

# Chronische Myeloische Leukämie (CML)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie  
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>4</b>
<b>5 Diagnose</b>	<b>4</b>
5.2 Diagnostik	4
5.2.1 Erstdiagnose	4
5.2.2 Krankheitsverlauf	5
5.2.2.1 Zytogenetik	5
5.2.2.2 Molekulares Monitoring	5
5.3 Klassifikation	6
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung	6
5.3.2.1 Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise	6
5.3.2.2 BCR-ABL1 Resistenzmutationen	7
5.3.3 Remissionskriterien	7
5.4 Klinische Prognose-Scores	9
5.5 Differenzialdiagnose	10
<b>6 Therapie</b>	<b>10</b>
6.1 Therapiestruktur	10
6.1.1 Chronische Phase	11
6.1.1.1 Erstlinientherapie	11
6.1.1.1.1 Imatinib - Erstlinientherapie	11
6.1.1.1.2 Optimierung der Imatinib-Dosierung	11
6.1.1.1.3 Zweitgenerationsinhibitoren	12
6.1.1.1.4 Kombination mit Interferon alpha	13
6.1.1.1.5 Individuelle Auswahl der Erstlinientherapie	14
6.1.1.1.6 Nebenwirkungsprofil	14
6.1.1.1.7 Absetzen des TKI bei anhaltender molekularer Remission?	15
6.1.1.1.8 Meilensteine des Ansprechens und der Resistenzentwicklung	16
6.1.2 Zweitlinientherapie	17
6.1.2.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)	17
6.1.2.2 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	17
6.1.3 Fortgeschrittene Phasen der CML	19
6.2 Therapiemodalitäten	20
6.2.3 Arzneimittel	20

6.2.3.1 Bosutinib.....	20
6.2.3.2 Cytosin-Arabinosid.....	21
6.2.3.3 Dasatinib.....	21
6.2.3.4 Dexamethason.....	21
6.2.3.5 Hydroxyurea .....	22
6.2.3.6 Imatinib.....	22
6.2.3.7 Nilotinib .....	22
6.2.3.8 Ponatinib.....	22
6.2.3.9 Vincristin.....	23
6.3 Besondere Situationen.....	23
6.3.1 Kinder und Jugendliche .....	23
6.3.1.1 Erstlinientherapie – Kinder und Jugendliche .....	23
6.3.1.2 Nebenwirkungen.....	24
6.3.2 Exzessiv erhöhte Leukozytenzahlen .....	24
6.3.3 Schwangerschaft .....	25
<b>9 Literatur .....</b>	<b>25</b>
<b>10 Aktive Studien.....</b>	<b>31</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>32</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>32</b>
<b>16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....</b>	<b>34</b>

# Chronische Myeloische Leukämie (CML)

**ICD-10:** C92.1, C92.2, C93.1

**Stand:** Juni 2018

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Andreas Hochhaus, Gabriela M. Baerlocher, Tim Henrik Brümmendorf, Philipp le Coutre, Markus Metzler, Andreas Petzer, Susanne Saußebe, Meinolf Suttorp, Dominik Wolf

**Vorherige Autoren:** Yves Chalandon, Gottfried Dölken, Christian Thiede

## 1 Zusammenfassung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion definiert diese Leukämie. Die BCR-ABL1-negative chronische myeloische Leukämie ist eine biologisch und klinisch andere Erkrankung und nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Mit der Einführung von [Imatinib](#) wurde die Behandlung der CML revolutioniert. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von [Imatinib](#) gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Heute hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen dar. Die zu Grunde liegende zytogenetische Aberration, das Philadelphia- (Ph) Chromosom, mit der BCR-ABL-Genfusion sowie der mehrstufige Verlauf mit der stabilen, therapeutisch gut zu beeinflussenden chronischen Phase, der Akzelerations- und der Blastenphase ermöglichen die Übertragung molekular-zytogenetischer Erkenntnisse in die klinische Anwendung. Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts wurden neben der allogenen Stammzelltransplantation vor allem Hydroxyharnstoff und Interferon alpha (IFN) eingesetzt. Mit IFN wurden bei einem Teil der Patienten erstmals zytogenetische Remissionen mit verbesserter Prognose erreicht. Mit der Einführung von [Imatinib](#) wurde die Behandlung von CML revolutioniert. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von [Imatinib](#) gegenüber einer IFN-basierten Therapie beobachtet und das langfristige Überleben von CML-Patienten aller Altersgruppen erheblich verbessert [1].

### 2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.000 bis 1.200, in der Schweiz und in Österreich jährlich etwa 100-120 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,7%, somit steigt die Prävalenz der CML bei konstanter Inzidenz an [1, 2]. Bei Kindern ist die CML sehr selten. Etwa 15 bis 20 Patienten im Alter bis 18 Jahre mit einem

medianen Alter von 12 Jahren erkranken in Deutschland jährlich neu an einer CML. In den ersten drei Lebensjahren wird die Diagnose extrem selten gestellt [61].

## 2.3 Pathogenese

Bei über 95% der CML-Patienten 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, mit konstitutiver Tyrosinkinase-Aktivität. Das BCR-ABL1-Fusionsprotein ist für die onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich.

## 4 Klinisches Bild

Die CML ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Vor Einsatz der TKI war bei den meisten Patienten ein dreistufiger natürlicher Krankheitsverlauf zu beobachten. Die Erkrankung beginnt mit einer chronischen Phase, geht dann über in die akzelerierte Phase, und endet schließlich in der Blastenkrise, einer unbehandelt tödlich verlaufenden akuten Leukämie [3]. Heute gelingt es durch den Einsatz von TKI bei den meisten Patienten, die chronische Phase, bzw. eine Remission, bis zum Lebensende zu erhalten.

Die chronische Phase der CML ist gekennzeichnet durch eine Leukozytose mit kontinuierlicher Linksverschiebung und graduell unterschiedlich ausgeprägter Splenomegalie. Häufig liegt eine Anämie vor. Die Thrombozytenzahl ist häufig erhöht, kann jedoch auch normal oder erniedrigt sein.

## 5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose

In mehr als 97 % aller Fälle liegt bei Erwachsenen bei Diagnosestellung eine CML in der chronischen Phase vor. Bei Kindern ist der Anteil mit Erstmanifestation in fortgeschrittener Krankheitsphase mit 5 - 8% höher [62, 63]. Häufig wird die Erkrankung als Zufallsbefund bei einer Blutbildbestimmung diagnostiziert. Bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung liegen Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung vor. Für die Diagnose entscheidende Untersuchungen sind in [Tabelle 1](#) ersichtlich [1].

**Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf CML**

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung
Körperliche Untersuchung	Milz- und Lebergröße
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit
peripheres Blut	Multiplex-PCR auf BCR-ABL1-Transkripte
Knochenmarkaspirat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zytologie (Blasten, Basophile, Megakaryozytenmorphologie, kontinuierliche Linksverschiebung)</li> <li>Zytogenetik: Metaphasen-Analyse</li> </ul>
Knochenmarkbiopsie	Fibrose? Blastenzahl und -verteilung

Charakteristische Befunde der Mikroskopie, der Genetik und der Differenzialdiagnose sind in der [Wissensdatenbank, Chronische Myeloische Leukämie](#) zusammengestellt.

## 5.2.2 Krankheitsverlauf

### 5.2.2.1 Zytogenetik

Das zytogenetische Monitoring sollte aus Metaphasen aus heparinisiertem Knochenmark erfolgen, in Ausnahmefällen ist bei Diagnosestellung auch peripheres Blut möglich. Der Anteil Ph-positiver Metaphasen sollte auf mindestens 20 ausgewertete Metaphasen bezogen werden. Das zytogenetische Ansprechen wird komplett, partiell, minor und minimal bezeichnet, siehe [Tabelle 8](#). Interphase-FISH sollte zur Bestimmung des quantitativen zytogenetischen Ansprechens nicht verwendet werden.

### 5.2.2.2 Molekulares Monitoring

Zur Quantifizierung der BCR-ABL1 mRNA im peripheren Blut wird eine quantitative RT-PCR aus 10 ml EDTA-antikoaguliertem Blut alle 3 Monate durchgeführt. BCR-ABL1-Transkripte werden auf eine internationale Skala bezogen. Dies ermöglicht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboren [39]. Das frühe molekulare Ansprechen nach 3 Monaten ( $BCR-ABL1^{IS} \leq 10\%$ ) korreliert mit dem Überleben und der Chance auf das Erreichen einer tiefen molekularen Remission [40]. Die Untersuchungsintervalle sollten 3 Monate betragen und können bei guter Remission, d. h. mindestens MMR, und stabilem Verlauf auf 6 Monate verlängert, sollen jedoch nach Absetzen des TKI auf 4 bis 6 Wochen verkürzt werden. Signifikante Anstiege der BCR-ABL1-Transkriptspiegel (5-fach, mit Verlust der MMR) sind frühe Zeichen eines Therapieversagens oder für eine reduzierte Compliance. Das Erreichen der tiefen molekularen Remission ( $MR^4$ ,  $MR^{4,5}$ ,  $MR^5$ , i.e. 4-5 log Reduktion) unter TKI-Therapie und eine stabile anhaltende tiefe molekulare Remission über mindestens 1 Jahr sind die Voraussetzungen für die Therapieunterbrechung.

Mehr als 100 verschiedene Kinase-Domain-Mutationen wurden im Rezidiv sequenziert. Die spezifische Mutation hilft bei der Auswahl der alternativen TKI-Therapie. So sind z. B. *V299L*, *T315A* und *F317L/V/I/C* **Dasatinib**-resistent, während *Y253H*, *E255K/V* und *F359V/C/I* **Nilotinib**-resistent sind und bei *V299L* **Bosutinib** seine Wirkung verliert. *T315I* ist resistent gegen alle TKI außer Ponatinib.

Die Mutationsanalyse sollte gemäß ELN in folgenden Situationen durchgeführt werden:

- Nach Resistenz auf die Erstlinientherapie (mindestens Verlust der MMR)

- Nach Resistenz auf die Zweitlinientherapie bzw. zur Verlaufskontrolle einer vorbestehenden Mutation während der Zweitlinientherapie
- Bei AP oder BP
- Der Mutationsbefund sollte auch die Größe des mutierten Klons beinhalten [41- 43].

Eine Auflistung der empfohlenen Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte findet sich in [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Monitoring des Ansprechens auf TKI-Behandlung**

Untersuchung	Untersuchungszeitpunkte				
	ED	innerhalb der ersten 3 Monate	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	später
hämatologisch	X	alle 2 Wochen	X	X	• alle 3 Monate
		bis zur CHR			• wenn klinisch erforderlich
zytogenetisch (KM-Aspirat)	X		X	X	• alle 6 Monate bis zur CCyR • bei V.a. TKI-Resistenz • bei unklarer Zytopenie
molekular (Q-RT-PCR)	X		X	X	• alle 3 Monate bis zur MMR, dann alle 3 Monate, bei stabiler tiefer Remission alle 3-6 Monate • nach Absetzen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ alle 4 Wochen im ersten Halbjahr</li> <li>◦ alle 6 Wochen im zweiten Halbjahr</li> <li>◦ danach alle 3 Monate</li> </ul>

## 5.3 Klassifikation

### 5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung

#### 5.3.2.1 Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise

Kriterien der akzelerierten Phase sind in [Tabelle 3](#) und [Tabelle 4](#), Kriterien der Blastenkrise in [Tabelle 5](#) und [Tabelle 6](#) aufgelistet [4, 5, 6]. Diese Kriterien gelten für Kinder und Erwachsene.

