

BCR-ABL positive ALL – Heilung auf Umwegen

Lernziele

1. Klinische Symptomatik
2. Kurative Therapie und Supportivmaßnahmen
3. Mögliche Komplikationen

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Medizinische Hochschule Hannover ist ein Universitätsklinikum mit 1520 Planbetten und gehört damit zu den Maximalversorgern in Niedersachsen. Die Zentrale Zytostatikaherstellung (ZZH) produziert jährlich etwa 3000 Zubereitungen für stationäre und ambulante Patienten. Der Anteil der ambulanten Therapien betrug im Jahr 2024 rund 51 %.

Derzeit werden fünf verschiedene hämato-onkologische Stationen im Rahmen von Stationsvisiten klinisch-pharmazeutisch betreut. Zudem finden wöchentlich interprofessionelle Treffen zur Harmonisierung und Optimierung von Chemotherapieprotokollen statt.

Schulungen zum Umgang mit CMR-Substanzen oder zu spezifischen Fragestellungen, wie z.B. Antieemese bei Tumortherapie, werden regelmäßig für ärztliches sowie pflegerisches Personal durch Onkologische Pharmazeuten angeboten.

Die Patientin wurde im Oktober 2022 auf einer Hämato-Onkologischen Station einer Uniklinik angetroffen. Regelmäßige Teilnahmen von Stationsapothekern an ärztlichen Visiten sind hier bereits seit Jahren etabliert. Durch die enge klinisch-pharmazeutische Betreuung, konnte diese Patientin von der Diagnosestellung bis zur Stammzelltransplantation im Februar 2023 begleitet werden.

► Bewertung

Die common B-ALL ist die häufigste Form der Akuten Lymphatischen Leukämie im Erwachsenenalter und unterliegt prognostisch einer großen Schwankungsbreite. Der Therapieansatz ist kurativ und beinhaltet je nach Risikostratifizierung und Ansprechen verschiedene Behandlungspfade, die über Monate bis Jahre andauern können. Die Therapie der BCR-ABL positiven ALL besteht aus einer intensiven Chemotherapie in Kombination mit einem oralen Tyrosinkinaseinhibitor, der spezifisch gegen die Mutation gerichtet ist. Begleitend werden diverse antiinfektive Prophylaxen eingesetzt, um das Komplikationsrisiko während der Therapie möglichst gering zu halten. Aufgrund der Aggressivität dieser Erkrankung, ist nach derzeitigem Stand die Heilung nur durch eine allogene Stammzelltransplantation zu erreichen.

► Literatur

1. GMALL Konsensusempfehlung ALL/LBL < 55J. – Ph+ ALL
2. S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patient*innen (2019)
3. Onkopedia Leitlinie - Antieemese bei medikamentöser Tumortherapie
4. Onkopedia Leitlinie - Antivirale Prophylaxe: Herpes simplex Virus Typ 1, Herpes simplex Virus Typ 2, Varicella zoster Virus
5. Onkopedia Leitlinie - Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie – Prophylaxe
6. Neumaier, J. Bei Vitamin-D-Mangel sinken die Überlebensraten von DLBCL-Patienten. *Im Focus Onkologie* 18, 24 (2015). <https://doi.org/10.1007/s15015-015-1560-4>
7. Schmidt-Hieber, Martin, et al. "Therapie von Infektionen bei Tumorpatienten." *Kompodium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2022. 1-37.
8. Tejedor-Tejada E, Nieto-Guindo P, Tejedor-Tejada J, Martínez-Velasco E, Gómez-Sánchez A. A guide for the administration of oral antineoplastic in patients with swallowing disorders. *Farm Hosp.* 2021 Apr 28;45(3):126-134. English. doi: 10.7399/fh.11628. PMID: 33941056.
9. UpToDate – Treatment of herpes zoster

