



# CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE

## RATGEBER FÜR PATIENTEN



Herausgeber:  
Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe  
Thomas-Mann-Str. 40  
53111 Bonn  
Tel.: 0228/33 88 9-215 /-200 (Patienten-Hotline)  
Fax: 0228/33 88 9-222  
E-Mail: info@dlh-stiftung.de  
Home: www.dlh-stiftung.de

Spendenkonto  
Bank für Sozialwirtschaft Köln  
Konto 15 15 15  
BLZ 370 205 00  
IBAN DE45 370 205 00 0000 15 15 15  
SWIFT-BIC BFSWDE33XXX

Mit einer Spende bzw. (Zu-)Stiftung eröffnen sich vielfältige steuerliche Vorteile für Sie.

Überarbeitete 6. Auflage, Mai 2017

Bearbeitung der Neuauflage 2017  
Prof. Dr. Andreas Hochhaus, PD Dr. Susanne Saußebe,  
CML-Studiengruppe, Jena und Mannheim  
in Kooperation mit der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH)

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem steten Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Es wurde größte Sorgfalt darauf verwendet, dass der Inhalt dem heutigen Wissensstand entspricht. Diese Broschüre kann und soll das Gespräch mit dem behandelnden Arzt nicht ersetzen.

Schutzgebühr: 4,95 €

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
Was ist „Leukämie“? .....	4
Verbreitung und Ursachen.....	5
Symptome.....	6
Diagnose.....	6
Krankheitsverlauf.....	9
Therapie .....	11
Ansprechkriterien und Verlaufskontrolle .....	11
Behandlungsmöglichkeiten .....	15
Erstlinie/ Erstbehandlung .....	15
Imatinib .....	16
Dasatinib.....	18
Nilotinib .....	18
Therapieerfolg bei Erstlinientherapie.....	19
Versagen der Erstlinientherapie.....	20
Bosutinib .....	21
Ponatinib.....	21
Weitere Therapieoptionen.....	22
Interferon alpha .....	22
Chemotherapie.....	23
Hydroxyurea .....	23
Busulfan .....	24
Cytarabin .....	24
Sonstige Chemotherapeutika .....	25
Therapiestopp.....	25
Allogene Stammzelltransplantation .....	26
Medikamentöse Therapie oder Stammzelltransplantation?.....	27
Bedeutung der Therapietreue .....	28
Zeugungsfähigkeit, Schwangerschaft.....	29
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten .....	29
Anhang .....	31

## Vorwort

Jährlich erkranken etwa 1200 Menschen in Deutschland neu an einer chronischen myeloischen Leukämie (abgekürzt: CML), ohne erkennbare geographische Variation. Das entspricht ungefähr 12% aller Leukämien bei Erwachsenen.

Für die Betroffenen ist diese Diagnose in der Regel mit einem Schock verbunden. Doch schon sehr bald beginnt die Suche nach Antworten zu den Fragen:

Wie wird die Erkrankung mein weiteres Leben beeinflussen?

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Wo gibt es Experten für meine Erkrankung?

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH), die in Kooperation mit der Deutschen CML-Studiengruppe diesen Ratgeber erstellt hat, sieht eine ihrer Hauptaufgaben in der sachkundigen Information und Beratung von Betroffenen und Angehörigen.

Durch neuere Erkenntnisse der Erkrankungsbiologie hat sich die Therapie der CML in den letzten Jahren deutlich verbessert. Insbesondere brachte die Einführung des Medikamentes Imatinib eine grundlegende Änderung der Behandlungsstrategien und auch der Prognose der CML mit sich. Heute wird die CML als eine chronische Veränderung des blutbildenden Knochenmarks mit in der Regel guter Prognose aufgefasst.

Es ist deshalb wichtig, bereits am Anfang der Erkrankung die richtigen Weichen zu stellen und in Zusammenarbeit mit einem hämatologischen Zentrum ein umfassendes langfristiges Konzept zur Therapie und den Verlaufskontrollen aufzustellen. Hier ist die Zusammenarbeit zwischen Patient, Hausarzt, niedergelassenem Hämatologen/Onkologen und spezialisierten hämatologischen Zentren besonders wichtig. Intensive Beratungsgespräche unter Einbeziehung der Ergebnisse aktueller Studien bringen mehr Entscheidungssicherheit und Verständnis über den weiteren Krankheitsverlauf.

Die Teilnahme an einer klinischen Studie ermöglicht eine intensive ärztliche Betreuung einschließlich konsequenter Diagnostik und therapiebegleitender Verlaufskontrollen nach den neuesten Erkenntnissen der Wissenschaft und den Zugang zu neuen, noch nicht zugelassenen Medikamenten. Ihr behandelnder Arzt wird Sie über die Möglichkeit, an einer Studie teilzunehmen, beraten. Weitere Informationen über klinische Studien erhalten Sie über die DLH, die Deutsche CML-Allianz und die CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena.

Dieser von der DLH in Zusammenarbeit mit der CML-Studiengruppe und Patienten erarbeitete Ratgeber soll dazu beitragen, grundlegende Informationen über die Erkrankung, ihre Diagnostik und Therapiemöglichkeiten zu erhalten. Hinweise auf weiterführende Informationen und Kontaktadressen befinden sich im Anhang.

Jena und Mannheim, im Mai 2017

Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Jena

PD Dr. Susanne Saußele  
III. Medizinische Klinik  
Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

## Was ist „Leukämie“?

Bei allen Leukämien kommt es zu einer Überproduktion bestimmter weißer Blutkörperchen [Leukämie bedeutet wörtlich: „weißes Blut“]. Bei den lymphatischen Leukämien sind Lymphozyten entartet, während bei den myeloischen Leukämien die myeloischen Zellen aller Reifungsstufen (segmentkernige und stabkernige Granulozyten, Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten) betroffen sind.

Die Leukämien werden in vier Haupttypen unterteilt:

- Akute myeloische Leukämie (AML)
- Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
- Chronische myeloische Leukämie (CML)

Da bei den akuten Leukämien der Krankheitsverlauf schneller fortschreitet, treten die Symptome innerhalb kurzer Zeit auf. Anders ist der Verlauf bei den chronischen Leukämien: Sie beginnen schleichend und werden oftmals zufällig entdeckt, z.B. im Rahmen einer Routine-Blutuntersuchung.

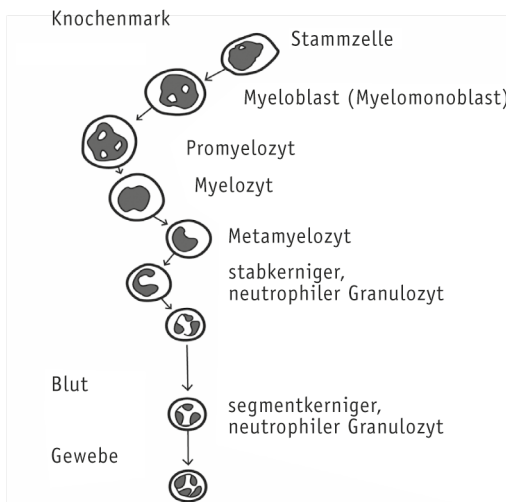


Abb.: Stammzelle mit den sich daraus entwickelnden Leukozyten-Arten

## Verbreitung und Ursachen

Die CML tritt in allen Altersstufen mit einem Häufigkeitsgipfel im sechsten Lebensjahrzehnt auf. Kinder sind nur selten betroffen. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Es handelt sich um eine Erkrankung einer blutbildenden Stammzelle, deren Entwicklung zu reifen Zellen unkontrolliert fortschreitet. Eine für diese Erkrankung charakteristische Veränderung stellt das 1960 nach seinem Entdeckungsort benannte Philadelphia-Chromosom dar. Der Begriff bezeichnet ein verkleinertes Chromosom Nr. 22, das durch einen Austausch bestimmter Genabschnitte mit Chromosom Nr. 9 entsteht. Man bezeichnet diesen Vorgang als „Translokation“. Bei der typischen CML weisen alle Leukämiezellen das Philadelphia-Chromosom auf. Durch diese Translokation werden zwei Abschnitte des menschlichen Erbguts (das Gen BCR und das Gen ABL), die normalerweise nicht nebeneinander liegen, zusammengefügt, und es entsteht ein neues Gen namens BCR-ABL. Man spricht hierbei auch von einer genetischen Rearrangierung. Gene sind Baupläne für bestimmte Eiweiße, die im Organismus die vielfältigsten Aufgaben zu erfüllen haben. Ausgehend von diesem „neu gebildeten“ Gen BCR-ABL wird nun ein Eiweiß produziert, welches normalerweise nicht im Organismus vorkommt. Dieses Protein wird als Tyrosinkinase bezeichnet und weist eine erhebliche biologische Aktivität auf, indem es in die Regulation des Zellwachstums und der Zellteilung eingreift. Der Körper ist nicht in der Lage, diesem unkontrollierten Wachstum entgegenzuwirken, sodass es zur Entstehung des klinischen Bildes der chronischen myeloischen Leukämie kommt.

Ionisierende Strahlen sind ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung einer CML. Bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan wurde als Folge der ionisierenden Strahlung eine erhöhte CML-Häufigkeit festgestellt.

