Aktuelle Entwicklungen in der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie

41st Annual Meeting of the American Society of Hematology, 3.–7. Dezember 1999, New Orleans, LA, USA.

Bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) kommen initial zwei Therapiestrategien in Frage: die Transplantation von Knochenmark (KMT) oder die Gabe von Interferon alpha (IFN- α) in Kombination mit Hydroxyurea und Cytosinabinosid (Ara-C). Bislang machten Hämatologen die Entscheidung vor allem an der Altersgrenze von 55 Jahren sowie der Verfügbarkeit geeigneter Spender fest; CML-Patienten unter 55 Jahren, für die ein HLA-identischer Spender vorhanden war, wurden in der Regel transplantiert. Wie auf der Jahrestagung der «American Society of Hematology» (ASH) klar wurde, ist diese starre Vorgehensweise überholt. Gemäß Daten der Italienischen CML-Studiengruppe sollte das Risikoprofil zum Diagnosezeitpunkt die Therapie-Entscheidung maßgeblich beeinflussen; demnach wäre die initiale Gabe von IFN-basierten Therapien auch bei jüngeren Patienten mit niedrigem Risikoindex sinnvoll. Daß IFN- α sich dabei in Kombination mit Ara-C als wirksamer erweist als in Monotherapie, darauf deuten Studien hin, die unabhängig voneinander italienische und US-amerikanische Wissenschaftler durchgeführt haben. Abgesehen von den etablierten Therapie-Verfahren wurden auf dem ASH auch aussichtsreiche Wirkstoffe für die CML-Therapie der Zukunft vorgestellt: Homoharringtonin, pegyliertes IFN- α sowie der Tyrosinkinase-Inhibitor ST1571 gehören zu den prominentesten Vertretern.

Wann transplantieren?

Mit Blick auf eine mögliche Heilung der CML ist die allogene KMT (alloKMT) die Behandlung der Wahl, so der bisherige Kenntnisstand. Auf der anderen Seite geht dieser Therapieansatz aber mit einer erhöhten Mortalität einher (s. Kasten) – abgesehen davon, daß nicht für alle für eine alloKMT-geeigneten Patienten ein passender Spender zur Verfügung steht. Wann lohnt es sich bei der relativ kleinen Patientengruppe, die für eine KMT nicht von vornherein zu alt ist, das Risiko der therapie-assoziierten Morbidität und Mortalität einzugehen?

Laut Sante Tura, Bologna/Italien, liegen derzeit drei Studien vor, die einen direkten Vergleich zwischen der KMT und der Behandlung mit IFN- α zulassen. Die erste, veröffentlicht 1993, spiegelt die Erfahrungen der italienischen CML-Studiengruppe Mitte der 80er Jahre wider: Bei Patienten älter als 30 Jahre zeigte IFN- α gegenüber KMT leichte Überlegenheit, was das Überleben anbelangt. Die zweite Studie, vor 2 Jahren von der deutschen CML-Studiengruppe in Zusammenarbeit mit der International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) veröffentlicht, erbrachte umgekehrt einen leichten Vorteil der KMT gegenüber der konventionellen Therapie. Die dritte, bislang größte Vergleichsstudie führte wiederum die italienische Studiengruppe durch; die Ergebnisse präsentierte Tura: Von 840 CML-Patienten im Alter unter 55 Jahren erhielten 322

Risiken einer hämatologischen Transplantation

Eine alloKMT wird möglichst innerhalb eines Jahres durchgeführt. Inzwischen gilt als etabliert, daß übergangsweise und bis zu 3 Monate vor einer geplanten KMT IFN- α gegeben wird, wenn zunächst kein Spender zur Verfügung steht. Hans-Jochem Kolb, München, faßte die Erfahrungen zusammen, die im Internationalen KMT-Register bei transplantierten CML-Patienten vorliegen. Demnach verteilt sich 3 Jahre nach der Transplantation die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Donor wie folgt:

Donor	n	Überlebensrate, %
Zwilling	49	86
HLA-identisches Geschwister	4 630	65
Unverwandter Spender	1 234	46

Laut Sante Tura, Bologna, lassen sich konkrete Risikofaktoren für eine KMT definieren. Ab einem Summen-Score von 4 ist nach einem Zeitraum von 5 Jahren mit einer Behandlungs-assoziierten Mortalität von 50% zu rechnen.

