

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus dem
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik 2 (Onkologie)
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

betreut am
Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien

**Therapiefreie Remission bei Patienten mit chronisch
myeloischer Leukämie (CML) – Umsetzung in onkologischen
Praxen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Sophie Nesswetter

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2023

| | |
|-----------------------------|----------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Stefan Zeuzem |
| Referent: | Prof. Dr. Hans Tesch |
| Korreferent/in: | Prof. Dr. Thomas Oellerich |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 10.04.2024 |

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| 1 Schriftliche Erklärung | 5 |
| 2 Zusammenfassung..... | 6 |
| 3 Summary..... | 8 |
| 4 Einleitung..... | 10 |
| 4.1 <i>Allgemeines</i> | 10 |
| 4.1.1 Krankheitsstadien | 11 |
| 4.2 <i>CML-Diagnostik und Monitoring</i> | 13 |
| 4.3 <i>Therapiemöglichkeiten</i> | 15 |
| 4.3.1 Imatinib (Glivec®) | 17 |
| 4.3.2 Dasatinib (Sprycel®) | 18 |
| 4.3.3 Nilotinib (Tasigna®)..... | 18 |
| 4.3.4 Bosutinib (Bosulif®)..... | 19 |
| 4.3.5 Ponatinib (Iclusig®) | 20 |
| 4.3.6 CML-Leitlinie und optimales Ansprechen auf TKI-Behandlung..... | 20 |
| 4.4 <i>Absetzen des Tyrosinkinase-Inhibitors</i> | 23 |
| 4.4.1 Studienlage | 25 |
| 4.4.2 Einflussfaktoren auf den TFR-Verlauf | 27 |
| 5 Fragestellungen | 29 |
| 5.1 <i>Versorgungsforschung</i> | 29 |
| 5.2 <i>Anwendbarkeit der Studienergebnisse im klinischen Alltag</i> | 30 |
| 6 Material und Methoden | 31 |
| 6.1 <i>Datenerhebung</i> | 31 |
| 6.1.1 Baseline..... | 31 |
| 6.1.2 Verlaufskontrollen | 32 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 6.2 | <i>Datenauswertung</i> | 32 |
| 7 | Ergebnisse | 33 |
| 7.1 | <i>Deskriptive Statistik</i> | 33 |
| 7.1.1 | Baseline..... | 33 |
| 7.1.2 | Verlaufskontrollen der therapiefreien Remission im Allgemeinen ... | 36 |
| 7.1.3 | Verlaufskontrollen TFR bei Imatinib-Patienten | 38 |
| 7.1.4 | Verlaufskontrollen TFR bei Nilotinib-Patienten | 38 |
| 7.1.5 | Verlaufskontrollen TFR bei Dasatinib-Patienten..... | 38 |
| 7.1.6 | Patienten mit Verlust der MMR..... | 39 |
| 7.1.7 | TKI-Wiederbeginn bei MMR-Verlust..... | 40 |
| 7.2 | <i>Hypothesentestende Statistik</i> | 42 |
| 7.2.1 | Binär logistische Regression..... | 42 |
| 7.2.2 | Überlebensdaueranalyse Kaplan-Meier..... | 43 |
| 8 | Diskussion | 45 |
| 9 | Literaturverzeichnis | 48 |
| 10 | Abkürzungsverzeichnis | 51 |
| 11 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 53 |

2 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale myeloproliferative Neoplasie und hat ihren Ursprung in transformierten pluripotenten Stammzellen im Knochenmark. Der Krankheitsentstehung liegt eine reziproke chromosomale Translokation zugrunde, in deren Folge ein neues Fusionsgen, das sogenannte Philadelphia-Chromosom, entsteht. Das hiervon codierte Genprodukt ist eine Tyrosinkinase mit konstitutiver Aktivität mit resultierender unkontrollierter Signaltransduktion. Gegen diese Tyrosinkinase existiert eine molekular zielgerichtete Therapie, die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI).

Den Therapiestandard stellt die Behandlung mit einem TKI dar. Seit einigen Jahren existiert jedoch das Therapieziel der therapiefreien Remission (TFR), bei dem CML-Patienten mit einem guten molekularen Ansprechen den TKI nach einiger Zeit absetzen und unter engmaschigen Kontrollen therapiefrei bleiben. Ungefähr die Hälfte dieser Patienten erleidet kein molekulares Rezidiv und bleibt langfristig in TFR. Zu der Thematik der TFR existieren zahlreiche klinische Studien, die die Umsetzbarkeit und die Sicherheit eines Absetzversuchs belegen und Kriterien definiert haben, die für einen Absetzversuch erfüllt sein sollten. In dieser Dissertation wird die Umsetzung der TFR im klinischen Alltag onkologischer Praxen untersucht. Es wird untersucht, ob die Studienergebnisse mit den TFR-Raten und den identifizierten Einflussfaktoren auf den Praxisalltag übertragbar sind und ob das Therapieziel TFR in den klinischen Alltag integrierbar ist. Hierfür werden die Daten von 61 CML-Patienten mit einem Absetzversuch aus fünf onkologischen Praxen retrospektiv ausgewertet. Erhoben werden Parameter der Routineversorgung und die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen während der TFR werden dokumentiert und ausgewertet. Die TFR-Raten von ca. 50%, die in den Absetz-Studien beobachtet wurden, finden sich im hier untersuchten Patientenkollektiv wieder. Mithilfe der binären logistischen Regression wird getestet, ob bestimmte Faktoren, wie die Therapiedauer und das verwendete Medikament vor dem Absetzen, einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der TFR haben. Hier kann kein signifikanter Einflussfaktor identifiziert werden. Es lässt sich eine

signifikant längere therapiefreie Überlebensdauer bei den Patienten zeigen, die mit einem TKI der zweiten Generation vor dem Absetzen behandelt wurden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TFR bei geeigneten CML-Patienten in der Praxis umsetzbar und sicher ist und fest im klinischen Alltag onkologischer Praxen verankert sein sollte.

3 SUMMARY

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasia and originates in transformed pluripotent stem cells in the bone marrow. The development of the disease is based on a reciprocal chromosomal translocation, as a result of which a new fusion gene, the so-called Philadelphia chromosome, is formed. The gene product encoded by this is a tyrosine kinase with constitutive activity resulting in uncontrolled signal transduction. A molecularly targeted therapy exists against this tyrosine kinase, the tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The standard therapy is treatment with a TKI. For some years, however, the therapy goal of therapy-free remission (TFR) has existed, in which CML patients with a good molecular response discontinue the TKI after some time and remain therapy-free under close monitoring. About half of these patients do not suffer a molecular relapse and remain in TFR in the long term. Numerous clinical studies exist on the topic of TFR, which prove the feasibility and safety of a discontinuation attempt and have defined criteria that should be fulfilled for a discontinuation attempt. This dissertation examines the implementation of TFR in the everyday clinical practice of oncological practices. It is investigated whether the study results with the TFR rates and the identified influencing factors can be transferred to everyday practice and whether the therapy goal of TFR can be integrated into everyday clinical practice. For this purpose, the data of 61 CML patients with a discontinuation attempt from five oncology practices will be retrospectively evaluated. Parameters of routine care are collected and the results of the control examinations during the TFR are documented and evaluated. The TFR rates of approx. 50% observed in the discontinuation studies are reflected in the patient population studied here. Binary logistic regression is used to test whether certain factors, such as the duration of therapy and the medication used before discontinuation, have a significant influence on the course of TFR. No significant influencing factor can be identified here. A significantly longer therapy-free survival can be shown in the patients who were treated with a second-generation-TKI before discontinuation.

In summary, it can be said that TFR is feasible and safe in practice for suitable CML patients and should be firmly anchored in the clinical routine of oncological practices.

4 EINLEITUNG

4.1 Allgemeines

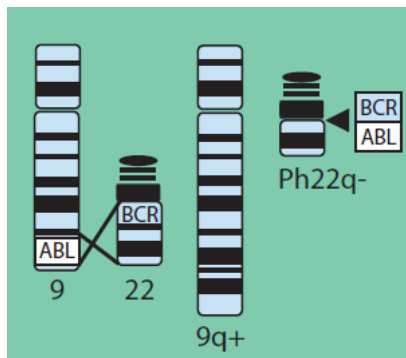
Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale myeloproliferative Neoplasie (MPN), die von transformierten pluripotenten Stammzellen im Knochenmark ausgeht. Ursächlich ist eine reziproke chromosomale Translokation t(9;22) (q34;q11) zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22, wobei das charakteristische Philadelphia-Chromosom 22q- (Ph22q-) entsteht (siehe Abbildung 1). Durch die reziproke Translokation kommt es zur Nebeneinanderstellung des Gens der Abelson (ABL)-Tyrosinkinase auf Chromosom 9 und des „Breakpoint Cluster Region“ (BCR)-Gens auf Chromosom 22, es entsteht das Fusionsgen *BCR-ABL1*.^{1(p4)}

Das aberrante Chromosom 22 ist nach seinem Entdeckungsort Philadelphia, USA benannt, wo es erstmals 1960 von Nowell und Hungerford beschrieben wurde.^{2(p19)} Alle Fusionsvarianten von *BCR-ABL1* codieren das BCR-ABL1-Fusionsprotein, eine Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase mit konstitutiver Aktivität. Diese Tyrosinkinase ist durch den Verlust der eigentlich vorgelagerten Kontrollelemente zur Autophosphorylierung im Stande, was zu einer permanenten Aktivität und dadurch wiederum zu einer unkontrollierten Signaltransduktion führt. Hierdurch werden verschiedenste zelluläre Stoffwechselprozesse beeinflusst und es resultieren eine erhöhte Zellproliferation und eine Apoptose-Resistenz.³ Verantwortlich für die onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzellen ist demzufolge das BCR-ABL1-Fusionsprotein.^{1(p4)}

Die CML ist eine seltene Erkrankung, die Inzidenz beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, das Risiko steigt jedoch mit dem Lebensalter an. Der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.^{1(p3)}

In der Mehrzahl der Erkrankungsfälle ist die Ätiologie unklar, ionisierende Strahlung ist der einzige gesicherte Risikofaktor.^{2(p21)}

Abbildung 1: Philadelphia-Chromosom und BCR-ABL Struktur-Funktion^{2(p21)}



Unbehandelt verläuft die CML in drei Phasen, in deren Verlauf es zu einer klonalen Evolution mit Verlust der Zelldifferenzierung bei gleichzeitig gesteigerter Proliferation kommt.

- Chronische Phase (CML-CP)
- Akzelerationsphase (CML-AP)
- Blastenkrise (CML-BK) mit dem Vollbild einer akuten myeloischen oder lymphatischen Leukämie^{2(p34)}

Durch den Einsatz spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) gelingt es heutzutage in den meisten Fällen, die chronische Phase bis zum Lebensende zu erhalten und damit den natürlichen Verlauf der CML zu unterbrechen. Durch die Einführung der TKI konnte die Mortalität gesenkt werden, es zeichnet sich also eine deutliche Zunahme der Prävalenz bei gleichbleibender Inzidenz ab. Dieser Trend wird sich in den kommenden Jahren voraussichtlich weiter verstärken.^{2(p19)}

4.1.1 Krankheitsstadien

Zum Diagnosezeitpunkt befinden sich mehr als 97% der Patienten in der chronischen Phase und weisen oftmals keine Symptome auf. Die CML wird häufig als Zufallsbefund bei einer Blutbilduntersuchung diagnostiziert. Hierbei fällt eine ausgeprägte Leukozytose (im Median ca. 100.000/ μ l) mit einer Linksverschiebung bis hin zum Myeloblasten im Differentialblutbild auf. Für die CML-CP ist kennzeichnend, dass die aus dem malignen Klon hervorgehenden Granulozyten weitestgehend normal funktionsfähig sind. Neben der

Leukozytose liegen häufig auch eine Anämie und eine Thrombozytämie vor. Häufige Symptome in der chronischen Phase der CML sind Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen und Oberbauchbeschwerden bei Splenomegalie.^{1(p2),2(p38)}

Die Krankheitsprogression beruht zumeist auf einer zunehmenden genetischen Instabilität, es lassen sich neben dem Ph-Chromosom zusätzliche zytogenetische Aberrationen nachweisen. Zu den am häufigsten nachweisbaren Aberrationen zählen ein zusätzliches Ph-Chromosom (+Ph), Trisomie 8 (+8), Trisomie 19 (+19) und das Isochromosom 17 (i(17q)). Eine Vielzahl von Punktmutationen und Mutationen von Proto-Onkogenen sowie Tumorsuppressorgenen sind ebenfalls mit einer Krankheitsprogression assoziiert.^{2(p34)}

Die Tabellen 1 und 2 geben eine Übersicht der Kriterien für die CML-AP und die CML-BK, wie sie von der European LeukemiaNET (ELN) 2013 definiert wurden. Diese unterscheiden sich etwas von der WHO-Definition, jedoch finden die Kriterien der ELN Anwendung in den meisten internationalen CML-Studien und werden aus diesem Grund an dieser Stelle präsentiert.⁴

Tabelle 1: Kriterien der akzelerierten Phase nach der Definition des European LeukemiaNET (ELN)^{1(p6)}

