

# Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit CML

Patientenfreundliche Zusammenfassung der Empfehlungen des European LeukemiaNet (2020) für die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie

Veröffentlicht vom



## Inhaltsverzeichnis

---

Vorwort der Arbeitsgruppe .....	2
Einleitung .....	3
Diagnostische Verfahren.....	3
CML in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (Epidemiologie) .....	4
Prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung .....	4
Definition des Ansprechens .....	4
Kontrolluntersuchungen, Therapieansprechen und Meilensteine .....	5
Derzeit verfügbare CML-Therapien .....	6
Erstlinientherapie .....	7
Imatinib (Glivec® oder generisches Imatinib) .....	7
Dasatinib (Sprycel®) .....	7
Nilotinib (Tasigna®) .....	8
Bosutinib (Bosulif®) .....	8
Radotinib (Supect®).....	8
Interferon alpha (IFNα).....	8
Generika.....	8
TKI-Kosten und Wirtschaftlichkeit.....	9
Zweitlinientherapie .....	9
Behandlung jenseits der Zweitlinie .....	9
Ponatinib (Iclusig®).....	9
Toxizität, Nebenwirkungen und Komplikationen .....	10
Behandlungsmöglichkeiten für resistente <i>BCR-ABL1</i> -Mutationen .....	11
Behandlung von CML im fortgeschrittenen Stadium .....	12
Stammzelltransplantation.....	12
Lebensqualität.....	13
Therapiefreie Remission .....	13
Schwangerschaft und Elternschaft .....	14

## Vorwort der Arbeitsgruppe

---

Die **chronische myeloische Leukämie (CML)** ist eine seltene Krebserkrankung des Blutes und Knochenmarks, die in den Stammzellen des Knochenmarks entsteht. Normalerweise reifen Stammzellen zu einer der drei Hauptarten der Blutkörperchen heran: weißen Blutkörperchen (Leukozyten), roten Blutkörperchen (Erythrozyten) oder Blutplättchen (Thrombozyten). Wenn sich Stammzellen krankhaft verändern und zu viele weiße Blutkörperchen bilden, beginnt eine CML. Im Lauf der Zeit verdrängen die CML-Zellen die gesunden Zellen im Knochenmark. Die Bildung gesunder Blutkörperchen wird verhindert. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Zahl gesunder weißer Blutkörperchen immer weiter ab.

Bei der CML gibt es drei Stadien:

Die **chronische Phase (CP)** – Dies ist das Anfangsstadium, in dem der Körper zu viele weiße Blutkörperchen produziert. Diese Phase kann Monate bis Jahre andauern. Treten Symptome auf, so sind sie meist leicht ausgeprägt und werden gern übersehen.

Die **akzelerierte Phase (AP)** – Wird die CML nicht behandelt, könnten sich die CML-Zellen biologisch weiter verändern und die Erkrankung könnte in ein fortgeschritteneres Stadium voranschreiten.

Die **Blastenkrise (BP)** – In dieser Phase finden sich 20 % oder mehr unreife Leukämie-(Krebs-)zellen im Blut oder Knochenmark. Die Erkrankung verschlimmert sich und der Patient fühlt sich gewöhnlich krank.

Normalerweise enthält eine menschliche Zelle 22 Chromosomenpaare und zwei Geschlechtschromosomen (XX oder XY). Jedes dieser Chromosomen trägt tausende Gene in sich. Bei der CML wird ein Abschnitt von Chromosom 9 an einen Abschnitt von Chromosom 22 gefügt. Dadurch entsteht das sogenannte Philadelphia-(Ph-)Chromosom. Hier verbindet sich ein Teil eines Gens namens *ABL1*, das sich gewöhnlich auf Chromosom 9 befindet, mit einem Teil eines Gens namens *BCR*, das sich auf Chromosom 22 befindet. Die Folge ist ein fehlerhaftes Gen namens *BCR-ABL1* auf Chromosom 22. Dieses Gen steuert die Bildung eines Eiweißes, das die Funktion einer Tyrosinkinase hat. Tyrosinkinasen tragen eigentlich zur Teilung und Vermehrung von Zellen bei. Durch das krankhafte Gen kommt es jedoch zur Bildung einer Tyrosinkinase, die zu viele weiße Blutkörperchen produziert. Medikamente, die diese krankhafte Tyrosinkinase-Aktivität gezielt hemmen, haben die Behandlung der CML revolutioniert.

Das **European LeukemiaNet (ELN)**, ein mit öffentlichen Mitteln finanziertes Forschungsnetz, stellte erstmals 2006 **Empfehlungen für die Behandlung von CML** vor und aktualisierte diese 2009, 2013 und erneut 2020. Die aktuellen Empfehlungen für erwachsene CML-Patienten wurden von 34 CML-Experten aus Europa, Amerika und Asien-Pazifik gemeinsam erarbeitet. Sie stützen sich auf die besten wissenschaftlichen Daten, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vorlagen. Die Empfehlungen wurden vom ELN für Ärzte und Patienten erstellt, um das Verständnis der CML zu verbessern.