Risiko-Score

je 1: unverwandter Donor, Alter zwischen 20 und 40 Jahre, Zeit bis zur KMT > 1 Jahr, akzeleriertes Krankheits-Stadium

je 2: blastisches Stadium, Alter über 40 Jahre

Beispiel: Patient > 40 Jahre, Zeit bis zur KMT 1,5 Jahre, blastisches Stadium → Risiko-Score = 5

Indessen haben Wissenschaftler auf dem ASH-Kongreß auch die Daten der größten Untersuchung vorgelegt, in der jemals die Vor- und Nachteile einer Knochenmark-versus-Stammzell-Transplantation verglichen wurden (n = 168). Wie Studienleiter William Bensinger, Seattle, hervorhob, profitieren vor allem Patienten nach der Postremissions-Phase von der Stammzell-Gabe.

IFN- α , 337 eine konventionelle Chemotherapie und 120 eine alloKMT von HLA-identischen Geschwistern; das mediane Alter betrug 43 in der IFN- und 32 in der KMT-Gruppe. Während die KMT der konventionellen Chemotherapie signifikant überlegen war, sah die Sache bei IFN- α anders aus: «Es bestand ein Trend zugunsten der KMT, aber der Unterschied war nicht signifikant», so Tura. Bezogen auf das 10-Jahres-Überleben war die KMT dem IFN- α nur für junge Patienten mit mittlerem und hohem Krankheitsrisiko überlegen. Als jung definierte Tura Patienten jünger als 33 Jahre – dem medianen Alter der gesamten Studienpopulation. Ab einem Alter von 33 Jahren bestand im Überleben kein signifikanter Unterschied; dasselbe galt für den Sokal-Risiko-Score: Wiederum verschwinden die Unterschiede im Überleben unter KMT bzw. IFN- α bei niedrigem Krankheitsrisiko. Für Tura ist es daher unabdingbar, den Sokal-Score in die Therapie-Entscheidung einzubeziehen (Tab. 1). Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Alters sprach Tura folgende Empfehlungen aus:

- Patienten älter als 40 Jahre mit niedrigem Krankheitsrisiko sollten zunächst IFN- α erhalten;
- alle anderen Patienten, die biologisch für eine Transplantation geeignet sind, sollten bei Verfügbarkeit eines passenden

Tab. 1. Relatives Risiko in Abhängigkeit vom Sokal-Score (nach S. Tura)

	Sokal-Score	
	<0.8	>0.8
Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf IFN- α	hoch, > 50%	nicht hoch, < 25%
Mediane Lebenserwartung der IFN-Responder	lang, > 10 Jahre	nicht lang, < 10 Jahre
Mediane Lebenserwartung der IFN-Non-Responder	nicht kurz, > 5 Jahre	kurz, < 4 Jahre

Spenders möglichst im ersten Jahr nach der Diagnosestellung transplantiert werden.

Modifizierte Interferon-Therapie

Daß allein aufgrund des fortgeschrittenen Alters für viele CML-Patienten keine KMT in Frage kommt, motiviert die Forschung zur Suche nach neuen, verfeinerten Therapie-Modalitäten. Im Fall alleiniger Interferon-Gabe blickt die Gruppe um Hagop Kantarjian am M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) in Houston auf intensive Erfahrungen zurück: Wie Moshe Talpaz berichtete, wird dort mit IFN- α in 80% der Fälle von CML in früher chronischer Phase eine komplette hämatologische Remission erreicht; zu 58% sprechen die Patienten auch zytogenetisch an – zu 26% vollständig. Auf der anderen Seite steht mit Ara-C eine Substanz zur Verfügung, die sich bereits in den 80er Jahren als CML-wirksames Agens empfohlen hat. Darauf aufbauend hatte Kantarjian am MDACC 1992 eine kleinere Studie abgeschlossen, in der sich die Kombination aus IFN- α und Ara-C positiv auswirkte. Auf dem ASH-Kongreß präsentierte Talpaz nun eine größere Neuauflage der Zweier-Kombination mit unterschiedlichem Studiendesign: 134 Patienten erhielten IFN- α in einer Dosierung von 5×10^6 U/m² sowie täglich 10 mg Ara-C subkutan. Im Gegensatz dazu hatten die 45 Patienten der vorangegangenen Studie niedrigdosiertes Ara-C intermittierend über 7 Tage pro Monat erhalten. Die Ergebnisse übertrafen sowohl die Erfahrungen der älteren Studie als auch die der alleinigen IFN-Therapie: Hämatologisch sprachen 92% der Patienten an, zytogenetisch 74% – bei 31% kompletten zytogenetischen Remissionen. Talpaz zog u. a. den Schluß, daß die tägliche Applikation von Ara-C der intermittierenden überlegen ist. Talpaz machte darauf aufmerksam, daß bereits 1997 François Guilhot, Poitiers/Frankreich, in einer randomisierten Studie die Überlegenheit der Ara-C/IFN-Kombination belegt hatte. 721 hatten dabei 5×10^6 U/m² IFN- α allein oder in Kombination mit 20 mg/m² Ara-C täglich für 10 Tage pro Monat erhalten. Talpaz rekapitulierte die Ergebnisse wie folgt: komplettes hämatologisches Ansprechen 66% unter der Kombination versus 55% unter IFN-Monotherapie sowie 41 versus 24% zytogenetisches Ansprechen (vollständig: 26 vs. 15%); auch die 3-Jahres-Überlebensrate fiel mit 86 versus 79% tendenziell besser aus.

