

Chronische myeloische Leukämie: Was ist das?

- Eine kurze Beschreibung für Patienten und ihre Angehörigen -¹

Die chronische myeloische Leukämie, auch CML genannt, ist eine Erkrankung, bei der zu viele weiße Blutkörperchen im Knochenmark gebildet werden. Das blutbildene Knochenmark befindet sich vor allem in den großen Knochen des Körpers. Dieses Knochenmark produziert rote Blutkörperchen, die Sauerstoff und andere Nährstoffe zu allen Geweben des Körpers transportieren, weiße Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen und Blutplättchen, die Blutgerinnsel bilden.

Normalerweise entwickeln sich Knochenmarkszellen, die Blasten genannt werden, zu verschiedenen Typen von Blutzellen, die unterschiedliche Aufgaben im Körper übernehmen. Bei der CML ist diese Blutbildung stark gesteigert. Man findet die kranken Zellen im Blut und im Knochenmark. Die meisten Patienten mit CML haben in ihren Leukämiezellen abnormales genetisches Material, das man Philadelphia-Chromosom² nennt. Dieses Chromosom verschwindet im Allgemeinen trotz Behandlung nicht ganz.

Leukämien können akut sein, d.h. sie verlaufen rasch mit vielen unreifen Blasten oder chronisch, d.h. sie entwickeln sich langsamer mit reiferen Krebszellen. Die chronische myeloische Leukämie verläuft langsamer und tritt vor allem im mittleren und höheren Lebensalter auf. Selten kommt sie einmal bei Kindern vor. In den frühen Stadien der CML haben die meisten Leute keine Beschwerden von seiten ihres Krebses. Die Betroffenen suchen i.d.R. aber einen Arzt auf, wenn eines der folgenden Symptome auftritt: anhaltende Müdigkeit, ein Gefühl der Energielosigkeit, Fieber, Appetitlosigkeit, ungewollter Gewichtsverlust oder Nachtschweiß. Auch die Milz, das Organ im linken Oberbauch, das für die Immunüberwachung zuständig ist und alte Blutzellen aus dem Blut herausfiltert, kann geschwollen sein. Die meisten Symptome werden durch die Verdrängung der normalen Blutbildung hervorgerufen und erst in zweiter Linie von den entarteten Zellen selbst.

Wenn derartige Symptome vorliegen, wird der Arzt einen Bluttest veranlassen, um die verschiedenen Blutzellen zählen zu lassen. Wenn diese Blutzellen entsprechend krankhaft verändert sind, wird der Arzt eine Knochenmarkpunktion durchführen. Dabei wird nach örtlicher Betäubung eine Hohlnadel in den Beckenknochen eingestochen. Da das Knochenmark blutreich und flüssig ist, kann eine kleine Menge durch eine Nadel in eine Spritze gesaugt werden, um es unter dem Mikroskop anzuschauen. Der Patient spürt dabei ein momentan unangenehmes Ziehen, das durch den Unterdruck beim Ansaugen des Marks hervorgerufen wird.

Danach kann der Arzt feststellen, welche Leukämie vorliegt und die Therapie bestmöglich danach ausrichten.

¹ Dieser Text beruht zum Teil auf Informationen für Patienten und ihre Angehörigen, die in der Datenbank Physician Data Query des National Cancer Institute veröffentlicht werden.

² Das sogenannte Philadelphia Chromosom kommt durch einen Austausch von Genmaterial zwischen Chromosom 22 und Chromosom 9 zustande. Dadurch entsteht auf dem Chromosom 22 ein „Fusionsgen“, das maßgeblich dafür verantwortlich ist, daß aus einer normaler Zelle eine Leukämiezelle wird. Dieser genetische „Fehler“ ist nicht angeboren und wird auch nicht weiter vererbt.

Stadieneinteilung der CML

Wenn die chronische Leukämie festgestellt wurde, werden weitere Tests durchgeführt, ob sich die Leukämiezellen in andere Körperbereiche wie z.B. in das Gehirn ausgebreitet haben. Das bezeichnet man als "staging" (Stadieneinteilung). Die CML durchläuft verschiedene Phasen. Bei diesen Phasen handelt es sich um verschiedene Krankheitsstadien. Die Kenntnis des jeweiligen Stadiums ist erforderlich, um die Therapie der Leukämie optimal darauf auszurichten. Folgende Stadieneinteilung wird für die chronische myeloische Leukämie benutzt:

chronische Phase:

Es finden sich nur wenige Blasten (unreife Zellen) im Blut und Knochenmark und es kann sein, daß subjektiv keine Beschwerden bestehen. Diese Phase kann mehrere Monate bis mehrere Jahre andauern.

akzelerierte Phase:

Es finden sich mehr Blasten im Blut und Knochenmark und weniger normale Blutzellen als bei der chronischen Phase.