Die aktuellen ELN-Empfehlungen von 2020 spiegeln wider, dass es neue Behandlungsmöglichkeiten gibt. Insbesondere ist nun die erste generische Darreichungsform eines Tyrosinkinasehemmers (auch Tyrosinkinaseinhibitor oder kurz TKI genannt) für CML zugelassen. Zudem wurde eine neue Bewertung für das Langzeitüberleben (ELTS) eingeführt und neue Risikofaktoren wurden ermittelt. Diagnostische Untersuchungen sind jetzt genauer beschrieben. Es wird empfohlen, dass das Therapieansprechen möglichst mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) kontrolliert wird. Für geeignete Patienten, die Zugang zu häufigen molekularen Kontrolluntersuchungen (molekulares Monitoring) hoher Qualität haben, können das Absetzen der Behandlung und die therapiefreien Remission (TFR) als Ziel angestrebt werden. Neue Empfehlungen gibt es nun auch für die Familienplanung.

Wir haben die ELN-Empfehlungen für Sie zusammengefasst. Sie können diese verwenden, um Ihre Krankheit und Ihre Behandlungsmöglichkeiten mit Ihrem Arzt zu besprechen. Die Zusammenfassung wurde von einer aus folgenden Patientenvertretern bestehenden Arbeitsgruppe erstellt:

- **Denis Costello**, (Vorsitzender der Arbeitsgruppe), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Deutschland
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patients Organisation, Israel
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Tschechische Republik
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italien
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Deutschland
- **Rita Christensen**, LYLE – Patientenorganisation für Lymphom, Leukämie und MDS, Dänemark
- **Jelena Cugurovic**, CML Association of Serbia, Serbien
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukaemia Care, Vereinigtes Königreich

Diese Zusammenfassung wurde von folgenden Experten überprüft:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Deutschland
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Universität Bordeaux und Bergonié Institute, Frankreich
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Universität Turin, Italien
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

## Einleitung

---

Die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Aus einer einst lebensbedrohlichen Krebserkrankung ist eine beherrschbare Krankheit geworden. Die meisten Patienten können von einer hochwirksamen Klasse von Wirkstoffen profitieren: den Tyrosinkinasehemmern (TKI). Inzwischen stehen mehrere TKIs zur Verfügung. Die Behandlung ist jedoch teuer und kann zu Komplikationen führen. Deshalb sollte sie von Ärzten geleitet werden, die speziell dafür ausgebildet sind, um die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten zu behandeln.

Viele Patienten mit einer CML in der chronischen Phase sprechen gut auf eine Behandlung an und viele haben eine fast normale Lebenserwartung. Einige Patienten erreichen ein stabiles tiefes molekulares Ansprechen (DMR). Diese Patienten könnten auch für ein Absetzen der TKIs und ein Leben ohne Medikamente geeignet sein. Hierbei spricht man von einer therapiefreien Remission (TFR). Eine TFR kann vielleicht nur für wenige Patienten, die Zugang zu wirksamen Medikamenten und zu Kontrolluntersuchungen hoher Qualität haben, ein Behandlungsziel sein. Für die meisten Patienten ist die Behandlung hauptsächlich auf ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) und ein normales Überleben ausgerichtet.

## Diagnostische Verfahren

---

Mit verschiedenen Tests und Untersuchungen wird ermittelt, ob ein Patient tatsächlich eine CML hat:

- **Körperliche Untersuchung** – Ihr Arzt untersucht Sie, insbesondere in Hinblick auf die Größe der Milz und der Leber. Bei Patienten mit einer CML könnte die Milz vergrößert sein.
- **Großes Blutbild** – Ihnen wird Blut aus der Armvene entnommen, um es auf unterschiedliche Arten von Blutzellen und deren jeweilige Anzahl zu untersuchen.
- **Zytologische und zytogenetische Untersuchung** – Mithilfe einer Hohlnadel wird eine Knochenmarkprobe (**Knochenmarkspirat**) entnommen. Mit dieser Untersuchung kann der Arzt die Form und Funktion der Blutzellen in Ihrem Knochenmark und das Stadium Ihrer CML bestimmen. Dabei kann auch ein kleines Stückchen Knochen zur Untersuchung auf Blasten entnommen werden (**Knochenmarkbiopsie**). Sind diese in der Knochenprobe vorhanden, dann könnte der Patient ein höheres Risiko haben. Knochenmarkzellen werden mit zytogenetischen Tests untersucht. Eine **Chromosomenbandenanalyse (CBA)** wird empfohlen, um das Philadelphia-Chromosom und andere Chromosomenabweichungen nachzuweisen, die auf ein höheres Risiko hinweisen. Eine als **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)** bekannte Untersuchung sollte durchgeführt werden, wenn das *BCR-ABL1* (CML-Gen) identifiziert wurde, das Philadelphia-Chromosom aber nicht mit anderen zytogenetischen Untersuchungen nachgewiesen werden kann und eine qualitative PCR nicht zur Verfügung steht.
- **Qualitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR)** – Mit dieser hochempfindlichen Untersuchung kann *BCR-ABL1* in Ihrem Blut oder Knochenmark nachgewiesen werden. Diese Untersuchung muss zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchgeführt werden. Danach wird der quantitative PCR-Test verwendet. Die Ergebnisse des quantitativen Tests dienen als Vergleichswerte und werden verwendet, um Veränderungen der *BCR-ABL1*-Menge festzustellen. Damit soll sichergestellt werden, dass Ihre Therapie wirkt.
- **Elektrokardiogramm (EKG)** – Elektrische Signale des Herzens werden aufgezeichnet, um zu prüfen, ob Sie eine Herzerkrankung und Auffälligkeiten in der Signalüberleitung im Herzen haben.
- **Blutchemie** – Anhand einer Blutprobe aus einer Armvene werden Standarduntersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse werden dann mit Standardwerten verglichen, die einen gesunden Zustand darstellen.

