

Sozialmedizinische Leistungsbeurteilung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) nach Einführung der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Socio-medical assessment of performance in chronic myelogenous leukemia (CML) after the advent of therapy with tyrosine kinase inhibitors

Abstract

Since the advent of tyrosine kinase inhibitors, chronic myelogenous leukemia can mostly be treated successfully. The symptoms of the disease disappear. However, side effects of the therapy can affect quality of life. In some cases, patients cannot continue their professional activity. In those cases, it is necessary to find alternatives for a new job career. Improved therapies mean higher rates of return to work in most cases. This work deals with the evaluation and assessment of consequences and adverse effects after treatment of chronic myelogenous leukemia and associated effects on occupational reintegration (assessment of socio-medical performance).

Keywords: chronic myelogenous leukemia, cancer survivorship, functional impairment, side effects of tyrosine kinase inhibitors, socio-medical assessment of performance, return to work

Zusammenfassung

Seit der Entwicklung von Tyrosinkinasehemmer ist die chronische myeloische Leukämie in den meisten Fällen gut behandelbar. Die durch die Erkrankung verursachte Beschwerdesymptomatik kann in den meisten Fällen günstig beeinflusst werden. Nebenwirkungen der Behandlung können allerdings die Lebensqualität beeinträchtigen. In einigen wenigen Fällen können Patienten ihre bisherige berufliche Tätigkeit nicht fortführen. In diesen Fällen müssen Alternativen für eine weitere berufliche Entwicklung gefunden werden. Die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten bedeuten in den meisten Fällen eine Erleichterung der beruflichen Wiedereingliederung. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der sozialmedizinischen Leistungsbeurteilung nach Behandlung wegen chronischer myeloischer Leukämie inkl. therapieassoziierter unerwünschter Wirkungen und deren Auswirkung auf die berufliche Tätigkeit.

Schlüsselwörter: chronische myeloische Leukämie, funktionelle Beeinträchtigung, Medikamentennebenwirkungen der Tyrosinkinasehemmer, sozialmedizinische Leistungsbeurteilung, Rückkehr an den Arbeitsplatz

Volker König¹

¹ Klinik Bad Oexen, Bad Oeynhausen, Deutschland

Einleitung

Definition

Die chronische myeloische Leukämie ist eine neoplastische klonale myeloproliferative Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Bei mehr als 95% der Erkrankten liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor, die Translokation t(9;22)(q34;q11) mit dem charakteristischen Ph-Chromosom, 22q-. Durch die Translokation wird das Gen der Abelson (ABL)-Tyrosinkinase in die Region des „Breakpoint Cluster Region“ (BCR)-Gens eingefügt. Es entsteht ein Fusionsprotein, BCR-ABL1, welches Tyrosinkinaseaktivität aufweist. Das BCR-ABL1-Fusionsprotein ist für die maligne Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich.

Klassifikation

Der frühere klassische Verlauf mit chronischer Phase, Akzeleration und Blastenkrise tritt in heutiger Zeit – unter der Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern – nur noch selten auf.

Kriterien von Akzeleration und Blastenkrise nach der WHO-Definition 2016 siehe unter [1].

Epidemiologie

Inzidenz 1,5/100.000 Einwohner pro Jahr, d.h. es erkranken jährlich ca. 1.000–1.200 Patienten. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt bei 55–60 Jahren.

Prognose/Risikoscores

Neben den älteren Scores (Sokal-Score, Hasford-Score), die vor Etablierung der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren entwickelt wurden und sich aus Alter, Milzgröße, Thrombozytenzahl und Myeloblastenanteil errechnen [2], [3], hat sich in den letzten Jahren zur prognostischen Beurteilung der EUTOS-Score (European Treatment and Outcome Study, Tabelle 1) etabliert [4]. Er sagt die Wahrscheinlichkeit einer kompletten zytogenetischen Remission (CCgR) 18 Monate nach Beginn der Behandlung voraus. Die zytogenetische Remission ist ein wichtiger Prädiktor für den Gesamtverlauf der Erkrankung. Für Patienten, die nach 18 Monaten keine komplette zytogenetische Remission erreicht haben, ist die Wahrscheinlichkeit geringer, diese später noch zu erreichen. Auch haben diese Patienten ein höheres Risiko für eine Progression der Erkrankung (Akzeleration oder Eintritt in die Blastenphase). Die Parameter mit der stärksten Aussagekraft für das Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission 18 Monate nach Behandlungsbeginn ist die Milzgröße (in cm unter dem linken Rippenbogen) sowie der Prozentsatz der basophilen Leukozyten. Beide Parameter müssen vor Beginn der Behandlung bestimmt werden. Der EUTOS-Score errechnet sich dann nach fol-