Mit 84 versus 78% signifikant besser fiel das 3-Jahres-Überleben unter der Ara-C/IFN-Kombination in einer randomisierten Studie mit 539 Patienten aus, die Gianantonio Rosti, Bologna/Italien, auf dem ASH stellvertretend für die italienische CML-Studiengruppe präsentierte. IFN- α war zu 9×10^6 U/m², Ara-C in 10-tägigen Gaben pro Monat zu 40 mg/kg dosiert worden. Obwohl Rosti betonte, daß es für eine Beurteilung des Langzeiteffektes noch zu früh sei, hielt auch er die Therapie von IFN- α in Kombination mit Ara-C für aussichtsreich. «Die Ergebnisse fallen denen der französischen Gruppe überraschend ähnlich aus», kommentierte Talpaz.

Neue Wirkstoffe

Der Houstoner Wissenschaftler stellte in New Orleans auch Daten zu dem innovativen Wirkstoff Homoharringtonin (HHT) vor. Dieses Alkaloid pflanzlicher Herkunft führte am MDACC bereits allein zu 31% zum zytogenetischen Ansprechen in der späten chronischen Phase; in Kombination mit IFN- α bei CML-Patienten in früher chronischer Phase verdoppelte sich diese Rate. Nun liegen erste Daten zur Dreierkombination aus HHT, IFN- α und Ara-C vor, erprobt an 56 Patienten in früher chronischer Phase. Nach median 11 Monaten sprachen 98% hämatologisch vollständig an; zu 77% wurde ein zytogenetisches Ansprechen beobachtet – Ergebnisse, die laut Talpaz sehr vielversprechend aussehen. Für definitive Aussagen müsse weiter nachbeobachtet werden.

Eine weitere Substanz, der Talpaz für die Zukunft hohe Bedeutung zumißt, ist die «pegylierte» Variante von IFN- α . Das mit Polyethylenglykol modifizierte Zytokin zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit aus, so daß es nur wöchentlich statt täglich verabreicht werden braucht. Erste MDACC-Studien bei 21 CML-Patienten verliefen aussichtsreich. Pegyliertes IFN- α führte nicht nur bei 10 Patienten zur hämatologischen Remission; bemerkenswerterweise waren 4 der Responder initial resistent gegen IFN- α gewesen.

Zu den am meisten beachteten Innovationen für die Therapie der CML gehört der Signaltransduktions-Inhibitor STI571. Dabei handelt es sich um einen Hemmstoff von Enzymen des Tyrosin-Kinase-Typs – just dem Enzym-Typus, der als Ergebnis der für die CML typischen und für die Erkrankung kausalen BCR-ABL-Genfusion aktiviert wird. Brian Druker, Portland/OR, stellte die Daten einer Phase-I-Studie vor, bei der IFN- α -resistente bzw. -intolerante Patienten den Wirkstoff erhielten: 54 CML-Patienten nahmen STI571 einmal täglich peroral in verschiedenen Dosierungen zu sich: von 25 bis 500 mg. Ab einer Dosis von 140 mg sprachen alle Patienten hämatologisch an; ab 300 mg war die hämatologische Response vollständig, wobei auch auf zytogenetischer Ebene zu 33% ein Ansprechen erzielt wurde. Wie Druker betonte, fielen die Nebenwirkungen der STI571-Gabe minimal aus; dosislimitierende Effekte traten nicht auf. Der Hämatologe versäumte jedoch nicht, daran zu erinnern, daß der Einfluß von STI571 auf das krankheitsfreie sowie Gesamt-Überleben längst nicht absehbar sei. Nicht zuletzt deswegen wurde noch im Dezember 1999 eine Phase-II-Studie aktiviert, die 19 Zentren aus den USA und Europa einschließt. In Deutschland werden diese Studien über die hämatologischen Kliniken Mannheim, Frankfurt/M., Mainz und Leipzig koordiniert, in der Schweiz ist es die Basler Klinik. Was mögliche Entwicklungen in der Zukunft anbelangt, so hält es Druker für denkbar, in der CML-Therapie STI571 mit IFN- α zu kombinieren.

M. Roos, Wissenschaftsjournalist, München