Ihr Arzt könnte Sie auch bitten, weitere diagnostische Untersuchungen machen zu lassen. Dies richtet sich nach Ihren jeweiligen medizinischen Merkmalen, Ihrer Krankengeschichte und anderen Krankheiten, die Sie haben könnten.

## CML in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (Epidemiologie)

---

Eine CML könnte jeden in jeder Altersgruppe treffen. In westlichen Ländern sind Patienten im Durchschnitt älter (über 50 Jahre). In Afrika oder Asien dagegen tritt die CML häufiger in jüngeren Altersgruppen, auch bei Kindern und Jugendlichen, auf.

Das Alter spielt bei der Behandlung der CML eine wichtige Rolle und sollte bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden. Ältere Patienten werden eher auch wegen anderer Krankheiten behandelt. Bei jüngeren Patienten sind Familienplanung und Schwangerschaft wichtige Themen, die zu bedenken sind.

## Prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

---

Ihr Alter, die Größe Ihrer Milz und andere Messwerte bei der Diagnosestellung, wie Ihr Blutbild, können sich darauf auswirken, wie Sie auf die Behandlung mit einem TKI ansprechen. Diese prognostischen Faktoren sollten vor dem Beginn einer Arzneimitteltherapie untersucht werden. Diese Faktoren werden verwendet, um das relative Risiko eines Patienten zu berechnen. Ist Ihre Risikobewertung bekannt, hilft dies Ihnen und Ihrem Arzt bei der Wahl der besten Therapie.

Zur Berechnung des Risikos einer Krankheitsprogression und zur Beurteilung des Überlebens mit einer CML wurden bisher drei prognostische Systeme verwendet: Sokal, Euro und EUTOS. Ein viertes System, die spezifischere Bewertung des Langzeitüberlebens ELTS, wurde 2016 entwickelt. Die ELN-Experten empfehlen die Verwendung dieses neuen Bewertungssystems. Beim ELTS bleiben Todesfälle unberücksichtigt, die nicht mit CML in Verbindung stehen. Stattdessen steht das Risiko, infolge einer CML zu sterben, im Mittelpunkt. Der Grund hierfür ist, dass die meisten Patienten heutzutage eine fast normale Lebenserwartung haben und nicht an einer CML versterben.

Andere prognostische Faktoren, die bei der Diagnosestellung vorliegen, können Ihr Therapieergebnis ebenfalls beeinflussen und sollten sorgfältig kontrolliert werden. Hierzu zählen die Verfaserung in Ihrem Knochenmarkspirat sowie zusätzliche chromosomale Veränderungen (sogenannte zusätzliche chromosomale Aberrationen oder ACA) in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom.

## Definition des Ansprechens

---

Das Ziel einer TKI-Therapie ist die Krankheitsremission. Bei der CML wird das Therapieansprechen anhand der Mengen der vorhandenen *BCR-ABL1*-Kopien (auch Transkripte genannt) bewertet. Es gibt verschiedene Stufen des Ansprechens:

- **Komplette hämatologische Remission (CHR)** – Das Blutbild hat sich normalisiert. In den Blutuntersuchungen werden keine unreifen weißen Blutkörperchen gefunden. Falls die Milz anfangs vergrößert war, hat sie nun wieder eine normale Größe erreicht.
- **Komplette zytogenetische Remission (CCyR)** – Bei der zytogenetischen Untersuchung der Knochenmarkszellen finden sich in mindestens 20 Metaphasen (die Metaphase ist ein Stadium der Zellteilung) keine Zellen, die das Philadelphia-Chromosom tragen.
- **Gute molekulare Remission (MMR)** – Im quantitativen PCR-Test kann *BCR-ABL1* noch nachgewiesen werden, allerdings in einer geringeren Menge (unter 0,1 %). Dies gilt als hervorragendes Ansprechen.
- **Tiefere molekulare Remission (MR4 oder MR4,5)** – Im PCR-Test kann *BCR-ABL1* noch nachgewiesen werden, allerdings in einer sehr geringen Menge, die nah an der untersten technisch noch nachweisbaren Grenze liegt (*BCR-ABL1*-Menge unter 0,01 % bei MR4 und unter 0,0032 % bei MR4,5). Einige Labore, die *BCR-ABL1* in diesen geringen Mengen nicht nachweisen können, beschreiben die Erkrankung als molekular nicht nachweisbar. Untersuchende Labore sollten die Empfindlichkeit ihres PCR-Tests stets angeben. *BCR-ABL1* ist in einer Menge von  $\leq 0,001$  % nachweisbar (siehe Tabelle 1).

Das molekulare Ansprechen wird standardisiert anhand der Internationalen Skala (IS) gemessen. Dabei bestimmt das Untersuchungslabor die Anzahl der *BCR-ABL1*-Kopien im Verhältnis zur Anzahl der Kopien eines Vergleichsgens (*ABL1* als Kontrollgen oder anderer international anerkannter Vergleichsgene wie das Gen *GUSB*), wie in Tabelle 1 gezeigt.