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 15-29% Blasten im Blut oder Knochenmark <u>oder</u> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Blasten + Promyelozyten im Blut oder Knochenmark > 30% (mit <30% Blasten) <u>oder</u> |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 20% Basophile im Blut oder Knochenmark <u>oder</u> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-unabhängige Thrombozytopenie < 100-000/µl <u>oder</u> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten > 1.000.000/µl <u>oder</u> |
| <ul style="list-style-type: none"> • neu entstandene klonale Evolution <u>oder</u> |

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• progrediente Fibrose des Knochenmarks <u>oder</u> |
| <ul style="list-style-type: none">• progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf die Therapie nicht ansprechen |

Tabelle 2: Kriterien der Blastenkrise nach der Definition des European LeukemiaNet (ELN)^{1(p7)}

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• $\geq 30\%$ Blasten im Blut oder Knochenmark <u>oder</u> |
| <ul style="list-style-type: none">• Nachweis einer Proliferation extramedullärer Blasten |

4.2 CML-Diagnostik und Monitoring

Die Diagnose der CML wird durch Pathologie, Zytogenetik und den Nachweis des BCR-ABL1-Transkripts durch reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (reverse transcriptase-polymerase chain reaction; RT-PCR) oder den Nachweis des Ph-Chromosoms durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) gestellt.⁵ Die Zytogenetik sollte aus einem Knochenmarkaspirat erfolgen, in Ausnahmefällen ist auch peripheres Blut möglich. Um das zytogenetische Ansprechen auf die Therapie beurteilen zu können, sollten mindestens 20 Metaphasen ausgewertet werden.^{1(p5)} Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung ist vor allem bei Patienten mit sogenannten atypischen Transkripten von Relevanz.⁶

Sequenzierungen der BCR ergaben fünf Exons (b1-b5), die häufigsten Bruchpunkte liegen zwischen b2 und b3 oder b3 und b4. Die Bruchstellen innerhalb des ABL1-Gens sind auf eine breitere Region verteilt, jedoch kommt es immer zu einer Fusion stromaufwärts des zweiten ABL1-Exons. Aus diesem Grund wurden die Fusionen ursprünglich als b2a2 oder b3a2 bezeichnet. Später stellte sich heraus, dass die Exons b1-b5 die Exons 12-16 eines viel größeren Gens sind, deshalb wird b2a2 heute als e13a2 und b3a2 als e14a2 bezeichnet.³ Typische Transkripte sind also b2a2 (e13a2) und b3a2 (e14a2).

Bei etwa zwei Drittel der CML-Patienten wird e14a2 exprimiert, bei 5-10% der Patienten lassen sich sowohl e13a2 als auch e14a2 finden.⁴ Atypische Transkripte liegen nur bei ca. 2-3% der CML-Patienten bei Erstdiagnose vor.⁷

Die Methode der quantitativen RT-PCR (qRT-PCR) findet ebenfalls Verwendung bei der Beurteilung des Therapieansprechens, insbesondere auch im Rahmen einer TKI-Behandlung. Hierfür wird das molekulare Ansprechen (molecular response; MR) verfolgt, welches definiert ist als das Verhältnis von BCR-ABL1 zu einem Kontrollgen nach der Internationalen Skala (IS).^{3,5} Vor der Einführung der Internationalen Skala war es nicht möglich, Ergebnisse der qRT-PCR-Untersuchungen aus unterschiedlichen Laboren miteinander zu vergleichen. Durch die IS wird eine Standardisierung gewährleistet.⁴ Typischerweise werden BCR, ABL1 oder GUSB (Beta Glukuronidase) als Referenzgen verwendet. Die Ergebnisse werden mit 100 multipliziert, um das Ergebnis in Prozent zu erhalten, hierbei entsprechen 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% und 0,001% einer Verringerung der Tumorlast von 1, 2, 3, 4, 4,5 und 5 log-Stufen.^{3,5}

Eine MR von 1% ist definiert als vollständige zytogenetische Remission, eine MR von $\leq 0,1\%$ bedeutet ein starkes molekulares Ansprechen (major molecular response; MMR) bzw. MR³. Als tiefe molekulare Remission (deep molecular Response; DMR) wird eine MR⁴ oder tiefer bezeichnet.⁵ Es wird empfohlen bis zum Erreichen einer MMR alle 3-6 Monate eine qRT-PCR durchzuführen, nach Erreichen der MMR kann das Intervall auf 6 Monate verlängert werden.⁴

Die quantitative RT-PCR nach der internationalen Skala kann nur bei den typischen Transkripten b2a2 (e13a2) und b3a2 (e14a2) angewendet werden. Für atypische Transkripte kann zwar auch eine RT-PCR durchgeführt werden, jedoch kann sie nicht nach der IS eingeteilt werden.⁶

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Definitionen des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens.

Tabelle 3: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens^{1(p8)}

| Methode | Remission | Abkürzung | Parameter |
|---------------|-----------|-------------------|--|
| hämatologisch | komplett | CHR | <ul style="list-style-type: none"> Leukozyten <10.000/μl Basophile <5% keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differentialblutbild Thrombozyten <450.000/μl Milz nicht tastbar |
| zytogenetisch | komplett | CCyR | keine Ph + Metaphasen |
| | partiell | PCyR | 1-35 % Ph + Metaphasen |
| | minor | mCyr | 36-65% Ph + Metaphasen |
| | minimal | minCyR | 66-95% Ph + Metaphasen |
| | keine | keine CyR | > 95% Ph + Metaphasen |
| molekular | major | MMR | BCR-ABL1-Transkripte <0,1% |
| | tief | MR ⁴ | BCR-ABL1-Transkripte <0,01% |
| | tief | MR ^{4,5} | BCR-ABL1-Transkripte <0,0032% |
| | tief | MR ⁵ | BCR-ABL1-Transkripte <0,001% |

4.3 Therapiemöglichkeiten

Die Entwicklung spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), also einer molekular zielgerichteten Therapie, hat die Therapie der CML grundlegend verändert. Die meisten Patienten in CML-CP haben dadurch eine fast normale Lebenserwartung, vor allem in der westlichen Welt. Das Erreichen einer stabilen tiefen molekularen Remission ist ein weiteres Therapieziel, da sich hieraus die Möglichkeit zum Absetzen der TKI-Medikation und damit einer therapiefreien Remission (treatment-free remission; TFR) ergibt.⁸ Vor der Entwicklung der TKI stellte Interferon-alpha (IFN- α) die Standardtherapie dar und markierte den ersten Durchbruch in der CML-Behandlung, da hierdurch das

Erreichen einer zytogenetischen Remission und damit eine Normalisierung der Lebenserwartung überhaupt erst möglich wurden.^{2(p54),4}

Vor der TKI-Ära stellte die allogene Stammzelltransplantation eine tragende Säule der CML-Behandlung dar mit der besten Aussicht auf eine Langzeit-Remission und potenzielle Heilung. Heutzutage wird die Erwägung einer Stammzelltransplantation von der ELN bei Patienten empfohlen, die eine Resistenz gegenüber TKIs der zweiten Generation aufweisen und vor allem bei Patienten, bei denen Ponatinib keine Wirkung zeigt. Als Initialtherapie ist ihr Einsatz selten geworden.⁴

Die Wirkung der TKIs entfaltet sich durch die Blockierung der ATP-Bindungstasche der Kinase-Domäne von ABL1, wodurch die Phosphorylierung verhindert wird und der Zelltod resultiert.³ Ruhende BCR-ABL-positive Stammzellen zeigen sich jedoch wenig empfindlich gegenüber den TKIs, sodass auch unter TKI-Therapie residuale Leukämiezellen im Körper verbleiben.^{2(p29)}

Erstlinientherapie ist heutzutage immer ein TKI mit Ausnahme einer neu-diagnostizierte CML während der Schwangerschaft, da TKIs potenziell teratogen sind. In diesem Fall sollte auf IFN- α zurückgegriffen werden.^{2(p63),8} Symptomatische Patienten mit sehr hohen Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen können bis zur molekular- oder zytogenetischen Diagnosebestätigung Hydroxyurea erhalten, um eine Blutbildnormalisierung zu beschleunigen.⁸

Zurzeit sind vier TKIs zur Erstlinientherapie zugelassen:

- Imatinib (Glivec[®], Novartis oder Generica, Erstzulassung 2001)
- Dasatinib (Sprycel[®], Bristol-Myers Squibb, Erstzulassung 2006)
- Nilotinib (Tasigna[®], Novartis, Erstzulassung 2007)
- Bosutinib (Bosulif[®], Pfizer, Erstzulassung 2013)⁸

Klare Vorteile der TKIs sind die orale Verabreichung und die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gute Verträglichkeit der Substanzen, sodass die Lebensqualität der Patienten meist nur wenig eingeschränkt ist.²

Alle TKIs können als Nebenwirkung zu einer QTc-Zeit-Verlängerungen, Elektrolytentgleisungen, Myelosuppression mit Folge von Zytopenien, Abgeschlagenheit und Diarrhoe führen.^{2(p56)} Arteriell-thrombotische Ereignisse

können unter jeder TKI-Therapie auftreten, das geringste Risiko hierfür weist Imatinib auf.⁴ Auch eine hepatotoxische Wirkung, meist nur in Form eines Transaminasenanstiegs, lässt sich unter TKI-Therapie beobachten und tritt am häufigsten bei Nilotinib und Bosutinib auf.⁸

4.3.1 Imatinib (Glivec®)

Die Überlegenheit des TKI der ersten Generation, Imatinib, gegenüber IFN- α hinsichtlich Erreichens einer molekularen Remission und progressionsfreien Überlebens wurde von O'Brien et al. in der IRIS-Studie belegt und durch weiterführende Studien bestätigt.^{8,9} Die Standarddosis beträgt 400mg einmal täglich per os (p.o.). Es bestehen keine absoluten Kontraindikationen, im Allgemeinen ist die Therapie mit Imatinib gut verträglich. Hauptnebenwirkungen können Ödeme, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Hautausschlag, Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen, Fatigue und Kopfschmerzen sein. Diese Nebenwirkungen nehmen meist nach einiger Zeit wieder ab.^{2(p63),8} Sehr seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikationen unter Imatinib sind Kardiotoxizität sowie Leber- und Lungentoxizität. Zu Beginn der Behandlung können Zytopenien auftreten, die aber in der Regel selbstlimitierend sind. Es sind vielzählige Mechanismen der primären und erworbenen Resistenz gegenüber Imatinib bekannt, beispielsweise eine Überexpression des multidrug resistant P-Glykoproteins (MDR1) oder eine Amplifikation des BCR-ABL1-Gens. Der am häufigsten vorkommende Resistenzmechanismus scheinen aber Punktmutationen in der ABL1-Kinase zu sein, welche in einer verringerten TKI-Bindung resultieren. Aufgrund der Imatinib-Resistenz wurden große Anstrengungen unternommen, neue Wirkstoffe gegen spezifische Kinase-Mutationen zu entwickeln, das Resultat sind die TKIs der zweiten Generation.³ Ein nicht zu vernachlässigender Vorteil von Imatinib ist jedoch die weltweite Verfügbarkeit von Generika, sodass eine kosteneffektive Therapie der CML auch in Ländern mit limitierten Ressourcen möglich ist.⁸ Aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie der vorliegenden Langzeitdaten wird Imatinib als Standardtherapie angesehen.^{2(p64)} Es scheint das geringste kumulative Gesamtrisiko für unerwünschte Ereignisse aufzuweisen und ist deshalb auch für die Behandlung multimorbider Patienten

geeignet.⁴ Durch die Entwicklung von Imatinib wurde die CML-Behandlung revolutioniert und die Therapie entscheidend verbessert. Des Weiteren ist bei Patienten mit tiefer molekularer Remission (MR⁴ oder tiefer) eine dauerhafte TFR möglich.^{2(p64)}

4.3.2 Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib ist ein TKI der zweiten Generation und weist eine höhere Effektivität als Imatinib auf. Es ist außerdem wirksam gegen mehrere Mutationen von BCR-ABL1, die zu einer Imatinib-Resistenz führen.⁸ Dasatinib hemmt zusätzlich zur ABL-Kinase auch die SRC-Tyrosinkinase und besitzt somit ein breiteres Wirkspektrum als Imatinib und Nilotinib. Kinasen der SRC-Familie werden mit der BCR-ABL-unabhängigen Resistenzentwicklung sowie einer Krankheitsprogression der CML in Verbindung gebracht.^{2(p71)} Seit 2010 ist Dasatinib auch zur Erstlinientherapie der CML in der CP zugelassen, da in der DASISION-Studie signifikant höhere zytogenetische Remissionen und MMR-Raten im Vergleich zu Imatinib beobachtet wurden.⁸ Die Standarddosis beträgt 100mg p.o. einmal täglich.^{2(p71)} Unter der Therapie mit Dasatinib können Pleuraergüsse oder in seltenen Fällen eine pulmonale Hypertonie auftreten, deshalb stellen pleuro-pulmonale und perikardiale Erkrankungen strenge Kontraindikationen für die Erstlinientherapie mit Dasatinib dar. Dasatinib-induzierte Pleuraergüsse können auch erst Jahre nach unkompliziertem Therapieverlauf auftreten.⁸