**Tabelle 3: Kriterien der akzelerierten Phase nach der Definition des European LeukemiaNet (ELN) [4, 5]**

• 15 - 29% Blasten in Blut oder Knochenmark <u>oder</u>
• Blasten plus Promyelozyten im Blut oder Knochenmark >30% (mit <30% Blasten) <u>oder</u>
• ≥ 20% Basophile in Blut oder Knochenmark <u>oder</u>
• Therapie-unabhängige Thrombozytopenie <100.000/µl <u>oder</u>
• Thrombozyten > 1.000.000/µl <u>oder</u>
• neu entstandene klonale Evolution <u>oder</u>
• progrediente Fibrose des Knochenmarks <u>oder</u>
• progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf die Therapie nicht ansprechen



**Tabelle 4: Kriterien der akzelerierten Phase nach der WHO-Definition 2016 [6]**

Ein oder mehr diagnostische Kriterien oder Kriterien für das Ansprechen auf TKI-Behandlung:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistierende oder ansteigende Leukozytose (&gt;10.000/<math>\mu</math>l), nicht ansprechend auf Therapie</li> <li>• Persistierende oder ansteigende Splenomegalie, nicht ansprechend auf Therapie</li> <li>• Persistierende Thrombozytose (&gt;1.000.000/<math>\mu</math>l)</li> <li>• Persistierende Thrombozytopenie (&lt;100.000/<math>\mu</math>l), unabhängig von der Therapie</li> <li>• &gt;20% Basophile im PB</li> <li>• 10-19% Blasten im PB und/oder KM</li> <li>• Zytogenetische Zusatzaberrationen in Ph+ Zellen zur Diagnose, einschließlich „Major route aberrations“ (2. Ph, +8, iso(17q), +19), komplexer Karyotyp, oder Aberrationen unter Beteiligung von 3q26.2</li> <li>• Jegliche neue klonale chromosomale Aberrationen in Ph+ Zellen unter Therapie</li> </ul>
Provisorische Kriterien bezüglich des Ansprechens auf TKI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologische Resistenz gegenüber dem ersten TKI (oder kein komplettes hämatologisches Ansprechen auf den ersten TKI) oder</li> <li>• Jegliche hämatologische, zytogenetische oder molekulare Hinweise auf Resistenz gegenüber 2 sequenziell verabreichten TKI oder</li> <li>• Auftreten von 2 oder mehr BCR-ABL1-Mutationen unter Therapie.</li> </ul>

**Tabelle 5: Kriterien der Blastenkrise nach der Definition des European LeukemiaNet [4, 5]**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> 30% Blasten in Blut oder Knochenmark <u>oder</u></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis einer Proliferation extramedullärer Blasten</li> </ul>

**Tabelle 6: Kriterien der Blastenkrise nach der WHO-Definition 2016 [6]**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> 20% Blasten in Blut oder Knochenmark <u>oder</u></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis einer Proliferation extramedullärer Blasten</li> </ul>

### 5.3.2.2 BCR-ABL1 Resistenzmutationen

Die häufigste Ursache der **Imatinib**-Resistenz sind BCR-ABL1-Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit von **Imatinib**. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen bekannt. Eine Mutationsanalyse wird bei einem mehr als 5-fachen Anstieg der BCR-ABL1-Last unter gleichzeitigem Verlust der guten molekularen Remission (BCR-ABL1 >0,1%) empfohlen [41-43]. Sehr wichtig ist das rasche Absetzen des TKI beim Auftreten der Mutationen mit komplettem Wirkverlust, z.B. Y253F/H, E255K/V, oder T315I in einem dominanten Klon zur Verhinderung der weiteren Selektion resistenter Zellen.

### 5.3.3 Remissionskriterien

Kriterien für das hämatologische, zytogenetische und molekulare Ansprechen bei Erwachsenen und Kindern sind in [Tabelle 7](#) und in [Tabelle 8](#) zusammengefasst.

**Tabelle 7: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens**

Methoden	Remission	Abkürzung	Parameter
hämatologisch	komplett	CHR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leukozyten &lt; 10.000/μl</li> <li>Basophile &lt; 5 %</li> <li>keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild</li> <li>Thrombozyten &lt; 450.000/μl</li> <li>Milz nicht tastbar</li> </ul>
zytogenetisch <sup>1</sup>	komplett	CCyR	keine Ph+ Metaphasen*
	partiell	PCyR	1 - 35% Ph+ Metaphasen*
	minor	mCyR	36 - 65% Ph+ Metaphasen*
	minimal	minCyR	66 - 95% Ph+ Metaphasen*
	keine	keine CyR	> 95% Ph+ Metaphasen
molekular	major	MMR	BCR-ABL1-Transkripte (IS) <sup>2</sup> < 0,1% <sup>3</sup>
	tief	MR <sup>4</sup>	BCR-ABL1-Transkripte < 0,01% <sup>3</sup> Bei PCR-Negativität ABL-Kontrolltranskripte mindestens 10.000 oder GUS <sup>4</sup> mindestens 24.000.
	tief	MR <sup>4,5</sup>	BCR-ABL1-Transkripte < 0,0032% <sup>3</sup> Bei PCR-Negativität ABL1-Kontrolltranskripte mindestens 32.000 oder GUS <sup>4</sup> mindestens 77.000.
	tief	MR <sup>5</sup>	BCR-ABL1-Transkripte < 0,001% <sup>3</sup> Bei PCR-Negativität ABL1-Kontrolltranskripte mindestens 100.000 oder GUS <sup>4</sup> mindestens 240.000.

Legende:

\*Es sollten mindestens 20 Metaphasen analysiert werden.

<sup>1</sup> PCyR und CCyR bilden gemeinsam das majore zytogenetische Ansprechen (MCyR);

<sup>2</sup> Für eine standardisierte Bestimmung des molekularen Ansprechens wird ein Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um das Ergebnis nach dem internationalen Standard (IS) ausdrücken zu können.

<sup>3</sup> Quotient von BCR-ABL1 zum Kontrollgen <0,1% nach dem internationalen Standard;

<sup>4</sup> GUS - Beta Glukuronidase

**Tabelle 8: Definition des Ansprechens auf TKI - Behandlung (jede Therapielinie) [10].**

Meilenstein	Versagen	Warnung	Optimales Ansprechen
Diagnose		Hochrisiko-Score; Zytogenetische Zusatz- Aberrationen: +Ph, +8, +19, iso(17), -7, 3q-Aberrationen, komplex aberranter Karyotyp	
3 Monate	Keine CHR Ph >95%	Ph 36-95% BCR-ABL1 >10%	Ph ≤35% BCR-ABL1 ≤10%
6 Monate	Ph >35% BCR-ABL1 >10%	Ph 1-35% BCR-ABL1 >1-10%	Ph 0% BCR-ABL1 ≤1%
12 Monate	Ph ≥1% BCR-ABL1 >1%	BCR-ABL1 >0,1-1%	BCR-ABL1 ≤0,1%
>18 Monate			BCR-ABL1 ≤0,01%
Jederzeit	Verlust der MMR mit mindes- tens 5-fachem BCR-ABL1- Anstieg		

Bei grenzwertigen Befunden wird vor Einleitung therapeutischer Konsequenzen eine kurzfristige Kontrolle empfohlen.

## 5.4 Klinische Prognose-Scores

Für die klinische Einschätzung der Prognose der CML-Patienten stehen vier Scores zur Verfügung [[https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/cml/scores/eutos\\_score/](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/cml/scores/eutos_score/)]. Die bisher gebräuchlichen Prognosescores nach Sokal und Hasford (EURO-Score) [35, 36] wurden vor der TKI-Ära entwickelt. Sie sind für Kinder weniger geeignet [64]. Deshalb wurde im Rahmen eines Registers im Rahmen der „European Treatment and Outcome Study“ (EUTOS) von 2.060 Patienten, die eine Erstlinientherapie mit Imatinib erhielten, ein neuer Score etabliert und validiert [37]. Der EUTOS-Score nutzt den Anteil der Basophilen im peripheren Blut und die Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt zur Vorhersage der Chance auf das Erreichen einer CCyR. Die relative Größe der Milz zur altersbedingt variablen Körpergröße erschwert die Anwendung bei Kindern. Unter Berücksichtigung des CML-spezifischen Überlebens wurde der „EUTOS-Long Term Survival (ELTS)-Score“ etabliert, dessen bevorzugte Anwendung heute empfohlen wird. [38]. Der ELTS-Score definiert als einziger der für Erwachsene etablierten Scores auch bei Minderjährigen eine Kohorte mit statistisch signifikant niedrigerem progressionsfreiem Überleben [65].

Die verschiedenen Scores sind in [Tabelle 9](#) zusammengefasst.

**Tabelle 9: Klinische Prognose-Scores [35- 38]**

Parameter und Gewichtung				
	Sokal	EURO	EUTOS	ELTS <sup>1</sup>
Alter (Jahre)	0,116 (Alter – 43.4)	0,666 falls Alter >50	NA <sup>3</sup>	0,0025 x (Alter/10) <sup>3</sup>
Milzgröße <sup>2</sup> (cm)	0,345 x (Milz – 7.51)	0,042 x Milz	4 x Milz	0,0615 x Milz
Thrombozyten (/nl)	0,188 x [(Tz/700) <sup>2</sup> – 0.563]	1,0956 wenn Tz ≥1500	NA	0,4104 x (Tz/1000) <sup>-0.5</sup>
Blasten im Blut (%)	0,887 x (Blasten – 2.10)	0,0584 x Blasten	NA	0,1052 x Blasten
Basophile im Blut (%)	NA	0,20399 wenn >3%	7 x Baso	
Eosinophile im Blut (%)	NA	0,0413 x Eo	NA	
Risiko-Score				
	Sokal	EURO	EUTOS	ELTS <sup>1</sup>
Relatives Risiko	Exponent der Summe	Summe x 1.000	Summe	Summe
Niedrig	<0,8	≤780	≤87	≤1.5680
Intermediär	0,8 – 1,2	871 – 1480	NA	1,5680 – 2.2185
Hoch	>1,2	>1480	>87	>2.2187

Legende:

<sup>1</sup> EUTOS-Long Term Survival (ELTS)-Score;

<sup>2</sup> Milzgröße in cm unter Rippenbogen;

<sup>3</sup> NA: Nicht anwendbar

## 5.5 Differenzialdiagnose

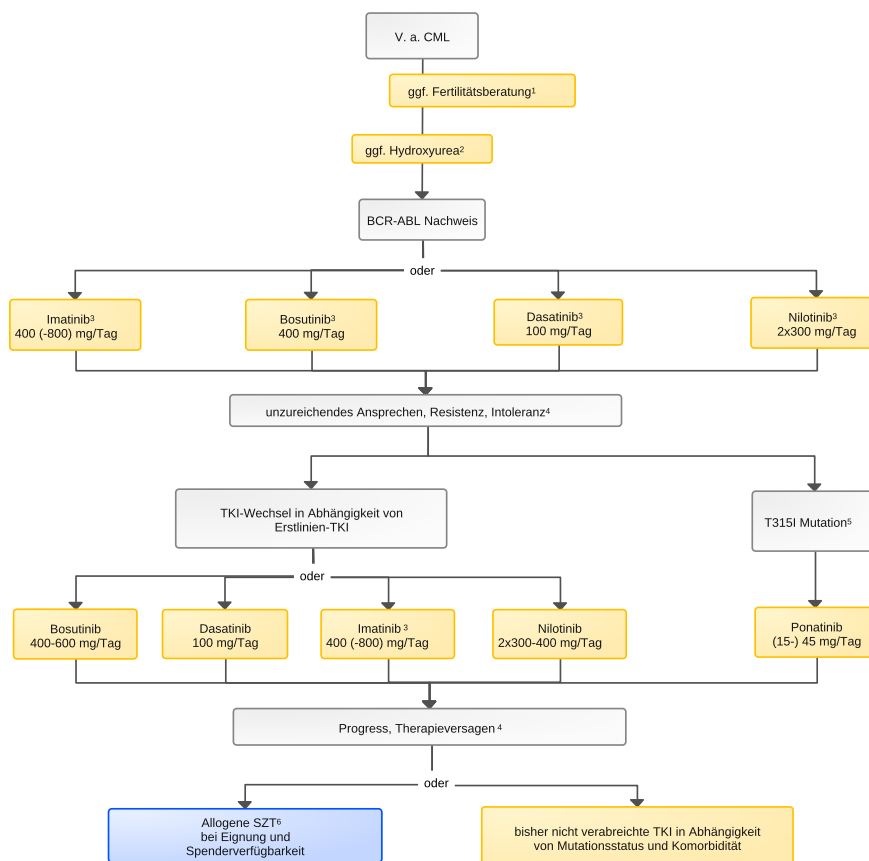
Differenzialdiagnostisch kann eine reaktive Leukozytose bei Infektionen, rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen, septischer Granulomatose, oder bei Medikamenteneinnahme (Kortikosteroide), eine andere chronische myeloproliferative Neoplasie inklusive einer atypischen BCR-ABL1-negativen CML oder der chronischen Neutrophilenleukämie vorliegen.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Nach Sicherung der Diagnose wird die Behandlung eingeleitet. Der Algorithmus für die Erstlinientherapie und die Therapie bei unzureichendem Ansprechen ist in [Abbildung 1](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten in klinische Studien oder Register eingeschlossen werden, bei Kindern und Jugendlichen ist dies obligatorisch.