**Tabelle 1.**

	MMR	MR <sup>4</sup>	MR <sup>4.5</sup>	MR <sup>5</sup>
Mindestanzahl der Kopien der Vergleichsgene in der Probe	10.000 <i>ABL1</i> oder 24.000 <i>GUSB</i>	10.000 <i>ABL1</i> oder 24.000 <i>GUSB</i>	32.000 <i>ABL1</i> oder 77.000 <i>GUSB</i>	100.000 <i>ABL1</i> oder 240.000 <i>GUSB</i>
Kopien des <i>BCR-ABL1</i> -Gens anhand der Internationalen Skala als Prozentsatz	≤ 0,1 %	≤ 0,01 %	≤ 0,0032 %	≤ 0,001 %

≤ bedeutet kleiner oder gleich

## Kontrolluntersuchungen, Therapieansprechen und Meilensteine

Wie Sie auf die TKI-Behandlung ansprechen, kontrolliert Ihr Arzt mithilfe von Untersuchungen kontrollieren (wie in Tabelle 2 dargestellt). Einige Patienten sprechen an und ihre Behandlung wird fortgesetzt. Andere Patienten sprechen nicht optimal an oder können resistent gegenüber dem TKI werden; hier kann eine Änderung der Behandlung notwendig sein. Dann wiederum gibt es Patienten, bei denen die Behandlung geändert werden muss, weil sie das Medikament nicht vertragen.

In vielen Ländern stehen molekulare Tests hoher Qualität zur Verfügung. Eine zytogenetische Untersuchung zur Kontrolle des Ansprechens ist nicht mehr notwendig, wenn eine komplette zytogenetische Remission erreicht wurde. Wann immer es möglich ist, sollte die quantitative PCR durchgeführt werden, um die Menge an *BCR-ABL1* im Blut zu bestimmen.

**Tabelle 2.**

<b>Blutuntersuchungen</b>	Alle 2 Wochen, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht wird. In bestimmten Fällen können häufigere Tests notwendig sein.
<b>Molekulare Untersuchung</b>	<b>Quantitative PCR:</b> Mindestens alle 3 Monate, auch noch nachdem eine MMR erreicht und bestätigt wurde. In bestimmten Fällen können häufigere Tests notwendig sein.
<b>Zytogenetische Untersuchung</b>	<b>Chromosomenbandenanalyse (CBA):</b> Nur bei Patienten mit einem ungewöhnlichen Austausch genetischen Materials zwischen Chromosomen (sogenannte atypische Translokationen), mit seltenen oder ungewöhnlichen <i>BCR-ABL1</i> -Kopien, die nicht mit quantitativer PCR bestimmt werden können, zum Ausschluss zusätzlicher chromosomaler Auffälligkeiten bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen oder resistent sind, oder bei Patienten, die in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise voranschreiten. <b>Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH):</b> Kann bei Patienten mit ungewöhnlichen <i>BCR-ABL1</i> -Fusionstranskripten notwendig sein.




Bei Patienten, die eine MMR erreicht haben, gilt das Ansprechen als hervorragend. Dennoch ist eine Remission nicht dasselbe wie eine Heilung. Selbst wenn bei Tests keinerlei CML-Spuren in Ihren Zellen gefunden werden können, kann die Erkrankung zurückkehren. Darum sind Kontrolluntersuchungen sehr wichtig. Ihre Behandlung muss vielleicht fortgesetzt oder sogar geändert werden.

Die Wirksamkeit Ihrer Behandlung wird anhand folgender Meilensteine der Verlaufskontrolle bestimmt:

- **Optimales Ansprechen** bedeutet, dass Ihre Behandlung die Menge an *BCR-ABL1* verringert, wie in Tabelle 3 dargestellt. Ihre jetzige Behandlung sollte fortgesetzt werden.
- **Warnzeichen** sind Signale dafür, dass Ihre Erkrankung nicht wie erwartet auf die Behandlung anspricht. Möglicherweise untersucht Ihr Arzt Sie häufiger, um zu entscheiden, ob Ihre Behandlung geändert werden muss.
- **Therapieversagen** bedeutet, dass Ihre Behandlung wahrscheinlich nicht wirkt. Sie und Ihr Arzt sollten die Möglichkeiten einer Behandlungsumstellung besprechen.

In Tabelle 3 sind Meilensteine der Verlaufskontrolle und Stufen des Ansprechens bei CML dargestellt.

**Tabelle 3.**

Zeitpunkt	 Optimales Ansprechen	 Warnzeichen	 Versagen
<b>Bei Diagnose</b>	Trifft hier nicht zu	Mit hohem Risiko verbundene zusätzliche chromosomale Aberrationen (ACA) in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom Hohes Risiko gemäß ELTS	Trifft hier nicht zu
<b>Nach 3 Monaten</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 10 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL1</i> > 10 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL1</i> > 10 % im PCR-Test, wenn innerhalb von 1–3 Monaten bestätigt
<b>Nach 6 Monaten</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 1 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL1</i> > 1–10 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL1</i> > 10 % im PCR-Test
<b>Nach 12 Monaten</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL1</i> > 0,1–1 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL1</i> > 1 % im PCR-Test
<b>Dann und jederzeit während der Behandlung</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1 % im PCR-Test*	<i>BCR-ABL1</i> > 0,1–1 % im PCR-Test Verlust von ≤ 0,1 % (MMR)*	<i>BCR-ABL1</i> > 1 % im PCR-Test Resistenzmutationen Mit hohem Risiko verbundene zusätzliche chromosomale Aberrationen (ACA) in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom

\* Verlust von MMR (*BCR-ABL1*-Menge > 0,1 %) weist auch auf ein Versagen nach einer TFR hin.

Bei Patienten, die eine TFR anstreben, entspricht das optimale Ansprechen (jederzeit) einer *BCR-ABL1*-Menge ≤ 0,01 % (MR<sup>4</sup>).