Benzol wurde für Maler, Lackierer, in der chemischen Industrie und in der Druckindustrie als ein Risikofaktor für CML identifiziert. Es kann im Einzelfall eine Anerkennung als Berufserkrankung erfolgen. Bemerkenswerterweise ist aber gemäß einer Untersuchung der amerikanischen Umweltbe-

hörde die Exposition am Arbeitsplatz nur für ca. 1% der Benzol-Belastung verantwortlich. Hauptquelle ist mit 55% das Zigarettenrauchen.

Einiges spricht dafür, dass neben dem „klassischen“ Risikofaktor Benzol auch weitere organische Lösungsmittel ein Risiko für die Entwicklung einer CML darstellen.

Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse geht man nicht von einer Vererblichkeit der Leukämie aus.

## Symptome

Betroffene mit CML haben bei Diagnosestellung oftmals gar keine Symptome. Die Symptome können aber auch so unspezifisch sein, dass sie zunächst nicht mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Dabei handelt es sich z.B. um:

- Abgeschlagenheit
- Leistungsminderung
- Oberbauchbeschwerden (durch eine vergrößerte Milz)
- Blässe
- Kurzatmigkeit
- Gewichtsabnahme
- Appetitverlust
- Fieber (ohne Nachweis einer Infektion)
- Nachtschweiß
- Depressive Verstimmung

## Diagnose

### BLUTBILD

Um die Verdachtsdiagnose einer Leukämie zu sichern und andere Ursachen auszuschließen (z.B. Infekt oder Entzündung), wird das Blut untersucht. Bei Vorliegen einer CML können im Blut folgende Veränderungen festgestellt werden:



- Erhöhung der Gesamtzahl an weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Auftreten unreifer Vorstufen der knochenmarkständigen weißen Blutkörperchen (Granulopoese) bis hin zu Blasten (sehr unreife weiße Blutzellen)
- Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Erhöhung oder Verminderung der Gesamtzahl an Blutplättchen (Thrombozytose)

Andere Faktoren, wie z.B. ein erhöhter Harnsäure-Spiegel oder eine erhöhte LDH-Aktivität (LDH = Laktatdehydrogenase), können ebenfalls auf eine CML hinweisen.

### **UNTERSUCHUNG DES KNOCHENMARKS (INKL. ZYTOGENETIK)**

Zur Sicherung der Diagnose und zur Abgrenzung gegenüber anderen Bluterkrankungen wird unter örtlicher Betäubung Knochenmarkgewebe entnommen und untersucht. Bei Vorliegen einer CML lassen sich mit der Knochenmarkpunktion folgende Veränderungen nachweisen:

- Vermehrte Zelldichte des Knochenmarks
- Massive Steigerung der Anzahl von weißen Blutkörperchen (Granulozyten) und deren Vorstufen (Blasten, Promyelozyten, Myelozyten)
- Vermehrung von Vorstufen der Blutplättchen (Megakaryozyten)

Das charakteristische Merkmal der CML, das oben erwähnte Philadelphia-Chromosom, lässt sich durch eine zytogenetische Untersuchung nachweisen und mengenmäßig bestimmen. Es findet sich bei ca. 90% der Patienten mit CML. Bei den restlichen Patienten ist nur das Fusionsgen BCR-ABL nachweisbar. Zur Durchführung der zytogenetischen Untersuchung wird Knochenmark benötigt, da hierzu teilbare Zellen gebraucht werden, die nur in seltenen Fällen direkt im Blut vorhanden sind. An den Zellen wird eine sog. Chromosomenanalyse durchgeführt. D.h. die Anzahl und Struktur der Chromosomen werden mikroskopisch untersucht. Es sollten mindestens 20 Zellen [oder Metaphasen (Metaphase: Phase, die eine Zelle bei der Kernteilung durchläuft und in der die Chromosomen mit einer speziellen Färbetechnik sichtbar gemacht werden können)] untersucht werden. (Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind weniger Zellen ausreichend.) Ein normaler Chromosomensatz hat 46 Chromosomen und wird folgendermaßen beschrieben: 46,XX für Frauen und 46,XY für Männer.

## MOLEKULARBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Wie oben bereits erwähnt, werden durch die Entstehung des Philadelphia-Chromosoms zwei Abschnitte des menschlichen Erbmaterials zusammengefügt, die nicht zueinander gehören. Das Ergebnis dieser Translokation ist ein neues Gen, das Fusionsgen „BCR-ABL“. Hiervon ausgehend wird ein Protein produziert, das eine unnatürliche, hohe biologische Aktivität aufweist, eine sog. Tyrosinkinase. Diese Überaktivität ist für ein unkontrolliertes Zellwachstum verantwortlich, und es entsteht das Krankheitsbild der CML. Zur vollständigen Diagnostik gehört deshalb auch der Nachweis dieses BCR-ABL-Gens oder seiner Produkte. Dieser Nachweis kann aus dem Knochenmark und/oder aus dem Blut erfolgen und wird mit einer sehr empfindlichen Methode, der sogenannten „Polymerasekettenreaktion“ (engl. polymerase chain reaction, PCR) durchgeführt.

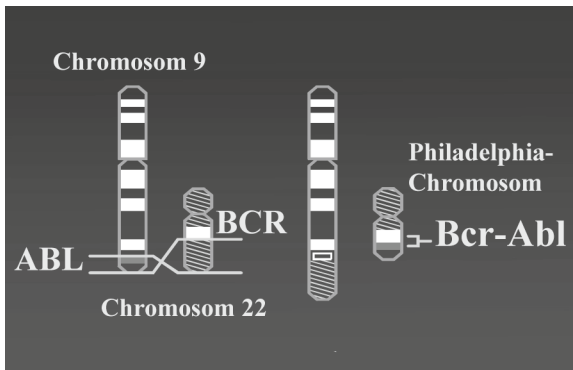


Abb.: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms: Es handelt sich um einen spontan entstehenden Bruch zweier Chromosomen (Nr. 9 und 22) in den Knochenmark-Stammzellen. Die freien Bruchstücke werden auf das jeweils andere Chromosom aufgesetzt, so dass eine Nachbarschaft von Genen entsteht, die normalerweise auf anderen Chromosomen sitzen.

Das Zusammenfügen der Gene BCR von Chromosom 22 und ABL von Chromosom 9 führt auf dem Chromosom 22 zum BCR-ABL-Fusionsgen mit hoher und unregulierter Aktivität.

Die PCR kann zum einen als rein *qualitative Methode* eingesetzt werden, um die Diagnose CML zu stellen oder auszuschließen.

Zum anderen ist es unter Verwendung eines internen Standards mit bekannter Menge an Erbmateriale möglich, auch eine mengenmäßige Bestimmung des BCR-ABL-Gens indirekt über den Nachweis der Abschriften („Transkripte“) dieses Gens durchzuführen. In diesem Fall spricht man von einer *quantitativen PCR*. Die Zahl der Transkripte ist ein Maß für die Krank-

heitsaktivität und wird als Tumorlast bezeichnet. Häufig wird diese Angabe als BCR-ABL/ABL-Quotient in % angegeben. Anstatt ABL können auch andere Gene als interner Standard genutzt werden. Die Ergebnisse verschiedener Labore sind nicht unmittelbar vergleichbar. Innerhalb des deutschen und europäischen Leukämienetzes werden Standardisierungsprogramme durchgeführt (European LeukemiaNet, EUTOS for CML). Eine Liste der bisher standardisierten Labore wurde 2009 veröffentlicht (Müller et al., *Leukemia* 2009 Nov; 23(11):1957 – 63) und wird laufend erweitert. Nachfragen sind in der Studienzentrale in Jena und Mannheim möglich.

## Krankheitsverlauf

Früher galt die CML als unheilbar. Ein Teil der Patienten kann durch eine allogene Stammzelltransplantation, siehe S. 26, und möglicherweise auch durch medikamentöse Therapieoptionen wie die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), siehe S. 15, geheilt werden. Mit diesen TKI kann die Krankheit bis an die Grenze der Nachweisbarkeit zurückgedrängt werden. So hat sich die Lebensdauer von Erkrankten in den letzten Jahren erheblich verlängert und der der Normalbevölkerung angeglichen.

Die Erkrankung verläuft in der Regel in drei Phasen:

- Chronische Phase
- Akzelerierte Phase
- Blastenkrise

### CHRONISCHE PHASE

Die überwiegende Mehrheit der CML-Patienten wird in der chronischen Phase diagnostiziert.

Die chronische Phase ist durch die oben beschriebene Symptomatik gekennzeichnet und therapeutisch gut zu beeinflussen. Oft weisen die Patienten keine Krankheitssymptome auf und können ihrem normalen Lebensrhythmus nachgehen.