gender Formel: $EUTOS = (7 * \text{Prozentsatz der basophilen Leukozyten}) + (4 * \text{Milzgröße in Zentimetern})$. Ein frühes molekulares Ansprechen innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn ($BCR-ABL1 \leq 10\%$) erhöht die Chance auf das Erreichen einer tiefen molekularen Remission signifikant [5].

Tabelle 1: EUTOS Risikoscore bei der chronischen myeloischen Leukämie

EUTOS	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	5-Jahres-Überleben
>87		+	82%
<87	+		90%

Klinik

Die Erkrankung beginnt meist schleichend, häufig mit Gewichtsverlusten, Blutarmut (Anämie), erhöhten Leukozytenwerte sowie Nachtschweiß.

Diagnostik

Diagnostik bei Verdacht auf chronische myeloische Leukämie s. Tabelle 2.

Behandlung

Zielsetzung ist es, die Erkrankung vollständig zurückzudrängen. Die Wirkung der Behandlung wird diesbezüglich anhand hämatologischer, zytogenetischer sowie molekularer Kriterien überprüft (Tabelle 3).

Zum Einsatz kommen Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) [6], die das neu entstandene Fusionsprotein blockieren und damit den Vermehrungsreiz vermindern. Bei T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen wirken die vorgenannten Medikamente nicht. Zum Einsatz kommt dann die wirksame Substanz Ponatinib. Das Behandlungsergebnis wird mithilfe des molekularen Monitoring überwacht.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie hat sich seit der Einführung der Behandlung mit Imatinib im Jahr 2001 [7] stark verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate schwankt in Abhängigkeit vom Risikoprofil zwischen 82% und 90% [8], [9]. Zusammen mit den Ergebnissen der allogenen Stammzelltransplantation nähert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit der der nicht erkrankten Allgemeinbevölkerung an [10]. Nach Erreichen einer molekularen Remission kann eine ergänzende Behandlung mit Interferon alpha den Therapieerfolg sichern und verbessern [11], [12].

Tabelle 2: Diagnostik bei Verdacht auf chronische myeloische Leukämie

Untersuchung	Erläuterung
Anamnese	Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerz, Oberbauchschmerz bei Milzvergrößerung
Körperliche Untersuchung/ Sonografie	Milz- und Lebergröße
Blutbild	Anzahl der Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Haematokrit, Differentialblutbild
Peripheres Blut	Nachweis von BCR-ABL1-Transkripten mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR)
Knochenmarkaspirat	Zytologie (Blasten, basophile Granulozyten, Megakaryozyten, Linksverschiebung) Zytogenetik: Metaphasen-Analyse
Knochenmarkbiopsie	Knochenmarkfibrose? Anzahl der Blasten und deren Verteilung

Tabelle 3: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens

	Parameter, die erfüllt sein müssen
Hämatologische komplette Remission (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten <10.000/µl • Basophile <5% • keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild • Thrombozyten <450.000/µl • Milz nicht tastbar
Keine zytogenetische Remission (keine CyR)	>95% Ph+ Metaphasen
Minimale zytogenetische Remission (minCyR)	66–95% Ph+ Metaphasen
Minore zytogenetische Remission (mCyR)	36–65% Ph+ Metaphasen
Partielle zytogenetische Remission (PCyR)	1–35% Ph+ Metaphasen
Komplette zytogenetische Remission (CCyR)	Keine Ph+ Metaphasen
Majore molekulare Remission (MMR)	BCR-ABL1-Transkripte <0,1%
Tiefe molekulare Remission (MR)	BCR-ABL1-Transkripte <0,01%

Resistenz/Wirkungsverlust von Tyrosinkinasehemmern

Ursache sind zumeist BCR-ABL1-Punktmutationen mit der Folge einer verminderten oder aufgehobenen Wirksamkeit von Imatinib. Treten Mutationen mit komplettem Wirkungsverlust auf, muss der Tyrosinkinasehemmer rasch abgesetzt werden, um eine weitere Selektion resistenter Zellen des dominanten Klons zu verhindern.