**Abbildung 1: Erstlinientherapie der CML - Chronische Phase**



Legende:

<sup>1</sup> Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien- oder Eizellenkryokonservierung, siehe auch [Onkopedia](#), [Heranwachsende](#) und [Junge Erwachsene mit Krebs](#);

<sup>2</sup> Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8);

<sup>3</sup> Imatinib, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8);

<sup>4</sup> unzureichendes Ansprechen - Definition siehe Kapitel 5. 3. 3 und [Tabelle 8](#);

<sup>5</sup> T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen;

<sup>6</sup> allogene Stammzelltransplantation

## 6.1.1 Chronische Phase

### 6.1.1.1 Erstlinientherapie

#### 6.1.1.1.1 Imatinib - Erstlinientherapie

**Imatinib** 400 mg/Tag war bis zur Publikation der Daten zur Therapieoptimierung der Standard für die Erstlinientherapie aller CML-Patienten in chronischer Phase nach Sicherung der BCR-ABL1-Positivität. In einer Phase-2-Studie nach IFN-Versagen wurde bei 532 Patienten in 67% ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR, Ph+ ≤35%) erreicht, davon erzielten 57% eine komplette zytogenetische Remission (CCyR). Das 6-Jahres-Überleben betrug 76%, das progressionsfreie Überleben 61%. Grad 3/4 nichthämatologische Nebenwirkungen wurden bei <5% der Patienten beobachtet [7].

Die Überlegenheit von **Imatinib** über IFN wurde in der "International Randomized Study of Interferon and STI571" (IRIS) Studie belegt. Von 553 mit **Imatinib** behandelten Patienten erreichten 87% nach 18 Monaten eine MCyR, verglichen mit 35% unter IFN. CCyR (76%) und gute molekulare Remissionen (BCR-ABL1-Transkripte ≤0,1%, MMR, 39%) waren unter **Imatinib** ebenfalls häufiger und blieben über 6 Jahre mehrheitlich stabil. Von 456 Patienten mit CCyR unter **Imatinib**-Therapie waren 325 (71%) noch in der Studie und in kontinuierlicher CCyR. Die jährliche Rate von Ereignissen, die eine Resistenz auf **Imatinib** anzeigten (Verlust der CHR, Verlust der MCyR, Progression zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise, Tod), betrug in den Jahren 1 bis 6 3,3%, 7,5%, 4,8%, 1,7%, 0,8% und 0,4%. Das 10-Jahresüberleben unter **Imatinib**-Therapie betrug 83%. Bei erwachsenen Patienten ist davon auszugehen, dass die jährliche CML-bedingte Mortalität ca. 0,5% und die Sterberate an CML-unabhängigen Ursachen etwa 1,2% beträgt [6-11].

Das Erreichen jeglichen zytogenetischen Ansprechens (Ph+ <100%) innerhalb von 6 Monaten wurde zunächst als Prognosefaktor für das progressionsfreie Überleben identifiziert, wird aber heute angesichts der Verfügbarkeit mehrerer TKI als zu konservativ angesehen [12].

Besonderheiten der Therapie bei Kindern und Jugendlichen sind im Kapitel 6.3.1.1 dargestellt.

#### 6.1.1.1.2 Optimierung der Imatinib-Dosierung

Eine erhöhte **Imatinib**-Dosis konnte die Remissionsrate von Patienten mit suboptimalem Ansprechen verbessern. Die CML-IV-Studie der Deutschen CML-Studiengruppe untersuchte in einem randomisierten Vergleich mit 1551 Patienten die Effektivität von **Imatinib** in der Standarddosis von 400 mg/Tag gegen Hochdosis-**Imatinib**, welches verträglichkeitsadaptiert angepasst wurde, sowie **Imatinib**+IFN und **Imatinib**+Ara-C [23-25]. Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer guten molekularen Remission (MMR) zum 12-Monats-Zeitpunkt. Unter der verträglichkeitsadaptierten Hochdosistherapie (mediane Dosis 628 mg/Tag) betrug die MMR-Rate nach 12 Monaten 59% gegenüber 44% unter der Standarddosis. Unabhängig vom Therapieverfahren zeigten Patienten mit MMR nach 12 Monaten ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit BCR-ABL1-Werten > 1%, nicht aber im Vergleich zu Patienten mit BCR-ABL1-Werten zwischen 0,1 und 1%. Die Ergebnisse unterscheiden sich von der TOPS-Studie, die 400 und 800 mg **Imatinib** verglich [26]. Aufgrund einer höheren Nebenwirkungsrate der Hochdosistherapie war die Abbruchrate relativ hoch und es wurde deshalb kein besseres Langzeitansprechen erreicht. Der Vergleich beider Studien zeigt die Notwendigkeit der Dosisanpassung der Hochdosistherapie bei **Imatinib**-induzierten Nebenwirkungen.

### 6.1.1.1.3 Zweitgenerationsinhibitoren

Nach dem Erfolg von **Imatinib** wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. **Nilotinib** wirkt BCR-ABL1-spezifischer, inhibiert wie **Imatinib** auch die Tyrosinkinase PDGFR und KIT und zeigt eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit. **Dasatinib** ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung auf ABL1, SRC, PDGFR und KIT. **Bosutinib** ist ebenfalls ein SRC/ABL1-Inhibitor, weist aber keine signifikante Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren und KIT auf. [13]. Ergebnisse der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Raten molekularer Remissionen in Abhängigkeit vom TKI in der Erstlinientherapie sind in **Tabelle 10** zusammengefasst.

**Tabelle 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie**

	Kontrolle	Neue Therapie	MMR <sup>1</sup>	ÜLR <sup>2</sup>
Cortes et al., 2016 [20]	Imatinib 400 mg / Tag	Dasatinib 100 mg / Tag	64 vs 76 <sup>3,4</sup>	90 vs 91 <sup>3,4</sup> n. s. <sup>6</sup>
Hochhaus et al., 2016 [17]	Imatinib 400 mg / Tag	Nilotinib 2 x 300 mg	60 vs 77 <sup>3,4</sup>	91,7 vs 93,7 <sup>3,4</sup> n. s. <sup>6</sup>
Cortes et al., 2018 [22]	Imatinib 400 mg / Tag	Bosutinib 400 mg / Tag	37 vs 47 <sup>3,5</sup>	97,9 vs 99,6 <sup>3,5</sup> n. s. <sup>6</sup>

Legende:

<sup>1</sup> MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; siehe **Tabelle 7**;

<sup>2</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 1 (**Bosutinib**) bzw. 5 Jahren (**Dasatinib**, **Nilotinib**), in %;

<sup>3</sup> rot für Kontrolle, grün für neue Therapie;

<sup>4</sup> nach 5 Jahren;

<sup>5</sup> nach einem Jahr;

<sup>6</sup> n. s. – nicht signifikant

In der Erstlinientherapie zeigten **Nilotinib**, **Dasatinib** und **Bosutinib** gegenüber **Imatinib** 400 mg/Tag eine bessere Effektivität mit höheren Raten zytogenetischer und molekularer Remissionen und **Nilotinib** und **Dasatinib** eine Reduktion früher Akzelerationsphasen oder Blastenkrisen. Nach Publikation der 12-Monats-Daten im Sommer 2010 liegen jetzt die 5-Jahres-Ergebnisse der randomisierten Studien zwischen **Nilotinib** (ENESTnd) [14- 17] sowie **Dasatinib** (DASISION) im Vergleich zu **Imatinib** vor [18- 20].

In der ENESTnd Studie war **Nilotinib** in zwei getesteten Dosierungen (2x300 mg/Tag und 2x400 mg/Tag) bezüglich des zytogenetischen und molekularen Ansprechens und der Verträglichkeit überlegen gegenüber **Imatinib** 400 mg/Tag. Die Nebenwirkungsrate der 2x300 mg Dosierung war, insbesondere bezüglich der Lebertoxizität, besser als unter 2x400 mg. Deshalb wurde **Nilotinib** in der Dosis von 2x300mg/Tag als Erstlinientherapie der CML zugelassen. Nach dreijähriger Verlaufsbeobachtung zeigten sich eine signifikante Reduktion der Progressionsraten zur akzelerierten Phase und Blastenkrise sowie eine Reduktion der Inzidenz und ein eingeschränktes Spektrum von BCR-ABL1-Mutationen. Tiefe molekulare Remissionen (MR<sup>4</sup> BCR-ABL1 <0,01% und MR<sup>4,5</sup> BCR-ABL1 <0,0032%) wurden unter **Nilotinib** signifikant häufiger beobachtet als unter **Imatinib**. Die **Imatinib**-typischen Nebenwirkungen Flüssigkeitsretention und Muskelkrämpfe wurden unter **Nilotinib** deutlich seltener beobachtet. Unter **Nilotinib** traten häufiger kardiovaskuläre Ereignisse auf, auch können eine hyperglykämische Stoffwechsellage sowie der Lipidstoffwechsel durch **Nilotinib** verschlechtert werden [14- 17]. Weitere Details zu Wirkungen und Nebenwirkungen werden im Kapitel 6.1.1.1.6 diskutiert.

**Dasatinib** 100 mg/Tag wurden in der DASISION-Studie mit **Imatinib** 400 mg/Tag verglichen. Auch in dieser Studie konnte eine deutliche Reduktion **Imatinib**-typischer Nebenwirkungen unter **Dasatinib** beobachtet werden. Häufiger traten unter **Dasatinib**-Therapie Pleuraergüsse und Thrombozytopenien auf. Pleuraergüsse wurden bei den in Phase 2 Studien mit **Dasatinib** behandelten pädiatrischen Patienten (N=84) nicht beobachtet [71]. Zytogenetische und molekulare

Remissionen, insbesondere tiefe molekulare Remissionen wurden unter **Dasatinib** rascher und häufiger beobachtet als unter **Imatinib**. Die Progressionsrate zur akzelerierten Phase und Blastenkrise war unter **Dasatinib** geringer als unter **Imatinib** [18- 20].

**Bosutinib** wurde in der BELA-Studie zunächst in einer Dosis von 500 mg/Tag mit **Imatinib** 400mg/Tag im Einsatz bei neu diagnostizierten CML-Patienten verglichen. Bezüglich des Hauptziels der Studie, dem Erreichen einer CCyR nach 12 Monaten, wurde kein signifikanter Vorteil von **Bosutinib** gegenüber **Imatinib** beobachtet, wohl aber ein signifikanter Vorteil bezüglich häufigerer und rascher eintretender molekularer Remissionen und eine geringere Progressionsrate. Die häufigsten **Bosutinib**-Nebenwirkungen waren vorübergehender Durchfall und Lebertoxizität. Die Lebertoxizität führte häufig zu Therapieunterbrechungen und zum frühen Absetzen der Therapie [21]. Eine zweite Erstlinienstudie (BFORE-Studie) belegte die Überlegenheit von 400 mg **Bosutinib** im Vergleich zu 400 mg **Imatinib** bezüglich zytogenetischem und molekularem Ansprechen [22].

Die höhere Rate zytogenetischer und molekularer Remissionen im Vergleich zu **Imatinib** führte für **Nilotinib**, **Dasatinib** und **Bosutinib** zur Erstlinienzulassung für die Therapie der CML, siehe **Chronische Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus**. Die Überlebensraten konnten mit dem Einsatz der Zweitgenerationsinhibitoren gegenüber **Imatinib** nicht verbessert werden. Wichtigste Ergebnisse der Studien sind der Schutz vor Progression der Erkrankung, insbesondere bei Hochrisiko-Situation, sowie raschere und tiefere molekulare Remissionen über alle Risikostrata.

#### **6.1.1.1.4 Kombination mit Interferon alpha**

636 unbehandelte Patienten mit CML in chronischer Phase wurden in der französischen SPIRIT-Studie randomisiert zwischen den vier Therapiearmen **Imatinib** 400mg/Tag, **Imatinib** plus niedrig-dosiertes Ara-C oder pegyliertes IFN alpha 2a oder **Imatinib** 600 mg [27]. Endpunkte der Studie waren das molekulare und zytogenetische Ansprechen, die Zeit bis zum Therapieversagen, das Gesamt- und ereignisfreie Überleben, und das Nebenwirkungsprofil der Therapien. Nach 12 Monaten war das zytogenetische Ansprechen innerhalb der vier Gruppen ähnlich. Die Rate des molekularen Ansprechens (MR) mit BCR-ABL1-Werten  $\leq 0,01\%$  war in der Gruppe **Imatinib**+IFN (30%) signifikant höher als bei Patienten, die **Imatinib** 400mg erhielten (14%,  $p = 0,001$ ). Gastrointestinale Nebenwirkungen waren häufiger in der Gruppe **Imatinib**+Ara-C, während Hautausschlag und Depressionen häufiger unter **Imatinib**-IFN beobachtet wurden.