Zur Einschätzung des individuellen Risikos werden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmte Werte [Alter, Milzgröße, Anzahl Blutplättchen, Anteil von Untergruppen der weißen Blutkörperchen (Basophile, Eosinophile, Blasten)] in einen Risikowert, einen sogenannten „Score“, umgerechnet. Anhand des „EURO-Scores“ lässt sich eine Niedrig-, Mittel- und Hochrisiko-Gruppe unterscheiden (Hasford et al., J Natl Cancer Inst 1998; 90:850-8). Der „Sokal-Score“, in den ebenfalls die o.g. Werte (außer Basophilen und Eosinophilen) eingehen, wird alternativ verwendet. Zur Beurteilung der Chance, eine komplette zytogenetische Remission unter Imatinib zu erreichen, wurde der sog. EUTOS-Score eingeführt. Dieser unterscheidet nur zwei Risikogruppen (hoch oder niedrig) nach der Wahrscheinlichkeit, eine komplette zytogenetische Remission nach 18 Monaten zu erreichen. Berücksichtigt werden hier nur Basophile und Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt (Hasford et al. Blood 2011). Seit 2016 steht nun der neue EUTOS Überlebens-Score zur Verfügung (ELTS). Mit diesem Score kann das Risiko, unter Imatinib-Therapie an einer CML-abhängigen Todesursache zu versterben, abgeschätzt werden. (Pfirrmann et al. 2016)

<b>Sokal 1984</b>	<b>Euro 1998</b>	<b>EUTOS 2011</b>	<b>ELTS 2016</b>
Alter	Alter		Alter
Milzgröße	Milzgröße	Milzgröße	Milzgröße
Blasten	Blasten		Blasten
Blutplättchen	Blutplättchen		Blutplättchen
	Eosinophile		
	Basophile	Basophile	

*Prognose-Scores bei CML und dafür verwendete Parameter (Kenngrößen)*

## **AKZELERIERTE PHASE**

Bei einem Teil der CML-Patienten wird vor dem Übergang in die Blastenkrise eine Übergangsphase, die akzelerierte Phase, beobachtet. Die akzelerierte Phase kann durch folgende Merkmale gekennzeichnet sein:

- Zunehmender Medikamentenbedarf bzw. Nachlassen der Wirksamkeit der bisherigen Therapie
- Verschlechterung des Blutbildes (Anstieg der Zahl weißer Blutkörperchen, Anstieg oder Abfall der Blutplättchen, Abfall der roten Blutkörperchen)

- Zunahme der unreifen Vorstufen der weißen Blutkörperchen und Blasten im Knochenmark und im peripheren (aus der Vene entnommenen) Blut
- Verschlechterung des persönlichen Befindens
- Zusätzliche Veränderungen des Erbmaterials (zusätzliche Chromosomenveränderungen)

Durch eine Änderung der Therapie oder Erhöhung der Medikamentendosierung gelingt es in vielen Fällen, die CML wieder in die chronische Phase zu überführen.

## **BLASTENKRISE**

Die dritte und schwerwiegendste Phase der CML wird Blastenkrise genannt. Charakteristisch dafür ist, dass im Knochenmark sehr viele unreife weiße Blutzellen (Blasten) auftreten, die auch in das periphere Blut ausgeschwemmt werden und dort ihre normalen Aufgaben nicht mehr wahrnehmen können. Als Folge entstehen häufig bakterielle Infekte, Pilzinfektionen und Entzündungen. Weitere Symptome in diesem Krankheitsstadium können Blutungen und Blutarmut sein. Der Allgemeinzustand ist in der Regel erheblich beeinträchtigt.

Die Blastenkrise ähnelt dem Erscheinungsbild einer akuten Leukämie. Sie ist schwer therapierbar. Eingesetzt werden, je nach Situation, Cortison-Präparate, Chemotherapeutika, zielgerichtete Medikamente (Tyrosinkinase-Hemmer; siehe S. 15 ff.). Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation angeschlossen werden.

## **Therapie**

### **Ansprechkriterien und Verlaufskontrolle**

Um das Ansprechen und somit den Therapieerfolg beurteilen zu können, gibt es verschiedene Hilfsgrößen (sog. „Parameter“). Zum besseren Verständnis werden diese Parameter nachfolgend erläutert. Unter einer „Remission“ versteht man im Allgemeinen einen Rückgang der Krankheit. Eine Remission ist aber nicht mit einer Heilung gleichzusetzen.

## HÄMATOLOGISCHE REMISSION

Bei CML-Patienten wird das hämatologische Ansprechen anhand der mikroskopischen Untersuchung des Blutbildes und des Knochenmarks beurteilt. Ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR = **complete hematologic response**) liegt vor, wenn sich das Blutbild und die Milzgröße normalisiert haben und keine Krankheitszeichen mehr vorhanden sind. Bei einer partiellen (teilweisen) hämatologischen Remission wird nur eine teilweise Verbesserung der Blutwerte bzw. Normalisierung der Milzgröße und der klinischen Symptome erreicht.

Bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase sollte nach drei Monaten eine komplette hämatologische Remission erreicht sein. Die Untersuchung des Blutbildes ist allein nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungserfolg treffen zu können, da keine direkte Beurteilung der krankheitsspezifischen Faktoren (Philadelphia-Chromosom, BCR-ABL-Fusionsgen) möglich ist. Hierzu wird die zytogenetische und/oder molekulargenetische Untersuchung benötigt.

## ZYTOGENETISCHE REMISSION

Bei einer kompletten zytogenetischen Remission (CCyR = **complete cytogenetic remission**) kann in der Chromosomenanalyse aus dem Knochenmark kein Philadelphia-Chromosom mehr nachgewiesen werden. Eine partielle zytogenetische Remission liegt vor, wenn 35% oder weniger der untersuchten Knochenmarkszellen in Teilung ein Philadelphia-Chromosom aufweisen. Wenn wenigstens eine der untersuchten Zellen kein Philadelphia-Chromosom mehr zeigt, spricht man von einer „minimalen zytogenetischen Remission“. Die Chromosomenanalyse sollte an mindestens 20 Zellen erfolgen, um sichere Aussagen über die therapiebedingte Reduktion der Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen machen zu können.

Darüber hinaus liegt die Bedeutung der zytogenetischen Untersuchungen darin, im Verlauf der CML eventuell neben dem Philadelphia-Chromosom neu aufgetretene Chromosomenveränderungen aufzufinden („klonale Evolution“). Dies ist häufig bei Fortschreiten der Erkrankung in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise der Fall; so sind bei ca. 70% der Patien-

ten kurz vor der Blastenkrise zusätzliche Chromosomenveränderungen nachweisbar. Die Zytogenetik hat eine hohe Aussagekraft, da sie einen direkten Zusammenhang mit dem Philadelphia-Chromosom herstellt. Da die Empfindlichkeit der Methode allerdings nur 3–5% beträgt (Nachweis von 3–5 Leukämiezellen unter 100 Zellen möglich), können sich auch bei Vorliegen einer kompletten zytogenetischen Remission noch sehr viele Leukämiezellen im Körper befinden.

Nach wie vor ist das zytogenetische Ansprechen ein guter Prognose-Parameter und auch weiterhin der Goldstandard, allerdings wird er zunehmend durch das molekulare Monitoring ersetzt. Voraussetzung dafür ist aber die Möglichkeit einer standardisierten molekularen Messung. Daher ist eine zytogenetische Untersuchung mit Knochenmarkpunktion im Verlauf, v.a. aber zum Zeitpunkt drei und zwölf Monate nach Diagnose, bzw. bis zum Nachweis einer CCyR, zu empfehlen. Ebenfalls sollte sie bei Verdacht auf Progress und Auffälligkeiten im Blutbild veranlasst werden.

## **MOLEKULARE REMISSION**

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sowie ein drohender Krankheitsrückfall können durch die empfindlicheren molekulargenetischen Analysen (qualitative und quantitative PCR, siehe Kapitel „Diagnose – Molekularbiologische Untersuchung“) noch genauer festgestellt werden. Das Verfahren der molekulargenetischen Untersuchung mittels PCR ist zwischen verschiedenen Laboren nur nach Standardisierung vergleichbar. Eine standardisierte und kontrollierte Form wird im Rahmen von Studien angeboten.

Ein gutes molekulares Ansprechen (**m**ajor **m**olecular **r**emission, MMR) liegt vor, wenn die Tumorlast mindestens um den Faktor 1.000 gesenkt wurde. Dies entspricht einem Verhältnis von BCR-ABL-Genen zu einem Kontrollgen von  $\leq 0,1\%$  auf der Internationalen Skala. Die Befunde aus standardisierten Laboren sind mit einem (IS) gekennzeichnet (IS = Internationale Skala). Viele Patienten sprechen noch besser an. Es wurde an einer einheitlichen Definition gearbeitet. Hierbei gibt es PCR Befunde, bei denen noch BCR-ABL nachgewiesen werden kann und welche, bei denen BCR-ABL ne-

gativ ist. Im positiven Fall wird tieferes Ansprechen als MR<sup>4</sup> (<0,01% IS), MR<sup>4,5</sup> (≤0,0032% IS) oder MR<sup>5</sup> (<0,001% IS) beschrieben. Im negativen Fall gibt es ebenfalls die Einteilung, wobei bei MR<sup>4</sup> mindestens 10.000 Kontrollgen-Kopien (ABL) nachgewiesen werden müssen, bei MR<sup>4,5</sup> mindestens 35.000 und bei MR<sup>5</sup> mindestens 100.000 (Cross et al. Leukemia 2012).