Hinweise auf Wirkungsverlust von Tyrosinkinasehemmern:

- hämatologische Resistenz bzw. unzureichendes Ansprechen gegenüber Tyrosinkinasehemmern
- hämatologische, zytogenetische oder molekulare Hinweise auf Resistenz gegenüber 2 sequenziell verabreichten Tyrosinkinasehemmern
- Auftreten von 2 oder mehr BCR-ABL1-Mutationen unter Therapie

Bei Wirkungsverlust kommt ein alternativer Tyrosinkinasehemmer zum Einsatz. Bei T315I-Mutationen wird Ponatinib eingesetzt.

Absetzen von Tyrosinkinasehemmern

Als experimentell werden Versuche angesehen, die Medikation mit Tyrosinkinasehemmern abzusetzen. Es laufen Studien, deren Ziel es ist, Kriterien zu definieren, unter welchen Bedingungen dies möglich ist [13], [14], [15].

Allogene Stammzelltransplantation

Die früher häufig durchgeführte allogene Stammzelltransplantation kommt heute bei der chronischen myeloischen Leukämie nur noch dann zum Einsatz, wenn die Erkrankung auf die Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern schlecht oder nicht anspricht [16], [17]. Sie ist das einzige Therapieverfahren, das bei chronischer myeloischer Leukämie definitive Heilungen erreichen kann. Sie ist bis zu einem biologischen Alter von 60 Jahren möglich und kommt bei Imatinibresistenz oder bei fortgeschrittener Erkrankung (Akzeleration, Blastenphase) zum Einsatz. Patienten in Hochrisikosituation können unabhängig vom Ansprechen auf Imatinib in der frühen chronischen Phase transplantiert werden. Wesentlicher prognostischer Faktor für das Transplantationsergebnis ist das Krankheitsstadium der CML.

Überlebenswahrscheinlichkeit und transplantationsassoziierte Sterblichkeit lassen sich nach einem von der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Tabelle 4: Risikoscore der EBMT für die allogene Stammzelltransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie [18, 19]

Variablen	Kategorien	Score
Spender	Verwandter Spender (HLA-identisch)	0
	Nicht verwandter Spender	1
Stadium	Chronische Phase	0
	Akzeleration	1
	Blastenphase	2
Alter	<20	0
	20–40	1
	>40	2
Geschlechterkombination	Männlicher Empfänger, weiblicher Spender	2
	Andere	0
Intervall Diagnose – Transplantation [Monate]	<12	0
	>12	1

Score	10-Jahres-Überlebensrate [%]
0	72
1	70
2	62
3	48
4	40
5	18
6–7	22

erarbeiteten Risikoscore (s. Tabelle 4) abschätzen [18], [19]. Die höchsten Heilungschancen und Überlebenswahrscheinlichkeit haben jüngere Patienten in chronischer Phase, bei denen innerhalb eines Jahres nach der Diagnose eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wird (Niedrigrisiko-Situation nach EBMT-Score).

Nachsorge

Konnte eine Remission erreicht werden, so wird die Behandlung mit dem wirksamen Tyrosinkinasehemmer fortgeführt. Zusätzlich erfolgen regelmäßige klinische Nachsorgeuntersuchungen inkl. Laborkontrollen. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 24 Monate nach Erreichen der Remission auf. Daher sollten Blutbildkontrollen innerhalb der ersten 2 Jahre alle 1–3 Monate, nach 3–5 Jahren alle 3–6 Monate durchgeführt werden.