4.3.3 Nilotinib (Tasigna®)

Nilotinib ist ebenfalls ein TKI der zweiten Generation, potenter als Imatinib und wirksam bei den meisten Mutationen von BCR-ABL1.⁸ Die ENESTnd Studie verglich Nilotinib mit Imatinib als Erstlinientherapie, hier zeigten sich für Nilotinib höhere Raten an tiefer molekularer Remission.¹⁰ Im Gegensatz zu Dasatinib besitzt es keine hemmende Wirkung auf SRC-Tyrosinkinasen.⁴ Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Imatinib konnte damit nicht erzielt werden.² Allerdings treten kardiovaskuläre Ereignisse unter Nilotinib-Therapie signifikant häufiger auf als unter Imatinib. Strenge Kontraindikationen für Nilotinib als Erstlinientherapie stellen deshalb koronare

Herzerkrankungen (KHK), zerebrovaskuläre Ereignisse und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) dar. Hyperglykämien und eine Hypercholesterinämie treten unter Nilotinib gehäuft auf. Meist ist Nilotinib aber gut verträglich.⁸ Die Standarddosis beträgt 2 × 300mg p.o. täglich.^{2(p67)}

4.3.4 Bosutinib (Bosulif®)

Bosutinib ist der dritte TKI der zweiten Generation und besitzt eine inhibitorische Wirkung sowohl auf die ABL1-Kinase als auch auf SRC-Tyrosinkinasen. Es besitzt ebenfalls eine höhere Effektivität und ein breiteres Wirkspektrum als Imatinib. Im Vergleich zu Imatinib treten unter Bosutinib außerdem schwergradige Neutropenien seltener auf.^{2(p81)}

Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass sich Bosutinib zudem als wirksam erwiesen hat bei der Dasatinib-resistenten BCR-ABL-Mutation F317L und den Nilotinib-resistenten BCR-ABL-Mutationen Y253H und F359C/I/V. Gegen die hoch resistente Mutation T315I zeigt jedoch auch Bosutinib keine Wirkung.^{2(p78)}

Eine typische Nebenwirkung ist eine transiente Diarrhoe, diese tritt bei bis zu 84% der Patienten auf und kann die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen. Daneben treten auch weitere gastrointestinale Nebenwirkungen auf, bspw. Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen. Laborchemische Veränderungen wie Elektrolytentgleisungen, ein Transaminasenanstieg oder Hyperglykämien werden häufig beobachtet, ebenso Hautausschläge und Kopfschmerzen.^{2(p82)}

Die Standarddosis beträgt einmal täglich 400mg p.o., strenge Kontraindikationen sind nicht definiert.⁸

Es liegen keine Daten bezüglich eines direkten Vergleichs der Zweitgenerations-TKI untereinander als Erstlinientherapie vor, jedoch haben sich alle TKIs der zweiten Generation im Vergleich zu Imatinib als wirksamer erwiesen. Aus diesem Grund wird angenommen, dass sie äquivalent in ihrer Wirksamkeit sind. Der wesentliche Vorteil liegt in den höheren und früher erreichten Raten von tiefer molekularer Remission, was hinsichtlich einer möglichen angestrebten TFR vorteilhaft ist. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte durch den Einsatz von Zweitgenerations-TKI nicht

beobachtet werden. Bei der Entscheidung über den verwendeten TKI der Erstlinientherapie sollten vorliegende Komorbiditäten, erreichbare Therapieziele und die Wünsche des Patienten miteinbezogen werden.⁴

4.3.5 Ponatinib (Iclusig®)

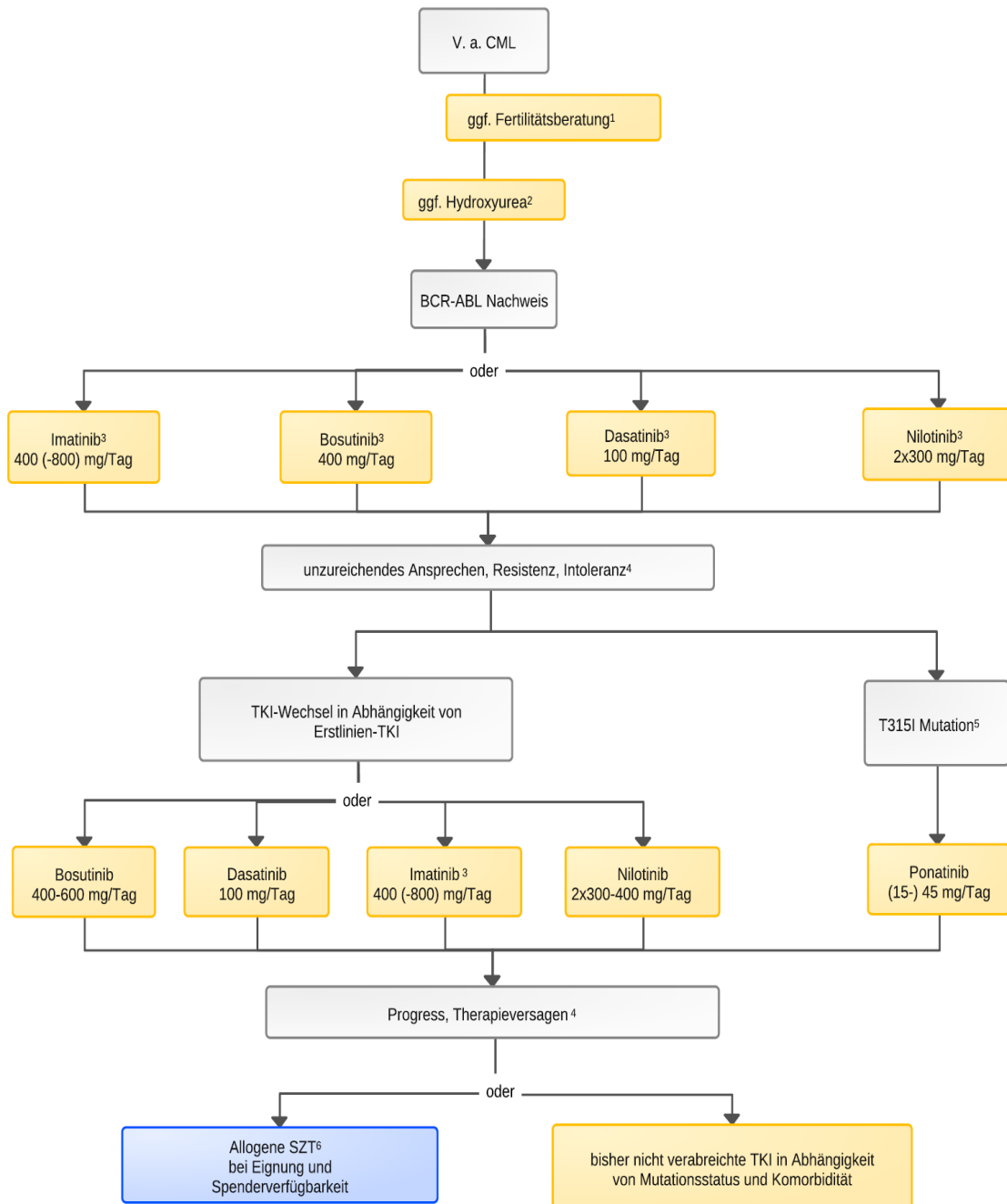
Ponatinib ist ein TKI der dritten Generation und weist eine höhere Potenz als alle anderen TKIs auf. Es ist zusätzlich wirksam gegen die hochresistente BCR-ABL-Mutation T315I. Zugelassen ist es bei Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation und für Patienten mit einer Resistenz gegenüber mindestens zwei anderen TKIs.^{4,8}

Ponatinib besitzt ein kardiotoxisches Potential und erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von arteriell-thrombotischen Ereignissen. Die Standarddosis beträgt 45mg p.o. einmal täglich, bei entsprechendem Risikoprofil werden geringere Dosen empfohlen.⁸

4.3.6 CML-Leitlinie und optimales Ansprechen auf TKI-Behandlung

Die CML-Leitlinie beinhaltet einen Algorithmus für die Erstlinientherapie und die Therapie bei unzureichendem Ansprechen.^{1(p10)} Dieser Algorithmus ist in Abbildung 1.2 dargestellt. Die TFR ist bisher nicht in die Behandlungsleitlinien integriert und stellt somit keinen Standard dar. Allerdings liegen Empfehlungen vor, welche Voraussetzungen ein CML-Patient erfüllen sollte, um für einen TFR-Versuch in Betracht gezogen zu werden. Diese Voraussetzungen werden im Kapitel 2.4 näher erläutert.

Abbildung 2: Algorithmus der Erstlinientherapie und Therapie bei unzureichendem Ansprechen^{1(p10)}



Legende:

¹ Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien – oder Eizellenkryokonservierung

² Hydroxyurea 40 mg/kg

³ Initial mit Bewässerung und Alkalisierung

⁴ Definition unzureichendes Ansprechen siehe Tabelle 4

⁵ T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen

⁶ allogene Stammzelltransplantation

Laut der European LeukemiaNet liegt ein optimales Ansprechen auf die TKI-Behandlung bei Erreichen der folgenden Therapie-Meilensteine vor:

- Nach 3 Monaten: $BCR-ABL1 \leq 10\%$
- Nach 6 Monaten: $BCR-ABL1 \leq 1\%$
- Nach 12 Monaten: $BCR-ABL1 \leq 0,1\%$ ($\hat{=}$ mind. MMR)
- Jederzeit nach 12 Monaten: $BCR-ABL1 \leq 0,1\%$ ($\hat{=}$ mind. MMR)^{4,8}

Dieser optimale Therapieverlauf ist mit dem besten Langzeitverlauf der CML-Erkrankung assoziiert. Patienten, die eine TFR anstreben, sollten zu jedem Zeitpunkt nach 12 Monaten Behandlungsdauer mindestens eine MR⁴ ($\hat{=}$ BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$; DMR) haben.

Tabelle 4 präsentiert eine Übersicht der o.g. Therapie-Meilensteine und Kriterien eines unzureichenden Ansprechens.

Tabelle 4: Definition des Ansprechens auf TKI-Behandlung^{1(p8)}

| Meilensteine | Versagen | Warnung | Optimales Ansprechen |
|------------------|--|-----------------------------|--|
| 3 Monate | keine CHR Ph > 95% | Ph 36-95% BCR-ABL1 >10% | Ph $\leq 35\%$ BCR-ABL1 $\leq 10\%$ |
| 6 Monate | Ph > 35% BCR-ABL1 >10% | Ph 1-35% BCR-ABL1 >1-10% | Ph 0% BCR-ABL1 $\leq 1\%$ |
| 12 Monate | Ph $\geq 1\%$ BCR-ABL1 $\geq 1\%$ | BCR-ABL1 >0,1-1% | BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ |
| ≥ 18 Monate | | | BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$ |
| jederzeit | Verlust der MMR mit mind. 5-fachem BCR-ABL1-Anstieg | | |

4.4 Absetzen des Tyrosinkinase-Inhibitors

Bedingt durch den Fortschritt in der Therapie der CML hinsichtlich des Überlebens und der Lebenserwartung hat sich der Fokus in der CML-Behandlung hin zum Erreichen einer verbesserten Lebensqualität und auf die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (adverse events; AEs) verlagert. Wie bereits zuvor beschrieben, kann es unter der Langzeittherapie mit TKIs zu zahlreichen Nebenwirkungen kommen, z.B. kardiovaskuläre und muskuloskelettale Toxizität. Auch Nebenwirkungen, die auf den ersten Blick harmlos erscheinen mögen, wie beispielsweise Fatigue und Abgeschlagenheit, können für den Patienten belastend und einschränkend in der Lebensqualität sein.¹¹ Die Aussicht auf eine Beendigung der Therapie ist für viele Patienten deshalb sehr interessant und für ein bestimmtes Patientenkollektiv ist die TFR ein realisierbares Therapieziel.⁴

Ein weiteres Argument dafür, eine TFR in Betracht zu ziehen bzw. anzustreben, ist der finanzielle Aspekt einer lebenslangen Therapie mit TKIs. Dieser stellt, insbesondere auch im Hinblick auf die demografische Entwicklung der Bevölkerung, eine große Belastung für das Gesundheitswesen dar und kann in einem Therapieabbruch resultieren, wenn sich Patienten die Mehrkosten der Medikation nicht mehr leisten können. Auch für Patientinnen mit Kinderwunsch ist der Ansatz des sicheren Therapieabsetzens interessant, da alle TKIs in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert sind aufgrund ihres teratogenen Potentials. Aus diesen Gründen unterstützen aktuelle CML-Leitlinien die Sicherheit des Ansatzes der behandlungsfreien Remission für bestimmte Patienten.¹¹

Für eine TFR kommen nur Patienten in der chronischen Phase der CML (CML-CP) in Betracht, die unter TKI-Therapie eine tiefe molekulare Remission (\triangleq BCR-ABL1 \leq 0,01%), also mindestens eine MR⁴, besser noch eine MR^{4,5}, erreichen.^{4,5} Diese sollte kontinuierlich anhaltend über mindestens zwei Jahre bestehen.^{1(p15)4} Optimalerweise sollte die TKI-Therapiedauer > 5 Jahre, die Dauer der DMR bei MR⁴ > 3 Jahre und bei MR^{4,5} > 2 Jahre betragen. Diese Kriterien beruhen auf Empfehlungen der ELN und der europäischen

Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology; ESMO).¹²

Patienten mit atypischen Transkripten sollten nur nach reiflicher Überlegung für einen TFR-Versuch in Betracht gezogen werden, da sie nicht mittels qRT-PCR auf der Internationalen Skala überwacht werden können.⁷

Nach dem Absetzen des TKI muss in kürzeren Intervallen eine qRT-PCR durchgeführt werden, um ein molekulares Rezidiv frühzeitig zu erkennen und eine erneute TKI-Therapie schnellstmöglich zu initiieren.^{1(p15)} Die Verfügbarkeit regelmäßiger qRT-PCR-Untersuchungen in zertifizierten Laboren ist somit unabdingbar für einen TKI-Auslassversuch.⁸ Ebenfalls müssen die Ergebnisse zügig verfügbar sein, um schnellstmöglich auf sie reagieren zu können, da bei Patienten mit einem fehlgeschlagenen TFR-Versuch die BCR-ABL-Transkripte mitunter um 1-log-Stufe pro Monat ansteigen.⁷ Im ersten Halbjahr der TFR sollte alle vier Wochen, im zweiten Halbjahr alle sechs Wochen und danach alle drei Monate eine qRT-PCR erfolgen.^{1(p15)} Als molekulares Rezidiv gilt im Allgemeinen der Verlust der MMR (BCR-ABL1 \geq 0,1%).⁸

In den Pionierstudien STIM1 und TWISTER wurden Patienten eingeschlossen, die die o.g. Kriterien unter Imatinib-Therapie erfüllten. Hier zeigte sich eine 40%ige oder noch höhere Wahrscheinlichkeit einer TFR.^{13,14} Dies war der Ausgangspunkt für eine Vielzahl von Folgestudien. Die Einschlusskriterien und die Definition eines molekularen Rezidivs variieren etwas je nach Studie.⁸ Die A-STIM-Studie bestätigte den Verlust der MMR als ein Kriterium für den Wiederbeginn der TKI-Therapie.^{15,16}

Bei 20-30% der Patienten kommt es nach Absetzen der TKI-Medikation zu einem sog. Absetzsyndrom. Es tritt meist in den ersten Wochen bis Monaten nach Absetzen in Form von Muskel-, Gelenk- und/oder Knochenschmerzen auf und beruht wahrscheinlich auf off-target Effekten der TKIs. Meist sind die Beschwerden selbstlimitierend und nicht behandlungsbedürftig, in manchen Fällen kann jedoch die Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika und in einzelnen Fällen eine kurzzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden notwendig werden.⁸

4.4.1 Studienlage

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit der Frage, welche CML-CP Patienten für einen TFR-Versuch in Betracht kommen, welche Faktoren den TFR-Verlauf beeinflussen und wie sicher die Durchführbarkeit ist.

Die größte dieser Studien ist die EURO-SKI (European Stop Kinase Inhibitor) Studie mit mehr als 700 eingeschlossenen Patienten aus elf europäischen Ländern. Eingeschlossen wurden CML-CP Patienten, die für mindestens drei Jahre mit einem TKI als Erst- oder Zweitlinientherapie behandelt wurden und eine bestätigte DMR über mindestens ein Jahr aufwiesen. Als primärer Endpunkt wurde das molekulare rückfallfreie Überleben, definiert als MMR-Verlust, gewählt. Neben der Analyse des TFR-Verlaufs liegt das Hauptaugenmerk der Studie auf der Definierung von konkreten Bedingungen für ein Absetzen der TKI-Behandlung. Hierfür sollen mögliche Einflussfaktoren auf die Erhaltung der MMR 6 Monate nach Absetzen identifiziert werden. Es zeigte sich ein rezidiv-freies Überleben bei 61% der Patienten nach sechs Monaten und bei 50% nach 24 Monaten. Bei Patienten mit Imatinib als Erstlinientherapie bewirken eine längere Therapiedauer und eine längere Dauer der DMR eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine TFR 6 Monate nach Absetzen. Die bisherigen Ergebnisse der EURO-SKI-Studie bestätigen, dass CML-Patienten mit DMR gute Aussichten auf eine TFR haben, insbesondere dann, wenn die tiefe molekulare Remission über lange Zeit besteht. Auch der ökonomische Aspekt einer langfristigen TKI-Therapie wird berücksichtigt. Eine Behandlung mit Imatinib kostet für einen Patienten im Durchschnitt 2262€ monatlich. Die EURO-SKI-Studie errechnet eine geschätzte Kostenersparnis von 22 Millionen Euro durch das Absetzen von Imatinib bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten.¹⁵

Es liegen auch Studien vor, die sich speziell der Untersuchung des TFR-Verlaufs nach Absetzen der Zweitgenerations-TKIs Nilotinib und Dasatinib widmen. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden zusammengefasst präsentiert.

Die ENESTop- und die ENESTfreedom-Studie untersuchen die Durchführbarkeit einer TFR bei CML-CP Patienten, die Nilotinib als Erst- oder

Zweitlinientherapie für mindestens drei Jahre erhalten und darunter eine DMR (MR⁴ oder MR^{4,5}) erreicht haben. Fünf Jahre nach Absetzen von Nilotinib befinden sich in beiden Studien noch ca. 43% der Patienten in TFR. Ein Wiederbeginn der Therapie mit Nilotinib erfolgt bei Verlust der MMR. Hier zeigt sich in beiden Studien ein exzellentes Ansprechen auf eine erneute Nilotinib-Therapie, fast alle Patienten erreichen unter Therapie wieder eine DMR und eine Krankheitsprogression wird so gut wie nie berichtet. Somit bekräftigen die bisherigen Ergebnisse dieser beiden Studien die Sicherheit und Wirksamkeit eines Absetzversuchs bei CML-CP Patienten, die mit Nilotinib behandelt wurden und darunter eine DMR erreichen.^{11,17}

Die DASFREE-Studie untersucht die TFR bei CML-CP Patienten, die unter Dasatinib-Therapie eine MR^{4,5} erreichten. Auch hier zeigen sich gute TFR-Raten mit 48% der Patienten ein Jahr nach Absetzen 46% nach zwei Jahren. Im Fall eines MMR-Verlusts wird die Dasatinib-Therapie mit sehr gutem Erfolg wieder aufgenommen, mehr als 90% der Patienten erlangen erneut eine MR^{4,5}.¹⁸

Die STOP second-generation(2G)-TKI-Studie evaluiert das Absetzen der Zweitgenerations-TKIs Nilotinib und Dasatinib als Erstlinien- oder Folgetherapie. Einer dieser beiden TKIs musste für mindestens drei Jahre eingenommen und eine andauernde MR^{4,5} über zwei Jahre erreicht worden sein. Hier zeigen sich TFR-Raten von 63% nach 12 Monaten und 54% nach 48 Monaten. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Sicherheit des Absetzens von Dasatinib und Nilotinib bei CML-CP Patienten mit langandauernder tiefer molekularer Remission. Ein suboptimales Ansprechen auf diese beiden TKIs oder gar eine Resistenz sind mit schlechteren TFR-Raten assoziiert.¹⁹

Die DESTINY-Studie unterscheidet sich von den zuvor erwähnten Studien dadurch, dass der TKI hier nicht abrupt abgesetzt, sondern die Dosis ein Jahr vor dem definitiven Absetzen halbiert wird. Zwei Jahre nach Absetzen befanden sich 72% der Patienten nach wie vor in TFR. Ein molekulares Rezidiv ist als Verlust der MMR definiert, in diesem Fall wird die TKI-Behandlung mit voller Dosis wiederaufgenommen. Die bisherigen Studienergebnisse legen nahe, dass eine anfängliche De-Eskalation der TKI-Therapie die Erfolgsrate der TFR verbessern könnte, der wirkende Mechanismus ist aber noch unklar.²⁰

4.4.2 Einflussfaktoren auf den TFR-Verlauf

Das Therapieziel „therapiefreie Remission“ ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden TFR nach Nilotinib- oder Dasatinib-Therapie liegt bei ungefähr 50%, ähnlich den Ergebnissen nach Imatinib-Therapie.¹² Durch zahlreiche Studien konnten Einflussfaktoren identifiziert werden, die die Möglichkeit einer TFR und ihren Verlauf beeinflussen.

Zum Absetzen von Imatinib liegen die meisten Daten vor. Ein high-risk Sokal-Score war sowohl in der TWISTER- als auch der STIM-Studie mit dem Auftreten eines molekularen Rezidivs assoziiert.^{13,14,16} Der Sokal-Score errechnet sich aus dem Alter in Jahren, der Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen, der Thrombozytenzahl (in g/l) und dem prozentualen Anteil an Blasten im Blut. Es ergibt sich die Einteilung in eine Niedrig- Intermediär- und Hochrisiko-Gruppe.² Positive Einflussfaktoren des TFR-Verlaufs nach Absetzen von Imatinib sind eine zurückliegende Behandlung mit IFN- α , eine längere Imatinib-Behandlung und eine längere Dauer der molekularen Remission.^{13,14,16} Es wurde zudem beobachtet, dass mehr als 80% der molekularen Rezidive in den ersten sechs bis acht Monaten nach Absetzen des TKIs auftreten. Dies verdeutlicht die Unverzichtbarkeit regelmäßiger und engmaschiger Kontrolluntersuchung insbesondere zu Beginn der TFR.⁸

Das frühe Erreichen einer MMR unter TKI-Therapie scheint sich indes ebenso positiv auf den TFR-Verlauf auszuwirken wie die Tiefe des molekularen Ansprechens.¹⁶ Patienten mit dem Therapieziel TFR sollten mindestens eine MR⁴, besser noch eine MR^{4,5}, unter TKI-Therapie erreichen. Da diese Voraussetzung öfter und früher erfüllt wird bei TKIs der zweiten Generation, sollte dies bei der TKI-Auswahl mitberücksichtigt werden.⁸

Der wichtigste Faktor eines erfolgreichen TFR-Verlaufs scheint nach Analysen der EURO-SKI-Studie die Dauer einer erreichten DMR unter TKI-Therapie zu sein, wobei eine längere DMR-Dauer positiv mit dem TFR-Verlauf assoziiert ist. Im Gegensatz zur STIM-Studie konnte hier kein Einfluss des Sokal-Scores auf die TFR-Rate beobachtet werden. Zudem konnte auch kein Einfluss von Alter und Geschlecht nachgewiesen werden.^{12,15,16}

Kürzlich veröffentlichte Daten legen nahe, dass auch der Typ des BCR-ABL-Transkripts Auswirkung auf die TFR hat. Patienten mit e14a2 (b3a2) zeigen demnach seltener molekulare Rezidive im Vergleich zu Patienten mit e13a2 (b2a2).^{12,21}

Wichtige zu berücksichtigende Faktoren sind auch das Stadium und der Verlauf der Erkrankung. So beziehen sich alle Empfehlungen zum Absetzen des TKI auf CML-Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung, die Datenlage zur TFR bei Patienten in CML-AP und CML-BK sind sehr limitiert. Ein Absetzversuch in diesen Krankheitsphasen außerhalb von Studien wird aktuell nicht empfohlen.¹⁶ Patienten mit Erstlinien-TKI und Patienten, die den Erstlinien-TKI aufgrund von Intoleranz wechseln mussten, haben eine bessere TFR-Rate als Patienten, die aufgrund einer TKI-Resistenz den Erstlinien-TKI absetzen mussten.^{16,19}

Des Weiteren wird angenommen, dass immunologische Effekte ebenfalls eine Rolle für eine erfolgreiche TFR spielen. So wurde in mehreren Studien beobachtet, dass die Anzahl reifer Natürlicher Killerzellen (NK) bei Patienten mit stabiler TFR größer ist als bei Patienten mit einem molekularen Rezidiv.^{7,12} Die persistierenden leukämischen Stammzellen (leucemic stemm cells; LSC) scheinen durch immunologische Prozesse, die noch nicht im Detail verstanden sind, kontrolliert zu werden.^{7,12,22} Diese TKI-unempfindlichen leukämischen Stammzellen sind wahrscheinlich verantwortlich für molekulare Rezidive nach Absetzen des TKI. Dass immunologische Prozesse bei der Aufrechterhaltung der TFR eine Rolle spielen müssen, wurde schon früh deutlich durch die Beobachtung besserer TFR-Raten nach vorangegangener IFN- α -Therapie. IFN- α wirkt toxisch auf LSCs. Gegenwärtig wird in Studien untersucht, ob die Fortführung einer Therapie mit IFN- α nach Absetzen des TKI von Vorteil für die TFR ist.²³

In allen Absetz-Studien wurde beobachtet, dass fast alle Patienten bei TKI-Wiederbeginn ein sehr gutes molekulares Ansprechen zeigen und eine MMR, in den meisten Fällen sogar eine DMR, erneut erreicht wird. Eine Krankheitsprogression wurde nur in wenigen Ausnahmefällen beschrieben. Dies führt zu der Überlegung, dass ein zweiter TFR-Versuch bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden kann.^{12,16,24}

5 FRAGESTELLUNGEN

5.1 Versorgungsforschung

Zahlreiche klinische Studien zeigen, dass das Absetzen der TKI-Therapie in ausgewählten Patienten möglich und vor allem auch sicher ist. 40-50% der Patienten mit DMR, die einen Absetzversuch unternehmen, bleiben über lange Zeit in TFR. Die Empfehlungen von ELN und ESMO bzgl. des TKI-Absetzens sind Teil der aktuellen CML-Leitlinie, jedoch handelt es sich beim Therapieabsetzen nicht um das Standardvorgehen. Therapiestandard der CML-CP ist nach wie vor die Behandlung mit einem TKI, da nur ein bestimmtes Patientenkollektiv überhaupt für den Therapieansatz der TFR in Betracht kommt.