MR Level	Nachweisbare Transkripte (BCR-ABL pos.)	Nicht nachweisbare Transkripte (BCR-ABL neg.)
MR <sup>4</sup>	≤ 0,01% BCR-ABL <sup>IS</sup>	≥ 10.000 ABL
MR <sup>4,5</sup>	≤ 0,0032% BCR-ABL <sup>IS</sup>	≥ 32.000 ABL
MR <sup>5</sup>	≤ 0,001% BCR-ABL <sup>IS</sup>	≥ 100.000 ABL

nach Cross et al. Leukemia 2012 und 2015

„Baseline“	100%
1 log-Stufe	10%
2 log-Stufen	1%
3 log-Stufen	0,1%
4 log-Stufen	0,01%
4,5 log-Stufen	0,0032%

Zur Verlaufskontrolle wird bei der Behandlung der CML regelmäßig geprüft, wie stark die molekulargenetische Veränderung BCR-ABL zurückgedrängt werden konnte. In der Tabelle ist die Reduktion in log-Stufen dem jeweiligen prozentualen Wert gegenübergestellt.

<b>Komplette hämatologische Remission:</b> Leukozytenwerte im Normbereich, keine unreifen Zellen im Blutbild, Milzgröße normal
<b>Komplette zytogenetische Remission:</b> Kein Philadelphia-Chromosom in den kultivierten Knochenmarkzellen
<b>Gute molekulare Remission:</b> (engl. major molecular Remission, kurz MMR); PCR-Wert ≤0,1% (Reduktion um 3 log-Stufen)
<b>Tiefe molekulare Remission:</b> MR <sup>4</sup> , MR <sup>4,5</sup> oder MR <sup>5</sup>

Therapieziele bei der CML



## Behandlungsmöglichkeiten

### ERSTLINIE / ERSTBEHANDLUNG

Für die Erstlinienbehandlung der CML stehen in Deutschland seit 2001 bzw. 2010 drei verschiedene Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zur Verfügung.

Imatinib, Dasatinib und Nilotinib sind Hemmstoffe von Schaltproteinen der Zelle, sogenannten Tyrosinkinasen. Tyrosinkinasen sind Enzyme bzw. Eiweiße, die als Schaltstellen in den Zellen dienen und deshalb wichtige Funktionen innerhalb des menschlichen Körpers übernehmen. Eine Aufgabe besteht z.B. darin, Signale von außerhalb der Zelle aufzunehmen und in den Zellkern weiterzuleiten. Aus dieser Signalübermittlung leiten sich weitere wichtige Prozesse, wie z.B. die Zellteilung oder der Zelltod, ab. Wenn diese Prozesse außer Kontrolle geraten, kann das Entstehen von Krankheiten, wie z.B. Leukämie, begünstigt werden.

Bei der CML ist die überaktive Tyrosinkinase BCR-ABL für das unkontrollierte Wachstum der Leukämiezellen verantwortlich. Daher wurden in den 90er Jahren Versuche unternommen, direkt gegen die Krankheit auf molekularer Ebene vorzugehen und eine Substanz zu entwickeln, die BCR-ABL spezifisch hemmt. Diese Methode stellt somit eine zielgerichtete und maßgeschneiderte Arzneimittelentwicklung dar. Durch die gezielte Hemmung von BCR-ABL durch TKI wird das weitere Wachstum von Leukämiezellen verhindert. Gesunde Zellen, die kein BCR-ABL enthalten, werden geschont. Allerdings hemmen diese TKI auch normal im Körper vorkommende Tyrosinkinasen, wodurch Nebenwirkungen entstehen. Da die Wirkprofile unterschiedlich sind, haben die TKIs auch unterschiedliche Nebenwirkungen.

Der erste entwickelte TKI war Imatinib, er ist seit 2001 für die Therapie der CML zugelassen.

## IMATINIB

Bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase wurde ein Vergleich mit der damaligen Standardtherapie Interferon alpha in Kombination mit Ara-C durchgeführt (sog. IRIS-Studie; O'Brien S et al., N Engl J Med. 2003; 348:994-1004).

Dabei zeigte sich Imatinib als Ersttherapie bezüglich der hämatologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Ansprechraten überlegen. Unter Imatinib traten zudem deutlich weniger Nebenwirkungen auf. Eine Aktualisierung dieser Studiendaten nach 5 und 10 Jahren zeigte, dass die Patienten, die Imatinib als Ersttherapie erhalten und dieses auch weiterhin eingenommen hatten, eine höhere Ansprechrates aufwiesen als Patienten im Vergleichsarm und ein sehr gutes Langzeitüberleben haben (Druker BJ et al., N Engl J Med. 2006; Hochhaus NEJM 2017).

Auch wenn die Behandlung mit Imatinib im Vergleich zu den vorherigen Therapieoptionen als sehr gut verträglich gilt, können Nebenwirkungen auftreten. Die Nebenwirkungen auf das Blutbild resultieren aus dem Wirkmechanismus von Imatinib. In der chronischen Phase der CML tragen die Leukämiezellen zunächst noch zur Blutbildung bei. Wenn die Leukämiezellen durch Imatinib in ihrer Vermehrung gezielt gehemmt werden, stehen nur noch die, anfangs deutlich zahlenmäßig reduzierten, gesunden Zellen für die Blutbildung zur Verfügung. Dieser Mangel an blutbildenden Zellen äußert sich vor allem als Neutropenie (Mangel an speziellen weißen Blutkörperchen, den sog. neutrophilen Granulozyten), Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) oder Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen). Sobald die gesunden Zellen durch die Behandlung mit Imatinib wieder genügend Raum zum Wachsen bekommen, erholt sich die Blutbildung wieder, meist innerhalb von vier Wochen.

Die Therapie sollte möglichst unter der vollen Dosierung von mindestens 400 mg pro Tag beibehalten werden. Bei einem ausgeprägten Mangel an blutbildenden Zellen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung vorgenommen werden, bis sich die Blutbildung wieder erholt hat. Eine langfristige Dosisreduktion sollte möglichst vermieden werden, da unterhalb einer bestimmten Dosierung (300 mg pro Tag) keine

Wirksamkeit mehr erzielt wird. Außerdem besteht die Gefahr, dass sich vermehrt Zellen bilden, die nicht mehr auf die Behandlung ansprechen (Resistenzentwicklung).

Andere typische Nebenwirkungen von Imatinib sind Wassereinlagerungen (Ödeme), Hauterscheinungen, wie z.B. Rötungen oder Ausschlag, eventuell mit Juckreiz, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen und Leberfunktionsstörungen. In den meisten Fällen kann durch eine symptomatische Behandlung (z.B. Gabe von Magnesium oder Trinken von Tonic-Water bei Muskelkrämpfen) oder eine vorübergehende Therapieunterbrechung eine Linderung herbeigeführt werden. Falls sich eine Dosisreduktion nicht vermeiden lässt, sollte, wie oben erwähnt, die tägliche Dosis von 300 mg nicht unterschritten und schnellstmöglich versucht werden, die ursprüngliche Dosierung von mindestens 400 mg pro Tag wieder zu erreichen.

Durch die richtige Einnahme von Imatinib lassen sich Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich, wie z.B. Übelkeit, oftmals vermeiden. So sollte das Medikament zu einer größeren Mahlzeit mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Vor allem bei höheren Dosierungen, wie z.B. 800 mg pro Tag, sollte die Dosis geteilt werden (z.B. Einnahme von jeweils 400 mg morgens und abends).

Seit Dezember 2016 ist Imatinib auch in Deutschland generisch, d.h. das Patent des Originalpräparates Glivec® ist abgelaufen. Seitdem können andere Hersteller Imatinib auf den Markt bringen. Alternative Präparate mit demselben Wirkstoff nennt man Generika. In anderen Ländern war dies schon früher der Fall. Aus Registerdaten (z.B. aus Polen, Sacha et al., EHA 2015) ist ersichtlich, dass Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate vergleichbar sind.

Im Rahmen von Studien wird Imatinib mit anderen Substanzen (z.B. Interferon alpha) kombiniert. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Kombination mit Interferon alpha hinsichtlich des molekularen Ansprechens nach 12 und 24 Monaten besser sein kann.

## **DASATINIB**

Dasatinib gehört ebenfalls zur Gruppe der Tyrosinkinase-Hemmer und hemmt die Aktivität der BCR-ABL-Kinase.

Dasatinib ist seit Ende 2010 für die Erstlinientherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit einer CML zugelassen. Das Medikament wird in einer Dosis von 100 mg pro Tag als Tablette – unabhängig von der Mahlzeit – eingenommen (bis 140 mg in fortgeschrittenem Stadium). In der DASISION-Studie zeigte Dasatinib eine erhöhte CCyR- und MMR-Rate nach zwölf Monaten und aktuell auch nach fünf Jahren fortbestehend im Vergleich zu Imatinib 400 mg. In dieser Studie konnte eine Reduktion imatinibtypischer Nebenwirkungen unter Dasatinib beobachtet werden. Häufiger traten unter Dasatinib Pleuraergüsse und Thrombozytopenien auf. Zytogenetische und molekulare Remissionen waren unter Dasatinib rascher und häufiger zu verzeichnen. Dies ging mit einer im Vergleich zu Imatinib geringeren Progressionsrate einher. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind neben Pleuraergüssen Durchfall, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Blutungen, Erschöpfung, Übelkeit und Luftnot. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann die Dosis angepasst werden. In mehreren Studien zeigte sich ein gutes Ansprechen bei Patienten in chronischer Phase nach Imatinib-Versagen oder -Unverträglichkeit. Es gibt Berichte, dass Dasatinib eine pulmonal arterielle Hypertonie verstärken bzw. auslösen kann. Patienten leiden dann häufig unter Dyspnoe (Atemnot). Nach Absetzen des Präparates scheinen die Symptome reversibel zu sein. Bei entsprechender Symptomatik unter Dasatinib-Therapie sollte zumindest eine Sonografie des Herzens (Echokardiografie) erfolgen.