Häufige Störungen/ Einschränkungen als Folge der Behandlung oder bei Komorbidität

Atemnot

Ursachen einer Atemnot können sein:

1. Atemwegsinfektionen bzw. daraus resultierende Folgestörungen (lokale bzw. regionale Strukturänderungen des Lungengewebes)
2. Konditionsschwäche (durch Inaktivität)
3. Anämie
4. Myokardinsuffizienz

Prädisponiert sind besonders Patienten mit kardialer und/oder pulmonaler Komorbidität (z.B. bei vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder chronisch obstruktiver Ventilationsstörung). Objektivierung durch Echokardiographie bzw. Spiroergometrie. Bei Konditionsschwäche Ausdauer-/Konditionstraining (Ergometerradtraining, Fahrradfahren, Joggen, Laufen, Walking (belastbare Patienten) bzw. Terraintraining, Motomedtraining, Hockergymnastik, Einzelkrankengymnastik (nicht belastbare Patienten). Bei Anämie oder Herz-/Lungenerkrankungen Differentialtherapie nach auslösender Ursache, ggf. medikamentöse Behandlung und/oder Substitution von Erythrozyten. Subjektiv empfundene Einschränkungen sollten bei entsprechender beruflicher Leistungsanforderung durch Ergometrie [20], 6-Minuten-Gehtest [21], Spirometrie oder Bodyplethysmographie objektiviert werden [22].

Ödeme

Ödeme können Medikamentennebenwirkungen (z.B. Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern), Myokardinsuffizienz (z.B. bei koronarer Herzkrankheit), Nierenfunktionsstörungen oder Hypalbuminämie anzeigen. Objektivierung: Messung des Körpergewichtes im Zeitverlauf.

Konzentrations-/Merkfähigkeitsstörungen

Kognitive Defizite können nach intensiver Behandlung maligner Erkrankungen [23] auftreten. Objektivierung: klinische Untersuchung, neuropsychologische Testverfahren [24]. Für Tätigkeiten mit Anforderungen an Konzentration und Merkfähigkeit, gefahrgeneigte Tätigkeiten, Arbeiten mit Instrumenten und Maschinen oder Tätigkeiten mit Verantwortung für Personen und Maschinen ergeben sich dann möglicherweise Ausschlüsse. Schicht- oder

Nacharbeit sowie die Tätigkeit als Berufskraftfahrer sind dann evtl. nicht mehr möglich.

Psychovegetative Erschöpfung

Pathophysiologie/Ätiologie

Psychische Belastung durch das Erleben einer lebensbedrohlichen Erkrankung und deren Behandlung. Die Störungsbilder können von der reaktiven Depression über Angststörungen, Anpassungsstörungen bis hin zu posttraumatischen Belastungsstörungen reichen. Als Folge können sich Störungen der Krankheitsbewältigung und Rezidivängste, teilweise auch sexuelle Funktionsstörungen entwickeln.

Therapie

Exploration durch ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten. Ärztliches Gespräch mit Information zur Erkrankung/zum weiteren Procedere. Ggf. psychoonkologische Betreuung. Psychische Belastungen wirken sich nur dann auf die sozialmedizinische Beurteilung bei Krebspatienten aus, wenn eine schwere, die Persönlichkeit des Patienten beeinträchtigende/verändernde Störung vorliegt. Für die Zuerkennung einer Erwerbsminderungsrente ist dann im Regelfall das Gutachten eines Arztes für Psychiatrie/Psychotherapie/psychosomatische Medizin notwendig.

Fatigue-Syndrom

Charakteristisch für das Fatigue-Syndrom [25], [26] ist, dass trotz adäquater Ruhephasen eine dauerhafte körperliche und geistige Erschöpfung gegeben ist (Diagnosekriterien s. Tabelle 5) [27].

Das akute Fatigue-Syndrom bessert sich nach einer Rekonvaleszenz von einigen Monaten, das chronische Fatigue-Syndrom hingegen bleibt auch nach mehr als sechs Monaten unverändert. Die Lebensqualität ist bei chronischem Fatigue-Syndrom deutlich beeinträchtigt. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind erkrankungsassoziierte Faktoren (Progression, Rezidiv), Anämie, Ernährungsstörungen, Hypothyreose, schlafbezogene Atemstörungen sowie psychiatrische Erkrankungen (z.B. Depression). Zur Besserung eines Fatigue-Syndroms sollten alle therapeutischen Optionen, insbesondere die medizinische Rehabilitation ausgeschöpft werden. Auch sollten die betroffenen Patienten dahingehend angeleitet werden, auf jeden Fall in eine berufliche Tätigkeit zurückzukehren, da Inaktivität das Fatigue-Syndrom weiter verschlechtern kann. Auch wird dadurch einem sozialen Rückzug entgegengewirkt [28].