Eine der wenigen Studien auf dem Gebiet der Versorgungsforschung stammt aus Schweden. Hier beschäftigten sich Flygt et al. mit dem Absetzen des TKI durch die retrospektive Analyse von Daten basierend auf dem schwedischen CML-Register. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass 41% der Patienten, die außerhalb einer Studie den TKI abgesetzt haben, sich nach 24 Monaten in TFR befindet. Damit soll die Integration der TFR in den klinischen Alltag bekräftigt werden.²⁵

Das Absetzen der TKI-Therapie ist mit einem erheblichen Maß an Mehraufwand für die behandelnde Praxis verbunden. Eine der wesentlichen Herausforderung für das Absetzen der TKI-Therapie im klinischen Alltag von onkologischen Praxen stellt die logistische Handhabung des Monitorings dar. Hierzu zählen die Überwachung der Patienten durch Kontrolluntersuchungen und Laborkontrollen. Die Verfügbarkeit zertifizierter Labore zur Durchführung der zur Überwachung benötigten qRT-PCR-Untersuchungen ist ebenso unabdingbar für die TFR wie die schnelle Verfügbarkeit dieser Ergebnisse. Des Weiteren benötigen Patienten mit abgesetzter Therapie häufigere Kontrolltermine zur Überwachung des TFR-Verlaufs.

Von der o.g. Studie abgesehen existieren auf dem Gebiet der Versorgungsforschung zu dieser Thematik nur wenige Daten, sodass zum Absetzen der TKI-Therapie außerhalb von Studien im klinischen Alltag von onkologischen Praxen wenige Informationen vorliegen. Aus diesem Grund

sollte diese Dissertation dazu beitragen, die Umsetzbarkeit des TKI-Absetzens im klinischen Alltag onkologischer Praxen näher zu untersuchen, indem Daten von Patienten mit einem TKI-Absetzversuch aus fünf onkologischen Praxen in Deutschland retrospektiv analysiert werden.

5.2 Anwendbarkeit der Studienergebnisse im klinischen Alltag

In den zahlreich durchgeführten und teils noch laufenden Absetz-Studien konnten Einflussfaktoren identifiziert werden, die den TFR-Verlauf beeinflussen. Diese wurden bereits im Kapitel 2.4.2 erläutert. In dieser Dissertation soll untersucht werden, ob sich diese Studienergebnisse auf das Patientenkollektiv der ausgewählten onkologischen Praxen übertragen lassen. Des Weiteren wird betrachtet, ob sich die in den Studien gezeigten TFR-Raten im klinischen Alltag von onkologischen Praxen reproduzieren lassen.

6 MATERIAL UND METHODEN

6.1 Datenerhebung

Für diese Dissertation wurden im Zeitraum Juli 2019 bis Dezember 2020 Daten von CML-Patienten, die ihre TKI-Therapie abgesetzt haben, an fünf onkologischen Praxisstandorten in Deutschland anonymisiert erfasst. Für jede Praxis wurde vor Ort ein Patienten-Logbuch erstellt, in welchem jedem Patienten zum Zweck der Anonymisierung eine Nummer zugeordnet wurde. Die Logbücher verblieben am jeweiligen Praxisstandort, sodass zur Auswertung außerhalb der Praxen ausschließlich anonymisierte Patientendaten verwendet wurden. Eine Schweigepflichtserklärung wurde von der Autorin dieser Dissertation in jeder der besuchten Praxen unterzeichnet. Für jeden anonymisierten Patienten wurde eine Datei mit Microsoft Excel erstellt, die eine Baseline beinhaltet sowie die Ergebnisse der qRT-PCR-Untersuchungen nach Absetzen des TKI erfasst.

6.1.1 Baseline

In der Baseline wurden Daten der Routineversorgung dokumentiert. Dazu zählen folgende Parameter:

- Geschlecht (m/w)
- Alter zum Zeitpunkt des Praxisbesuchs der Autorin
- Datum der CML-Erstdiagnose
- Bisherige Teilnahme an Studien
- TKI-Behandlung vor Absetzen der Therapie, Gesamtdauer der TKI-Behandlung und Therapielinie
- Nachgewiesenes BCR-ABL-Transkript
- Quotient BCR-ABL/Referenzgen in % IS und molekulare Remission in log-Stufen vor dem Absetzversuch
- Vorliegende Begleiterkrankungen (Kategorien: kardiovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankung, Autoimmun- und Stoffwechselerkrankungen, Neoplasien)

6.1.2 Verlaufskontrollen

Im ersten Jahr nach Absetzen der Therapie sollen laut der Empfehlungen von ELN und ESMO monatliche qRT-PCR-Untersuchungen durchgeführt werden, im zweiten Jahr kann das Intervall auf drei Monate verlängert werden.^{1(p15)}

Dementsprechend wurde geprüft, ob zu diesen Kontrollzeitpunkten in den Patientenakten Kontroll-Ergebnisse vorliegen. Erfasst wurden die folgenden Parameter:

- Quotient BCR-ABL/Referenzgen in % IS
- Molekulare Remission in log-Stufen
- Aufgetretene Symptome eines Absetzsyndroms
- Im Fall der Wiederaufnahme der TKI-Therapie: Medikation und Datum des Wiederbeginns; Wiedererlangen der MMR

6.2 Datenauswertung

Die statistischen Analysen erfolgen mit dem Statistikprogramm SPSS Version 28.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die deskriptiven Daten werden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Es werden zwei Analyse-Verfahren verwendet, um die statistischen Zusammenhänge zu untersuchen. Mit Durchführung einer binären logistischen Regression zu mehreren ausgewählten Kontrollzeitpunkten soll getestet werden, ob die erhobenen Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit haben, dass sich die Patienten zu diesen Zeitpunkten in TFR befinden. Des Weiteren sollen mithilfe der Kaplan-Meier-Methode Unterschiede von Mittelwertschätzungen der TFR-Dauer zwischen verschiedenen Patienten-Subgruppen überprüft werden. Hierbei wird die Nullhypothese, dass keine Unterschiede existieren, mithilfe des Log-Rank-Tests oder des Breslow-Tests getestet. Unterscheidet sich der Anteil der zensierten Fälle in beiden Gruppen um max. 5%, wird der Log-Rank-Test verwendet, ansonsten der Breslow-Test.

7 ERGEBNISSE

7.1 Deskriptive Statistik

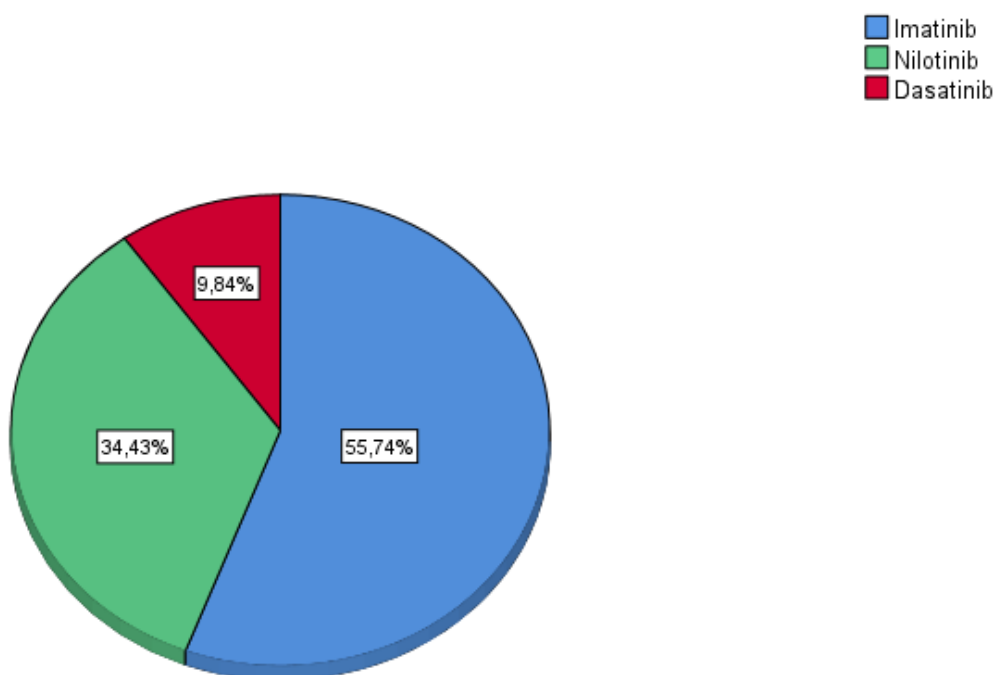
7.1.1 Baseline

Für diese Dissertation wurden die Daten von insgesamt 61 Patienten anonymisiert erfasst und ausgewertet. Die erfassten Patienten verteilen sich auf fünf verschiedene Praxisstandorte, wobei 20 (32,8%) Patienten bei Frau Dr. Dengler in Heilbronn, jeweils 14 (23,0%) Patienten bei Herrn Dr. Kämpfe in Lüdenscheid und Herrn Dr. Illmer in Dresden, neun (14,8%) Patienten bei Herrn Prof. Dr. Tesch in Frankfurt am Main und vier (6,6%) Patienten bei Herrn Dr. Welslau in Aschaffenburg in Behandlung sind. Eingeschlossen wurden 38 (62,3%) Männer und 23 (37,7%) Frauen, von denen insgesamt 41 (67,2%) Patienten an einer Absetzstudie, z.B. EURO-SKI, teilgenommen haben bzw. immer noch teilnehmen. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung lag bei $62,79 \pm 12$ Jahren, der Median beträgt 62 Jahre. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der erfolgten Behandlungsdauer mit dem TKI, bevor ein Absetzversuch unternommen wurde. Hier sind große Unterschiede zu beobachten, wobei die kürzeste Behandlungsdauer 2,4 Jahre und die längste Behandlungsdauer 15,4 Jahre beträgt. Die mittlere Therapiedauer mit einem TKI liegt bei $7,77 \pm 3,37$ Jahren, der Median beträgt 7,6 Jahre. Die breite Variation ist auf die unterschiedlichen Diagnosezeitpunkte der CML und den daraus resultierend variierenden Stand der Wissenschaft zurückzuführen, da das Therapieziel TFR relativ neu ist und die lebenslange Einnahme des TKI den Behandlungsstandard darstellt. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose der CML I in den Jahren 1993 bis 2016.

Betrachtet wird des Weiteren der zuletzt eingenommene TKI vor dem Absetzen und um welche Therapielinie es sich hierbei handelt. In Abbildung 3 ist die Verteilung des eingenommenen TKI vor Absetzen der Therapie dargestellt. 34 (55,7%) der Patienten nahmen vor dem Absetzen als letzte Therapie den TKI Imatinib ein, gefolgt von 21 (34,4%) Patienten mit Einnahme von Nilotinib und sechs (9,8%) Patienten mit Dasatinib. Zusammengenommen erhielten damit 27 (44,3%) Patienten einen TKI der zweiten Generation. Diese Verteilung ist damit

zu erklären, dass es sich bei Imatinib um den TKI der ersten Generation handelt und dieser aus diesem Grund am längsten auf dem Markt verfügbar ist. Bei 45 (73,8%) der Patienten handelte es sich um die Erstlinientherapie (First line). 14 (23,0%) Patienten befanden sich in Zweitlinientherapie und nur ein sehr geringer Teil (3,3%) befand sich in Drittlinientherapie (Third line). Ein TKI-Wechsel war meist aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder des Nebenwirkungsprofils notwendig.