## **NILOTINIB**

Auch Nilotinib ist seit Ende 2010 für die Behandlung neu diagnostizierter Patienten zugelassen. Das Medikament wird zweimal täglich eingenommen (2 x 400 mg pro Tag für Patienten mit Imatinib-Resistenz oder -Intoleranz und 2 x 300 mg pro Tag für Patienten nach Erstdiagnose). Nilotinib ähnelt chemisch sehr dem Imatinib. Bisherige klinische Daten zeigten, dass Nilotinib selektiver und stärker auf die BCR-ABL-Kinase wirkt als Imatinib. Im Allgemeinen haben die Patienten in den bisherigen klinischen

Studien Nilotinib gut vertragen, auch wenn Imatinib wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden musste. Vor Einnahme muss der Patient zwei Stunden nüchtern sein, danach eine Stunde.

In der ENESTnd-Studie war Nilotinib in beiden Dosierungen bezüglich des zytogenetischen und molekularen Ansprechens sowie der Verträglichkeit Imatinib überlegen. Nach 5-jähriger Verlaufsbeobachtung zeigten sich eine signifikante Reduktion der Progressionsraten und ein verringertes Auftreten von resistenzverursachenden Mutationen innerhalb der BCR-ABL-Tyrosinkinasedomäne. Tiefe molekulare Remissionen (MR<sup>4</sup>, d.h. BCR-ABL<0,01%, und MR<sup>4,5</sup>, BCR-ABL<0,0032% IS) wurden unter Nilotinib signifikant häufiger beobachtet als unter Imatinib. Die imatinibtypischen Nebenwirkungen Flüssigkeitsretention und Muskelkrämpfe traten unter Nilotinib seltener auf.

Folgende Nebenwirkungen können unter einer Nilotinib-Therapie auftreten: Neutropenie, Mangel an Blutplättchen, Erhöhung von Leberwerten und des Blutzuckers. Nilotinib sollte wie alle Tyrosinkinaseinhibitoren mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung) zeigen oder den Herzrhythmus beeinflussende Arzneimittel einnehmen. Im Gegensatz zu Imatinib treten Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) seltener auf.

Es zeigte sich ein leicht vermehrtes Auftreten von arteriellen Gefäßverschlüssen unter Nilotinib. Die Ursache und das Ausmaß hierfür ist noch nicht geklärt und Gegenstand aktueller Studien. Es wird aber daher empfohlen, bei Patienten unter Nilotinib-Therapie engmaschig Risikofaktoren des Herz-Kreislauf-Systems wie Bluthochdruck, erhöhte Blutfette, Zuckerkrankheit etc. zu kontrollieren und ggf. streng medikamentös einzustellen. Das Rauchen sollte komplett aufgegeben werden.

## **THERAPIERFOLG BEI ERSTLINIENTHERAPIE**

Wenn TKI frühzeitig als Ersttherapie eingesetzt werden, sprechen nahezu alle Patienten darauf an. Nach Möglichkeit sollte bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase *nach drei Monaten* ein „partielles zytogenetisches Ansprechen“ bzw. *nach sechs Monaten* ein „komplettes zytogenetisches Ansprechen“ erreicht sein.

Vor allem in den fortgeschrittenen Krankheitsphasen kann es aber dazu kommen, dass die Patienten von Anfang an kein Ansprechen zeigen oder im Verlauf der Therapie der Grad des Ansprechens nachlässt. Auch in der chronischen Phase ist es möglich, dass z.B. das wichtige Therapieziel des guten molekularen Ansprechens innerhalb von 12 Monaten nicht erreicht wird. Wenn dieses Therapieziel erreicht wird, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass die Krankheit über einen langen Zeitraum nicht weiter fortschreitet. Wenn dieses Therapieziel nicht erreicht wird, hat das ELN (European LeukemiaNet) genaue Kriterien festgelegt, ab wann ein Therapieversagen vorliegt und wann eine Umstellung erfolgen sollte. Jedoch kann es notwendig sein, individuell anders vorzugehen.

## **VERSAGEN DER ERSTLINIENTHERAPIE**

Bei Versagen der Erstlinientherapie sollte auf einen bisher nicht gegebenen TKI umgestellt werden. Eine Mutationstestung sollte in der Regel davor erfolgen. Neben den erwähnten TKIs stehen als alternative TKIs Bosutinib und Ponatinib als Therapieoption zur Verfügung. Die Erfolgsaussichten sind stark von der Erstlinientherapie abhängig und von dem Nachweis eventueller Mutationen.

Daher sollte bei Versagen der Erstlinientherapie immer eine allogene Stammzelltransplantation ebenso in Erwägung gezogen werden.

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Rückfällen unter TKI liegt die Ursache in sogenannten Mutationen des BCR-ABL-Gens. Mutationen sind spontan auftretende Veränderungen des Erbmaterials, die dazu führen, dass Imatinib oder andere TKI nicht mehr optimal binden können und die mutierten Zellen einen Wachstumsvorteil haben, da sie nicht mehr so gut auf die Therapie ansprechen. Eine Untersuchung der Art der Mutation (Mutationsdiagnostik) ist bei unzureichendem Ansprechen oder Rückfällen angezeigt, da dies eine gezieltere Auswahl der weiteren Therapie erlaubt. Bei Nachweis der T315I-Mutationen sollte unbedingt Ponatinib gegeben werden, da alle anderen TKI hier nicht mehr wirken.

Aufgrund der verschiedenen Ursachen einer Resistenz und der unterschiedlichen, z.T. altersabhängigen Therapiemöglichkeiten gibt es keine

allgemeine Empfehlung in dieser Situation. Die Therapieentscheidung muss individuell getroffen und mit dem behandelnden Arzt diskutiert werden.

## **BOSUTINIB**

Bosutinib wird als Tablette eingenommen, die Dosis beträgt täglich 1 x 400–500 mg pro Tag. Hauptnebenwirkungen sind Durchfall und Erhöhung der Leberwerte. Es zeigen sich gute Ansprechraten nach Imatinib-Versagen. In der BELA-Studie wurde Bosutinib mit Imatinib an neu diagnostizierten CML-Patienten verglichen. Bezüglich des Erreichens einer CCyR nach 12 Monaten wurde kein signifikanter Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen von Bosutinib waren vorübergehender Durchfall und Lebertoxizität. Auch mit Bosutinib wird das molekulare Ansprechen schneller als mit Imatinib erreicht und ein Schutz vor früher Progression erzielt. Eine weitere Erstlinienstudie befindet sich gerade in Auswertung (BEFORE).

Bosutinib ist für die Therapie der CML nach Versagen der Erstlinientherapie bzw. Intoleranz gegenüber TKI zugelassen.

## **PONATINIB**

Ponatinib ist für die Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie und bei T315I Mutation zugelassen. Dieser TKI ist der einzige, der bei Nachweis der T315I-Mutation wirksam ist.

Es gab Berichte über arterielle und venöse Gefäßverschlüsse unter der Therapie, die bei ca. 20% der Studienteilnehmer aufgetreten sind. Dies waren Studien mit der Dosis 45 mg. Die Vermutung ist, dass dies ein dosisabhängiger Effekt sein könnte. Die Dosis von Ponatinib sollte daher, bis weitere Daten vorliegen, individuell gewählt werden und kann zwischen 15-45 mg liegen. Studien zur optimalen Dosis sind derzeit aktiv.

In einer Studie bei Patienten mit TKI-Versagen, die sehr stark vorbehandelt waren, zeigten sich noch gute Ansprechraten. Insbesondere bei T315I-Mutation konnte in 66% der Fälle eine CCyR erreicht werden.

Häufige Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie (37%), Hautausschlag (34%), trockene Haut (32%) und Bauchschmerzen (22%). Gefäßverschlüs-

se wurden bei ca. 20% der Patienten unter voller Dosierung von 45 mg/Tag beobachtet.

## **WEITERE THERAPIEOPTIONEN**

Zurzeit werden Studien geplant, die Tyrosinkinase-Hemmer in Kombination mit neuen Substanzen überprüfen.

Weiterführende Informationen zu neuen Studien und Substanzen erhalten Sie über die CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena (vgl. Anhang).