Eine Änderung der Behandlung kann erwogen werden, wenn Sie nach 36- bis 48-monatiger Behandlung noch keine MMR erreicht haben.

## Derzeit verfügbare CML-Therapien

Das ELN gibt konkrete Empfehlungen für die Behandlung einer CML. Die Wahl der Behandlung beruht auf Ihrem individuellen Krankheitszustand und richtet sich nach Ihrer CML bei der Diagnose. Dabei bewertet Ihr Arzt auch Ihr Risiko, Ihre Gesundheit insgesamt sowie etwaige andere Erkrankungen. Ihre Behandlungsziele werden bei der Ermittlung der besten Therapie für Sie berücksichtigt, doch kann es hier Abweichungen zu den ELN-Empfehlungen geben. Vielleicht muss Ihr Arzt bedenken, ob einige Medikamente verfügbar und bezahlbar sind.

Behandlungsziele können sich mit der Zeit ändern. Einige Patienten können ein normales Überleben oder eine gute Lebensqualität mit nur geringen oder leichten Nebenwirkungen anstreben. Für andere Patienten könnten ein stabiles tiefes molekulares Ansprechen und das Absetzen der Medikation als Ziele gesetzt werden.

CML-Therapien werden anhand der Reihenfolge definiert, in der sie gewöhnlich verschrieben werden: Erstlinie (die erste Behandlungslinie nach der Diagnose), Zweitlinie, Drittlinie, Viertlinie und Fünftlinie.

## Erstlinientherapie

---

Patienten mit Symptomen einer CML oder mit hoher Leukozytenzahl können kurzfristig bis die Diagnose CML durch einen Gentest bestätigt ist mit Hydroxyharnstoff (auch Hydroxyurea genannt) behandelt werden. Hierbei handelt es sich um eine Chemotherapie, die die Anzahl der weißen Blutkörperchen senkt. Hydroxyharnstoff kann eingenommen werden, bevor eine Erstlinientherapie der CML mit einem TKI begonnen wird.

TKIs wirken, indem sie die Aktivität von BCR-ABL1-Tyrosinkinase blockieren. *BCR-ABL1* ist das Gen, das die CML verursacht. TKIs können die Erkrankung auf ein Mindestmaß verringern sowie die Gesundheit und eine gute Lebensqualität wiederherstellen. Bei manchen Patienten können die *BCR-ABL1*-Mengen sogar auf nicht nachweisbare Werte sinken, die ein Absetzen der TKI-Therapie erlauben.

Für die Erstlinientherapie sind inzwischen mehrere TKIs zugelassen und in den meisten Ländern verfügbar. Die optimale Wahl eines TKI richtet sich nach der Gesundheit des Patienten und den Behandlungszielen und beruht auf einer gemeinsamen Entscheidung des Patienten und Arztes. Während einer Schwangerschaft darf keiner der TKIs angewendet werden (kontraindiziert).

### Imatinib (Glivec® oder generisches Imatinib)

Imatinib war der erste TKI, der für die Behandlung der CML angewendet wurde. Deshalb wird es als TKI der ersten Generation bezeichnet. Imatinib ist eine Erstlinientherapie für CML. Bei den meisten CML-Patienten führt die Behandlung mit Imatinib zu einem guten Ansprechen und einer normalen Lebenserwartung. Eine MMR erreichten nach einer 1-jährigen Behandlung etwa 20 % bis 60 % der Patienten und nach einer 5-jährigen Behandlung rund 60 % bis 80 % der Patienten. Nach 5 Jahren dürften etwa 35 % bis 70 % der Patienten eine DMR (MR<sup>4</sup> oder tiefer) erreichen. Insgesamt lebten nach 5 Jahren noch 90 % bis 95 % der Patienten und nach 10 Jahren noch bis zu 85 % der Patienten.

Die Standarddosis bei CML in der chronischen Phase beträgt 400 mg einmal täglich. Sie kann aber auf 300 mg verringert werden, wenn ein optimales Ansprechen erreicht und Imatinib nicht gut vertragen wird. Eine Dosis von 400 mg zweimal täglich kann bei Patienten erwogen werden, bei denen eine akzelerierte Phase diagnostiziert wird. Patienten, die während der Behandlung mit Imatinib in eine fortgeschrittenere Phase übergehen, sollten auf einen TKI der zweiten Generation umgestellt werden. Bei Patienten, die eine MMR erreichen, kann die Imatinib-Dosis gesenkt werden (siehe Tabelle 4).

Bisher wurden keine Nebenwirkungen gemeldet, die gegen die Anwendung von Imatinib sprechen. Lebensbedrohliche Komplikationen sind nicht bekannt. Jedoch sollten Patienten mit einer schlechten Herz- oder Nierenfunktion eng überwacht werden. Manche Patienten, die Imatinib anwenden, können von Muskelkrämpfen und Abgeschlagenheit (Fatigue) betroffen sein. Wasseransammlung im Körper, Symptome im Magen-Darm-Trakt, Gelenkschmerzen und Hautausschlag wurden ebenfalls berichtet. Diese Symptome können mit der Zeit oder nach einer vorübergehenden Unterbrechung der Einnahme von Imatinib abklingen.

### Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib wurde nach Imatinib entwickelt, hat ein anderes biochemisches Profil und wird deshalb als TKI der zweiten Generation bezeichnet. Dasatinib kann als Erstlinientherapie für CML angewendet werden. Es hat eine stärkere Wirkung als Imatinib und kann zu einem schnelleren und tieferen Ansprechen bei einem vergleichbaren Überleben führen. Dasatinib ist auch gegen bestimmte Mutationen wirksam, die gegenüber Imatinib resistent sind.