Abbildung 3: Verteilung des eingenommenen TKI vor dem Absetzen

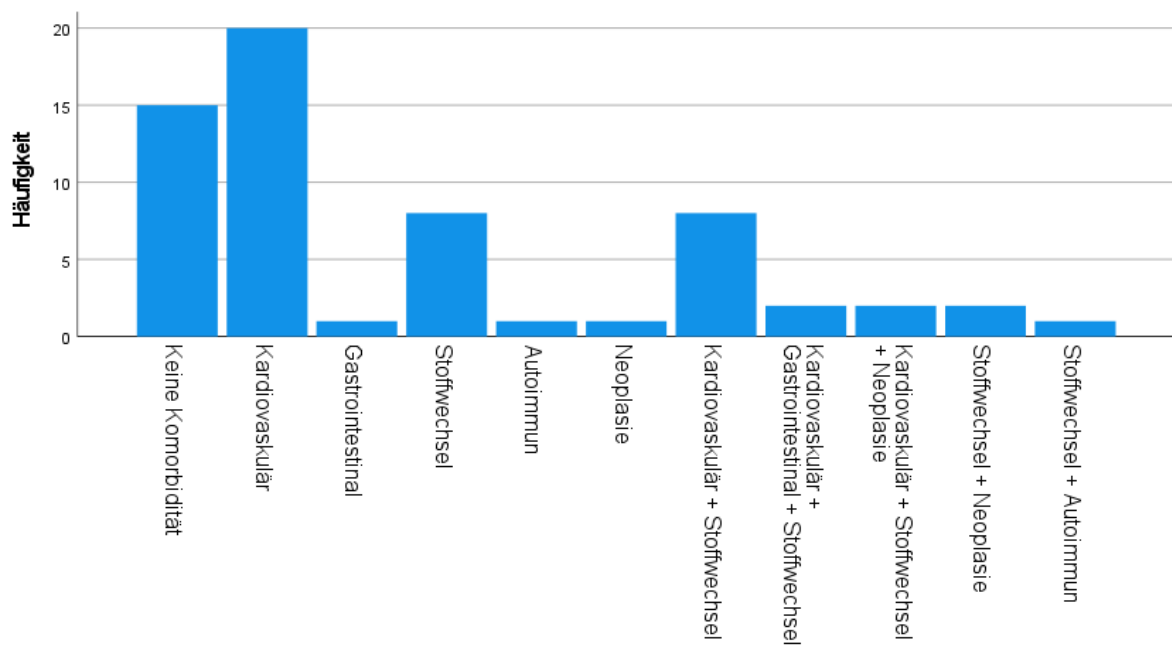


Dokumentiert wurde auch das vorliegende BCR-ABL-Transkript. 21 (34,4%) Patienten wiesen das BCR-ABL-Transkript e14a2 (b3a2) auf. Das Transkript e13a2 (b2a2) fand sich bei 14 (23,0%) Patienten und bei fünf (8,2%) Patienten lagen sowohl das Transkript e13a2 als auch das Transkript e14a2 vor. Bei 21 (34,4%) Patienten war das BCR-ABL-Transkript nicht in der Patientenakte dokumentiert.

Da die CML vornehmlich im fortgeschrittenen Alter auftritt, liegen neben dieser myeloproliferativen Erkrankung meist noch weitere Erkrankungen vor. Diese wurden bei der Dokumentation den Kategorien kardiovaskuläre Erkrankung,

gastrointestinale Erkrankung, Autoimmunerkrankung, Stoffwechselerkrankung oder andere Neoplasie zugeordnet. Lediglich bei 15 (24,6%) Patienten lag keine Komorbidität vor. Mit Abstand am häufigsten litten die erfassten Patienten neben der CML an einer kardiovaskulären Erkrankung, darauf folgen mit einigem Abstand Stoffwechselerkrankungen. Bei 15 (24,6%) Patienten lag mehr als eine Komorbidität vor, wobei auch hier die kardiovaskulären Erkrankungen dominierten. Innerhalb dieser Gruppe ist die arterielle Hypertonie mit großem Abstand am häufigsten, gefolgt von einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Abbildung 4 zeigt die Verteilung und Kombination der verschiedenen Begleiterkrankungen.

Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeit und Verteilung von vorliegenden Komorbiditäten



X-Achse: Kategorien der Komorbiditäten; Y-Achse: Patientenzahl

7.1.2 Verlaufskontrollen der therapiefreien Remission im Allgemeinen

Zunächst werden die Ergebnisse der therapiefreien Remission unabhängig von dem zuvor eingenommenen TKI präsentiert. Alle Patienten befanden sich vor dem Absetzversuch in einer tiefen molekularen Remission, dies entspricht einer MR⁴ oder MR^{4,5}. Von den insgesamt erfassten 61 Patienten befanden sich 50 (82,0%) nach drei Monaten noch in therapiefreier Remission, nach sechs Monaten waren es noch 44 (72,1%) Patienten. Nach zwölf Monaten therapiefreier Beobachtungszeit blieb bei 39 (63,9%) Patienten mindestens eine MMR (\triangleq MR³) erhalten, nach 18 Monaten war dies noch bei 30 (49,2%) Patienten der Fall. Nach zwei Jahren Beobachtung befanden sich noch 24 (39,3%) der Patienten in therapiefreier Remission. Hier ist anzumerken, dass mit der Dauer des Beobachtungszeitraums auch die Anzahl derjenigen Patienten zunimmt, bei denen unbekannt ist, ob sie sich noch in therapiefreier Remission befinden. Nach sechs Monaten war dies lediglich bei einem (1,6%) Patienten der Fall. Nach 18 Monaten war der Remissionsstatus bei acht (13,1%) und nach 24 Monaten bei 14 (23,0%) Patienten unbekannt. Dies ist zum einen darin begründet, dass nicht immer zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt ein dokumentiertes Ergebnis einer Kontrolluntersuchung in der Patientenakte vorlag. Zum anderen spielt der Zeitpunkt des Absetzens eine Rolle, da der Patient sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung möglicherweise erst seit wenigen Monaten in therapiefreier Remission befunden hat.

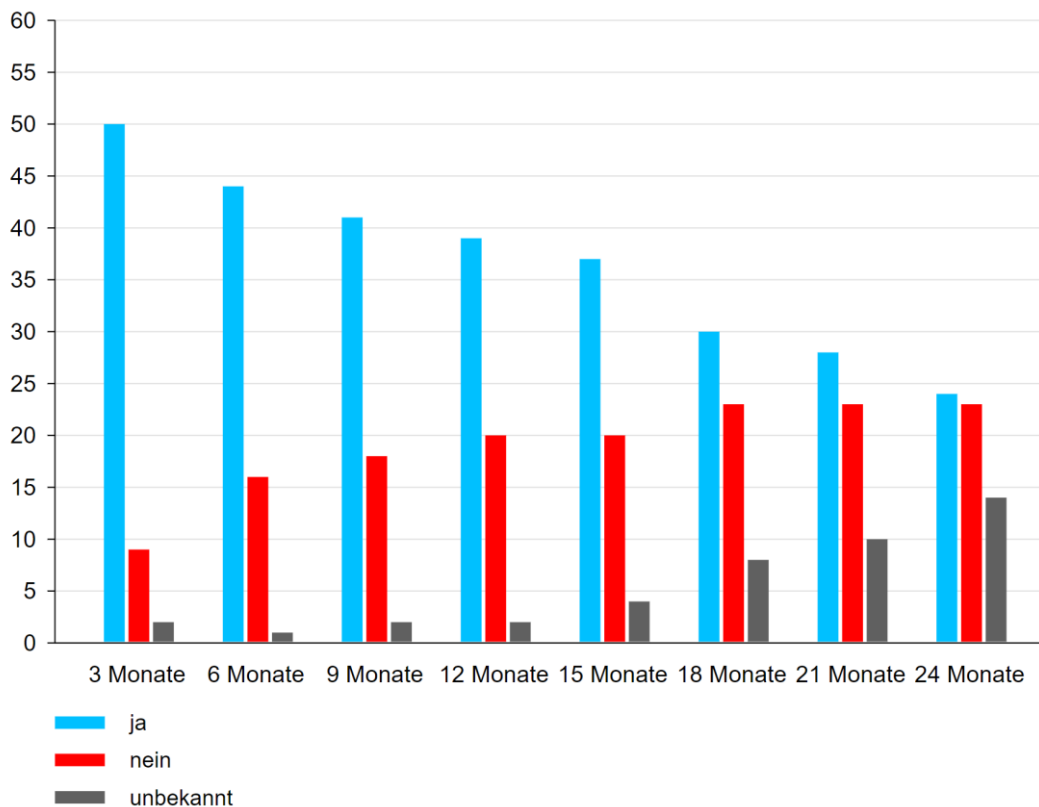
Insgesamt lassen sich die TFR-Raten aus den Absetz-Studien in diesem Patientenkollektiv reproduzieren, teilweise sind sie sogar etwas besser. Eine Zusammenfassung des Verlaufs der TFR bei allen erfassten 61 Patienten gibt Abbildung 5.

Gesondert wird zudem die therapiefreie Remission bei den 46 Patienten mit mindestens einer Komorbidität betrachtet. Von dieser Patientengruppe befanden sich nach sechs Monaten noch 34 (73,9%) der Patienten in therapiefreier Remission, nach 12 Monaten waren es 31 (67,4%) Patienten. Nach zwei Jahren verblieben 18 (39,1%) der Patienten mit mindestens einer Begleiterkrankung in therapiefreier Remission. Auch hier ist wieder zu beachten, dass die Anzahl der Patienten mit unbekanntem Remissionsstatus

zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen mit der Dauer des Beobachtungszeitraums aus o.g. Gründen zunimmt.

Zu jedem Kontrollzeitpunkt wurde überprüft, ob sich in den Patientenakten Hinweise auf ein mögliches Vorliegen des Absetzsyndroms finden. Bei 47 (77,0%) Patienten ließen sich in den Patientenakten keine für ein Absetzsyndrom typischen Beschwerden finden. Ob bei diesem Patientenkollektiv zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten definitiv keine Symptome vorlagen oder ob diese lediglich nicht gezielt erfragt wurden, lässt sich aus den Daten nicht sicher ablesen. Bei 14 (23,0%) der 61 Patienten wurde bei mindestens einer der Kontrolluntersuchung mindestens ein Symptom dokumentiert, das mit einem Absetzsyndrom im Zusammenhang stehen kann. Am häufigsten wurden Gelenk-, Muskel- und Knochenschmerzen genannt. Weitere, jedoch wesentlich seltener dokumentierte Symptome waren Schwitzen, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit und Unruhe.

Abbildung 5: Verlauf der TFR bei allen eingeschlossenen Patienten über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 24 Monaten



X-Achse: Kontrollzeitpunkte; Y-Achse: Anzahl der Patienten

7.1.3 Verlaufskontrollen TFR bei Imatinib-Patienten

Wie bereits in 5.1.1 erwähnt, erhielt mehr als die Hälfte der Patienten (55,7%) den TKI Imatinib vor dem Absetzen. Von den 34 mit Imatinib behandelten Patienten blieben nach drei Monaten 24 (70,6%) Patienten in TFR, nach 6 Monaten waren es 21 (61,8%) Patienten. Nach 12 Monaten behielten 19 (55,9%) Patienten mindestens eine MMR, nach 18 Monaten war dies bei 15 (44,1%) Patienten noch der Fall. Zwei Jahre nach Absetzen von Imatinib befanden sich 14 (41,2%) Patienten nachgewiesen in einer TFR.

7.1.4 Verlaufskontrollen TFR bei Nilotinib-Patienten

Über ein Drittel (34,43%) der 61 Patienten erhielt vor dem Absetzen Nilotinib und damit einen TKI der zweiten Generation. Von diesen 21 Patienten befanden sich nach drei Monaten alle in TFR, nach sechs Monaten waren es noch 18 (85,7%) Patienten. Zwölf Monate nach Absetzen behielten 15 (71,4%) Patienten mindestens eine MMR, nach 18 Monaten waren es noch elf (52,5%). Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten befanden sich noch neun der 21 Patienten (42,9%) in therapiefreier Remission.

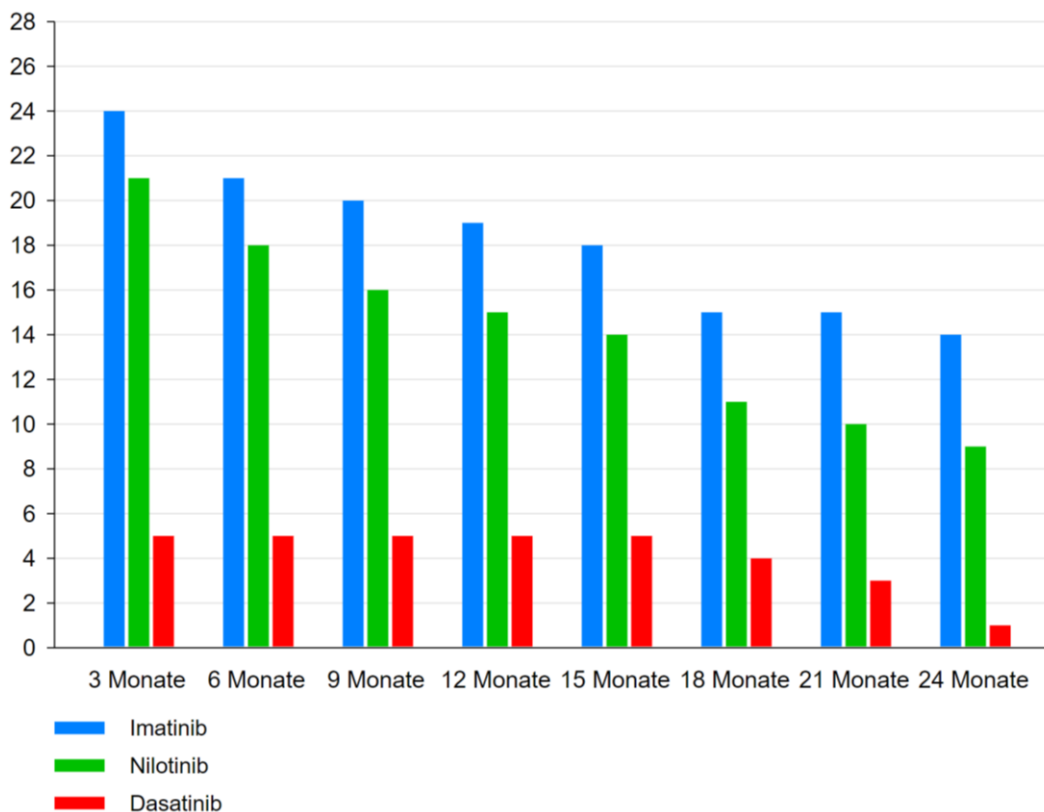
7.1.5 Verlaufskontrollen TFR bei Dasatinib-Patienten

Nur ein geringer Anteil der Patienten erhielt vor dem Absetzen Dasatinib, ebenfalls ein TKI der zweiten Generation. Von diesen insgesamt nur sechs Patienten befanden sich nach drei Monaten noch fünf (83,3%) Patienten in TFR. Dies war auch noch nach sechs und zwölf Monaten der Fall. Nach 18 Monaten Beobachtung befanden sich dann noch vier (66,7%) Patienten in TFR, nach 24 Monaten behielt nur ein (16,7%) Patient die TFR. Bei vier (66,7%) Patienten ist der Remissionsstatus zu diesem Zeitpunkt unbekannt.