## **INTERFERON ALPHA**

Vor Einführung von Imatinib war Interferon alpha die Standardtherapie bei CML, wenn eine allogene Stammzelltransplantation nicht möglich war. Damals konnten bis zum Erreichen der optimalen Wirksamkeit drei, manchmal auch sechs Monate vergehen. Daher wurde oft parallel Hydroxyurea (siehe S. 23) verabreicht. Bei 70–80% der Patienten konnte so eine stabile hämatologische Remission erzielt werden. Eine dauerhafte komplette zytogenetische Remission unter Interferon alpha trat allerdings nur bei 5–15% der Patienten auf. Schon damals zeigte sich, dass das Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission unter Interferon alpha mit einer günstigen Prognose verbunden war (10-Jahres-Überlebensrate 70–80%). Interferon alpha wird aufgrund der Aktivierung des Immunsystems auch als Immunmodulator bezeichnet, wobei der genaue Wirkmechanismus bis heute nicht endgültig geklärt ist. Interferon alpha wird täglich unter die Haut gespritzt.

Nachteil der Interferon-Behandlung ist bei Anwendung als Haupttherapie die hohe Nebenwirkungsrate, die bei vielen Patienten zu einem Abbruch der Therapie bzw. zu einer Dosisreduktion führt. Typische Nebenwirkungen einer Interferon-Therapie sind grippeähnliche Symptome, Übelkeit, Gewichtsverlust und Depression. Interferon alpha wird nur in der chronischen Phase der CML eingesetzt.

Eine Weiterentwicklung von Interferon sind „pegylierte“ Interferone, die langsamer an den Organismus abgegeben werden und wegen dieser Langzeitwirkung nur einmal wöchentlich oder seltener gespritzt werden



müssen. Diese Form ist nur im Rahmen von Studien zugänglich (CML V [Tiger]-Studie, aktuelle Studie der CML-Studiengruppe). In der CML V Studie wird aktuell überprüft, ob die Kombination von pegyliertem Interferon und Nilotinib der alleinigen Behandlung mit Nilotinib überlegen ist. Interferon sollte drei Monate vor einer allogenen Stammzelltransplantation abgesetzt werden.

## **CHEMOTHERAPIE**

Unter dem Begriff Chemotherapie versteht man eine Behandlung mit einer Gruppe von Substanzen, die alleine oder in Kombination gegeben werden können. Bei diesen Substanzen handelt es sich um sog. Zytostatika, die allgemein die Zellteilung hemmen. Dabei sind sowohl Tumorzellen, aber auch gesunde Zellen, z.B. der Magenschleimhaut, der Haarwurzeln oder der Blutbildung, betroffen (die Vermehrung der bösartigen Zellen wird allerdings stärker gehemmt als die normale Zellteilung). Daraus resultieren auch einige der häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie (Übelkeit, Schleimhautentzündung, Haarausfall, niedrige Zahl an Blutplättchen sowie roten und weißen Blutkörperchen). Zum einen gibt es Zytostatika, die als Tabletten geschluckt und deren wirksame Bestandteile von der Darmschleimhaut resorbiert werden und in das Blut gelangen. Zum anderen gibt es Substanzen, die als Injektion oder Infusion verabreicht werden müssen.

Einige Beispiele von Zytostatika, die bei der CML zum Einsatz kommen, werden in den folgenden Abschnitten aufgezählt.

### **HYDROXYUREA**

Hydroxyurea wird heute meist nur noch zu Beginn der CML-Behandlung und vor dem Vorliegen aller Untersuchungsbefunde eingesetzt, wenn z.B. sehr hohe Zahlen an weißen Blutkörperchen (Leukozyten) bzw. Blutplättchen (Thrombozyten) dringend eine Therapie erfordern. Gelegentlich kommt die Substanz auch zum Einsatz, wenn TKIs nicht wirken und die Erkrankung fortschreitet. Da dieses Medikament die Zellteilung rasch und effektiv hemmt, tritt die Wirkung schnell ein. Innerhalb weniger Tage fallen

die krankhaft erhöhten Leukozytenwerte in der Regel in den Normalbereich ab. Da Hydroxyurea relativ unspezifisch wirkt, wird der grundsätzliche Verlauf der CML kaum beeinflusst. Eine komplette zytogenetische Remission oder ein molekulares Ansprechen werden praktisch nie erreicht.

Hydroxyurea wird in Kapselform täglich eingenommen und ist gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Hydroxyurea gehören unspezifische Symptome im Magen-Darm-Bereich und – seltener – Hautveränderungen.

### BUSULFAN

Busulfan wird als Ersttherapie der CML nicht mehr eingesetzt, da die Wirkung verzögert eintritt und schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können (Störungen der Knochenmarkfunktion, Lungenveränderungen). Außerdem stehen mittlerweile deutlich bessere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Es kann ggf. Verwendung finden, wenn andere Therapieoptionen wegen Resistenz oder Unverträglichkeit ausscheiden. Aufgrund der ausgeprägten Wirkung auf das Knochenmark muss eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes erfolgen.

Bei der hochdosierten Chemotherapie im Vorfeld der allogenen Stammzelltransplantation, der sog. „Konditionierung“ (siehe unter „Allogene Stammzelltransplantation“) ist die Zerstörung der Stammzellen im Knochenmark sogar erwünscht. Daher wird Busulfan nach wie vor im Rahmen der Konditionierungstherapie eingesetzt.

### CYTARABIN (CYTOSIN-ARABINOSID, ARA-C)

Cytarabin ist ein Zytostatikum, welches in Kombination mit Interferon alpha (siehe oben) verwendet wurde, da Hinweise bestanden, dass die Kombination von Interferon alpha und Cytarabin zu einem verbesserten zytogenetischen Ansprechen und einem längeren Überleben als die alleinige Therapie mit Interferon alpha führt.

In Studien wurde die Kombination mit Imatinib überprüft. Es konnte kein Vorteil nachgewiesen werden. Heutzutage kommt Cytarabin nur noch selten bei fortgeschrittenen Phasen der CML bei Resistenz auf Tyrosinkinase-Hemmer zum Einsatz.

## SONSTIGE CHEMOTHERAPEUTIKA

Neben den oben beschriebenen Substanzen gibt es noch weitere Zytostatika, deren Einsatzgebiet aber auf die fortgeschrittenen Krankheitsphasen der CML begrenzt ist. In der Blastenkrise können bei Versagen anderer Therapieoptionen ähnlich wie bei akuten Leukämien Kombinationen von Zytostatika verwendet werden (Polychemotherapie).

## THERAPIESTOPP

In der Vergangenheit haben einzelne Patienten aus eigener Entscheidung oder aufgrund gravierender Nebenwirkungen die TKI-Einnahme beendet. Dabei wurde beobachtet, dass diese zum Teil auch nach Absetzen des TKI im stabilen Zustand blieben. Es stellte sich die Frage, ob die dauerhafte Einnahme von TKI für alle Patienten wirklich notwendig ist.

In einer klinischen Studie wurden für mehr als fünf Jahre die Krankheitsverläufe von 100 CML-Patienten aus mehreren Kliniken in Frankreich dokumentiert, die seit mindestens drei Jahren Imatinib einnahmen und bei denen BCR-ABL seit wenigstens zwei Jahren stabil auch in hochsensiblen Untersuchungsverfahren kaum noch nachzuweisen war (MR<sup>4</sup>). Bei 39% dieser Patienten stieg auch nach Absetzen von Imatinib die nachweisbare molekulare Resterkrankung innerhalb eines Jahres nicht an, d.h. sie blieben in tiefer molekularer Remission.

61% der untersuchten Patienten erlitten einen „Rückfall“, d.h. es wurde ein Anstieg der Resterkrankung bei den Blutuntersuchungen verzeichnet (bei den meisten innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Absetzen von Imatinib). Nachdem diese Patienten umgehend die Einnahme von Imatinib wieder aufgenommen hatten, gingen bei allen die Werte der Blutuntersuchung innerhalb von drei bis sechs Monaten wieder auf das gleiche Level (MR<sup>4</sup>) wie vor dem Absetzen von Imatinib zurück, d.h. die Erkrankung war wieder dauerhaft kaum nachweisbar.

Inzwischen wurden noch weitere Studien mit ähnlichen Resultaten veröffentlicht, auch nach Therapie mit anderen TKI. Die Resultate sind alle sehr ähnlich, allerdings sind die Einschlusskriterien in die Studien sehr unterschiedlich gewählt, sodass derzeit keine genauen Kriterien für das sichere Absetzen definiert werden können.

Von der bislang größten Studie, der EURO-SKI Studie, die in Europa in 11 Ländern rekrutiert hat, werden weitere wichtige Resultate erwartet.

Warum bei einem Teil der Patienten nach dem Absetzen von TKI der Erkrankungszustand stabil blieb und somit – sofern dieser auch weiterhin unverändert bleibt – diese Patienten möglicherweise als geheilt einzustufen wären, während die anderen Patienten recht schnell einen Anstieg der PCR-Werte verzeichnen, der zu einem Wiederbeginn der Therapie führt, ist nicht geklärt. Aus den Studien bislang scheint wichtig zu sein: die Dauer der Therapie, die Dauer der tiefen molekularen Remission, die Biologie der Erkrankung (z.T. waren die Risikofaktoren bei Diagnosestellung relevant) und immunologische Faktoren.

Das Absetzen der TKI-Therapie ist außerhalb von Studien **nicht** zu empfehlen. Bitte halten Sie Rücksprache mit Ihrem behandelnden Arzt.