Die zugelassene Dosis beträgt 100 mg einmal täglich in der chronischen Phase und 70 mg zweimal täglich im fortgeschrittenen Stadium der CML. Manche Patienten erreichen mit lediglich 50 mg ein gutes Therapieansprechen bei gleichzeitig weniger Nebenwirkungen.

Dasatinib kann die Lunge und die Auskleidung der Lunge schädigen (pleuropulmonale Toxizität). Daher sollte es nicht als Erstlinientherapie bei Patienten angewendet werden, die Herz- oder Lungenerkrankungen haben. Diese Komplikationen können auch nach Dauertherapie mit Dasatinib auftreten. Die sonstigen Nebenwirkungen von Dasatinib sind im Allgemeinen mit Imatinib vergleichbar.

### Nilotinib (Tasigna®)

Ihr Arzt könnte auch Nilotinib verschreiben. Dies ist ein weiterer TKI der zweiten Generation, der als Erstlinientherapie angewendet wird. Ebenso wie Dasatinib führt Nilotinib zu einem schnelleren und tieferen Ansprechen als Imatinib, während das Überleben vergleichbar ist. Außerdem ist Nilotinib gegen einige Mutationen wirksam, die gegenüber Imatinib resistent sind.

Nilotinib ist in einer Dosis von 300 mg zweimal täglich zur Erstlinientherapie zugelassen. In der Zweitlinie und in weiter fortgeschrittenen Therapielinien nach einer Resistenz gegenüber der Erstlinie beträgt die Dosis 400 mg zweimal täglich. Diese höheren Dosen führten zu Nebenwirkungen im Herz-Kreislauf-System und sollten vorsichtig angewendet werden.

Sie sollten Nilotinib nicht als Erstlinientherapie anwenden, wenn Sie eine Herzerkrankung, Herz-Kreislauf-Probleme oder eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse haben. Patienten mit hohem Blutdruck, hohen Cholesterinwerten oder Diabetes mellitus sollten Nilotinib vorsichtig anwenden. Nebenwirkungen des Herz-Kreislauf-Systems treten unter Nilotinib öfter auf als unter Imatinib.

### Bosutinib (Bosulif®)

Eine weitere Option für die Erstlinientherapie der CML mit einem TKI der zweiten Generation ist Bosutinib. Wie Dasatinib und Nilotinib hat Bosutinib eine stärkere Wirkung und kann zu einem schnelleren und tieferen Ansprechen führen als Imatinib. Bosutinib kann auch Patienten verschrieben werden, die Imatinib-resistente Mutationen haben.

Bosutinib ist in einer Dosis von 400 mg einmal täglich als Erstlinientherapie und 500 mg einmal täglich bei Anwendung als Zweitlinientherapie zugelassen. Höhere Dosen werden nicht empfohlen. Niedrigere Dosen können angewendet werden, falls Nebenwirkungen auftreten und Patienten optimal auf die Behandlung ansprechen.

Durchfall tritt bei fast jedem dritten Patienten zu Beginn der Einnahme von Bosutinib auf, klingt aber meist mit der Zeit ab. Marker einer Leberentzündung können zu Beginn der Behandlung erhöht sein.

### Radotinib (Supect®)

Radotinib, ein TKI der zweiten Generation, ist nur in Südkorea als Erstlinientherapie verfügbar. Unter Radotinib in einer Dosis von 300 mg zweimal täglich wird ein wesentlich höheres molekulares Ansprechen erreicht als unter Imatinib. Die Ergebnisse von Leberfunktionstests sind unter Radotinib häufig erhöht.

### Interferon alpha (IFN $\alpha$ )

Vor der Einführung von Imatinib war Interferon alpha (IFN $\alpha$ ) die beste verfügbare Behandlung für CML. Interferon alpha aktiviert das Immunsystem gegen CML-Zellen. Heute sind verbesserte Formulierungen von Interferon alpha verfügbar, die als pegyliertes Interferon (PEG-IFN $\alpha$ ) bekannt sind. Derzeit werden mehrere Kombinationen von PEG-IFN $\alpha$  mit einem TKI untersucht. Damit soll ein schnelleres und tieferes molekulares Ansprechen erreicht und die Anzahl der Patienten, die für einen Therapiestopp geeignet sind, erhöht werden.

### Generika

Eine generische Form von Imatinib ist jetzt weltweit erhältlich und generisches Dasatinib dürfte bald verfügbar sein. Generische TKIs kosten weniger als die Original-TKI-Präparate und sind daher für Patienten erschwinglicher. Geringere Arzneimittelkosten können die Therapietreue verbessern (Compliance) verbessern, insbesondere bei Patienten, die ihre Medikation bezahlen müssen.

Generische TKIs sind eine akzeptable Alternative zum Original-TKI, solange sie nachweislich dieselbe Qualität haben. Die Dosierung des Generikums sollte sich nicht von der des Original-TKI unterscheiden. Wird ein Patient von einem Originalpräparat auf ein generisches Präparat umgestellt, sind bis zu 6 Monate lang häufigere molekulare Untersuchungen und Beurteilungen von Nebenwirkungen erforderlich. Damit soll sichergestellt werden, dass die Behandlung wirksam und sicher ist. Danach sollte das Ansprechen genauso kontrolliert werden wie beim Original-TKI. Im Idealfall sollten CML-Patienten nicht zwischen verschiedenen generischen Produkten mit demselben Wirkstoff wechseln.