► Autorin

Gesa Casper
Medizinische Hochschule Hannover

Eingereicht: im März 2025

BCR-ABL positive ALL – Heilung auf Umwegen

Frau M., 31 Jahre alt, 164 cm, 48 kg, 1,5 m²

Subjektive Daten/ Äußerungen (Gesamtschilderung)	<ul style="list-style-type: none"> • Beruf: Schornsteinfegerin • Soziales Umfeld: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Lebt zusammen mit ihrem Mann und ihren 2 Hunden • Noxen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Z.n. Nikotinabusus (10 py) • Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Vermehrte Abgeschlagenheit seit Juli 2022 ◦ Einmalige Synkope lt. Patientin ◦ Gewichtsverlust von ca. 7-10 kg seit Juni 2022 	
Objektive Daten (Anamnese)	<ul style="list-style-type: none"> • Einweisung in die MHH am 05. Oktober durch niedergelassenen Hämatologen aufgrund <ul style="list-style-type: none"> ◦ Unklarer Anämie ◦ Leukozytose ◦ 56 % Blasten im peripheren Blut V.a. AML • Vormedikation <ul style="list-style-type: none"> ◦ L-Thyroxin 50 µg 1-0-0 p.o. • Vitalparameter <ul style="list-style-type: none"> ◦ 164 cm, 48 kg, BMI 17.8 kg/m² ◦ RR: 132/85 mmHg, Puls 100 /min ◦ Temp. 36,9 °C, SpO₂ 97 % unter Raumluft 	
Ärztliche Verordnungen	ÄVO Therapie nach Konsensusempfehlung GMALL ALL/LBL (18-55 Jahre), Ph+ Vorphase: Dexamethason (10 mg/m ²) 15 mg p.o. i. 3 Gaben) d1-5 Cyclophosphamid (200 mg/m ²) 310 mg i.v. d3-5 MTX 15 mg abs. i.th. d1 G-CSF 5 µg/kg o. 150 µg/m ² ab d1, wenn Gran. zu Beginn der Vorphase <500/µl Induktion: Imatinib 600 mg/d p.o. ab d6 durchgehend bis Stammzelltransplantation (SZT) Rituximab (357 mg/m ²) 581mg i.v. d6, 20, 34 Dexamethason 40 mg abs. p.o. (i. 3 Gaben) d7+8, 14+15, 21+22, 28+29, 35+36, 42+43 Vincristin 1 mg abs. i.v. d7, 14, 21, 28, 35, 42 PEG-Asparaginase 2000 U/m ² i.v. d20	Therapieziele Kuration Sanfte Zytoreduktion, Verminderung Risiko Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) Remission Verschieben der Therapie (→) und Absage von PEG-Asparaginase (d20) wegen erhöhter Transaminasen CTCAE IV° Absage von Vincristin (21, 28)wg. zunehmender Polyneuropathie (drohende Berufsunfähigkeit)

BCR-ABL positive ALL – Heilung auf Umwegen

	<p>MTX 15 mg abs. i.th. d6→7, 20, 34 G-CSF 5 µg/kg o. 150 µg/m² s.c., optional</p> <p>Konsolidierung: Rituximab (375 mg/m²) i.v. d60 Imatinib 600 mg/d p.o., durchgehend bis SZT Dexamethason (10 mg/m²) 16 mg p.o. (in 3 Gaben) d61-65 Vindesin (3 mg/m²) 2,4 mg i.v. → 1,2 mg (50%) d61 HD-MTX (1500 mg/m²) 2390 mg i.v. d61 Etoposid (250 mg/m²) 398 mg i.v. d64+65 Cytarabin (2x2000 mg/m²) 2x3180 mg i.v. d65 i.th. Triple (Dexamethason 4mg, Cytarabin 4mg, MTX 15 mg) ab d67 → Verschiebung auf d86</p> <p>Allogene SZT: Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation = TBI) ad 12Gy und Cyclophosphamid 60 mg/kg (3600 mg) d1+2 Graft-versus-host disease (GvHD)-Prophylaxe: Antithymozytenglobulin (ATG)/Ciclosporin (CSA)/Mycophenolat mofetil (MMF)</p>	<p>ZNS-Prophylaxe</p> <p>Tiefenremission</p> <p>Polyneuropathie-Beschwerden anhaltend</p> <p>ZNS-Propylaxe Verschiebung wg. anhaltender Toxizität</p> <p>Kuration durch allogene SZT am 21.02.2023</p>
<p>Analyse und Plan</p>	<p>Analyse/Beurteilung</p> <p>ALL führt unbehandelt in wenigen Wochen zum Tod → Einleitung der Vorphase-therapie n. GMALL</p> <p>Fertilitätsprotektion notwendig wg. reproduktions-toxischer Chemotherapie</p> <p>Vorphase: Cyclophosphamid <1500 mg/m² ist moderat emetogen</p> <p>Intermediäres Risiko für TLS (s. LDH und Leukozytenzahl)</p> <p>Erhöhtes Risiko für Thrombosen wg. Maligner Erkrankung/mögl. Hyper-viskosität, geringere Mobilität</p>	<p>Plan</p> <p>Zytoreduktion, ZNS-Prophylaxe (Liquor blasten-frei), Ermittlung von BCR-ABL-Status, immunol. Subtyp, CD20-Expression, Infiltration des KM</p> <p>Zoladex® (Goserilin acetat) 3,6 mg s.c. alle 4 Wo., kein ausreichendes Zeitfenster für Ovarkryokonservierung (mind. 1 Wo.)</p> <p>Ondansetron 8 mg i.v. an Therapietagen (Dexa-methason bereits in Vorphase enthalten)</p> <p>Prophylaxe des TLS mit: Febuxostat 120 mg 1-0-0, Hydratation 3l/m² (NaCl 0,9%, Glc 5%); Kontrolle von LDH, Elektrolyten, Harnsäure, eGFR</p> <p>Khorana Score: high risk Thromboseprophylaxe: Innohep® (Tinzaparin) 4500 iE 0-0-1 s.c.</p>