Nach einer Kombination von **Imatinib** mit pegyliertem Interferon alpha 2a wurden auch nach Absetzen von **Imatinib** Langzeitremissionen beobachtet. Eine Erhaltungstherapie mit Interferon alpha nach TKI ist eine Option [28]. In einer skandinavischen Studie erhielten Patienten in kompletter hämatologischer Remission unter **Imatinib** eine Kombination aus **Imatinib** und pegyliertem IFN alpha 2b. Im Vergleich zur **Imatinib**-Standardtherapie konnte mit der Kombinationstherapie die MMR-Rate deutlich verbessert werden (82% vs. 54%) [29]. In der deutschen CML-IV-Studie wurde kein Vorteil der Zugabe von rekombinantem (nicht pegyliertem) Interferon alpha gegenüber **Imatinib** 400 mg/Tag gefunden [25].

Die Kombination von **Dasatinib** mit pegyliertem Interferon alpha zeigte in einer Phase-II-Studie hohe molekulare Remissionsraten bei guter Verträglichkeit [30]. Die Kombination von **Nilotinib** mit pegyliertem Interferon alpha wird zurzeit im Rahmen der TIGER-Studie (CML V-Studie) evaluiert.

### 6.1.1.1.5 Individuelle Auswahl der Erstlinientherapie

Jeder Patient sollte vor Therapiebeginn über die Therapieziele und die Vor- und Nachteile der verschiedenen Inhibitoren informiert werden. Die Auswahl des individuell bevorzugten TKI erfolgt bei fehlendem Unterschied im Gesamtüberleben anhand der Effektivität und des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren, siehe Kapitel 6. 1. 1. 1. 6

Unter Zweitgenerationsinhibitoren kann, insbesondere bei Nicht-Niedrigrisikopatienten, das Risiko der frühen Akzeleration und Blastenkrise vermindert werden. Die Chance einer tiefen molekularen Remission wird im Vergleich zu **Imatinib** erhöht und somit auch die potentielle Chance auf ein Absetzen der Therapie. Dieser Punkt mag insbesondere für jüngere Patienten mit nicht abgeschlossener Familienplanung von Bedeutung sein. Die Verwendung von generischem **Imatinib** kann zur Kostenkontrolle berechtigt sein. Insbesondere bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen unter Umständen Vorteile gegenüber **Dasatinib** und **Nilotinib**, bei Patienten mit chronischen Erkrankungen des respiratorischen Systems gegenüber **Dasatinib** und bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gegenüber **Bosutinib**.

### 6.1.1.1.6 Nebenwirkungsprofil

Nach der Prognoseverbesserung aufgrund der TKI-Effektivität sind bei erwachsenen Patienten Begleiterkrankungen heute die Haupttodesursache und können durch TKI-assoziierte reversible und irreversible Nebenwirkungen aggraviert werden. [23]. Deshalb sollte das Alter der Patienten, die Begleiterkrankungen und das spezifische TKI-Nebenwirkungsprofil bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Für Patienten mit einem Risiko, Pleuraergüsse zu entwickeln (Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, nicht eingestellte arterielle Hypertonie) sollte der Einsatz von **Dasatinib** vermieden werden. Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene Komplikation von **Dasatinib**, deshalb sollten Patienten mit vorbestehender PAH alternative TKI erhalten. **Dasatinib** hemmt die Plättchenfunktion; Patienten unter oraler Antikoagulation haben deshalb ein höheres Blutungsrisiko.

**Nilotinib** induziert bei Risikopatienten eine Hyperglykämie, deshalb ist Vorsicht geboten bei nicht gut eingestelltem Diabetes mellitus. **Nilotinib** sollte wegen der rascheren Resorption bei fettreicher Nahrung auf nüchternen Magen eingenommen werden. **Nilotinib** wurde mit vasospastischen und gefäßokklusiven Nebenwirkungen, wie koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen und arterielle Verschlusskrankheit assoziiert und sollte bei solchen Begleiterkrankungen nur mit Vorsicht und nach signifikanter Reduktion der Risikofaktoren (Rauchen, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) eingesetzt werden.

**Bosutinib** ist mit einer erhöhten Lebertoxizität und einer hohen Rate von Diarrhoen insbesondere in der Phase der Therapieeinleitung assoziiert. Bei Patienten mit Vorerkrankungen im Bereich dieser Organsysteme ist Vorsicht geboten. Patienten sollten über das Auftreten und die Kinetik dieser Nebenwirkungen gut informiert und die etablierten Dosisanpassungsschemata beachtet werden.

**Imatinib** ist mit milden bis moderaten Dauernebenwirkungen verbunden, die die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen können. Hierzu gehören Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Gewichtszunahme, Fatigue, periphere und periorbitale Ödeme, Knochen- und Gelenkschmerzen, Übelkeit und andere.

Alle verfügbaren TKI können die QT-Zeit verlängern. Deshalb sollten  $K^+$  und  $Mg^{++}$  kontrolliert und im Normbereich gehalten werden und regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen [31].



Hydroxyurea (40 mg/kg Körpergewicht und Tag) kann vor Klärung des BCR-ABL1-Status als Initialtherapie eingesetzt werden, wenn wegen des Beschwerdebildes oder extrem erhöhter Leukozytenzahlen die Gefahr eines Hyperviskositätssyndroms besteht. Die TKI-Therapie sollte unmittelbar nach Bestätigung der BCR-ABL1-Fusion begonnen werden. Hydroxyurea soll nach Beginn der TKI-Therapie reduziert werden.

Seltene Notfallsituationen zum Diagnosezeitpunkt resultierend aus der Hyperviskosität des Blutes und die CML-spezifische Prophylaxe des Tumorlyse-Syndroms werden in Kapitel 6.3.2 thematisiert.

### 6.1.1.1.7 Absetzen des TKI bei anhaltender molekularer Remission?

TKI-Absetzstudien belegten die Machbarkeit des sicheren Absetzens nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission (MR4,5). Die STOP-IMATINIB (STIM)-Studie untersuchte das Rezidivrisiko von Patienten in mindestens 2 Jahre andauernder kompletter molekularer Remission unter **Imatinib**-Therapie. Insgesamt hatte nach einem medianen Verlauf von 50 Monaten 61% der Patienten ein Rezidiv, 39% blieben in stabiler Remission. 95% der Rezidive traten in den ersten 7 Monaten nach Absetzen auf [32]. Nach 3-jähriger **Nilotinib**-Therapie mit mindestens einjähriger tiefer molekularer Remission (MR 4,5) zeigten 51,6% der Patienten nach 96 Monaten eine stabile MMR [33].

In der bislang größten Absetzstudie mit über 700 Patienten, der EURO-SKI-Studie, wurden wichtige prädiktive Parameter definiert. Der wichtigste prädiktive Parameter ist nach dieser Studie die Dauer der tiefen molekularen Remission [90]. Die minimale zu empfehlende Therapiedauer ist für die verschiedenen TKI wahrscheinlich unterschiedlich, sodass noch keine exakten Voraussagen möglich sind. Außerhalb klinischer Studien werden deshalb konservativ formulierte Kriterien zum Absetzen empfohlen, siehe **Tabelle 11**.

**Tabelle 11: Mindestvoraussetzungen zum Absetzen der TKI**

Institutionelle Voraussetzungen
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verfügbarkeit einer akkuraten, sensitiven und international standardisierten quantitativen PCR</li> <li>2. Schnelle Verfügbarkeit und unmittelbare Bewertung der PCR-Ergebnisse</li> <li>3. Durchführung der PCR alle 4-6 Wochen möglich, wenn erforderlich</li> <li>4. Strukturierte Pläne zur Intervention und Wiederbeginn der Therapie bei Anstieg der BCR-ABL1-Transkripte</li> </ol>
Kriterien, welche einen Absetzversuch unterstützen
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Institutionelle Kriterien sind erfüllt</li> <li>2. Kein Hochrisiko-Score zur Diagnose</li> <li>3. Typische b2a2- oder b3a2-BCR-ABL1 Transkripte, oder atypische Transkripte, welche über 4,5 log-Stufen quantifiziert werden können.</li> <li>4. Chronische Phase der CML</li> <li>5. Optimales Ansprechen auf Erstlinientherapie</li> <li>6. Dauer der TKI-Therapie insgesamt länger als 5 Jahre</li> <li>7. MR4,5 erreicht</li> <li>8. Dauer der tiefen molekularen Remission (MR4 oder MR4,5) kontinuierlich anhaltend über mehr als 2 Jahre, in zertifiziertem Labor standardisiert bestimmt [modifiziert nach 34]</li> </ol>

Nach TKI Absetzen sollte eine sensitive, standardisierte, quantitative RT-PCR in häufigeren Intervallen (4-wöchentlich im ersten Halbjahr, 6-wöchentlich im zweiten Halbjahr, dreimonatlich danach) erfolgen.

Bei ca. 30% der Patienten kommt es zum sog. Absetzsyndrom, einem akuten Entzündungssyndrom mit im Vordergrund stehenden Muskel- und Gelenkschmerzen. In den meisten Fällen ist der Schweregrad des Syndroms in wenigen Wochen rückläufig. Eingesetzt werden können Antiphlogistika und/oder Glukokortikoide.

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Stabilität der Remission nach dem Absetzen könnte die Erhaltungstherapie mit IFN nach TKI-Absetzen sein. In einer Pilotstudie wurde bei 20 Patienten, die gleichzeitig mit **Imatinib** und IFN über einen medianen Zeitraum von 2,5 Jahren behandelt wurden, die **Imatinib**-Therapie gestoppt und der Remissionsstatus durch quantitative PCR überwacht [28]. Nach einer medianen Zeit von 2,4 Jahren nach **Imatinib**-Absetzen verblieben 15 der 20 Patienten in Remission. Molekulare Rezidive traten bei 5 Patienten auf und konnten durch erneute Therapie mit TKI erfolgreich behandelt werden. Die IFN-Monotherapie war mit einem Anstieg der Expression der Proteinase-3-mRNA und der Induktion von zytotoxischen T-Lymphozyten assoziiert.

#### **6.1.1.1.8 Meilensteine des Ansprechens und der Resistenzentwicklung**

Optimale Therapieergebnisse können nur bei systematischer Beobachtung des therapeutischen Ansprechens erreicht werden. Vom Europäischen Leukämienetz (ELN) wird nach Therapiebeginn eine drei- bis sechsmonatliche zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bis zur CCyR empfohlen. Nach CCyR ist eine Knochenmarkuntersuchung nur zur Evaluation einer persistierenden Zytopenie sowie vor jedem Therapiewechsel erforderlich. Die dreimonatliche quantitative PCR-Untersuchung sollte unter Angabe der BCR-ABL1-Last nach dem Internationalen Standard (IS) erfolgen. Bei allen Patienten mit steigenden Transkript-Werten sollte die Compliance überprüft bzw. die Neueinnahme von Medikamenten erfragt werden, die den TKI-Abbau (Cytochrom-P450 Interaktionen beachten) induzieren können [43].

Die Empfehlung zur langfristigen Therapie sollten vom erreichten Ansprechen und der Verträglichkeit abhängig gemacht werden. Die Effektivität wird nach ELN in optimales Ansprechen, Warnzeichen und Therapieversagen eingeteilt. Bei optimalem Ansprechen ist mit einer fast normalen Lebenserwartung zu rechnen. Im Falle der Warnzeichen ist eine besonders sorgfältige Verlaufskontrolle nötig. Alternative TKI können u.U. indiziert sein. Das Therapieversagen bedingt ein rasches Absetzen des betreffenden TKI und Wechsel auf einen alternativen TKI entsprechend Mutationsprofil, Zytogenetik und Nebenwirkungsprofil des TKI bzw. bestehender Komorbiditäten.