Blastenphase:

Mehr als 30% aller Zellen in Blut und Knochenmark sind Blasten. Diese Blastenphase der CML wird auch als "Blastenkrise" bezeichnet. Manchmal bilden diese Blasten Tumore außerhalb des Knochenmarks in Knochen oder Lymphknoten. Lymphknoten sind kleine bohnenförmige Strukturen, die man überall im Körper findet. Sie produzieren und bevorraten normalerweise infektbekämpfende Zellen. Es kommen auch Leukämieabsiedlungen in der Haut in diesem Stadium vor.

Refraktär:

Als refraktär bezeichnet man Leukämiezellen, die sich trotz Behandlung nicht vermindern.

Überblick über Therapiemöglichkeiten:

1. Chemotherapie (benutzt Medikamente, um Krebszellen zu töten)
2. Strahlentherapie (benutzt hochdosierte Röntgenstrahlen oder andere hochenergetische Strahlen, um Krebszellen zu töten)
3. Knochenmarktransplantation (das erkrankte Knochenmark wird durch Chemotherapie mit oder ohne zusätzliche Bestrahlung abgetötet und durch Gesundes ersetzt)

Darüberhinaus werden Ansätze für eine biologische Therapie im Sinne einer Aktivierung des körpereigenen Immunsystems zur Bekämpfung des Krebses in klinischen Studien getestet (Immuntherapie). Gelegentlich kann ein chirurgischer Eingriff sinnvoll sein, um Beschwerden zu lindern. Wenn die Milz sehr stark vergrößert ist und zu Bauchschmerzen und Behinderung der Atmung führt, kann sie entfernt werden. Diese Operation bezeichnet man als Splenektomie.

zu 1: Chemotherapie benutzt Medikamente, um Krebszellen abzutöten. Chemotherapeutika können als Tabletten eingenommen werden oder können über eine Nadel in eine Vene oder einen Muskel in den Körper eingebracht werden. Chemotherapie wird als systemische Therapie bezeichnet, weil die Medikamente in den Blutstrom gelangen und Krebszellen überall im Körper abtöten. Chemotherapie kann auch direkt in das Hirnwasser (Liquor), das Gehirn und Rückenmark umgibt, über eine Nadel eingebracht werden. Dies bezeichnet man auch als intrathekale Therapie.

zu 2: Strahlentherapie benutzt Röntgenstrahlen oder andere hochenergetische Strahlen, um Krebszellen abzutöten und Tumore zu verkleinern. Wenn Strahlentherapie bei der CML eingesetzt wird, dient sie meist dazu, Symptome zu lindern. Im Allgemeinen werden die Strahlen von außen appliziert. Man bezeichnet dies auch als externe Strahlentherapie.

zu 3: Bei der Knochenmarktransplantation wird das Knochenmark des Patienten durch gesundes fremdes Knochenmark ersetzt. Dazu muß zunächst das Knochenmark des Patienten durch hochdosierte Chemotherapie mit oder ohne begleitende Strahlentherapie zerstört werden (Konditionierung). Gesundes Knochenmark wird von einer anderen Person, dem sog. Spender, entnommen. Dieses Knochenmark stimmt in wichtigen Merkmalen mit dem des Patienten, dem Empfänger, überein. Diese Gewebeerträglichkeit ist wichtig, weil sich sonst die bei der Transplantation mitübertragenen Immunzellen des Spenders gegen den Empfänger richten (Transplantat-gegen Wirt-Reaktion; graft-versus-host-reaction \cong GVHD) und eine schwere immunologische Abwehrreaktion auslösen. Verläuft die Transplantation erfolgreich, hat der Patient Aussicht auf dauerhafte Heilung.

Der Spender kann ein Zwilling, ein Bruder, eine Schwester oder eine nicht-verwandte Person sein. Das gesunde flüssige Knochenmark des Spenders wird dem Empfänger über eine Nadel oder einen Katheter wie eine Infusion in die Blutbahn übertragen und ersetzt das vorher zerstörte Knochenmark des Patienten. Die Stammzellen der Blutbildung finden von selbst ihren Weg in die Markhöhlen der Knochen, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. Ein Knochenmarktransplantat von einem Familienangehörigen oder einem nicht-verwandten Spender bezeichnet man als allogene Transplantation.