BCR-ABL positive ALL – Heilung auf Umwegen

Transaminasenanstieg zum Ende der Vorphase, anamnestisch in Vergangenheit i. Zusammenhang mit niedermolekularem Heparin (NMH) aufgetreten; i.th. MTX auch als mögliche Ursache

Induktion:
BCR-ABL positive ALL

Angina pectoris Beschwerden u. a.e. konvulsive Synkope unter 1. Rituximab-Gabe

Eisenmangel nebenbefundlich in Knochenmarkpunktion (KMP) festgestellt

Vitamin-D-Mangel (5,3 ng/ml (20 – 70)) → Wirkverminderung von Rituximab möglich

Herpes Zoster rechtes Gesäß

Weiterhin erhöhte Transaminasen CTCAE IV°

Polyneuropathie (Finger, Fußsohlen) CTCAE II°

Leukozytopenie CTCAE III°, damit erhöhtes Infektions- und Mucositis –Risiko

Erhöhtes TSH (6,73 µU/ml (0,27 – 4,2))

Zunehmende Dyspnoe seit einigen Tagen → CT: atyp. Bipulmonale Pneumonie
Leicht erhöhte Infektwerte und bipulmonale Infiltrate

Wechsel von Innohep auf Arixtra® (Fondaparinux) 2,5 mg s.c., Umstellung von Pantoprazol 40 mg 1-0-0 p.o. auf Cimetidin 200 mg 1-0-1 p.o. (QT-Zeit Hinweis!)
Sonografische Untersuchung der Leber → kein Anhalt für Korrelat

Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib 600 mg p.o. 1x tgl. bis allogene SZT

Sofortiges Stoppen der Infusion, Ausschluss Myokardinfarkt und LAE, cCT: ohne Akut-pathologien → Fortsetzen der Infusion mit niedrigerer Laufrate

Ferinject® (Eisencarboxymaltose, Eisen(III)-Ionen) 1000 mg i.v., Kontrolle Eisenbedarf (Hb)

Colecalciferol 50iE/kg/d → ca. 2500 iE/d → 20.000 iE/Woche p.o.
Kontrolle Vit-D-Wert

Einleitung einer Therapie mit Aciclovir 800 mg 5x tgl. p.o. für 7 Tage

Pausieren Cotrimoxazol (PjP-Prophylaxe)

Vitamin B Komplex 1-0-0 p.o., Krankengymnastik

Filgrastim 30 Mio iE i.v. täglich bis absolute Neutrophilenzahl (ANC) >1000/µl (d11→d28); Levofloxacin 500 mg 1-0-0 p.o. und Amphotericin-B-Suspension 6x2 Pip. p.o. bis ANC >1000/µl

Anpassung der L-Thyroxin-Dosis von 50 µg auf 75 µg 1-0-0 p.o., Kontrolle TSH/T₃/T₄

Piperacillin/Tazobactam 4,5 3xtgl. i.v., Azithromycin 500 mg i.v. 1xtgl. Für 3d und Voriconazol 6mg/kg i.v. 2xtgl. (n. 24h 4mg/kg i.v. 2xtgl.)