## **ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION**

Eine Heilung der CML kann durch eine vollständige und dauerhafte Beseitigung der Philadelphia-Chromosom-positiven leukämischen Zellen erreicht werden. Die allogene Stammzelltransplantation (von einem Familien- oder Fremdspender) stellt solch eine Behandlungsoption mit potentiell kurativem (heilendem) Charakter dar.

Das Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation besteht darin, dass gesunde Philadelphia-Chromosom-negative hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen von einem geeigneten Spender auf den CML-Patienten übertragen werden. Vor dieser Übertragung wird das Knochenmark des Patienten durch eine Chemotherapie zerstört. Die Eignung eines Spenders wird anhand der Oberflächenmerkmale von Zellen bestimmt. Bei den weißen Blutkörperchen werden diese als humane Leukozytenantigene (HLA) bezeichnet. Die HLA-Merkmale sollten zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen.

Insbesondere bei ungünstigen Faktoren (z.B. hohes Alter, fortgeschrittene Erkrankung) kann diese Therapieoption mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko verbunden sein. Außerdem kann die Lebensqualität durch die Folge- und Begleiterscheinungen beeinträchtigt sein.

Jeder Patient, bei dem eine Stammzelltransplantation geplant ist, wird über alle möglichen Komplikationen, einschließlich des Risikos, im Rahmen der Transplantation zu versterben, aufgeklärt. Diese Tatsache muss bei einer Entscheidung für oder gegen diese Behandlungsmethode berücksichtigt werden. Neuere Ergebnisse zeigen, dass die Risiken abgenommen haben.

## **MEDIKAMENTÖSE THERAPIE ODER STAMMZELLTRANSPLANTATION?**

In der **chronischen** Phase der CML ist die Gabe eines Tyrosinkinase-Hemmers die Erstlinientherapie der Wahl. Eine allogene Stammzelltransplantation sollte aber unbedingt nach Versagen der Standardtherapie bzw. Scheitern der Zweitlinientherapie in Erwägung gezogen werden. Bei **fortgeschrittener** Phase der CML ist die allogene Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten auch als Erstlinientherapie zu erwägen. Die Therapie ist sehr aufwendig und erfordert bestimmte Voraussetzungen, die mit zunehmendem Alter und bei Vorliegen von Begleiterkrankungen oft nicht mehr vorliegen. Daher ist diese Therapieform für ältere CML-Patienten meist keine Option mehr. Hier ist allerdings das biologische Alter wichtig. Daher muss in diesen Fällen individuell entschieden werden.

Eine Analyse der CML-Studiengruppe zeigt, dass das Überleben für Patienten nach Transplantation und Patienten unter Therapie mit Tyrosinkinase-Hemmern gleich ist (Saußele et al., Blood 2010). Transplantiert wurden Patienten in erster **chronischer** Phase mit (34 Patienten) oder ohne (19 Patienten) Imatinibversagen. Diese Patienten wurden in einer sog. „matched-pair-Analyse“ (s.u.) mit 106 nicht-transplantierten Patienten in erster chronischer Phase verglichen. Die transplantierten Patienten hatten alle vor der Transplantation Imatinib bekommen. Die nicht-transplantierten Patienten wurden alle mit Imatinib und vier bereits mit einer der Nachfolgesubstanzen behandelt. (In einer matched-pair-Analyse werden Paare gebildet, die nach bestimmten Kriterien zueinander passen. In dieser Auswertung wurden neben dem Krankheitsstadium das Alter, das Geschlecht und das Krankheitsrisiko passend gewählt.)

## Bedeutung der Therapietreue

Die CML ist eine Leukämieform, die heutzutage gut behandelbar ist. Deshalb hat die Überlebenschance nach Diagnosestellung einer CML bei dauerhafter, adäquater und kontrollierter Therapie in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Um den Therapieerfolg nicht zu gefährden, ist es besonders wichtig, die verordneten Medikamente regelmäßig einzunehmen. Die Medikamente sollten auf keinen Fall ohne Rücksprache mit dem Arzt abgesetzt oder in einer verringerten Dosierung eingenommen werden.

In diesem Zusammenhang spricht man von Therapietreue (Compliance). Gründe für eine schlechte Therapietreue können z.B. Nebenwirkungen, Urlaub, ein sehr gutes Ansprechen oder schlicht das Vergessen der Einnahme sein. Betroffene sollten mit ihrem behandelnden Arzt über Therapietreue sprechen und gemeinsam Einnahmeroutinen entwickeln, bei denen z.B. der Lebensgefährte oder ein Verwandter mit eingebunden wird. Eine schlechte Therapietreue kann schwerwiegende Konsequenzen haben, indem es z.B. unbeabsichtigt zu einer Bildung von Resistenzen und einem Krankheitsrückfall kommt. Der direkte Zusammenhang von regelmäßiger Einnahme der Medikation und Therapieerfolg bzw. Therapieversagen konnte u.a. in der sog. ADAGIO-Studie, die in Belgien durchgeführt wurde, sowie in einer englischen Studie nachgewiesen werden.

Auch wenn ein sehr gutes Ansprechen, z.B. unter einer Therapie mit Imatinib, erzielt wurde und die Krankheit selbst mit den empfindlichsten PCR-Methoden nicht mehr nachweisbar ist, sollte die Therapie unbedingt fortgesetzt werden. Auch bei einem „negativen“ PCR-Befund können sich noch bis zu einer Million Leukämiezellen im Körper befinden und einen Rückfall bewirken. Eine gute Therapietreue ist somit ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg.

## **Zeugungsfähigkeit, Schwangerschaft**

Die in der CML-Therapie verwendeten Tyrosinkinase-Hemmer hemmen zusätzlich zum BCR-ABL weitere Tyrosinkinasen, die für die embryonale Entwicklung eine Rolle spielen, z.B. KIT. Aus diesem Grunde sollten Patientinnen unter der Therapie mit diesen Substanzen keinesfalls schwanger werden, wenn die Fortführung der Therapie für sie lebenswichtig ist. Da der Einfluss der Tyrosinkinase-Hemmer auf die Bildung und Reifung von Spermien noch nicht 100%ig bekannt ist, wird männlichen Patienten empfohlen, keine Kinder zu zeugen.

Nach der hochdosierten Chemotherapie vor einer allogenen Stammzelltransplantation ist eine Zeugung bzw. Schwangerschaft in der Regel nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wird jungen männlichen Patienten mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung VOR Therapiebeginn eine Gefrier-Konservierung von Sperma empfohlen, das später im Rahmen einer künstlichen Befruchtung verwendet werden kann. Dies kann in der Regel in urologischen Kliniken mit andrologischen Abteilungen erfolgen. Nur in seltenen Fällen muss die Therapie wegen sehr hoher Leukozytenzahlen mit der Gefahr einer Verstopfung kleiner Blutgefäße unverzüglich beginnen, und es verbleibt keine Zeit für entsprechende vorbereitende Maßnahmen. Bei weiblichen Patienten ist die Situation schwieriger. Es wäre aber z.B. möglich, nach einer Hormonbehandlung eine operative Eizellentnahme VOR Stammzelltransplantation durchzuführen und diese dann befruchtet oder unbefruchtet einzufrieren. Ob das ein sinnvolles Vorgehen ist, muss immer individuell geklärt werden. Weitere Informationen: [www.fertiprotekt.com](http://www.fertiprotekt.com).

## **Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten**

Unter Stoffwechselwegen versteht man die Auf-, Ab- und Umbauprozesse von Medikamenten im Körper, bis der Wirkstoff sein Ziel erreicht. TKIs werden über den sogenannten „CYP3A4“-Stoffwechselweg abgebaut. Andere Medikamente, die ebenfalls in diesem Stoffwechselweg agieren, können kritische Wechselwirkungen mit der CML-Therapie haben. Diese

können beispielsweise dazu führen, dass die Konzentration von einem oder mehreren Medikamenten im Blut steigt oder sinkt, dass die Leber stärker belastet wird, die Blutgerinnung beeinflusst wird oder die Gefahr von Herzrhythmusstörungen steigt. Auch pflanzliche Arzneimittel (z.B. Johanniskraut) oder manche Lebensmittel (z.B. Grapefruit) können die Blutspiegel von CML-Medikamenten auf unvorhersehbare Weise stark beeinflussen. Wenn zusätzliche Medikamente neben der CML-Therapie eingenommen werden müssen, kann erwogen werden, die Dosen entsprechend anzupassen oder ein anderes, ähnliches Medikament zu verwenden, das einen anderen Stoffwechselweg benutzt. Wegen der möglichen Wechselwirkungen ist es **unbedingt notwendig**, mit dem behandelnden Arzt zu sprechen, bevor neben der CML-Therapie mit der Einnahme von anderen Medikamenten, inklusive pflanzlichen Wirkstoffen, begonnen wird.



## Anhang

### DEUTSCHE LEUKÄMIE- & LYMPHOM-HILFE E.V. (DLH)

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Sie wurde im Mai 1995 gegründet und steht unter der Schirmherrschaft der Deutschen Krebshilfe, d.h. sie wird von ihr großzügig finanziell und ideell unterstützt. Die Geschäftsstelle befindet sich in Bonn.