## TKI-Kosten und Wirtschaftlichkeit

Die meisten CML-Patienten nehmen einen TKI lebenslang. Daher ist die Wirtschaftlichkeit der Behandlung ein wichtiger Punkt, der bei der Wahl des richtigen TKI zu bedenken ist. Studien haben gezeigt, dass generisches Imatinib eine kostengünstige Anfangsbehandlung für eine CML in der chronischen Phase ist.

## Zweitlinientherapie

---

Unter einer Zweitlinientherapie versteht man die Behandlung einer Erkrankung oder eines Leidens nach dem Einsatz der ersten Behandlung (Erstlinientherapie). Sie und Ihr Arzt können sich für eine Umstellung Ihres anfänglichen TKIs der Erstlinie auf einen anderen TKI in der Zweitlinie entscheiden. Das ist nicht ungewöhnlich. Eine solche Entscheidung könnte aus folgenden Gründen getroffen werden:

- Versagen oder Resistenz: Ihre jetzige Behandlung muss geändert und das Vorliegen von Mutationen geprüft werden.
- Unverträglichkeit und behandlungsbedingte Komplikationen: Aus diesen Gründen und in Hinblick auf das Therapieansprechen kann eine Änderung der Behandlung erwogen werden.
- Warnzeichen: Es sollte überlegt werden, ob Ihre jetzige Behandlung fortgesetzt oder geändert wird. Dies richtet sich nach unzureichendem Ansprechen, den jeweiligen Patientenmerkmalen und der Verträglichkeit.

Nach einer Unverträglichkeit können Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib in der jeweils oben beschriebenen Dosis in der Zweitlinie angewendet werden. Bei einer Resistenz könnte eine andere Dosis geeignet sein. Für das Therapieansprechen sollten dieselben Definitionen verwendet werden. Es gibt keine Studien, in denen die TKIs miteinander verglichen wurden und die Wahl des TKI ist auf den jeweiligen Patienten ausgerichtet. Daher spricht das ELN keine Empfehlung für einen bestimmten TKI der zweiten Generation aus, es sei denn, Patienten haben eine *BCR-ABL1*-Mutation. Die Behandlungsmöglichkeiten bei bestimmten Mutationen sind in Tabelle 5 dargestellt. Für die Zweitlinientherapie gilt, dass alle Patienten die TKI-Behandlung in der akuten und chronischen Phase sowie in der Blastenkrise fortsetzen sollten. Patienten in der chronischen Phase, die kein zytogenetisches Ansprechen erreichen, sollten ihren TKI weiter nehmen, wenn keine anderen Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Die fortdauernde Behandlung scheint das Überleben bei diesen Patienten zu verbessern.

## Behandlung jenseits der Zweitlinie

---

Auch für Patienten, die auf zwei oder mehr TKIs nicht ansprechen, kann es noch Behandlungsmöglichkeiten geben. Allerdings ist das Überleben bei Patienten mit einer *BCR-ABL1*-Menge  $> 1\%$  oder ohne komplettes zytogenetisches Ansprechen möglicherweise nicht optimal. Hier hängt die Wahl eines TKI von den *BCR-ABL1*-Mutationen des Patienten ab. Bei einer bestimmten Mutation – T315I – ist Ponatinib der einzige TKI, der wirksam ist. Für CML-Patienten, die nicht angemessen auf zwei oder mehr TKIs ansprechen, sollte eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

### Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib ist das Medikament mit der stärksten Wirkung unter allen zugelassenen *BCR-ABL1*-TKIs. Sie können Ponatinib, einen TKI der dritten Generation, als Drittlinientherapie erhalten, wenn Sie auf zwei andere TKIs nicht ansprechen. Sie können Ponatinib auch dann erhalten, wenn Sie die Genmutation T315I haben. Diese Mutation kann zu einer Resistenz gegenüber allen anderen Medikamenten außer Ponatinib führen. Allerdings könnte Ihr Arzt Ponatinib auch für nicht geeignet halten, falls Sie Herz-Kreislauf-Probleme haben.

Ponatinib ist in einer Anfangsdosis von 45 mg einmal täglich zugelassen. Unter Ponatinib wurden Nebenwirkungen im Herz-Kreislaufsystem beobachtet, deren Häufigkeit mit steigender Dosis zunimmt. Das ELN empfiehlt daher, die Behandlung bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Risiko mit einer niedrigeren Dosis von 30 mg oder 15 mg zu beginnen. Die Dosis wird nur erhöht, wenn dies dringend notwendig ist. Bei Patienten mit Therapieansprechen konnte die tägliche Dosis ebenfalls auf 15 mg gesenkt werden.

Eine kurze Zusammenfassung zur Wahl des TKI für eine CML in der chronischen Phase zeigt Tabelle 4.