In der IRIS-Studie waren die **Imatinib**-Plasma-Talspiegel nach 4 Wochen mit der Rate zytogenetischer Remissionen assoziiert. Dennoch ist die individuelle Dosierung nach Plasma-Talspiegel nicht immer sinnvoll, da der zelluläre **Imatinib**-Wirkspiegel von der Aktivität zellwandständiger Transporterproteine wie OCT1 oder MDR1 abhängt. Die Bestimmung der **Imatinib**-Spiegel ist sinnvoll bei ungeklärten Nebenwirkungen, der Einnahme pharmakokinetisch interagierender Medikamente, z. B. Elimination über CYP3A4, sowie zur Überprüfung der Compliance. Die Definitionen des TKI-Ansprechens wurden in Kapitel 5. 3. 3 , in **Tabelle 8** und in **Tabelle 9** zusammengefasst.

Ungünstige Risikofaktoren mit reduzierter Chance auf ein optimales Ansprechen schließen den hohen EUTOS-, Sokal-, Hasford- oder ELTS-Risikoscore, charakteristische zusätzliche chromosomale Aberrationen in den Ph+-Zellen zum Diagnosezeitpunkt [44], fehlendes komplettes zytogenetisches Ansprechen nach einem Jahr, eine klonale Evolution der CML unter Therapie sowie einen deutlichen Anstieg der BCR-ABL1-Transkripte mit Verlust der MMR ein.

## 6.1.2 Zweitlinientherapie

Der Algorithmus für die Zweitlinientherapie und die Therapie bei unzureichendem Ansprechen und/oder inakzeptablen Nebenwirkungen ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

### 6.1.2.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)

Die Wahl der Zweitlinientherapie erfolgt nach klinischen Kriterien und vorliegenden BCR-ABL1-Mutationen. Die Verfügbarkeit von insgesamt fünf zugelassenen und einem in Entwicklung befindlichen TKI ermöglicht die individualisierte Therapie nach zytogenetischem und molekularbiologischem Ansprechen, nach klinischen Kriterien in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und nach Mutationsstatus bei Resistenz auf die Primärtherapie.

Der Einsatz von Hochdosis-[Imatinib](#) kann bei Verträglichkeit der Standarddosis und fehlenden Resistenzmutationen versucht werden, zeigt aber nur selten langfristigen Erfolg. [Nilotinib](#), [Dasatinib](#) und [Bosutinib](#) wurden in Phase-II-Studien nach [Imatinib](#)-Resistenz und -Intoleranz in allen Phasen der CML erfolgreich eingesetzt. [Nilotinib](#) wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach [Imatinib](#)-Versagen in einer empfohlenen Dosierung von 2x400 mg/Tag zugelassen [45- 50]. Im Fall der [Imatinib](#)-Intoleranz werden 2x300 mg/Tag empfohlen. Für Kinder beträgt die Körperoberfläche bezogene Dosis [Nilotinib](#) 2 x 230 mg pro m<sup>2</sup> mit einer Maximaldosis von 2 x 300 mg. [Dasatinib](#) wurde für die chronische und akzelerierte Phase nach [Imatinib](#)-Versagen in einer Dosierung von 100 mg/Tag, in der Blastenkrise in einer Dosierung von 140 mg/Tag zugelassen [51- 56]. Für Kinder beträgt die Körperoberfläche-bezogene Dosis 60 – 70 mg pro m<sup>2</sup> mit einer Maximaldosis von 100 mg. Die empfohlene Dosierung von [Bosutinib](#) beträgt in der Zweitlinie 500 mg/Tag.

Die [Nilotinib](#)-assoziierten Nebenwirkungen Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörungen und der Verdacht auf Häufung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sind Indikatoren zur Nutzung von [Dasatinib](#) bei entsprechend gefährdeten Patienten. Bei vorbestehenden Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie sollte eher [Nilotinib](#) verwendet werden. Bei vorbestehender Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen und Blockbildern im EKG sind alle TKI mit Vorsicht einzusetzen [31].

Einzelne Patienten mit unzureichender Kapazität der normalen Hämatopoese (rezidivierende Zytopenien, keine zytogenetische Remission unter der [Imatinib](#)-Therapie) haben eine deutlich geringere Chance, eine Remission unter Zweit- oder Drittlinientherapie zu erreichen. In diesen Fällen sollte die Option einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden, siehe [Tabelle 12](#) und [Tabelle 13](#).

Der Erfolg der medikamentösen Zweitlinientherapie sollte insbesondere bei der Option einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) frühzeitig kritisch evaluiert werden. Prognostische Faktoren für den Erfolg der Zweitlinientherapie sind eine vorbestandene zytogenetische Remission, ein günstiger Prognosescore und das Fehlen einer wiederholten Neutropenie unter der Erstlinientherapie. Ähnlich wie bei der Erstlinientherapie sollten auch nach einer Zweitlinientherapie gewisse Milestones beim Ansprechen nach ELN Kriterien erreicht werden.

Bei Patienten mit T315I-Mutation ist lediglich für Ponatinib eine Wirksamkeit nachweisbar.

### 6.1.2.2 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Therapieoptionen für Patienten nach Versagen der Standardtherapie beinhalten neben dem Einsatz alternativer TKI auch den Einschluss des Patienten in eine klinische Studie oder die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation, siehe [Tabelle 12](#) und [Tabelle 13](#).

Die Durchführung der Transplantation in chronischer Phase ist mit deutlich besseren Ergebnissen als in fortgeschrittenen Stadien der CML verbunden, deshalb sollte die Indikationsstellung möglichst früh erfolgen [58]. Die Induktion einer zweiten chronischen Phase durch alternative TKI mit oder ohne Chemotherapie ist in jedem Falle vorteilhaft. Diese Empfehlungen gelten auch für pädiatrische Patienten.

**Tabelle 12: Empfehlungen zur allogenen Stammzelltransplantation (allo-HSZT)**

Maßnahme	Zeitpunkt	Indikation
Familienspendersuche <sup>1</sup>	Erstdiagnose (initial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten in Blastenkrise (BK)</li> <li>• Patienten mit prognostisch ungünstigen zytogenetischen Zusatzaberrationen (+8, +Ph, +19, iso(17), -7, 3q-Aberrationen, komplex aberranter Karyotyp)</li> </ul>
	bei TKI-Versagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle geeigneten Patienten<sup>2</sup></li> </ul>
Fremdspendersuche <sup>1</sup> (falls kein Familienspender gefunden wurde)	Erstdiagnose (initial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten in Blastenkrise</li> </ul>
	bei TKI-Versagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten in AP oder in Blastenkrise</li> <li>• Patienten mit T315I-Mutation</li> <li>• hämatologische Resistenz auf <b>Imatinib</b></li> </ul>
	während und nach Therapie mit einem Zweitlinien-TKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle Patienten nach TKI-Versagen und voraussagbarem EBMT-Risikoscore von 1-2</li> </ul>
Durchführung einer allogenen SZT	nach Diagnose (initial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit AP oder BK</li> <li>• Vorbehandlung mit TKI</li> </ul>
	bei TKI-Versagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten nach Progress in AP oder BK<sup>3</sup></li> <li>• Patienten mit T315I-Mutation</li> </ul>
	Versagen eines Zweitlinien-TKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle geeigneten Patienten</li> </ul>

Legende:

<sup>1</sup>Als Spender werden HLA-identische Geschwister, oder Fremdspender mit 10/10 oder 9/10 HLA-A, B, C und DR-Übereinstimmung in hochauflösender Bestimmung empfohlen.

<sup>2</sup>Diese Empfehlungen gelten für Patienten, die nach Alter und Gesundheitszustand für eine allo-HSZT geeignet sind.

<sup>3</sup>Vorbehandlung mit alternativem Inhibitor wird empfohlen

**Tabelle 13: EBMT - Score (Gratwohl-Score) [59]**

Score Parameter	0	1	2
Spendertyp	HLA-identischer Verwandter	HLA-kompatibler Unverwandter	-
Erkrankungsstadium	Erste chronische Phase	Akzelerierte Phase	Blastenkrise oder > 1. chronische Phase
Alter des Empfängers	< 20 Jahre	20-40 Jahre	> 40 Jahre
Geschlechtskombination	Alle, außer	männlicher Empfänger / weiblicher Spender	-
Zeit von Diagnose bis Transplantation	< 12 Monate	> 12 Monate	-

Um den Score zu berechnen werden die einzelnen Punktwerte addiert:

niedrigstmöglicher Score = 0

höchstmöglichster Score = 7

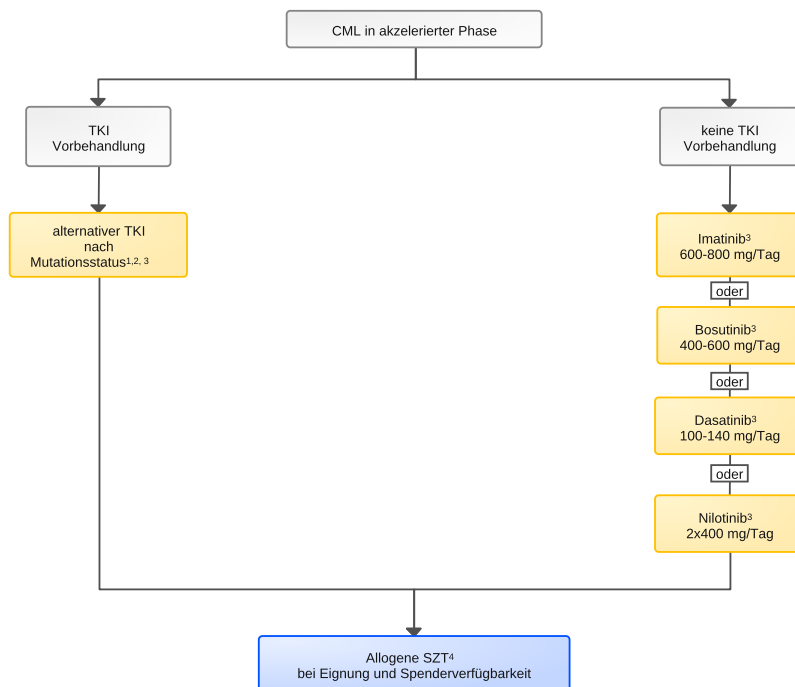
Andere Stammzellquellen wie Nabelschnurblut oder Nicht-Standard-Verfahren sollten im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Eine syngene HSZT von identischen Zwillingen ist nicht Teil dieser Empfehlungen und benötigt individuelle Entscheidungen.

### 6.1.3 Fortgeschrittene Phasen der CML

Die Algorithmen für die Therapie in der akzelerierten Phase oder der Blastenkrise sind in [Abbildung 2](#) und [Abbildung 3](#) dargestellt.

Die Klassifikation als „akzelerierte Phase zum Diagnosezeitpunkt“ ist umstritten und wegen der Heterogenität der Faktoren (Blasten, Basophile, Thrombozytose, Thrombopenie) schwierig zu bewerten. Es wird empfohlen, diese Patienten initial als Hochrisiko-Patienten anzusehen.