Eine andere Art der Knochenmarktransplantation ist die autologe Knochenmarktransplantation. Der Patient ist dann sein eigener Spender. Dabei wird dem Patienten Knochenmark entnommen und soweit wie möglich von Tumorzellen gereinigt. Anschließend wird es bei Temperaturen weit unter Null Grad Celsius in flüssigem Stickstoff gelagert. Der Patient erhält dann eine Hochdosischemotherapie mit oder ohne begleitende Strahlentherapie, um die verbliebenen Tumorzellen abzutöten. Das vorher gewonnene körpereigene Transplantat wird dann aufgetaut und dem Patienten über eine Nadel oder einen Katheter wie eine Infusion in eine Vene zurückgegeben.

Der Vorteil des autologen Verfahrens ist, daß keine Abstoßungsreaktionen auftreten. Allerdings bleibt trotz der Aufreinigungsverfahren ein Risiko, Leukämiezellen zurück zu übertragen, die die vorausgegangene Chemotherapie überlebt haben. Außerdem fehlt der „Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt“ durch die Abwehrzellen des Spenders wie bei der allogenen Transplantation, wodurch möglicherweise verbliebene Leukämiezellen abgetötet werden können.

Therapiemodalitäten

Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie ist abhängig vom Stadium der CML. Darüber hinaus besteht grundsätzlich die Möglichkeit, sich mit der Standardtherapie behandeln zu lassen oder an einer klinischen Studie teilzunehmen. Die Standardtherapie hat ihre Wirksamkeit in früheren Studien an anderen Patienten gezeigt. Allerdings werden mit dieser Standardtherapie unter Umständen nur wenige Patienten geheilt. Darüber hinaus hat sie vielleicht einige unerwünschte Nebenwirkungen. Deshalb werden klinische Studien entworfen, um Krebspatienten besser therapieren zu können. Sie basieren jeweils auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft. In vielen Zentren Deutschlands werden zu allen Phasen der CML Studien durchgeführt. So beteiligt sich auch die Medizinische Klinik und Poliklinik V in Heidelberg an einer internationalen Studie zur CML, in der ein neues sehr vielversprechendes Medikament (STI571) gegen Standardtherapie getestet wird.

Therapiemöglichkeiten in der chronischen Phase der CML:

1. Chemotherapie, um die Zahl der weißen Blutkörperchen zu vermindern.
2. Biologische Therapie (Interferon- α)
3. Hochdosischemotherapie mit oder ohne Bestrahlung gefolgt von einer Knochenmarktransplantation bei Eignung des Patienten und Verfügbarkeit eines Spenders
4. Chirurgischer Eingriff (selten) zur Milzentfernung (Splenektomie) bei symptomatischen Patienten

Therapiemöglichkeiten in der akzelerierten Phase bzw. Blastenkrise der CML:

1. Allogene Knochenmarktransplantation
2. Hochdosistherapie mit dem Ziel, die Krankheit in die chronische Phase zurückzuführen.
3. Niedrig-dosierte Chemotherapie, um die Zahl der weißen Blutkörperchen zu vermindern
4. Transfusionen von Blut und Blutprodukten zur Symptomlinderung
5. Klinische Studie, um neue Chemotherapeutika oder Kombinationen von Chemotherapeutika zu evaluieren

Klinische CML-Studien in Heidelberg

Bei der Entwicklung der chronisch-myeloischen Leukämie kommt es zu einer Umlagerung von Chromosomen (Translokation). Dabei entsteht das sogenannte "Philadelphia-Chromosom". Dies führt zu einer übermäßigen Aktivierung eines Enzyms, der sogenannten ABL-Tyrosinkinase. Die Pharmafirma Novartis hat vor knapp einem Jahr einen Hemmstoff gegen dieses Enzym entwickelt. Der Hemmstoff heißt **STI571**. Mit diesem Medikament besteht erstmalig die Möglichkeit, die CML an einer ihrer Wurzeln zu packen und so ursächlich zu bekämpfen. Die bisherigen Therapieerfolge mit diesem neuen Wirkstoff sind sehr vielversprechend: Dies gilt nicht nur für die Behandlung von CML-Zellen in Labor-Kulturen, sondern auch für Patienten, die eine CML in einem fortgeschrittenen Stadium haben und refraktär gegenüber anderen Medikamenten und Chemotherapeutika sind. Die deutschen hämatologischen Zentren Frankfurt/Main, Leipzig, Mainz und Mannheim haben sich an entsprechenden Studien bereits beteiligt. Bisher sind bei der Behandlung mit dem neuen Medikament mit hoher Ansprechrate keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten.