BCR-ABL positive ALL – Heilung auf Umwegen

BAL: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PjP) mit respiratorischer Partialinsuffizienz	Sauerstoffbedarf 3-6l/min, Cotrimoxazol 100/20 mg/kg i.v. + Prednisolon 20 mg p.o. 1-0-0, Oralisierung Cotrimoxazol nach 6 Tagen (mind. 14 d)
Remissionskontrolle: nach Induktion (12/22): MRD aus KM: MRD neg., BCR-ABL 0,067 %	Konsolidierung
Konsolidierung:	KMP vor Konsolidation I: Zytologisch CR, MRD negativ, BCR-ABL nicht nachweisbar
HD-MTX potenziell stark toxische UAW	Leucovorin-Rescue: Spiegelbestimmung/ Ca-Folinat-Gabe, potenziell nephrotoxische Arzneimittel absetzen, PPI und Cotrimoxazol pausieren → erhöhen die Serumkonzentration von MTX
Gering bis moderat emetogene Chemotherapie	Ondansetron 8 mg p.o. 1-0-1 an Therapie-tagen, Metoclopramid 10 mg p.o. bei Bedarf max. 3xtgl. Bis zu 5 Tage in Folge
Erhöhtes Risiko für Herpes-Infektionen, Z.n. Herpes Zoster-Infektion	Prophylaxe mit Aciclovir 400 mg p.o. 1-0-1
Erhöhtes Risiko für PjP, Z.n. PjP	Cotrimoxazol 960 mg p.o. 1-0-0 Mo, Mi, Fr → Pause während HD-MTX
Chemotherapie-assoziierte Leukopenie	Filgrastim 48 Mio iE i.v. täglich bis zum 19.01.2023
Mucositis CTCAE IV° a.e. durch HD-MTX	Beginn parenterale Ernährung, Pethidin-Perfusor (50mg/50ml) → Wechsel auf Hydromorphon-Perfusor (2mg/50ml) wurde nicht vertragen (Harnverhalt, Schwindel), Antiinfektive Therapie mit Metronidazol 500 mg 3xtgl. i.v., (kein viraler Erregernachweis im Abstrich); weitere supportive Maßnahmen: Stomatitis-Lösung

BCR-ABL positive ALL – Heilung auf Umwegen

Kontrollparameter

Aufnahme am 05.10.2022

Bezeichnung	Einheit	Wert	Referenzwert
LDH	U/l	462 +	- 247
Leukozyten	Tsd./ μ l	18,6 +	3,9 – 10,2
Erythrozyten	Mio./ μ l	1,67 -	3,90 – 5,20
Hämoglobin	g/dl	5,6 -	12,0 – 15,6
Thrombozyten	Tsd./ μ l	195	150 – 370
eGFR (Kreatinin)	ml/min	120	> 90

Entlassung am 20.01.2023

Bezeichnung	Einheit	Wert	Referenzwert
LDH	U/l	288 +	- 247
Leukozyten	Tsd./ μ l	10 +	3,9 – 10,2
Erythrozyten	Mio./ μ l	2,46 -	3,90 – 5,20
Hämoglobin	g/dl	8,2 -	12,0 – 15,6
Thrombozyten	Tsd./ μ l	84	150 – 370
eGFR (Kreatinin)	ml/min	118	> 90

Beratung

Patient:
Zytoralia-Therapie mit Imatinib und weitere Entlassmedikation*

Arzt:
Zytoralia-Therapie mit Imatinib

Pflege:
Sicherstellung Einnahme von Imatinib bei Mukositis Grad IV

Erläuterung von Einnahmehinweisen und Umgang mit CMR-Arzneimitteln im häuslichen Bereich

engmaschige Kontrolle von TSH empfohlen, EKG wg. QT-Zeitverlängerung am Therapiebeginn und wenn Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln
Beratung zu Lieferengpass von Cotrimoxazol-Ampullen → Umstellung auf p.o.

Suspendierung von Imatinib und Umgang mit CMR-Substanzen

BCR-ABL positive ALL – Heilung auf Umwegen

*

Medikament	Dosierung	Indikation
Imatinib	600 mg p.o. 1-0-0	Ph+ ALL
Cotrimoxazol	960 mg p.o. 1-0-0 Mo/Mi/Fr	PjP-Prophylaxe
Pantoprazol	40 mg p.o. 1-0-0	Ulcus-Prophylaxe
Aciclovir	400 mg p.o. 1-0-1	Herpes-simplex/-zoster-Prophylaxe
L-Thyroxin	75 µg mg p.o. 1-0-0	Hypothyreose
Vitamin B-Komplex	p.o. 1-0-0	Polyneuropathie
Amphotericin-B-Suspension	6x2 Pipetten p.o.	Mucositis (-Prophylaxe) → bis Beschwerden sistieren
Colecalciferol	20.000 iE/Woche p.o.	Vitamin D-Mangel