Sozialmedizinische Leistungsbeurteilung

Die sozialmedizinische Leistungsbeurteilung ist ein Gutachten, in dem festgelegt wird, in welchem Ausmaß die früher ausgeübte oder eine sonstige Tätigkeit nach Abschluss der Behandlung der malignen Erkrankung wieder aufgenommen werden kann. Dabei wird das verbliebene qualitative und quantitative (Rest-)Leistungsvermögen des Versicherten festgelegt und in ein Verhältnis zu der bisherigen beruflichen Tätigkeit (Tätigkeitsprofil) bzw. den noch ausführbaren Tätigkeiten auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt gebracht.

Folgende Kriterien fließen in die Begutachtung mit ein:

- Körperliche Leistungsfähigkeit
- Beeinträchtigungen und Funktionsstörungen (soma-tisch und psychisch)
- Krankheitsaktivität/Remissionsstatus
- Notwendigkeit einer medikamentösen Dauerbehandlung mit potentiellen Nebenwirkungen
- Wahrscheinlichkeit mit der ein Rückfall bzw. eine Progression erwartet werden muss
- Zeitdauer bis zum Eintreten der Progression
- Komorbiditäten

Die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren kann als Dauertherapie Nebenwirkungen verursachen, die das Allgemeinbefinden, die körperliche Leistungsfähigkeit, Kognition und Konzentration, insgesamt die Lebensqualität beeinträchtigen [29]. Oft zeigt sich eine allgemeine Erschöpfung (Fatigue-Syndrom). Häufig sind Störungen am Magen-Darm-Trakt (Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Diarrhoe), muskuloskeletalen System (Muskelkrämpfe, Muskel-, Gelenkschmerzen), Nervensystem (Kopfschmerzen) sowie Ödeme und Exantheme. Gelegentlich kommt es zu Zytopenien mit Infektgefährdung und/oder Blutungsneigung, Blutdruckanstieg, Überleitungs- (QT-Verlängerung) und Durchblutungsstörungen am Herzen, periphere arterielle Verschlusskrankheit [30], [31], [32], Nierenfunktionsstörungen, Lebertoxizität, Stoffwechselstörungen (Hyperglykämie, Hyperlipidämie), Tränen der Augen und/oder Xerophthalmie. Manchmal ist ein Wechsel der Substanz erforderlich. Etwa 10% aller mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelten Patienten kommen mit ihrer initialen Medikation nicht zurecht. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen der Behandlung scheint stärker als durch die Erkrankung selbst [33]. Nebenwirkungen einzelner Tyrosinkinasehemmer siehe Tabelle 6.

Tabelle 5: Diagnosekriterien des Fatigue-Syndroms (mindestens 6 der 11 genannten Symptome müssen erfüllt sein)

1.	Müdigkeit, Energiemangel, inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis
2.	Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere
3.	Konzentrationsstörungen
4.	Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen
5.	Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)
6.	Erleben des Schlafs als wenig erholsam
7.	Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen
8.	Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (zum Beispiel Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)
9.	Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
10.	Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
11.	nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein

Tabelle 6: Häufige Nebenwirkungen von Tyrosinkinasehemmern bei der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie [34]

