise Zellen der Schleimhäute oder des Magen-Darm-Traktes. Deshalb werden

«Die Krankheit hat meine Einstellung zum Leben sehr stark verändert. Früher war ich sehr direkt zu den Leuten, manchmal vielleicht mit zu wenig Empathie. Heute habe ich mehr Geduld. Mir ist viel bewusster, wie kurz das Leben sein kann und versuche meine Zeit noch mehr zu genießen.» (Sebastian R.)

nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die gesunden Zellen durch eine klassische Chemotherapie geschädigt. Als Folge können sich erhebliche Nebenwirkungen einstellen. Allerdings wird die Chemotherapie heute zumeist in niedrigeren Dosierungen eingesetzt, wodurch sie sehr gut verträglich ist und die Nebenwirkungen deutlich milder ausfallen. Bei einer Therapie mit Hydroxyurea ist eine komplette Remission praktisch nicht erreichbar und die CML lässt sich langfristig nicht aufhalten. Daher spielt dieses Medikament seit der Einführung der TKI zur langfristigen Behandlung der CML kaum mehr eine Rolle. Da Hydroxycarbamid jedoch sehr schnell wirkt, wird es heute noch bei Patient*innen mit hohen Zellzahlen zu Beginn einer Behandlung zeitweilig eingesetzt.

Komplementäre und alternative Behandlungsmethoden

Viele Menschen mit einer Krebserkrankung suchen nach Möglichkeiten, die Therapie durch komplementäre und alternative Methoden selbst aktiv zu unterstützen. Während sich die Kom-

plementärmedizin als eine Ergänzung zu den konventionellen medikamentösen Verfahren sieht, versteht sich die alternative Medizin als Ersatz zur herkömmlichen Behandlung. Gerade teure, alternativmedizinische Verfahren sind oft mit Heilsversprechen verbunden, für die keinerlei Nachweise erbracht wurden. Im Gegenteil: Sie können unter Umständen den Verlauf einer wissenschaftlich fundierten Therapie empfindlich stören. Komplementärmedizinische Methoden und Substanzen sind hingegen häufig in der Lage, eine Behandlung zu unterstützen. Sie sind zwar nicht direkt gegen den Krebs gerichtet, helfen jedoch dabei, Symptome der Erkrankung oder mögliche Nebenwirkungen, wie beispielsweise Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Schlafstörungen, Übelkeit, depressive Verstimmungen oder Schmerzen zu lindern, Stress abzubauen und die Lebensqualität zu verbessern. Die Komplementärmedizin nutzt Verfahren aus den Bereichen Ernährung, Bewegung, Achtsamkeit, manuelle Therapien und der Gabe verschiedener Substanzen. Dabei ist zu beachten, dass einzelne Substanzen unerwünschte Wechselwirkungen mit bestimmten Medikamenten haben und deshalb während der Therapie nicht eingenommen werden dürfen. Wer also plant, komplementärmedizinische Verfahren parallel zur CML-Therapie einzusetzen, sollte dies unbedingt vorher mit den Fachärzt*innen absprechen.

Was können Betroffene selbst tun?

Eine Reihe von Studien belegen, dass körperliche Aktivität in vielerlei Hinsicht ein wirksamer Ansatz ist, um die Lebensqualität von CML-Patienten zu verbessern. Sie lindert Symptome und Nebenwirkungen, fördert das Immunsystem, wirkt prophylaktisch gegenüber Infektionen und hilft die seelische Belastung zu verringern, die sowohl die eigentliche Erkrankung als auch die Therapie mit sich bringen.

Ein solches Bewegungsprogramm reicht von regelmässigen Spaziergängen an der frischen Luft bis zum Training der Ausdauer (Walking, Joggen, Velofahren oder andere Ausdauersportarten) und Verbesserung der Muskelkraft. Auch Yoga oder andere fernöstliche Bewegungskünste werden zur Senkung depressiver Verstimmung und Angstsymptomen empfohlen. Zudem ist genügend Schlaf eine grosse Hilfe für den kranken Körper, um sich zu erholen. Schliesslich ist eine ausgewogene Ernährung mit genügend Vitaminen, Aminosäuren, Omega3-Fettsäuren und Ballaststoffen eine gute Möglichkeit, selbst zur Stärkung des Körpers beizutragen.

«Ich bekam durch meine CML-Selbsthilfegruppe viel Information und Unterstützung. Dadurch wurde die Situation für mich erträglicher.» (Melissa H.)

Gespräche helfen

Mit der Diagnose einer CML verändert sich das Leben, auch wenn noch gar keine Symptome vorhanden sind und mit einer Therapie noch nicht begonnen wurde.

Zu bedenken ist in einer solchen Situation, dass die Mehrzahl der Patient*innen mit CML oft ein ganz normales Leben im privaten und beruflichen Umfeld weiterführen können. Trotzdem werden durch eine solche Diagnose häufig Ängste und Unsicherheiten ausgelöst, mit denen die Betroffenen lernen müssen umzugehen.