Deshalb führt die Firma Novartis jetzt eine internationale Studie (**Studie 0106, neudiagnostizierte CML in chronischer Phase**) durch, in der STI571 gegen die Standardtherapie mit Interferon- α und Cytarabin (Alexan) getestet werden soll. Teilnehmen können alle Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren, bei denen die Diagnose einer CML in den vergangenen 6 Monaten gestellt worden ist und die noch keine Therapie erhalten haben. [Ausnahme: Hydroxyurea (Litalir)]

Als deutsche Zentren wurden die hämatologischen Kliniken in Stuttgart, Düsseldorf, Mainz, Frankfurt, München, Regensburg, Berlin, Freiburg, Marburg, Rostock, Leipzig, Jena, Dresden, Mannheim und **Heidelberg** ausgewählt. Wenn Sie sich für diese Studie interessieren, sprechen Sie mit Ihrem behandelnden Arzt oder wenden Sie sich an die für die Studie verantwortlichen Ärzte in den genannten hämatologischen Kliniken.

Für den Heidelberger Raum sind dies:

PD Dr. S. Frühauf	Med. Klinik und Poliklinik V	Tel.: 06221/56-8007
PD Dr. A. Krämer	” ”	Tel.: 06221/56-8033
R. Seggewiß	” ”	Tel.: 06221/56-8195

Weitere klinische Studien mit dem Tyrosinkinaseinhibitor STI571 bei CML und Philadelphia-Chromosom-positiver ALL außerhalb Heidelbergs:

1. Studie 0113 (CML in chronischer Phase mit Interferon-Unverträglichkeit oder Nicht-Ansprechen auf Interferon)

Einschlußkriterien:

- * männliche oder weibliche Patienten älter als 18 Jahre
- * CML in chronischer Phase mit Philadelphia-Chromosom oder Patienten ohne Philadelphia-Chromosom, aber BCR/ABL-Positivität
- * Interferon-Unverträglichkeit oder -Resistenz

2. Studie 0114 (CML in akzelerierter Phase und refraktäre oder rezidierte Philadelphia-positive ALL)

Einschlußkriterien

- * männliche oder weibliche Patienten älter als 18 Jahre
- * Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML oder Patienten ohne Philadelphia-Chromosom, aber BCR/ABL-Positivität in akzelerierter Phase
- * Patienten mit einem Rezidiv oder einer refraktären Philadelphia-Chromosom-positiver ALL

Sollten Sie der Auffassung sein, daß Sie für eine der drei genannten Studien in Frage kommen würden, wenden Sie sich für weitere Informationen an ihren behandelnden Arzt oder an folgende hämatologische Zentren:

PD Dr. A. Hochhaus	Mannheim	Tel.: 0621-383-4110
PD Dr. Th. Fischer	Mainz	Tel.: 06131-17-6544
Dr. O. Ottmann	Frankfurt	Tel.: 069-6301-5194
Prof. Dr. Gratwohl	Basel	Tel.: +041-61-265-2525
Dr. M. Deininger	Leipzig	Tel.: 0341-971-3058/64

Für weitere ausführliche Informationen zum Thema CML und ihrer Therapie verweisen wir auf folgende Quellen:

1. die Internetseiten des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg zum Thema „Leukämie bei Erwachsenen“
2. den telefonischen Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg, der von Montag bis Freitag von 8 Uhr bis 20 Uhr unter der Tel.-Nr.: 06221-410121 erreichbar ist
3. das Taschenbuch „Leukämie verstehen“ von T. Mughal, J. Goldman, R. Hehlmann und U. Berger, erschienen im Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin - Wien, 2000

Nützliche Adressen:

1. Deutsches Krebsinformationszentrum, Krebsinformationsdienst, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221-410121, <http://www.krebsinformation.de/krebsarten.html>
2. Deutsche Krebshilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn, Tel.: 0228-729900; <http://www.krebshilfe.de>
3. DLH Deutsche Leukämie-Hilfe, Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn, <http://www.leukaemie-hilfe.de>
4. GBK Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten NRW e.V., Johannes Weyer-Str. 1, 40225 Düsseldorf, Tel.: 0211-330015