**Abbildung 2: Therapie der CML - Akzelerierte Phase**



Legende:

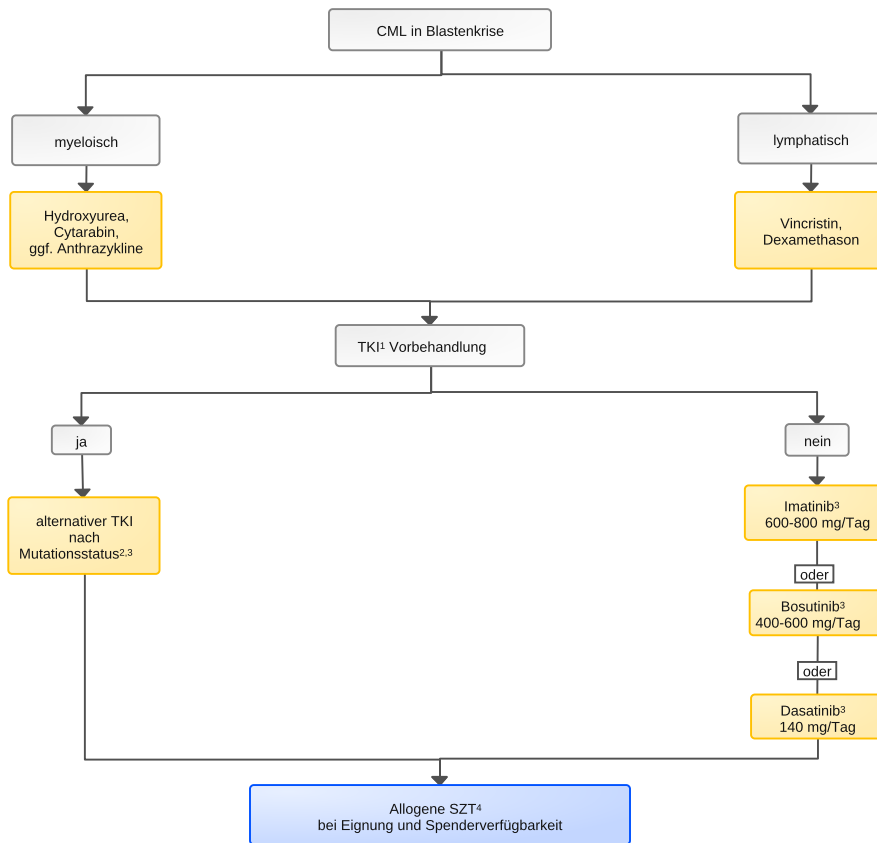
<sup>1</sup> TKI - Tyrosinkinase-Inhibitor, i. e. *Imatinib*, *Bosutinib*, *Dasatinib* oder *Nilotinib*; *Ponatinib* bei Resistenz gegenüber *Dasatinib* bzw. *Nilotinib*;

<sup>2</sup> Zur Zulassung und Dosierung der TKI siehe Anhänge *Chronische myeloische Leukämie - Zulassungsstatus* und *Chronische Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle*;

<sup>3</sup> Die Klassifikation als „akzelerierte Phase zum Diagnosezeitpunkt“ ist umstritten, siehe Text in Kapitel 6. 1. 3;

<sup>4</sup> allogene Stammzelltransplantation

**Abbildung 3: Therapie der CML - Blastenkrise**



Legende:

<sup>1</sup> TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor, i. e. *Imatinib*, *Bosutinib* oder *Dasatinib*; *Ponatinib* bei Resistenz gegenüber *Dasatinib*;

<sup>2</sup> Resistenzmutationen im *BCR- ABL1* Fusionsgen;

<sup>3</sup> Zur Zulassung und Dosierung der TKI siehe Anhänge *Chronische myeloische Leukämie - Zulassungsstatus* und *Chronische Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle*;

<sup>4</sup> allogene Stammzelltransplantation

Der Mechanismus der CML-Progression ist heterogen und wurde noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich meist um einen Mehrschrittprozess unter Beteiligung chromosomaler und molekularer Ereignisse. Für die Wahl der Therapie bei fortgeschrittener Phase der CML muss berücksichtigt werden, ob die Progression aus einer TKI-Resistenz resultiert oder ob der Patient mit Akzelerationsphase oder Blastenkrise TKI-naïv ist. In jedem Fall sind je nach individueller Situation Zweitgenerationsinhibitoren zu bevorzugen sowie die Option der allogenen Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten zu erwägen. In der Blastenkrise ist vor Transplantation ein Debulking mit konventioneller Chemotherapie je nach immunologischer Charakterisierung der Blasten mit oder ohne TKI sinnvoll [60].

## 6.2 Therapiemodalitäten

### 6.2.3 Arzneimittel

#### 6.2.3.1 Bosutinib

*Bosutinib* hemmt Tyrosinkinasen aus der *ABL*- und der *SRC*-Familie. Es wird oral appliziert. In der BELA-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase führte *Bosutinib* in einer Dosierung von 500 mg/Tag gegenüber *Imatinib* 400 mg/Tag zu einer Erhöhung der MMR-Rate von 27 auf 41% [21], in der BFORE-Studie in einer Dosierung von 400 mg/

Tag zu einer Erhöhung der MMR-Rate von 36,9 auf 47,2% und der CCyR-Rate von 66,4 auf 77,2% [22]. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert.

Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 von [Bosutinib](#) in der BFORE-Studie waren Diarrhoe (8%), Erhöhung von SGPT (ALAT, 19,0%) und SGOT (ASAT, 9,7%) [22]. Weitere Informationen finden sich unter [Chronische Myeloische Leukämie Zulassung](#), [Chronische Myeloische Leukämie Therapieprotokolle](#), und zur frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter [Arzneimittel Bewertung Bosutinib](#).

### 6.2.3.2 Cytosin-Arabinosid

Cytarabin (Synonym: Cytosin-Arabinosid) ist ein Isomer von Cytidin und hemmt die DNS-Replikation. Es wird intravenös oder subkutan injiziert. Hoch oder intermediär dosiertes Cytarabin gehört zum Standard in der Chemotherapie der akuten myeloischen Leukämie und wird deshalb bei myeloischer Blastenkrise eingesetzt. In Kombination mit Interferon alpha führte niedrig dosiertes Cytarabin in einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> subkutan zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Interferon alpha als Monotherapie. Nebenwirkungen von Cytosin-Arabinosid sind vor allem hämatologisch und gastrointestinal, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 sind selten.

### 6.2.3.3 Dasatinib

[Dasatinib](#) ist ein hochpotenter Multikinase-Inhibitor und hemmt BCR-ABL1, *PDGFR*, *SRC* und *KIT*. Es wird oral appliziert. In der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie führte es in der Dosierung von 100 mg/Tag gegenüber [Imatinib](#) 400 mg/Tag zu einer Erhöhung der MMR-Rate von 27 auf 41%, und zu einer Erhöhung der CCyR-Rate von 72 auf 83% [18, 19, 20]. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert.

Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in der Zulassungsstudie von [Dasatinib](#) waren Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (19%) und Anämie (10%). Flüssigkeitsretention einschl. Pleuraergüssen trat bei 19% der Patienten auf, bei 1% im CTCAE Grad 3/4. Seltene Komplikation ist eine pulmonale arterielle Hypertonie. [Dasatinib](#) hemmt die Plättchenfunktion, Patienten unter oraler Antikoagulation haben ein höheres Blutungsrisiko. Weitere Informationen finden sich unter [Chronische Myeloische Leukämie Zulassung](#) und [Chronische Myeloische Leukämie Therapieprotokolle](#).

### 6.2.3.4 Dexamethason

Dexamethason ist ein hochwirksames Steroid und eine der wirksamsten Einzelsubstanzen bei Neoplasien des lymphatischen Systems. Bei lymphatischen Blastenkrisen führt es zu kurzzeitigen Remissionen. Kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind Flush, innere Unruhe und Störungen des Glukose-Stoffwechsels. Mittel- und längerfristige Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Cushing-Syndroms, u. a. Osteoporose, Verlagerung der Fettablagerung und Veränderung des Körperbildes. Kritische Nebenwirkungen, insbesondere in Kombination mit anderen immunsupprimierenden Medikamenten sind Infektionen, vor allem auch viraler und fungaler Genese, aufgrund Verstärkung der Immunsuppression. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

### 6.2.3.5 Hydroxyurea

Hydroxyurea (Synonyme: Hydroxyharnstoff, Hydroxycarbamid) ist ein Inhibitor der Ribonukleotidreduktase. Es wird oral appliziert. Hydroxyurea wurde seit den 70er Jahren in der Therapie der CML eingesetzt. Die Rate kompletter hämatologischer Remissionen lag bei 30-35%, zytogenetische Remissionen waren selten. In einer randomisierten Studie der deutschen CML Studien-Gruppe aus der 80er und dem Beginn der 90er Jahre führte es gegenüber dem damals als Standard geltenden Busulfan zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit. Später zeigte sich Unterlegenheit gegenüber Interferon alpha. Nebenwirkungen von Hydroxyurea sind vor allem gastrointestinal, kutan und hämatologisch, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 sind selten.

### 6.2.3.6 Imatinib

[Imatinib](#) war der erste Tyrosinkinase-Inhibitor zur Therapie maligner Erkrankungen [7]. Es wird oral appliziert. In der "International Randomized Study of Interferon and STI571" (IRIS) Studie erreichten 87% der CML-Patienten unter [Imatinib](#) nach 18 Monaten eine MCyR, verglichen mit 35% unter IFN. Das 10-Jahresüberleben unter [Imatinib](#)-Therapie betrug 83% [6- 11]. [Imatinib](#) 400 mg/Tag war bis zur Publikation der Daten zur Therapieoptimierung der Standard für die Erstlinientherapie aller CML-Patienten in chronischer Phase. Eine erhöhte [Imatinib](#)-Dosis kann die Remissionsrate von Patienten mit suboptimalem Ansprechen verbessern [23- 25]. In randomisierten Studien gegenüber [Imatinib](#) 400 mg/ Tag führen die Zweitgenerations-TKI [Bosutinib](#), [Dasatinib](#) und [Nilotinib](#) zu höheren MMR- und CCyR-Raten, nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit.

Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in der Zulassungsstudie von [Imatinib](#) waren Neutropenie (14%), Thrombozytopenie (8%), Anämie (3%) sowie eine erhöhte Aktivität der Transaminasen (5%). Weitere, subjektiv belastende Nebenwirkungen können Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Gelenkschmerzen, Flüssigkeitsretention mit periorbitalen Ödemen und Gewichtszunahme sein. Diese sollten konsequent behandelt werden, um die Langzeitcompliance zu erhalten. Weitere Informationen finden sich unter [Chronische Myeloische Leukämie Zulassung](#) und [Chronische Myeloische Leukämie Therapieprotokolle](#).

### 6.2.3.7 Nilotinib

[Nilotinib](#) ist ein potenter und selektiver Inhibitor der BCR-ABL-Kinase *in vitro*, und hemmt auch die PDGFR und KIT. Es wird oral appliziert. In der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie führte es in der Dosierung von 2x300 mg/Tag gegenüber [Imatinib](#) 400 mg/Tag zu einer Erhöhung des kompletten molekularen Ansprechens von 10 auf 26% und zu einer Erhöhung der CCyR-Rate von 65 auf 80% [14, 15]. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert.

Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in der Zulassungsstudie von [Nilotinib](#) waren Neutropenie (12%), Thrombozytopenie (10%), Erhöhung von Lipase (6%) und Blutzucker (6%). Cephalgie im Grad 3/4 trat bei 3% der Patienten auf. In der Langzeitbeobachtung traten gehäuft vaskuläre Komplikationen auf. Weitere Informationen finden sich unter [Chronische Myeloische Leukämie Zulassung](#) und [Chronische Myeloische Leukämie Therapieprotokolle](#).

### 6.2.3.8 Ponatinib

Ponatinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Es wurde mittels Molecular Modeling entwickelt. Ponatinib hemmt sowohl unmutiertes als auch mutiertes BCR-ABL Fusionsprotein, einschl. der Resistenzmutation T315I. Basis der Zulassung war eine Phase-II-Studie. Ponatinib führte bei Nachweis einer T315I in chronischer Phase zu einer Rate zytogene-



tischer Remissionen bei 70%, in akzelerierter Phase bei 56% und in der Blastenkrise bei 29% der Patienten [88].

Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Thrombozytopenie, Erhöhung der Lipase, Hautausschlag und Pankreatitis. Sowohl in der Zulassungsstudie als auch in einer vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie wurden schwere arterielle Gefäßkomplikationen beobachtet mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheit [89]. Weitere Informationen finden sich unter [Chronische Myeloische Leukämie Zulassung](#), [Chronische Myeloische Leukämie Therapieprotokolle](#) und zur frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss unter [Arzneimittel Bewertung Ponatinib](#).

### 6.2.3.9 Vincristin

Vincristin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Es wird intravenös appliziert. Vincristin hat eine hohe Wirksamkeit bei lymphatischen Neoplasien. Bei lymphatischen Blastenkrise führt es zu kurzzeitigen Remissionen. Spezifische Nebenwirkung ist neben der Hämatotoxizität vor allem eine Polyneuropathie, beginnend als sensorische Missempfindungen der Akren. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

## 6.3 Besondere Situationen

### 6.3.1 Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist die CML sehr selten. Grundlagen entsprechen denen der Erwachsenen und sind in anderen Kapiteln beschrieben, einschl. Erstdiagnostik in Kapitel [5. 2. 1](#), Monitoring in Kapitel [5. 2. 2](#), sowie Meilensteine des Ansprechens in Kapitel [6. 1. 1. 1. 8](#) und klinische Probleme bei exzessiv erhöhten Leukozytenzahlen in Kapitel [6. 3. 2](#) Hier sind die Besonderheiten der Therapie dargestellt.

