



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Veränderung der Milzsteifigkeit bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Autor: Tanja Grießmann
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine myeloproliferative Erkrankung, die in einer unkontrollierten Proliferation myeloischer Zellen resultiert. Klinisch präsentieren sich die Patienten typischerweise mit einer Leukozytose sowie einer Splenomegalie. Die zielgerichtete Therapie der CML erfolgt mittels Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Das Therapieansprechen wird mittels hämatologischer, zytogenetischer sowie molekularer Parameter gemessen. Im Rahmen der Therapie erfolgt in den meisten Fällen die Normalisierung der Milzgröße und Leukozytenzahl. Das molekulare Therapieansprechen wird mittels Messung der BCR-ABL1-Expression erfasst. Das Ziel ist hierbei das Erreichen des tiefen molekularen Ansprechens mit einer BCR-ABL1-Expression von $<0,01\%$.

Die Milzsteifigkeit ist ein noninvasiver Parameter, welcher im Rahmen der Diagnostik von portaler Hypertension bereits untersucht wurde. Eine Anwendung im Bereich der CML ist bislang noch nicht beschrieben.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Veränderungen der Milzsteifigkeit bei Patienten mit CML, welche in der CML-Sprechstunde der Universitätsmedizin Mannheim vorstellig wurden, unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu evaluieren.

Die Messung der Milzsteifigkeit erfolgte mittels transientser Elastographie (FibroScan®). Es wurden 86 Untersuchungen mittels FibroScan® und Sonographie durchgeführt. Hierbei wurden Milzsteifigkeit, Lebersteifigkeit, Milzlänge und -breite, Portalvenenweite und der Portalvenenfluss erhoben. Laborchemisch erfolgte die Bestimmung der Leukozytenzahl sowie der BCR-ABL1-Expression. Bei fünf Patienten erfolgte die repetitive Untersuchung im Intervall.

Die Milzsteifigkeit konnte bei einer Milzlänge von >11 cm in 76% der Fälle gemessen werden, bei einer Milzlänge von <11 cm betrug die Erfolgsrate 45%. Die Messung der Milzsteifigkeit ergab einen medianen Wert von 25,9 kPa. Die mediane Lebersteifigkeit ergab 6,2 kPa, was sich innerhalb des Normbereichs gesunder Probanden befindet.

Die Milzsteifigkeit korrelierte signifikant mit Milzlänge, Milzbreite, Leukozytenzahl und Lebersteifigkeit. Im Rahmen der Therapie mit unterschiedlichen Tyrosinkinaseinhibitoren zeigten sich Unterschiede in der Milzsteifigkeit. Bei Patienten, die Imatinib erhielten, wurde eine geringere mediane Milzsteifigkeit (18,4 kPa) gemessen als bei Patienten unter Therapie mit anderen TKI. Hinsichtlich der BCR-ABL1-Expression ließ sich in der Imatinib-Gruppe das beste molekulare Therapieansprechen (Median 0,008%) messen.

Ein tiefes molekulares Ansprechen ging mit einer geringeren Milzsteifigkeit einher.

Fünf Patienten wurden repetitiv untersucht, um einen Verlauf der Milzsteifigkeit, Leukozytenzahl und BCR-ABL1-Expression erfassen zu können. Nach Initiierung der TKI-Therapie zeigte sich eine rasche Reduktion der Milzsteifigkeit, der Milzgröße, Leukozytenzahl und BCR-ABL1-Expression.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Durchführbarkeit der Milzsteifigkeitsmessung, einem innovativen Parameter in der Diagnostik der CML, demonstriert werden. Die Korrelation der Milzsteifigkeit mit etablierten Parametern des Therapieansprechens wie Milzgröße, Leukozytenzahl und molekularem Ansprechen unterstreicht die Möglichkeit als non-invasiver Surrogatparameter.

Die frühe Reduktion der Milzsteifigkeit im Rahmen der Intervallmessungen ist möglicherweise ein Indikator für das Therapieansprechen unter TKI.

Aufgrund der kleinen Kohorten ist weitere Forschung zur Anwendung der Milzsteifigkeitsmessung im Management von CML-Patienten nötig.