Es ist daher wichtig, mit jemandem offen über die Krankheit zu sprechen. Das können Angehörige, Freunde oder/und Bekannte sein, aber auch andere CML-Betroffene.

Manchmal ist es gut, professionelle Hilfe von Ärzt*innen, Psychotherapeut*innen oder Psycholog*innen in Anspruch zu nehmen. Auch Krebsberatungsstellen und Selbsthilfegruppen leisten einen sehr wertvollen Beitrag, in dem sie beispielsweise Kontakte zu anderen CML-Betroffenen oder zu entsprechenden Fachleuten herstellen.

Glossar

BCR::ABL1: Durch den Austausch zweier Genbruchstücke bildet sich das neue *BCR::ABL1*-Gen. Es stellt das Protein *BCR::ABL*-Tyrosinkinase her, das ein fehlerhaftes Signal für die Blutbildung aussendet und die CML verursacht.

BCR::ABL1-Transkripte: Geben im Blut Auskunft über die Art, Aktivität und Menge bestimmter Genabschnitte. Sie werden hergestellt, indem man die Boten-RNA (RNA) in eine Kopie (cDNA) umschreibt.

Blasten: Unreife, noch nicht endgültig differenzierte Zellen

Granulozyten: Eine Untergruppe der weissen Blutkörperchen, sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien, Pilzen und Parasiten zuständig.

Leukozyten (weisse Blutzellen): Wehren Krankheitserreger und körpereigene Tumorzellen ab. Man unterscheidet innerhalb der weissen Blutzellen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten.

Lymphatische Leukämien: Gehen von den Vorläuferzellen der Lymphozyten aus.

Lymphozyten: Halten sich vor allem in den lymphatischen Geweben auf, stellen Antikörper her und zerstören von Viren befallene Körperzellen sowie Tumorzellen.

Molekulare Remission (MR): Es sollten möglichst wenige *BCR::ABL1*-Transkripte im Blut nachweisbar sein. Eine bedeutende molekulare Remission (MMR) ist erreicht, wenn der *BCR-ABL1*-Wert auf 0,1 % oder darunter gesunken ist (MR3). Eine tiefe molekulare Remission liegt vor, wenn der *BCR-ABL1*-Wert auf unter 0,01

% (MR4), 0,0032 % (MR4,5) oder 0,001 % (MR5) gesunken ist.

Monozyten vernichten als grosse „Fresszellen“ Eindringlinge, Fremdkörper und Gewebetrümmer.

Mutation: Dauerhafte Veränderung des Erbmaterials.

Myeloische Leukämien: Haben ihren Ursprung meist in Vorstufen der Granulozyten oder Monozyten.

PCR (Polymerase-Kettenreaktion): Methode zur Vervielfältigung bestimmter Gensequenzen.

Philadelphia (Ph+)-Chromosom: Das Philadelphia-Chromosom entsteht nach einem wechselseitigen Austausch von Erbsubstanz zwischen den Chromosomen 9 und 22. Es enthält das *BCR::ABL1*-Gen und ist damit verantwortlich für die unkontrollierte Vermehrung der weissen Blutkörperchen.

Remission: Zurückgehen von Krankheitserscheinungen. Man unterscheidet verschiedene Stadien der Remission.

Stammzellen (Vorläuferzellen): Besitzen die Fähigkeit sich in unterschiedliche Blutzellarten zu entwickeln. Blutstammzellen sind hauptsächlich im Knochenmark.

Tyrosinkinasehemmer (TKI): Zielgerichtete Medikamente, die dafür sorgen, dass den Krebszellen die Energieversorgung abgeschnitten wird und sie sich nicht mehr teilen können. Die *BCR::ABL1*-TKI sind die wichtigsten Medikamente zur Behandlung der CML.



Foto: Adobe Stock

Weiterführende Informationen

- **www.knochenmark.ch**
Die Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation (SFK) kümmert sich um Patient*innen und deren Angehörige. Sie betreut Selbsthilfegruppen und informiert über Knochenmark- und Blutstammzellspenden.
- **www.krebsliga.ch**
Die Krebsliga Schweiz bietet Krebsbetroffenen in 18 kantonalen und regionalen Ligen Information, Beratung und Unterstützung an.
- **www.onkopedia.com**
Umfassende wissenschaftliche Webseite führender Spezialist*innen im deutschsprachigen Raum. Leitlinien zu verschiedenen Blutkrankheiten und Krebsformen.
- **www.lymphome.ch**
Ein gemeinnütziger Verein, der sich in der Schweiz um die verschiedenen Lymphomkrankungen kümmert.

Dieser Ratgeber richtet sich an Menschen, die an chronischer myeloischer Leukämie (CML) erkrankt sind, an die ihnen nahestehenden Personen und an alle, die mehr über diese Leukämieform wissen wollen.

Die Broschüre will über die CML umfassend informieren und zum besseren Verständnis der Krankheit beitragen.

SFK – Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation

info@knochenmark.ch · Tel: 044 383 04 00

www.knochenmark.ch