Ein Arbeitsschwerpunkt liegt bei der Förderung lokaler und regionaler Selbsthilfeinitiativen für Leukämie- und Lymphombetroffene. Die DLH unterstützt die Initiativen bei speziellen Fragen, die in der Betreuung von Betroffenen und Angehörigen auftreten, durch Seminare und Foren zur Fortbildung und zum Erfahrungsaustausch sowie bei organisatorischen Fragen. Ziel ist, das Netz an örtlichen Initiativen so eng wie möglich zu knüpfen. Inzwischen gibt es ca. 130 Leukämie-/Lymphom-Selbsthilfeinitiativen in Deutschland und dem angrenzenden deutschsprachigen Ausland. Es wird eine Liste geführt, die monatlich aktualisiert wird. Der jeweils aktuelle Stand ist unter **[www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)** einsehbar, ebenso wie andere relevante Informationen.

In der DLH-Geschäftsstelle steht ein Patientenbeistand-Team Betroffenen und Angehörigen bei Fragen und Problemen hilfreich zur Seite. Das Angebot umfasst u.a.

- Versand von Informationsmaterial
- Weitergabe von Anschriften, z.B. von Studiengruppen, Zentren der Tumorbehandlung, niedergelassenen Hämatologen/Onkologen, Rehabilitationskliniken, Beratungsstellen, etc.
- Vermittlung an örtliche Leukämie-/Lymphom-Selbsthilfeinitiativen
- Herstellung von Kontakten zu gleichartig Betroffenen
- Bereitstellung von umfangreichen Informationen im Internet
- Erstellen von krankheitsbezogenen Broschüren

Die DLH steht außerdem auch Ärzten, Journalisten und anderen Interessenten als Ansprechpartner zur Verfügung. Die DLH ist Kooperationspartner verschiedenster Organisationen und in zahlreichen Gremien vertreten. Darüber hinaus vertritt die DLH auf übergeordneter Ebene gebündelt die Interessen von Leukämie- und Lymphomkranken gegenüber der Politik, den Krankenkassen, ärztlichen Organisationen und anderen Institutionen. Einmal im Jahr wird ein bundesweiter Patientenkongress durchgeführt. Die DLH ist Mitglied in der internationalen „Lymphom-Koalition“, im Netzwerk „Myeloma Patients Europe“ und in der „Europäischen Krebspatienten-Koalition“. In der DLH-Geschäftsstelle ist ein umfangreiches Angebot an Broschüren- und sonstigem Informationsmaterial vorrätig.

### **LEUKÄMIE-ONLINE (LEUKANET E.V)**

Leukämie-Online (betrieben durch LeukaNET e.V.) ist eine unabhängige deutschsprachige Wissens- und Kommunikationsplattform zum Thema Leukämie. Diese wird von Patienten ehrenamtlich betrieben und ist gemeinnützig. Das Angebot fördert aktive, informierte und selbstbestimmte Patienten durch umfangreiche Informationen über die neuen Möglichkeiten in der Behandlung von Leukämie. Die Plattform ist sehr interaktiv: Bei Leukämie-Online kann jeder in Foren (u.a. zu CML) Fragen stellen und Antworten geben sowie Artikel, gute Bücher, Web-Links und Veranstaltungstermine veröffentlichen.

[www.leukaemie-online.de](http://www.leukaemie-online.de), E-Mail: [info@leukaemie-online.de](mailto:info@leukaemie-online.de)

### **CML ADVOCATES NETWORK**

Das CML Advocates Network ist ein Verbund von über 114 CML-Patientengruppen in 85 Ländern. Ziel ist der weltweite Austausch von Erfahrungen und Informationen in der Unterstützung von CML-Patienten sowie deren Angehörigen. Die Webseite [www.cmladvocates.net](http://www.cmladvocates.net) beinhaltet ein weltweites Verzeichnis von CML-Patientengruppen und viele weitere Informationen für CML-Patientengruppen und CML-Patienten, u.a. auch eine deutschsprachige Zusammenfassung der Therapieempfehlungen des European LeukemiaNet.

## **DEUTSCHE CML-STUDIENGRUPPE**

Dieser Ratgeber wendet sich an Betroffene und ihre Familien. Er soll über die klinischen Symptome aufklären und Hinweise zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geben. In allen Fällen ist es wichtig, den individuellen Therapieplan am Beginn der Erkrankung aufzustellen und nichts „auf die lange Bank“ zu schieben. Häufig gibt es mehrere Therapieoptionen. Bedingt durch die rasche Entwicklung der Therapie ist nicht immer bekannt, welches die beste Option in einer bestimmten Situation ist. Aus diesem Grunde gibt es in den deutschsprachigen Ländern Studiengruppen zu den einzelnen Leukämieformen. In der Deutschen CML-Studiengruppe kooperieren Ärzte, die sich intensiv mit dieser Erkrankung und ihren Behandlungsmöglichkeiten beschäftigen. Sie konzipieren klinische Studien, in denen die möglichen Therapieverfahren verglichen werden. Diese Studien bieten die Gewähr, dass neue Konzepte rasch allen Patienten durch eine bundesweite Zusammenarbeit der CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena mit ärztlichen Kollegen aus Universitätskliniken, Krankenhäusern und mit niedergelassenen Hämatologen/Onkologen zugänglich gemacht werden. Durch die Teilnahme an diesen Studien können Sie sicher sein, eine optimale Diagnostik und eine dem Stand der medizinischen Wissenschaft angepasste Therapie zu erhalten. Sie, als Patient, tragen außerdem dazu bei, neue Erkenntnisse zu gewinnen, die zukünftigen Patienten mit CML zugute kommen.

## **DEUTSCHE CML-Allianz**

Die Deutsche CML-Allianz arbeitet für die optimale Versorgung von CML-Patienten überall in Deutschland.

Die Allianz vereint niedergelassene Hämatologen und Onkologen, Krankenhäuser, Universitätskliniken, diagnostische Labore und Patientenvertreter mit dem gemeinsamen Ziel, den derzeit mehr als 12.000 CML-Patienten im Land die aktuell besten Therapiemöglichkeiten anzubieten.

Sie stellt eine Plattform dar, um Diagnostik und Therapie der CML flächendeckend zu optimieren. Um dieses Ziel zu erreichen, wird an folgenden Maßnahmen gearbeitet:

- den Zugang zu klinischen Studien in Praxen und Kliniken deutschlandweit zu erleichtern
- Ärzte und Studienmitarbeiter/innen weiterzubilden und enger zu vernetzen
- die vielseitigen Aktivitäten von CML-Patientenvertretern zu unterstützen
- die Wirksamkeit der fortschrittlichsten Labordiagnostik voranzutreiben durch Standardisierung, Harmonisierung der Befundformate und Erleichterung der Befundinterpretation

## **KONTAKT**

CML-Studienzentrale und CML-Ambulanz  
Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“  
European LeukemiaNet

III. Medizinische Klinik  
Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Pettenkoferstr. 22  
68169 Mannheim  
Tel.: 0621 383-6951  
Fax: 0621 383-6969  
E-Mail: [susanne.saussele@umm.de](mailto:susanne.saussele@umm.de)

Konsultationszentrum CML, Deutsche CML-Allianz  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Klinik für Innere Medizin II,  
Universitätsklinikum Jena  
Am Klinikum 1  
07740 Jena  
Tel.: 03641 932-4201  
Fax: 03641 932-4202  
E-Mail: [cml@med.uni-jena.de](mailto:cml@med.uni-jena.de)

## **Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe**

Rund 40.000 Menschen erkranken in Deutschland jährlich an einer bösartigen Erkrankung des Blut- und Lymphsystems. Diese Menschen mit unterschiedlichen Angeboten gezielt zu unterstützen, hat sich die Stiftung zum Ziel gesetzt.

Im Mittelpunkt ihrer Arbeit stehen dabei:

- Förderung der Selbsthilfe
- Finanzielle Hilfe in Einzelfällen
- Unterstützung der Forschung

Die DLH-Stiftung verfolgt ausschließlich gemeinnützige und mildtätige Zwecke. Die Schwerpunkte liegen dabei auf folgenden Gebieten:

- Sicherung und Wahrung der finanziellen Unabhängigkeit von Selbsthilfeorganisationen, insbesondere der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) und ihrer Untergliederungen
- Unterstützung von geeigneten Maßnahmen aller Art zur Bekämpfung und Linderung von bösartigen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems
- Finanzielle Zuwendungen in besonderen Einzelfällen
- Zusammenarbeit mit anderen Institutionen der Onkologie
- Mitwirkung bei der Vergabe von Forschungsaufträgen
- Vergabe von Förderpreisen und -stipendien für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten zu den Krankheitsbildern Leukämien und Lymphome

Gleichzeitig ist die DLH-Stiftung auch Dachorganisation für weitere Stiftungen von Personen oder Unternehmen, die eben diese Ziele vertreten. Nähere Informationen zu geförderten Projekten und anderen aktuellen Aktivitäten der DLH-Stiftung finden Sie auf [www.dlh-stiftung.de](http://www.dlh-stiftung.de)









Deutsche  
Leukämie- & Lymphom-Hilfe  
Stiftung