Imatinib	Fatigue, Gewichtszunahme, Ödeme (Pleura-, Perikarderguss in 2–11% der Fälle), Linksherzinsuffizienz (<1% der Fälle), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Leberwerterhöhung (ca. 5% der Fälle), HBV-Reaktivierung, Exanthem, Kopfschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe Anmerkung: Blutungsneigung in Abhängigkeit von der Phase der Erkrankung (chronische Phase 1,8%, akzelerierte Phase 11%, Blastenkrise 19%)
Nilotinib	Fatigue, Husten, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, HBV-Reaktivierung, Exanthem [35], Pruritus, Haarausfall, Kopf-/Gelenkschmerzen Anmerkungen: <ul style="list-style-type: none"> • bei Risikopatientin Gefahr der Hyperglykämie • Verschlechterung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit möglich [36] • bei vorbestehenden Stenosen im Bereich von Herz-, Gehirn- und Beinarterien zunächst Beseitigung von Risikofaktoren (Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus), erst danach Beginn der Behandlung • Schädigung von Leber und Bauchspeicheldrüse möglich
Dasatinib	Fatigue, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, HBV-Reaktivierung, Exanthem [35], Ödeme, Atemnot, Pleuraergüsse, Muskel- und Knochenschmerzen Anmerkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Blutungsgefährdung mit Blutungen durch Thrombozytopenie / Funktionsstörung der Thrombozyten → möglichst kein Einsatz von Acetylsalicylsäure • Ödeme (Lunge, Pleura, Perikard in bis zu 25% der Fälle → Atemnot) • manchmal Herzrhythmusstörungen (Verlängerung der QT-Zeit)
Bosutinib	Fatigue, Fieber, Husten, Atemwegsinfektionen, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Ödeme, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (meist nur vorübergehend), Bauchschmerzen, Erhöhung der Leberwerte, Leberfunktionsstörung, HBV-Reaktivierung, Exanthem, Kopfschmerzen
Ponatinib	Fatigue, Schlaflosigkeit, Fieber, Husten, Atemnot, Atemwegsinfektionen, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Ödeme, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Bauchschmerzen, Erhöhung der Leberwerte, HBV-Reaktivierung, Erhöhung der Lipasewerte, Pankreatitis, Schwindel, Herz-/Kreislauf-Dysregulation, Hypertonie, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, venöse Thrombosen [32], Exanthem, Kopfschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen Anmerkungen: <ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Dosierung mit 45 mg (ca. 20%) → ggf. Reduktion der Dosis bei guter zytogenetischer Remission auf 15 mg • bei bestehender koronarer Herzerkrankung erhöhtes Risiko bei gleichbestehendem Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und bei Rauchern → behandeln/Nikotinverzicht • regelmäßige Blutdruckkontrollen empfohlen • regelmäßige Kontrollen der Leberwerte empfohlen • manchmal Störung der Bauchspeicheldrüse/Lipaseerhöhung

Beurteilungskriterien bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie

Gute Aussichten für eine Rückkehr in die bisherige berufliche Tätigkeit:

- jüngeres Alter
- frühes molekulares Ansprechen auf die Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern (innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit BCR-ABL1 $\leq 10\%$)
- rasches Erreichen einer molekularen und/oder zytogenetischen Remission
- günstiger EUTOS Risikoscore
- keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern
- nach allogener Transplantation: günstiger EBMT-Score
- kein chronisches Fatigue-Syndrom
- hoher Bildungsstand
- Bezugsberuf ohne Zeitdruck/Stressbelastung
- Bezugsberuf ohne oder mit nur leichter körperlicher Belastung

Höheres Risiko einer Erwerbsminderung:

- höheres Lebensalter (>60 Jahre)
- verzögertes Ansprechen auf die Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern, kein Erreichen einer molekularen oder zytogenetischen Remission, nur hämatologische Remission
- ungünstiger EUTOS Risikoscore
- erhebliche Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern (mit der Notwendigkeit mehrerer medikamentöser Umstellungen)
- nach allogener Transplantation: ungünstiger EBMT-Score
- Vorhandensein eines chronischen Fatigue-Syndroms
- niedriger Bildungsstand
- Bezugsberuf teilweise/gelegentlich mit Zeitdruck/Stressbelastung
- Bezugsberuf/Tätigkeit mit mittelschwerer oder schwerer körperlicher Belastung

Insgesamt ist nur ein geringer Prozentsatz der mit Tyrosinkinasehemmern behandelten Patienten von einer dauerhaften Leistungsminderung betroffen. Bei möglicher Gefährdung sollten frühzeitig rehabilitative Maßnahmen ggf. mit medizinisch-beruflicher Orientierung eingeleitet werden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel hat.

Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Genf: WHO; 2017. (IARC WHO Classification of Tumours; 2).
2. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984 Apr;63(4):789-99.
3. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun;90(11):850-8. DOI: 10.1093/jnci/90.11.850
4. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pffirmann M, Hehlmann R. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011 Jul;118(3):686-92. DOI: 10.1182/blood-2010-12-319038
5. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, Erben P, Fabarius A, Proetel U, Schnittger S, Krause SW, Schubert J, Einsele H, Hänel M, Dengler J, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Spiekermann K, Baerlocher GM, Pffirmann M, Hasford J, Hofmann WK, Hochhaus A, Müller MC; SAKK; German CML Study Group. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014 Oct;28(10):1988-92. DOI: 10.1038/leu.2014.153
6. Signorovitch J, Ayyagari R, Reichmann WM, Wu EQ, Chen L. Major molecular response during the first year of dasatinib, imatinib or nilotinib treatment for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2014 Mar;40(2):285-92. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.09.004
7. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N Engl J Med*. 2002 Feb;346(9):683-93. DOI: 10.1056/NEJMra013339
8. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, Baccarani M, Deininger MW, Cervantes F, Fujihara S, Ortman CE, Menssen HD, Kantarjian H, O'Brien SG, Druker BJ; IRIS Investigators. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar;376(10):917-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324
9. Hehlmann R, Lauseker M, Saußeles S, Pffirmann M, Krause S, Kolb HJ, Neubauer A, Hossfeld DK, Nerl C, Gratwohl A, Baerlocher GM, Heim D, Brümmendorf TH, Fabarius A, Haferlach C, Schlegelberger B, Müller MC, Jeromin S, Proetel U, Kohlbrenner K, Voskanyan A, Rinaldetti S, Seifarth W, Spieß B, Balleisen L, Goebeler MC, Hänel M, Ho A, Dengler J, Falge C, Kanz L, Kremers S, Burchert A, Kneba M, Stegelmann F, Köhne CA, Lindemann HW, Waller CF, Pfreundschuh M, Spiekermann K, Berdel WE, Müller L, Edinger M, Mayer J, Beelen DW, Bentz M, Link H, Hertenstein B, Fuchs R, Wernli M, Schlegel F, Schlag R, de Wit M, Trümper L, Hebart H, Hahn M, Thomalla J, Scheid C, Schaffhausen P, Verbeek W, Eckart MJ, Gassmann W, Pezzutto A, Schenk M, Brossart P, Geer T, Bildat S, Schäfer E, Hochhaus A, Hasford J. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017 Nov;31(11):2398-406. DOI: 10.1038/leu.2017.253

10. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016 Aug;34(24):2851-7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
11. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *The Leukemia Service. Ann Intern Med*. 1995 Feb;122(4):254-61. DOI: 10.7326/0003-4819-122-4-199502150-00003
12. Baccarani M, Martinelli G, Rosti G, Trabacchi E, Testoni N, Bassi S, Amabile M, Soverini S, Castagnetti F, Cilloni D, Izzo B, de Vivo A, Messa E, Bonifazi F, Poerio A, Luatti S, Giugliano E, Alberti D, Fincato G, Russo D, Pane F, Saglio G; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Imatinib and pegylated human recombinant interferon-alpha2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004 Dec;104(13):4245-51. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0826
13. Mahon FX, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Almeida A, JWM Janssen, Mayer J, Porkka K, Panayiotidis P, Stromberg U, Berger MG, Diamond J, Ehrencrona H, Kairisto V, Polakova KM, Mueller MC, Mustjoki S, Hochhaus A, Pfirrmann M, Saussele S. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response: results of the Euro-Ski trial. *Blood*. 2016;128(22):787.
14. Saußele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016 Aug;30(8):1638-47. DOI: 10.1038/leu.2016.115
15. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gómez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, García-Gutiérrez V, Gattermann N, Wiktor-Jedrzejczak W, le Coutre PD, Martino B, Saussele S, Menssen HD, Deng W, Krunic N, Bedoucha V, Saglio G. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7):1525-31. DOI: 10.1038/leu.2017.63
16. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, Kolb HJ, Ho AD, Falge C, Holler E, Schlimok G, Zander AR, Arnold R, Kanz L, Dengler R, Haferlach C, Schlegelberger B, Pfirrmann M, Müller MC, Schnittger S, Leitner A, Pletsch N, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R; German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010 Mar;115(10):1880-5. DOI: 10.1182/blood-2009-08-237115
17. Innes AJ, Milojkovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: striking the right balance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Feb;13(2):79-91. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.193
18. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Dvergie A, Frassoni F, Gahrton G, Kolb HJ, Niederwieser D, Ruutu T, Vernant JP, de Witte T, Apperley J. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998 Oct;352(9134):1087-92. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)03030-x
19. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralt SA; Chronic Leukemia Study Writing Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol*. 2004 Jun;125(5):613-20. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04955.x
20. Deutsche Rentenversicherung. Leitlinie zur sozialmedizinischen Beurteilung der Leistungsfähigkeit bei koronarer Herzkrankheit (KHK). 2015. (Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung). Verfügbar unter: https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/begutachtung/leitlinien_rehabeduerftigkeit_khk_langfassung_pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=1
21. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003 Aug;48(8):783-5.
22. Deutsche Rentenversicherung. Leitlinie zur sozialmedizinischen Beurteilung der Leistungsfähigkeit bei chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) und Asthma bronchiale. 2010. (Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung). Verfügbar unter: https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/begutachtung/leitlinie_leistungsfahigkeit_lunge_langfassung_pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=1
23. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol*. 2006;5(7):22. DOI: 10.1186/jbio150
24. Weiss B. Evaluation of multiple neurotoxic outcomes in cancer chemotherapy. *Adv Exp Med Biol*. 2010;678:96-112. DOI: 10.1007/978-1-4419-6306-2_13
25. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):221-36. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.2.221
26. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol*. 2000 Aug;11(8):971-5. DOI: 10.1023/a:1008318932641
27. Park HY, Jeon HJ, Bang YR, Yoon IY. Multidimensional Comparison of Cancer-Related Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome: The Role of Psychophysiological Markers. *Psychiatry Investig*. 2019 Jan;16(1):71-9. DOI: 10.30773/pi.2018.10.26
28. Ruffer U, Schwarz R. Tumorererschöpfungssyndrom (Fatigue). In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompodium Internistische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. S. 1305-13. DOI: 10.1007/3-540-31303-6_86
29. Efficace F, Cannella L. The value of quality of life assessment in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec;2016(1):170-9. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.170
30. Douxfils J, Haguët H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 May;2(5):625-32. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5932
31. Valent P, Hadzijusufovic E, Hoermann G, Füreder W, Scherthaner GH, Sperr WR, Kirchmair R, Wolf D. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017 Aug;59:47-54. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.05.008
32. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, Höglund M, Björkholm M, Sandin F, Sjölander A, Richter J, Olsson-Strömberg U, Ohm L, Bäck M, Stenke L; Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016 Aug;165(3):161-6. DOI: 10.7326/M15-2306
33. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Apr;11(2):71-9. DOI: 10.1007/s11899-016-0309-2

34. Flynn KE, Atallah E. Quality of Life and Long-Term Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Apr;11(2):80-5. DOI: 10.1007/s11899-016-0306-5
35. Patel AB, Solomon AR, Mauro MJ, Ehst BD. Unique Cutaneous Reaction to Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. *Dermatology (Basel).* 2016;232(1):122-5. DOI: 10.1159/000437383
36. Bocchia M, Galimberti S, Aprile L, Sicuranza A, Gozzini A, Santilli F, Abruzzese E, Baratè C, Scappini B, Fontanelli G, Trawinska MM, Defina M, Gozzetti A, Bosi A, Petrini M, Puccetti L. Genetic predisposition and induced pro-inflammatory/pro-oxidative status may play a role in increased atherothrombotic events in nilotinib treated chronic myeloid leukemia patients. *Oncotarget.* 2016 Nov;7(44):72311-21. DOI: 10.18632/oncotarget.11100

Bitte zitieren als

König V. Sozialmedizinische Leistungsbeurteilung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) nach Einführung der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren. *GMS Onkol Rehabil Sozialmed.* 2019;8:Doc03.

DOI: 10.3205/ors000038, URN: urn:nbn:de:0183-ors0000386

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/ors/2019-8/ors000038.shtml>

Veröffentlicht: 28.11.2019

Copyright

©2019 König. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Volker König
Klinik Bad Oexen, Oexen 27, 32549 Bad Oeynhausen,
Deutschland, Tel.: 05731/537-714
koenig@badoexen.de