CML: Geschlecht und BCR-ABL-Transkripttyp beeinflussen MMR

Eine gute molekulare Remission (MMR) unter Imatinib-Therapie tritt bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) bei fast 90 % der Patienten innerhalb von 5–6 Jahren ein. Doch warum versagt die Therapie bei Einigen?

In einer retrospektiven Analyse wurde eine mögliche Assoziation von Geschlecht, Lebensalter und BCR-ABL-Transkripttyp mit der MMR untersucht. Bei 166 der 345 CML-Patienten war die CML in der chronischen Phase diagnostiziert worden. Sie hatten initial 400 mg/d Imatinib erhalten, diese Dosis mindestens 3 Monate lang beibehalten und keine Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) der 2. Generation bekommen. Zudem lag die Zeit zwischen dem ersten Eintritt einer MMR und deren Verlust unter 1,5 Jahren.

Bei 36,7 % der Patienten fanden sich bei Diagnose b2a2-BCR-ABL-Transkrip-

te, bei 50 % b3a2 und bei 13,3 % beide Typen mit ähnlichem Verteilungsmuster bei Männern und Frauen. Das Alter bei Diagnose reichte von 18–91 Jahren, am stärksten waren 51–60-Jährige (22,9 %) und 61–70-Jährige (21,7 %) vertreten.

71,7 % der Patienten erreichten eine MMR, 80 % davon innerhalb der ersten beiden Jahre, Männer seltener als Frauen (63,3 vs. 81,6 %; $p = 0,006$); sie erlitten auch schneller ein Rezidiv (median 354 vs. 675 Tage; $p = 0,049$). Von den 24 Patienten, die die MMR innerhalb der ersten sechs Monate erreichten, rezidierte nur einer (4,2 %); von denen, die 0,5–1 Jahr, 1–2 Jahre und 2–3 Jahre auf eine MMR warten mussten, 16,7 %, 14,3 % und 50 %. Die Zeit bis zur MMR korrelierte negativ mit der Zeit bis zum Rezidiv.

Patienten mit b3a2- oder gemischten Transkripten hatten höhere MMR-Raten als jene mit b2a2 (81,8 %, 77,1 % vs. 60,7 %; $p = 0,023$ für b3a2 vs. b2a2; $p = 0,043$ für b3a2 plus b2a2 vs. b2a2).

Auffällige Unterschiede fanden sich zwischen Männern mit b2a2 und Frauen mit b2a2 plus b3a2:

- MMR-Rate 43,8 % vs. 88,9 %,
- MMR innerhalb von 6 Monaten 7,1 % vs. 62,5 %;
- Zeit bis zur MMR median 493 vs. 159 Tage ($p = 0,036$).
- Das Lebensalter spielte keine Rolle.

Fazit: Geschlecht und BCR-ABL-Transkript, nicht jedoch das Lebensalter, sind signifikant mit der MMR unter Imatinib assoziiert. Männer mit b2a2-Transkript verfehlen die Remission offenbar am häufigsten. Sie brauchen womöglich alternative Regimes mit höheren Imatinib-Dosen oder Zweitgenerations-TKI in der Erstlinientherapie. *Kathrin von Kieseritzky*

Lin HX et al. Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2015 Jun 8. [Epub ahead of print].

CML: Komorbidität beeinflusst Gesamtüberleben

Neuere Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) verbessern bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben (PFS), nicht jedoch das Gesamtüberleben (OS). Bei einer CML müssen demnach noch weitere Faktoren maßgebend sein, die das OS beeinflussen.

In der retrospektiven Analyse der CML-IV-Studie der deutschen CML-Studiengruppe zur Optimierung der Imatinib-Therapie wurden daher Komorbiditäten als möglicher Einflussfaktor untersucht. Imatinib war in der Studie in der Erstlinie in verschiedenen Dosierungen und Kombinationen zum Einsatz gekommen.

Bei 1.519 Patienten mit CML wurden anhand des Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) 511 Komorbiditäten registriert. Der CCI-Index berücksichtigt das Auftreten von Komorbiditäten sowie deren Schwere: zum Beispiel Myokardinfarkt und Diabetes mellitus mit je 1 Punkt, eine ruhende Krebserkrankung mit 2 Punkten. Bei 863 Patienten kam ein höheres Lebensalter als zusätzlicher Risiko-

faktor hinzu. Da alle Teilnehmer an CML erkrankt waren, betrug der ermittelte individuelle Score niemals weniger als 2. Daraus ergaben sich hinsichtlich der Komorbiditäten folgende Gruppen: CCI 2: $n = 589$, CCI 3 oder 4: $n = 599$, CCI 5 oder 6: $n = 229$, CCI ≥ 7 : $n = 102$. Höhere CCI-Werte waren mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben (OS) assoziiert. Die 8-Jahres-OS-Rate betrug für die CCI-Scores 2, 3–4, 5–6 und ≥ 7 jeweils 93,6 %, 89,4 %, 77,6 % bzw. 46,4 %.

In einer multivariaten Analyse erwies sich der CCI als der stärkste Prädiktor für das OS, auch nach Bereinigung altersbedingter Komponenten. Jedoch profitierten auch Patienten mit multiplen Komorbiditäten von der Imatinib-Therapie: Es gab keine negativen Effekte

auf die Remissionsraten und die Progression der Krankheit; gute molekulare Remission (MMR) und zytogenetische Remission (CcyR) konnten bei Patienten mit Komorbiditäten ebenso erreicht werden wie bei denen ohne Komorbiditäten.

Fazit: Komorbiditäten beeinflussen die Therapieeffizienz nicht, wirken sich jedoch negativ auf das Gesamtüberleben aus. Dies, so die Wissenschaftler um Susanne Sauße, zeige an, dass das Überleben von Patienten mit CML mehr noch von Komorbiditäten determiniert werde als von der CML selbst.

Das Gesamtüberleben eigne sich deshalb womöglich nicht dafür, den Erfolg spezifischer Behandlungen, etwa mit TKI, zu messen. Hierfür komme stattdessen das progressionsfreie Überleben infrage, das vom Faktor Komorbidität unbeeinflusst blieb. *Kathrin von Kieseritzky*

Sauße S et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Blood.* 2015;126(1):42–9.