#### 6.3.1.1 Erstlinientherapie - Kinder und Jugendliche

Grundlagen sind in den vorangehenden Kapiteln beschrieben, insbesondere Erstdiagnostik in Kapitel [5. 2. 1](#), Monitoring in Kapitel [5. 2. 2](#) sowie Meilensteine des Ansprechens in Kapitel [6. 1. 1. 1. 8](#) Nach der Zulassung von [Imatinib](#) für Minderjährige im Jahr 2003 wurden in der Registerstudie „CML-paed-II“ 140 pädiatrische Patienten in chronischer Phase mit einer Dosis von 270 mg/qm Körperoberfläche behandelt [66]. Die zytogenetischen Ansprechraten entsprachen denen bei Erwachsenen, eine MMR wurde nach 18 Monaten von 59% der Patienten erreicht. Eine erhöhte [Imatinib](#)-Dosis konnte die Remissionsrate von Patienten mit suboptimalem Ansprechen verbessern [67]. Insgesamt 27% (N= 38) aller Minderjährigen brachen die Therapie ab: 21% (N= 29) aufgrund von nicht erreichten ELN Response Kriterien und 6% (N= 9) aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen. Nur vier der 38 Patienten mit Versagen der Erstlinien-[Imatinib](#)-Therapie wurden anschließend transplantiert; die meisten (24%, N=34) wechselten als „off-label Behandlung“ zu [Dasatinib](#) oder [Nilotinib](#). Bei 13 dieser 34 Patienten (38%) versagte im weiteren Verlauf auch die Zweitlinien-Behandlung. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 23 der 140 Patienten transplantiert: N= 12 trotz zeitgerecht erreichter ELN-Kriterien aufgrund des Patienten- /Elternwunsches oder ärztlichem Rat; 11 aufgrund von Behandlungsversagen gegenüber TKI-Erstlinien-, Zweit- oder Drittlinien-Therapie. Bei Abschluss der Datenerhebung innerhalb der Studie (31.12.2015) waren 2 von 23 (9%) transplantierten Patienten aus der Kohorte der 140 in CML-CP diagnostizierten Patienten verstorben, während von den 117 nicht-transplantierten Patienten 60% (N= 70) einen MMR unter TKI Behandlung - darunter 19% (N= 22) Patienten eine tiefe molekulare Remission (MR4.5) - erreicht hatten. Die Wahrscheinlichkeit

des 5-Jahres-Gesamtüberlebens für alle pädiatrischen Patienten in allen Krankheitsstadien bei Diagnose (N= 148) errechnet sich zu 94,1% (95% CI, 88,8 -99,8 %) [66].

Systematisch erhobenen Daten aus Absetzstudien für Kinder und Jugendliche fehlen bisher [66, 67, 68, 69].

Für pädiatrische Patienten ist die insgesamt spärliche Datenlage besonders aber für Zweitgenerationsinhibitoren zu betonen [70, 71]. Für pädiatrische Patienten älter als 1 Jahr hat die FDA in den USA im November 2017 **Dasatinib** und seit März 2018 **Nilotinib** zugelassen. Die EMA hat im November 2017 **Nilotinib** für Kinder zugelassen, die Zulassung für **Dasatinib** wird im Jahr 2018 erwartet. Erste Daten aus Phase 2 Studien mit Kindern liegen vor. Bei CML-CP findet sich im Vergleich zur **Imatinib**-Behandlung im Rahmen der Studie CML-paed-II ein schnelleres und tieferes Ansprechen, die Unterschiede in den MMR Raten scheinen sich jedoch nachfolgend zu nivellieren [70, 71], siehe **Tabelle 14**.

**Tabelle 14: Ansprechraten pädiatrischer Patienten auf Zweit-Generations-TKI im Vergleich zu Imatinib**

Pädiatrische Phase II/III Studie	N	Referenz	Monat 12	Monat 18	Monat 24
<b>Imatinib</b>	140	[66]	42%	59%	69%
<b>Nilotinib</b>	25	[70]	64%	68%	-
<b>Dasatinib</b>	84	[71]	52%	65%	70%

Die Dosierungen für Kinder betragen pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal täglich 60 mg **Dasatinib** und 2mal täglich (alle 12 h) 230 mg **Nilotinib**.

Für pädiatrische Patienten wird **Bosutinib** seit Nov. 2016 in einer Phase 1-Dosisfindungsstudie mit einer Startdosis von 300mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche geprüft.

### 6.3.1.2 Nebenwirkungen

Die häufigsten Grad 3/4 - Nebenwirkungen unter **Imatinib**-Therapie bei Kindern und Jugendlichen waren Neutropenie (49%), Thrombozytopenie (27%), Anämie (66%) sowie eine erhöhte Aktivität der Transaminasen (7%) und traten am häufigsten in den ersten beiden Jahren unter der **Imatinib**-Therapie auf [66].

Bei Kindern jünger als 10 Jahre ist die Wachstumsproblematik unter **Imatinib** am stärksten ausgeprägt [66, 72, 74]. Eine Retardierung des Längenwachstums tritt spezifisch bei pädiatrischen Patienten und umso ausgeprägter auf, je jünger die Kinder bei Diagnosestellung sind. [66, 72-74]. Der pubertäre Wachstumsspurts kompensiert zum Teil bei Jugendlichen diese Nebenwirkung. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht endgültig geklärt [75- 77]. Neben Störungen im Knochenstoffwechsel und Veränderungen der Knochenmineralisation, die auch bei Erwachsenen beobachtet werden und auf Alterierungen in der Interaktion von Osteoblasten und Osteoklasten zurückgeführt werden [78], wird bei Kindern auch eine Störung der Chondrozyten-Proliferation durch **Imatinib** in den Wachstumsfugen als ursächlich angesehen [79]. Andere Untersuchungen problematisieren als Hauptursache für die beobachteten Wachstumsstörungen die Störung der hypophysären Wachstumshormon-Achse durch **Imatinib** [80, 81]. Für **Nilotinib** und **Dasatinib** liegen hierzu noch keine Daten vor [70, 71].

### 6.3.2 Exzessiv erhöhte Leukozytenzahlen

Exzessiv erhöhte Leukozytenzahlen treten altersabhängig vor allem bei pädiatrischen Patienten auf [63, 65, 66, 82]. Die gute Verformbarkeit der Granulozyten und ihrer Vorstufen im Gegensatz zu lymphatischen oder myeloischen Blasten bedingt jedoch selten rheologische Probleme

[83]. In einer retrospektiven Analyse bei japanischen pädiatrischen Patienten traten klinische Zeichen und Komplikationen der Leukostase nur bei 23 von 238 (9,3%) aller Kinder auf, die sich aber durch Hydrierung, spezifische Maßnahmen bei Priapismus (siehe unten) und zügigen Beginn der zytostatischen Therapie beherrschen ließen, so dass eine Leukapherese nur bei 4 Patienten durchgeführt wurde. [84]. Während die Zeichen der Gewebehypoxie durch verminderten Blutfluss aufgrund rheologischer Probleme an den Organen Lunge (gesteigerte Atemfrequenz bei kompensierter oder nichtkompensierter Hypoxie) und Gehirn (Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schläfrigkeit) bei der klinischen Untersuchung leicht auffallen, sollten auch mögliche Hörstörungen (ein- oder beidseitige Einschränkung des Hörvermögens, Tinnitus) und Sehstörung (unscharfes Sehen, retinale Venektasie, retinale Blutungen) durch fachärztliche Untersuchungen beurteilt werden [85]. Eine urologische Notfallindikation stellt ein (undulierender) Priapismus dar, der auch präpubertär auftreten kann und von pubertären Jungen aufgrund von Schamgefühl nicht immer sofort kommuniziert wird [86]. Weiterhin können exzessiv erhöhte Thrombozytenzahlen ( $>750.000/\mu\text{l}$ ) ein erworbenes von Willebrand Syndrom (vWS) verursachen. Durch die Bindung des vWS-Faktors an die vermehrt vorhandenen Thrombozyten kann eine erhöhte Blutungsneigung resultieren.

Um ein Tumorlyse-Syndrom zu vermeiden, sollten in Abhängigkeit von der kardialen und renalen Situation initial pro Tag 2,5-3 l Flüssigkeit p.o. oder i.v. zugeführt werden (pädiatrische Patienten 2 l pro  $\text{m}^2$  KÖ). Na-bikarbonat oder Blemaren kann zur Einstellung des Urin-pH zwischen 6,4 und 6,8 verwendet werden, um die Harnsäure-Clearance zu optimieren. Allopurinol erhöht das Risiko einer Xanthin-Akkumulation mit konsekutivem Nierenversagen und sollte deshalb auf Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie beschränkt werden.

### 6.3.3 Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft ist unter der TKI-Therapie wegen des teratogenen Risikos nicht möglich. Deshalb sind für Patientinnen mit Kinderwunsch individuelle Maßnahmen erforderlich, die die Möglichkeit der Remissionserhaltung während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI ermöglichen. Bei männlichen Patienten mit Kinderwunsch sollte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien diskutiert werden. Eine Therapieunterbrechung ist nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem BCR-ABL1-Transkript-Spiegel  $<0,01\%$  zu empfehlen. In Fällen mit einem BCR-ABL1-Transkript-Spiegel von 0,01–0,1% sollte die Therapie zunächst intensiviert werden, um diesen Grenzwert zu unterschreiten. Alternativ kann IFN in einer Dosis von 3x3 Mio IE/Woche eingesetzt werden, sollte allerdings in der Stillphase abgesetzt werden. Bei einer stabilen Situation über 3-6 Monate ist die Remissionserhaltung über eine 9-monatige Schwangerschaft wahrscheinlich. PEG-IFN sollte wegen der Akkumulation von Polyethylenglykol in der Schwangerschaft möglichst nicht eingesetzt werden. Gegebenenfalls ist bei deutlicher Leukozytose im Einzelfall eine überbrückende Zytoreduktion mit Leukapheresen möglich.

## 9 Literatur

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 2007;370:342-50. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61165-9
2. Rohrbacher M, Hasford J: Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). Best Pract Res Clin Haematol 2009;22:295-302. DOI:10.1016/j.beha.2009.07.007
3. Melo JV, Barnes DJ: Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. Nature reviews Cancer 2007;7:441-53. DOI:10.1038/nrc2147
4. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006;108:1809-20. DOI:10.1182/blood-2006-02-005686

5. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122:872-884, 2013. DOI:[10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569)
6. Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC: Lyon 2017. 16-96, 2017.
7. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346:645-52, 2002. PMID:[11870241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870241/)
8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348:994-1004. PMID:[12637609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637609/)
9. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 23:1054-1061, 2009. DOI:[10.1038/leu.2009.38](https://doi.org/10.1038/leu.2009.38)
10. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355:2408-2417, 2006. PMID:[17151364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151364/)
11. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 376:917-927, 2017. DOI:[10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324)
12. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 27:6041-6051, 2009. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.0779](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0779).
13. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD: Second generation inhibitors of BCR-ABL1 for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nature reviews Cancer* 7:345-56, 2007. DOI:[10.1038/nrc2126](https://doi.org/10.1038/nrc2126)
14. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362:2251-2259, 2010. PMID:[20525993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525993/)
15. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised enestnd trial. *Lancet Oncol* 12:841-51, 2011. DOI:[10.1016/S1470-2045\(11\)70201-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70201-7)
16. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: Enestnd 3-year follow-up. *Leukemia* 26:2197-2203, 2010. DOI:[10.1038/leu.2012](https://doi.org/10.1038/leu.2012)
17. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 30:1044-1054, 2016. DOI:[10.1038/leu.2016.5](https://doi.org/10.1038/leu.2016.5)
18. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362:2260-70, 2010. PMID:[20525995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525995/)
19. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (Dasision). *Blood* 119:1123-1128, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-08-376087](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-376087)
20. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 34:2333-2340, 2016. DOI:[10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899)
21. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 168:69-81, 2015. DOI:[10.1111/bjh.13108](https://doi.org/10.1111/bjh.13108)

22. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* 36:231-237, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.74.7162
23. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 29:1634-1642, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.32.0598
24. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia* 29:1123-1132, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.36
25. Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, et al. 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* 31:2398-2406, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.253
26. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al.: Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: Tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 28:424-430, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.25.3724
27. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al.: Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 363:2511-2521, 2010. PMID:21175313
28. Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28:1429-1435, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.25.5075
29. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, et al. Combination of pegylated ifn-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood* 118:3228-3235, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-02-336685
30. Hjorth-Hansen H, Stentoft J, Richter J, et al. Safety and efficacy of the combination of pegylated interferon- $\alpha$ 2b and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia* 30:1853-1860, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.121
31. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 30:1648-1671, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.104
32. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al.: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre stop imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029-1035, 2010. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70233-3
33. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 31:1525-1531, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.63
34. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 128:17-23, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-01-694265
35. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S: Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49-61, 1988. PMID:3279515
36. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R et al. 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* 90:850-858, 1998. PMID:9625174

37. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. *Blood* 118:686-692, 2011. [DOI:10.1182/blood-2010-12-319038](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-319038)
38. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 30:48-56, 2016. [DOI:10.1038/leu.2015.261](https://doi.org/10.1038/leu.2015.261)
39. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A: Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 26:2172-2175, 2012. [DOI:10.1038/leu.2012](https://doi.org/10.1038/leu.2012)
40. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M et al. Velocity of early BCR-ABL1 transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 28:1988-1992, 2014. [DOI:10.1038/leu.2014.153](https://doi.org/10.1038/leu.2014.153)
41. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL1 kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Recommendations from an expert panel on behalf of european leukemianet. *Blood* 118:1208-1215, 2011. [DOI:10.1182/blood-2010-12-326405](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326405)
42. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 16:2190-2196, 2002. [DOI:10.1038/sj.leu.2402741](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402741)
43. Hochhaus A, La Rosee P: Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: Strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 18:1321-1331, 2004. [DOI:10.1038/sj.leu.2403426](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403426)
44. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: Long-term observation of 1151 patients from the randomized CML study IV. *Blood* 118:6760-6768, 2011. [DOI:10.1182/blood-2011-08-373902](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-373902)
45. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 111:1834-1839, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-04-083196](https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-083196)
46. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 26:1189-1194, 2012. [DOI:10.1038/leu.2011.323](https://doi.org/10.1038/leu.2011.323)
47. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhatta KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 117:1141-1145, 2011. [DOI:10.1182/blood-2010-03-277152](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-277152)
48. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al.: Nilotinib (formerly amn107), a highly selective BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 110:3540-3546, 2007. [DOI:10.1182/blood-2007-03-080689](https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-080689)
49. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al.: Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia* 26:959-962, 2012. [DOI:10.1038/leu.2011.355](https://doi.org/10.1038/leu.2011.355)
50. Cortes JE, De Souza CA, Ayala M et al.: Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. *Lancet Haematol* 3:e581-e591, 2016. [DOI:10.1016/S2352-3026\(16\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30167-3)

51. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 109:2303-2309, 2007. [DOI:10.1182/blood-2006-09-047266](https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-047266)
52. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al.: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 22:1200-1206, 2008. [DOI:10.1038/leu.2008.84](https://doi.org/10.1038/leu.2008.84)
53. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL1 with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 95:232-240, 2010. [DOI:10.3324/haematol.2009.011452](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.011452)
54. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al.: Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 26:3204-3212, 2008. [DOI:10.1200/JCO.2007.14.9260](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9260)
55. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al.: Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 109:3207-3213, 2007. [DOI:10.1182/blood-2006-09-046888](https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-046888)
56. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: The start a trial. *J Clin Oncol* 27:3472-3479, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2007.14.3339](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3339)
57. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al.: Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 95:224-231, 2010. [DOI:10.3324/haematol.2009.012781](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.012781)
58. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. 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* 115:1880-1885, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-08-237115](https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-237115)
59. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. 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* 352:1087-1092, 1998. [PMID:9798583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9798583/)
60. Hehlmann R: How I treat CML blast crisis. *Blood* 120:737-747, 2012. [DOI:10.1182/blood-2012-03-380147](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-380147)
61. Suttorp M: Chronische myeloische Leukämie. In: Niemeyer C, Eggert A: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer, Heidelberg 2018. 2. Auflage, S. 303 – 308, 2018.
62. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, et al.: Advanced phases at diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: the Experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped Study). *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): 316 (Abstract), 2017.
63. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 127:392-399, 2016. [DOI:10.1182/blood-2015-06-648667](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648667)
64. Gurrea Salas D, Glauche I, Tauer JT et al.: Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematol* 94:1363-1371, 2015. [DOI:10.1007/s00277-015-2367-2](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2367-2)
65. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in chil-

- dren and adolescents. *Haematologica* 102:1704-1708, 2017. DOI:10.3324/haematol.2017.170035
66. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Response to Front-Line Imatinib Treatment in Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia- Results from a Phase III trial. *Leukemia* 2018, in press
  67. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *Br J Haematol.* 170:398-407, 2015. DOI:10.1111/bjh.13453
  68. Moser O, Krumbholz M, Thiede C, et al. Sustained complete molecular remission after imatinib discontinuation in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 61:2080-2082, 2014. DOI:10.1002/psc.25090
  69. Millot F, Claviez A, Leverger G, et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer* 61:355-357, 2014. DOI:10.1002/psc.24521
  70. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, et al. Efficacy and Safety of Nilotinib in Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome-Positive (PH+) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from A PHASE 2 Trial. *Ped Blood Cancer* 2017;64 (Suppl 3): S22-23 (SIOP Abstract O-032), 2017.
  71. Gore LJ, Kearns PR, de Martino Lee ML, et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *Clin Oncol* 36:1330-1338, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.75.9597
  72. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 159:676-681, 2011. DOI:10.1016/j.jpeds.2011.03.046
  73. Bansal D, Shava U, Varma N et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 59:481-484, 2012. DOI:10.1002/psc.23389
  74. Millot F, Guilhot J, Baruchel A et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer* 50:3206-3211, 2014. DOI:10.1016/j.ejca.2014.10.007
  75. Samis J, Lee P, Arceci RJ, Suttorp M, Hijiya N: Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia. Review. *Pediatr Blood Cancer* 63:1332-1338, 2016. DOI:10.1002/psc.26028
  76. Tauer JT, Hofbauer LC, Jung R et al. Impact of long-term exposure to the tyrosine kinase inhibitor imatinib on the skeleton of growing rats. *PLoS One* 10:e0131192, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0131192
  77. O'Sullivan S, Naot D, Callon K et al. Imatinib promotes osteoblast differentiation by inhibiting PDGFR signaling and inhibits osteoclastogenesis by both direct and stromal cell-dependent mechanisms. *J Bone Miner Res* 22:1679-1689, 2007. DOI:10.1359/jbmr.070719
  78. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL et al. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood* 115:766-774, 2010. DOI:10.1182/blood-2009-08-237404
  79. Vandyke K, Dewar AL, Fitter S et al. Imatinib mesylate causes growth plate closure in vivo. *Leukemia*. 2009;23(11):2155-2159, 2009. DOI:10.1038/leu.2009.150
  80. Narayanan KR, Bansal D, Walia R et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis. *Pediatr Blood Cancer* 60:1148-1153, 2013. DOI:10.1002/psc.24397



81. Ulmer A, Tauer TJ, Glauche I, et al. TK inhibitor treatment disrupts growth hormone axis: clinical observations in children with CML and experimental data from a juvenile animal model. *Klin Padiatr.* 225:120-126, 2013. [DOI:10.1055/s-0033-1343483](https://doi.org/10.1055/s-0033-1343483)
82. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. German Chronic Myeloid Leukemia Study Group; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK). Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV. *Ann Hematol* 93:71-80, 2014. [DOI:10.1007/s00277-013-1937-4](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1937-4)
83. Toepfner N, Herold C, Otto O, et al. Detection of human disease conditions by single-cell morpho-rheological phenotyping of blood. *Elife.* 2018; 13;7.pii: e29213. [DOI:10.7554/eLife.29213](https://doi.org/10.7554/eLife.29213)
84. Kurosawa H, Tanizawa A, Tono C, et al. Leukostasis in Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Ped Blood Cancer* 2016; 63:406-441, 2016. [DOI:10.1002/psc.25803](https://doi.org/10.1002/psc.25803)
85. Resende LS, Coradazzia AL, Rocha-Junior C, et al. Sudden Bilateral Deafness from hyperleukocytosis in Chronic Myeloid Leukemia. *Acta Haematol* 104:46-49, 2000. [DOI:10.1159/000041070](https://doi.org/10.1159/000041070)
86. Anele A, Le BV, Resar LM, Burnett AL. How I treat priapism. *Blood* 125:3551-3558, 2015. [DOI:10.1182/blood-2014-09-551887](https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551887)
87. Geissler J, Sharf G, Cugurovic J, et al. Chronic myeloid leukemia patients call for quality and consistency when generics are introduced to treat their cancer. *Leukemia* 30:2396-2397, 2016. [DOI:10.1038/leu.2016.220](https://doi.org/10.1038/leu.2016.220)
88. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018 Mar 22. pii: blood-2016-09-739086. [DOI:10.1182/blood-2016-09-739086](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086)
89. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A et al.: Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:612-621, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(16\)00080-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00080-2)
90. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018 May 4. [DOI:10.1016/S1470-2045\(18\)30192-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30192-X)

## 10 Aktive Studien

siehe auch Kompetenznetzwerk Leukämie, [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)  
und Deutsche CML-Allianz, <http://www.cml-allianz.de>

### Erstlinie

DasaHIT (CML X) Phase III

NiloDeepR (Nilotinib) Phase IV

### Resistenz/Intoleranz

Bosutinib Dosis-Optimierung, BODO (CML VII), Phase II

Asciminib vs. Bosutinib in der Drittlinientherapie, Phase III

Ponatinib-Dosisoptimierung (OPTIC) Phase II

Ponatinib-Zweitlinie (PONS) Phase II

### Absetzen

NAUT, Zweiter Absetzversuch nach Nilotinib-Konsolidierung (CML VIII)

Endure, Ropog-Interferon-Erhaltungstherapie vs. sofortiges TKI-Absetzen nach guter molekularer Remission (CML IX) .

## 14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

### **Kompetenznetzwerk Leukaemie**

[www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

### **Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.**

[www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

### **Deutsche CML-Allianz**

<http://www.cml-allianz.de>

### **Deutsche CML-Studiengruppe**

[www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

### **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie**

[www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)

### **Patientenselbsthilfe**

[www.leukaemie-online.de](http://www.leukaemie-online.de)

[www.CML-bei-Kindern.com](http://www.CML-bei-Kindern.com)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus**

Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Innere Medizin II  
Abteilung Hämatologie & Onkologie  
Am Klinikum 1  
07740 Jena  
[andreas.hochhaus@med.uni-jena.de](mailto:andreas.hochhaus@med.uni-jena.de)

### **Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher**

Universität Bern  
Labor für Hämatopoiese und Molekulare Genetik  
Murtenstrasse 40  
CH-3008 Bern  
[gabriela.baerlocher@hematology.ch](mailto:gabriela.baerlocher@hematology.ch)

**Univ.-Prof. Dr. med. Tim Henrik Brümmendorf**

Universitätsklinikum RWTH Aachen  
Medizinische Klinik IV  
Klinik für Onkologie, Hämatologie,  
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
[tbruemmendorf@ukaachen.de](mailto:tbruemmendorf@ukaachen.de)

**Prof. Dr. med. Philipp le Coutre**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow Klinikum  
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
[philipp.lecoutre@charite.de](mailto:philipp.lecoutre@charite.de)

**Prof. Dr. med. Markus Metzler**

Universitätsklinikum Erlangen  
Kinder- und Jugendklinik  
Loschgestr. 15  
91054 Erlangen  
[markus.metzler@uk-erlangen.de](mailto:markus.metzler@uk-erlangen.de)

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer**

Ordensklinikum Linz Elisabethinen  
Interne 1 - Hämatologie mit Stammzelltransplantation,  
Hämostaseologie und medizinische Onkologie  
Fadingerstr. 1  
A-4020 Linz  
[andreas.petzer@ordensklinikum.at](mailto:andreas.petzer@ordensklinikum.at)

**Prof. Dr. med. Susanne Sauße**

Universitätsmedizin Mannheim  
III. Medizinische Klinik  
Hämatologie und Internistische Onkologie  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de](mailto:susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de)

**Prof. Dr. med. Meinolf Suttorp**

Medizinische Fakultät der TU Dresden  
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
[meinolf.suttorp@uniklinikum-dresden.de](mailto:meinolf.suttorp@uniklinikum-dresden.de)

**Prof. Dr. med. Dominik Wolf**

Medizinische Universität Innsbruck  
Universitätsklinik für Innere Medizin V  
Anichstr. 35  
A-6020 Innsbruck  
[dominik.wolf@i-med.ac.at](mailto:dominik.wolf@i-med.ac.at)

## **16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)