In Abbildung 6 werden die TFR-Verläufe in Abhängigkeit von dem zuvor eingenommenen TKI dargestellt. Hier sind die bereits zuvor beschriebenen Unterschiede in der Patientenzahl pro TKI deutlich erkennbar. Zu sehen ist, dass die wenigen Patienten mit Dasatinib eine sehr konstante TFR über die ersten 15 Monate zeigen, erst ab Monat 18 nach Absetzen nimmt die TFR-Rate

ab. Bei den Patienten mit ehemaliger Nilotinib-Einnahme stellt sich eine kontinuierliche Abnahme der TFR-Rate dar, bei Patienten mit Imatinib-Medikation ist diese Abnahme etwas weniger ausgeprägt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen TFR-Verlauf und eingenommenen TKI wird im Kapitel „Hypothesentestende Statistik“ untersucht.

Abbildung 6: Übersicht des TFR-Verlaufs abhängig vom eingenommenen TKI vor dem Absetzen



X-Achse: Kontrollzeitpunkte der TFR; Y-Achse: Patientenzahl

7.1.6 Patienten mit Verlust der MMR

Insgesamt verloren 23 der 61 Patienten über den Gesamtbeobachtungsraum von zwei Jahren gesichert die MMR, dies entspricht 37,7% des Patientenkollektivs. Bei 14 (23,0%) Patienten war der Remissionsstatus zu diesem Zeitpunkt unbekannt, die Gründe hierfür wurden zuvor bereits erläutert. Am häufigsten war die Altersgruppe der 70-79jährigen betroffen mit neun (39,1%) Patienten, gefolgt von den 60-69jährigen und 50-59jährigen mit jeweils

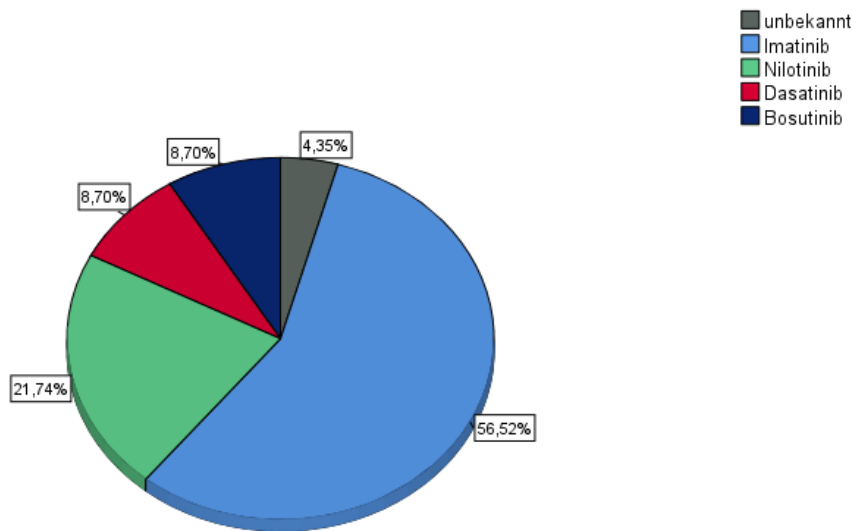
sechs (26,1%) Patienten. In den Altersgruppen der 40-49jährigen und der 30-39jährigen war jeweils nur ein Patient betroffen. Imatinib wurde bei 16 (69,6%) dieser Patienten vor dem Absetzen verwendet, Nilotinib bei sechs (26,1%) und Dasatinib bei einem (4,3%) Patienten. Es fällt auf, dass die große Mehrheit der Patienten (78,3%) mit MMR-Verlust unter mindestens einer Komorbidität litt, lediglich fünf (21,7%) der 23 Patienten mit MMR-Verlust wiesen keine Begleiterkrankung auf.

Betrachtet wurden auch die vorliegenden BCR-ABL-Transkripte dieser Patientengruppe. Bei sieben (30,4%) Patienten war in der Patientenakte nicht dokumentiert, welches BCR-ABL-Transkript zu Erkrankungsbeginn vorlag. Das Transkript e14a2 ließ sich bei neun (39,1%) Patienten nachweisen, e13a2 bei sechs (26,1%) Patienten. Lediglich bei einem (4,3%) Patienten wurden sowohl e13a2 als auch e14a2 nachgewiesen.

7.1.7 TKI-Wiederbeginn bei MMR-Verlust

Bei den 23 Patienten mit verlorener MMR wurde umgehend mit der erneuten TKI-Einnahme begonnen. Über die Hälfte (56,5%) der Patienten erhielt Imatinib. Fünf (21,7%) Patienten begannen mit der Nilotinib-Einnahme und jeweils zwei (8,7%) Patienten erhielten die Wirkstoffe Dasatinib und Bosutinib. Bei einem Patienten lag keine Information zum verwendeten TKI vor. In Abbildung 7 ist die Verteilung der bei MMR-Verlust verwendeten Tyrosinkinase-Inhibitoren dargestellt.

Abbildung 7: Verteilung der verwendeten Tyrosinkinase-Inhibitoren bei MMR-Verlust



Ziel des Wiederbeginns der TKI-Therapie ist das erneute Erreichen einer tiefen molekularen Remission ($\hat{=}$ MR⁴ oder tiefer). Aufgrund dessen wurde bei den Patienten mit MMR-Verlust und folglich erneuter TKI-Einnahme auch berücksichtigt, ob eine tiefe molekulare Remission wieder erreicht wurde. Drei Monate nach Wiedereinnahme eines TKI wurde bei 18 (78,3%) der 23 Patienten wieder mindestens eine MMR erreicht und auch dementsprechend in der Patientenakte dokumentiert. Nach drei weiteren Monaten war dies bei einem weiteren Patienten der Fall, d.h. sechs Monate nach Wiederaufnahme der Therapie erlangten 19 (82,6%) der 23 Patienten wieder mindestens eine MMR. Bei den übrigen vier Patienten fand sich in der Patientenakte kein dokumentiertes Kontrollergebnis, sodass hier ungeklärt bleibt, ob und wann sie eine MMR erneut erreicht haben. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein und machen deutlich, dass auch bei Verlust der MMR und infolgedessen erneuter TKI-Einnahme in der überwiegenden Mehrheit der Fälle wieder zügig eine molekulare Remission erreicht und eine Krankheitsprogression verhindert werden kann.

7.2 Hypothesentestende Statistik

7.2.1 Binär logistische Regression

Mit der Durchführung einer binären logistischen Regression soll getestet werden, ob die gewählten Variablen einen Einfluss auf die erhaltene Remission zu den Kontrollzeitpunkten haben. Als abhängige Variable wird „Remission nach Monat X“ gewählt. Da die abhängige Variable binär ist, wird eine logistische und keine lineare Regression durchgeführt. Als unabhängige Variablen werden folgende Parameter gewählt: Geschlecht, Altersgruppe, Therapiedauer vor dem Absetzen der TKI-Therapie, verwendete TKI-Generation vor dem Absetzen, BCR-ABL-Transkript und Komorbiditäten. Das gewählte Signifikanzniveau ist $p=0,05$. Es wird zu den Kontrollzeitpunkten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach Absetzen der TKI-Therapie eine logistische Regression durchgeführt, da aus der Literatur bekannt ist, dass molekulare Rezidive in den meisten Fällen innerhalb der ersten 6-8 Monate nach Absetzen der Therapie auftreten.

Die logistische Regression mit der abhängigen Variable „Remission nach 3 Monaten“ ist insgesamt statistisch signifikant ($p=0,034$) mit einer Varianzaufklärung von 42,7% (*Nagelkerkes* $R^2= 0,427$). Bei näherer Betrachtung der unabhängigen Variablen hat jedoch keine dieser Variablen für sich genommen einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable, sodass auf die Odds Ratio (OR) nicht näher eingegangen wird. Es ist eher ungewöhnlich, dass sich bei einem insgesamt signifikanten Modell keine einzelnen signifikanten Einflussvariablen finden. Dieses Ergebnis ist am ehesten mit der Fallzahlgröße zu begründen, die bei der Anzahl der getesteten unabhängigen Variablen im Optimalfall etwas größer sein sollte.

Die zu den anderen o.g. Zeitpunkten durchgeführten logistischen Regressionen zeigen keinen signifikanten Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable „Remission nach Monat X“. Betrachtet man die Variable „verwendete TKI-Generation vor dem Absetzen“ fällt auf, dass zwar der Zusammenhang statistisch nicht signifikant ist, die Odds Ratio aber immer zwischen 2 und 4 liegt. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für eine erhaltene Remission nach X Monaten höher ist, wenn die zweite

Medikamentengeneration, also Nilotinib oder Dasatinib, vor dem Absetzversuch eingenommen wurde. Möglicherweise ließe sich mit einer größeren Stichprobengröße hier auch ein signifikanter Zusammenhang darstellen und dieses Ergebnis kann als Tendenz für die mögliche Überlegenheit der Zweitgenerations-TKIs im Zusammenhang mit der TFR gesehen werden.

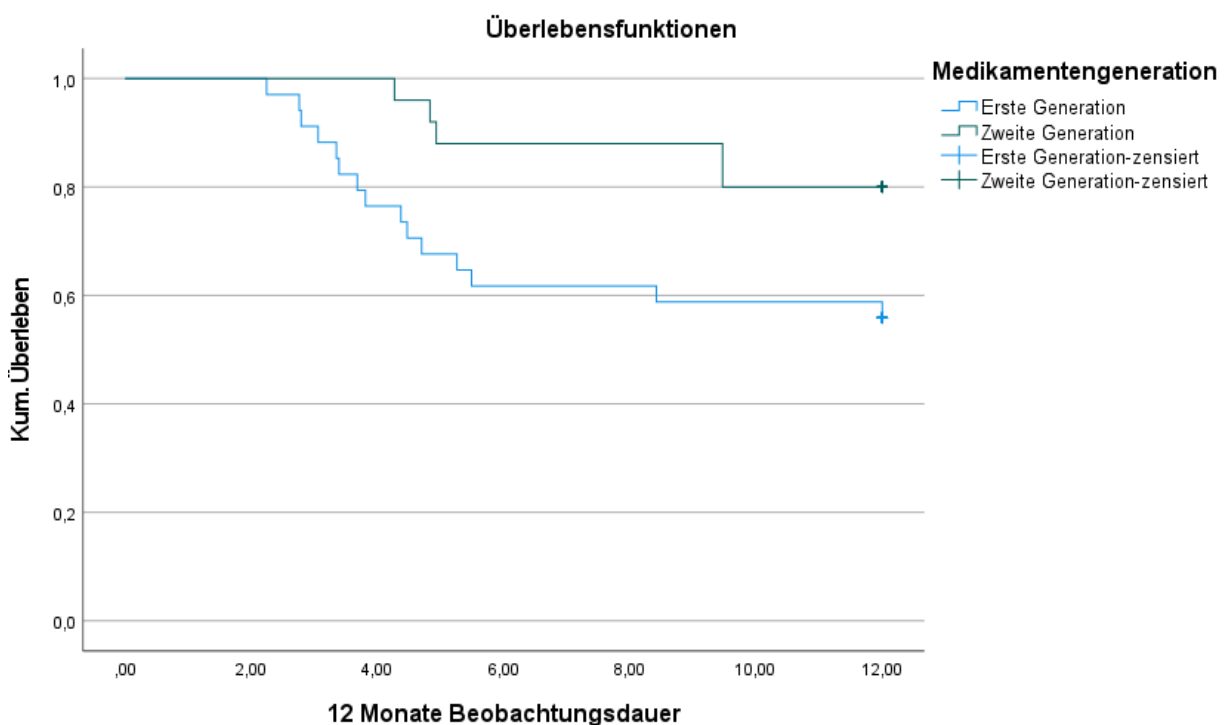
7.2.2 Überlebensdaueranalyse Kaplan-Meier

Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode soll überprüft werden, ob zwischen verschiedenen Patientensubgruppen signifikante Unterschiede in der mittleren Überlebensdauer vorliegen. Der Begriff Überlebensdauer ist hier nicht wörtlich zu nehmen, sondern das kritische Ereignis ist der Verlust der molekularen Remission, welcher gleichbedeutend mit dem Abbruch der TFR ist. Als Gruppenmerkmale werden Geschlecht (männlich oder weiblich), BCR-ABL-Transkript (e13a2 oder e14a2), Komorbiditäten (ja oder nein), die verwendete Medikamentengeneration vor dem Absetzen (erste oder zweite Generation) und die Therapiedauer vor dem Absetzen (< 5 Jahre oder > 5 Jahre) gewählt. Für jedes dieser Gruppenmerkmale wird eine Überlebensfunktion erstellt und gegen die Nullhypothese, dass keine Unterschiede existieren, getestet. Bei nur geringen Abweichungen der Anzahl der zensierten Fälle (max. 5%) in beiden Gruppen wird hierfür der Log-Rank-Test verwendet, bei größeren Abweichungen wird der Breslow-Test eingesetzt. Das Signifikanzniveau wird als $p=0,05$ definiert. Als Beobachtungsendpunkt wird „Remission nach 12 Monaten“ gewählt, da zu diesem Zeitpunkt der Remissionsstatus lediglich bei zwei Patienten unbekannt ist. Im Gegensatz dazu ist 24 Monate nach Absetzen bei 14 Patienten in der Patientenakte keine Information zum Remissionsstatus zu finden (vgl. Abschnitt 5.1.2). Zudem treten die meisten Rezidive laut Literatur innerhalb der ersten 6-8 Monate nach Absetzen der Therapie auf, sodass sich die Überlebensdaueranalyse bezogen auf die ersten 12 Monate nach Absetzen anbietet.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lässt sich nur bei den beiden unterschiedlichen Medikamentengenerationen nachweisen. Bei allen anderen getesteten Merkmalen gibt es zum Zeitpunkt 12 Monate nach Absetzen der Therapie keinen signifikanten Unterschied zwischen

den Patientensubgruppen in der mittleren therapiefreien Überlebensdauer. Es überrascht insbesondere, dass die Therapiedauer bei dem betrachteten Patientenkollektiv keine Rolle zu spielen scheint, obwohl eine längere Therapiedauer in Studien mit besseren TFR-Raten verknüpft ist. Für Patienten, die mit der ersten TKI-Generation, also Imatinib, behandelt wurden, liegt die geschätzte mittlere therapiefreie Überlebensdauer bei 8,8 Monaten (95% KI 7,37-10,15). Mit der zweiten TKI-Generation behandelte Patienten zeigen eine geschätzte mittlere therapiefreie Überlebensdauer von 10,9 Monaten (95% KI 9,98-11,86). Insgesamt beträgt die geschätzte mittlere therapiefreie Überlebensdauer 9,67 Monate (95% KI 8,74-10,61). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,027$). Die Behandlung mit einem TKI der zweiten Generation vor dem Absetzen ist demnach mit einer längeren mittleren therapiefreien Lebensdauer assoziiert. Abbildung 8 veranschaulicht die Verläufe des Überlebens der beiden Patientengruppen innerhalb der ersten 12 Monate nach Absetzen der TKI-Therapie

Abbildung 8: Darstellung der geschätzten Überlebensdauer der beiden Patientengruppen innerhalb der ersten 12 Monate der TFR



8 DISKUSSION

Das Ziel dieser Dissertation ist es, einen Beitrag zur Versorgungsforschung auf dem Gebiet der therapiefreien Remission bei CML zu leisten. Die TFR ist bisher noch kein Standard im klinischen Alltag onkologischer Praxen. Das analysierte Patientenkollektiv soll CML-Patienten repräsentieren, wie sie überall in Deutschland in onkologischen Praxen in Behandlung sind. Die in den zahlreichen Absetz-Studien gezeigten TFR-Raten von 40-50% lassen sich in dieser Arbeit reproduzieren und liegen sogar noch etwas höher (63,9% der Patienten 12 Monate nach Absetzen der Therapie). Ebenfalls erreichen die hier eingeschlossenen Patienten mit MMR-Verlust unter erneuter TKI-Therapie zügig erneut eine MMR oder tiefer, was die Sicherheit eines TFR-Versuchs unterstreicht. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf den TFR-Verlauf von den in Studien identifizierten Einflussfaktoren lässt sich in dieser Arbeit allerdings nicht nachweisen. Saussele et al.¹⁵ konnten in der EURO-SKI-Studie einen signifikanten Einfluss einer längeren Therapiedauer auf den TFR-Verlauf nachweisen. Allerdings ist auch die untersuchte Fallzahl in der EURO-SKI-Studie weitaus größer als es in dieser Dissertation der Fall ist.

In diesem Zusammenhang sind auch die Limitationen dieser Arbeit zu betrachten. Zum einen ist die Stichprobengröße für viele statistische Methoden zu gering, um valide Aussagen treffen zu können. Das Verhältnis zwischen Fallzahl und getesteten Einflussvariablen in der logistischen Regression sollte ausgewogener sein, sodass mit einer größeren Stichprobe möglicherweise signifikante Zusammenhänge nachweisbar wären. Hier besteht jedoch die Problematik, dass die CML zum einen eine seltene Erkrankung ist und von den Erkrankten wiederum auch nicht alle für einen Absetz-Versuch in Frage kommen. Somit lässt sich in den meisten onkologischen Praxen nur eine kleine Anzahl von CML-Patienten mit abgesetzter Therapie finden. Zum anderen sind die an den Praxisstandorten vorgefundenen Patienten-Informationen teilweise lückenhaft. Ein Beispiel hierfür sind die dokumentierten BCR-ABL-Transkripte. Hier gibt es einen großen Anteil an unbekanntem Variablen, sodass die Aussagekraft der statistischen Verfahren an dieser Stelle nur begrenzt ist.

Des Weiteren wird von Saussele et al.¹⁵ in der EURO-SKI-Studie berücksichtigt, wie lange eine DMR vor Absetzen der Therapie bestanden hat. Diese Einflussgröße wird in der hier durchgeführten Auswertung nicht erhoben.

Diese Arbeit unterstreicht die Tatsache, dass die TFR ein vielversprechendes und umsetzbares Therapieziel für CML-CP Patienten ist, die unter TKI-Therapie eine DMR erreichen. Dieses Fazit deckt sich mit der Literatur und damit auch mit den aktuellen Empfehlungen von ELN und ESMO. Trotz des durch einen Absetz-Versuch entstehenden logistischen Mehraufwand für onkologische Praxen ist dieses ein wichtiges Therapieziel für die Patienten. Durch das Absetzen der Therapie kann eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden, da die häufig auftretenden Nebenwirkungen einer TKI-Therapie vermieden werden. Dadurch reduzieren sich die Arztbesuche und die durch die Behandlung der Nebenwirkungen verursachten Kosten. Zudem ist das Absetzen der TKI-Therapie bei geeigneten Patienten mit einer hohen Kostenersparnis für das Gesundheitssystem verbunden. Hiervon profitieren auch die Patienten, da für sie die Mehrkosten der TKI-Medikation entfallen. Des Weiteren ist die Aussicht darauf, nicht mehr täglich Medikamente gegen die Krebserkrankung einnehmen zu müssen, für viele Patienten verlockend.

Besonders interessant ist die TFR auch für Patientinnen und Patienten mit Kinderwunsch, da alle TKIs teratogen sind und ein negativer Einfluss auf die Fruchtbarkeit durch die Langzeitbehandlung mit einem TKI nicht ausgeschlossen werden kann.⁸

Nichtsdestotrotz entscheiden sich nicht alle der in Frage kommenden Patienten für einen Absetzversuch. Sie haben sich mit der lebenslangen Medikamenteneinnahme arrangiert und haben oftmals Angst vor einer Verschlechterung ihres Zustands oder gar einem Rezidiv. Dass diese Befürchtungen in den allermeisten Fällen unbegründet sind, wurde in zahlreichen Studien und nicht zuletzt in dieser Dissertation gezeigt. Um den Patienten diese Ängste zu nehmen, ist eine vertrauensvolle und individuelle Beratung unverzichtbar. Im besten Fall wird die Möglichkeit einer TFR bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erläutert, damit sich die Patienten mit diesem

Gedanken frühzeitig vertraut machen können und die Therapie-Compliance mit diesem Ziel vor Augen möglicherweise besser ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass es noch viele Faktoren gibt, deren Einfluss noch nicht vollständig verstanden ist, insbesondere auch im Hinblick auf die Rolle des Immunsystems und die Bekämpfung der LSC. Diese Fragen werden Inhalt weiterer Studien sein mit den Zielen, die TFR für mehr CML-Patienten zu realisieren und das Absetzen noch sicherer zu machen sowie noch mehr in den klinischen Alltag zu integrieren.

9 Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, et al. Onkopedia Leitlinien: Chronische Myeloische Leukämie (CML): Empfehlung der Fachgesellschaft zu Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>. Accessed January 24, 2023
2. Brümmendorf TH, Crysandt M, Koschmieder S. *Molekular zielgerichtete Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML)*. 2nd ed. Bremen: UNI-MED Verlag; 2019. UNI-MED Science
3. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385(9976):1447-1459
4. Cortes J, Pavlovsky C, Sauße S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2021;398(10314):1914-1926
5. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021;10(1)
6. Saussele S. Chronische myeloische Leukämie (CML): Textaufbereitung zum Vortrag „Chronische Myeloische Leukämie“ auf dem DLH-Kongress am 9./10. Juni 2018 in Düsseldorf. https://www.leukaemie-hilfe.de/fileadmin/user_upload/dlh-info-blaetter/dlh_infoblatt_chronische_myeloische_leukaemie2019.pdf. Accessed February 9, 2023
7. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23
8. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984
9. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004

10. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-453
11. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia*. 2021;35(5):1344-1355
12. Hochhaus A, Ernst T. TKI discontinuation in CML: how do we make more patients eligible? How do we increase the chances of a successful treatment-free remission? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):106-112
13. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305
14. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515-522
15. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-757
16. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2019;94(3):346-357
17. Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leukemia*. 2021;35(6):1631-1642
18. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):650-659
19. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846-854

20. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):375-383
21. Ross DM, Hughes TP. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(8):493-503.
22. Ilander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(5):1108-1116
23. Stuckey R, López Rodríguez JF, Gómez-Casares MT. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: a Review of the Biological Factors Associated with Treatment-Free Remission. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(4):415-426
24. Legros L, Rousselot P, Giraudier S, et al. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. *Blood*. 2012;120(9):1959-1960
25. Flygt H, Sandin F, Dahlén T, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation outside clinical trials - data from the population-based Swedish chronic myeloid leukaemia registry. *Br J Haematol*. 2021;193(5):915-921

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------|--|
| ABL-Tyrosinkinase | Abelson-Tyrosinkinase |
| AE | adverse events |
| BCR | breakpoint cluster region |
| CyR | cytogenetic response |
| CCyR | complete cytogenetic response |
| CHR | complete haematological remission |
| CML | Chronische myeloische Leukämie |
| CML-AP Leukämie | Akzelerationsphase der chronisch myeloischen Leukämie |
| CML-CP Leukämie | Chronische Phase der chronisch myeloischen Leukämie |
| CML-BK | Blastenkrise der chronisch myeloischen Leukämie |
| DMR | deep molecular response |
| ELN | European LeukemiaNet |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| HWZ | Halbwertszeit |
| IFN- α | Interferon- α |
| IS | Internationale Skala |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| LSC | leucemic stemm cells |
| mCyR | minor cytogenetic response |
| MDR1 | multidrug resistant P-Glykoprotein |
| minCyR | minimal cytogenetic response |
| MMR | major molecular response |
| MPN | Myeloproliferative Neoplasie |
| NK | Natürliche Killerzellen |
| OR | Odds Ratio |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| TFR | treatmentfree-remission; therapiefreie Remission |

| | |
|---------|---|
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |
| qRT-PCR | quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction; quantitative reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion |

11 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Philadelphia-Chromosom und BCR-ABL Struktur-Funktion..... | 11 |
| Abbildung 2: Algorithmus der Erstlinientherapie und Therapie bei unzureichendem Ansprechen | 21 |
| Abbildung 3: Verteilung des eingenommenen TKI vor dem Absetzen..... | 34 |
| Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeit und Verteilung von vorliegenden Komorbiditäten | 35 |
| Abbildung 5: Verlauf der TFR bei allen eingeschlossenen Patienten über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 24 Monaten | 37 |
| Abbildung 6: Übersicht des TFR-Verlaufs abhängig vom eingenommen TKI vor dem Absetzen..... | 39 |
| Abbildung 7: Verteilung der verwendeten Tyrosinkinase-Inhibitoren bei MMR-Verlust..... | 41 |
| Abbildung 8: Darstellung der geschätzten Überlebensdauer der beiden Patientengruppen innerhalb der ersten 12 Monate der TFR | 44 |
| | |
| Tabelle 1: Kriterien der akzelerierten Phase nach der Definition des European LeukemiaNET (ELN) | 12 |
| Tabelle 2: Kriterien der Blastenkrise nach der Definition des European LeukemiaNet (ELN)..... | 13 |
| Tabelle 3: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens..... | 15 |
| Tabelle 4: Definition des Ansprechens auf TKI-Behandlung | 22 |



Publiziert unter der Creative Commons-Lizenz Namensnennung (CC BY) 4.0 International.
Published under a Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 International License.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>