**Tabelle 4.**

Behandlungslinie	Welche Patienten?	Welche Behandlung?
Erstlinie*	Alle Patienten	<b>Imatinib</b> 400 mg einmal täglich oder weniger, wenn eine MMR erreicht wurde 300 mg einmal täglich, wenn schlecht verträglich <b>Dasatinib</b> 100 mg einmal täglich oder gegebenenfalls eine Dosis von nur 50 mg einmal täglich <b>Nilotinib</b> 300 mg zweimal täglich <b>Bosutinib</b> 400 mg einmal täglich oder eine niedrigere Dosis, wenn schlechter verträglich <b>Radotinib</b> 300 mg zweimal täglich (nur in Südkorea)
Zweitlinie	Therapieversagen oder Resistenz	<b>Jeder TKI</b> , der nicht in der Erstlinie angewendet wurde. Die Wahl orientiert sich an der <i>BCR-ABL1</i> -Mutationsanalyse**: zum Beispiel F317L/V/I/C, T315A mit <b>Nilotinib</b> 400 mg zweimal täglich oder <b>Bosutinib</b> 500 mg einmal täglich
	Unverträglichkeit und Nebenwirkungen	<b>Jeder TKI</b> , der nicht in der Erstlinie angewendet wurde. Die Wahl hängt vom Patienten und Therapieansprechen ab. Unter Umständen muss die Dosis angepasst werden.
Drittlinie oder spätere Linien	Therapieversagen oder Resistenz	<b>Jeder TKI</b> , der nicht in der Erstlinie angewendet wurde. Die Wahl orientiert sich an der <i>BCR-ABL1</i> -Mutationsanalyse: zum Beispiel T315I mit <b>Ponatinib</b> 45 mg einmal täglich oder eine niedrigere Dosis, wenn schlecht verträglich; Dosis nach einem ersten Ansprechen senken; Ponatinib wird auch bei Versagen der Erst- oder Zweitlinie bevorzugt und wenn keine bestimmten Mutationen vorliegen.
	Schlechtes Ansprechen auf 2 oder mehr TKIs	Eine Stammzelltransplantation erwägen.

\*Hydroxyharnstoff wird symptomatischen Patienten gegeben, solange die Bestätigung der CML aussteht, die Kombination von IFN $\alpha$  mit TKIs stellt einen neueren Ansatz für die Erstlinientherapie der CML dar

\*\*Bestimmte Mutationen finden Sie in Tabelle 5

## Toxizität, Nebenwirkungen und Komplikationen

Wie alle Medikamente führen auch TKIs zu Nebenwirkungen und Komplikationen. Diese sind auch als unerwünschte Ereignisse bekannt. Bei der Wahl eines TKIs für Sie, wird Ihr Arzt diese unerwünschten Ereignisse, Ihren allgemeinen Gesundheitszustand und Ihren CML-Status berücksichtigen. Laut ELN sollten folgende Arten von unerwünschten Ereignissen berücksichtigt werden:

1. Hämatologische unerwünschte Ereignisse wie eine auffällige Verminderung der Zahl der Blutkörperchen (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie). Diese Veränderungen treten meist in der ersten Phase der Behandlung auf. Möglicherweise muss Ihre Dosis eine Zeit lang verringert werden, doch ein Wechsel Ihres TKIs ist meist nicht notwendig.
2. Nichthämatologische unerwünschte Ereignisse:
  - „Nebenwirkungen“, die die Verträglichkeit Ihrer Behandlung und Ihre Lebensqualität beeinträchtigen. Etwa 30 % der Patienten müssen ihre Behandlung wegen dieser Nebenwirkungen ändern.
  - Veränderungen, die Ihre Gesundheit und Lebensqualität beeinträchtigen oder sogar zum Tode führen, können „Komplikationen“ genannt werden. Bei bis zu 15 % der Patienten muss die Behandlung wegen dieser Komplikationen geändert werden.

Wie bei allen Medikamenten kann die Anwendung eines TKI Toxizitäten hervorrufen, die allerdings nicht mit denen einer Chemotherapie vergleichbar sind. Toxizitäten verursachen Komplikationen, die von Bedeutung sind, wenn der richtige TKI für einen Patienten gewählt wird. Wenn Sie eine bestimmte Erkrankung oder ein

bestimmtes Leiden haben oder hatten, kann dies ein Grund dafür sein, dass Sie einen bestimmten TKI nicht erhalten.

Bei einer Erkrankung der Arterien (Herz-Kreislauf-Erkrankung) sind Nilotinib in der Erstlinie und Ponatinib in der Zweit- oder Drittlinie streng kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine andere Behandlungsmöglichkeit. Eine schlechte Sauerstoffversorgung (Atemversagen oder respiratorische Insuffizienz) und Lungenerkrankung (pleuropulmonale Erkrankung) sind strenge Gegenanzeigen gegen Dasatinib in der Erstlinie. Imatinib sollte Patienten mit erheblichen Nierenproblemen (eingeschränkter Nierenfunktion) nicht gegeben werden. Andere strenge Gegenanzeigen gegen Imatinib oder Bosutinib sind derzeit nicht bekannt.

Das Risiko einer Arterienverstopfung (arterielle Verschlusskrankheit) ist bei Ponatinib am höchsten, gefolgt von Nilotinib. Bei anderen TKIs ist es viel geringer.

Zu einer Wasseransammlung im Bereich der Lunge (Pleuraerguss) kommt es hauptsächlich bei Dasatinib.

Durchfall oder Verstopfung können bei allen TKIs auftreten. Dabei kommt es insbesondere bei Bosutinib zu Durchfall, der aber meist abklingt. Unter einer Dosis von 400 mg Bosutinib einmal täglich könnten weniger Probleme auftreten und mit Loperamid könnten Symptome verhindert oder behandelt werden.

Der Blutzucker kann hauptsächlich bei Nilotinib erhöht sein (Hyperglykämie) und sollte eng überwacht werden. Hohe Cholesterinwerte im Blut können ebenfalls bei Nilotinib auftreten.

Eine Toxizität der Leber (Hepatotoxizität) kann von jedem TKI verursacht werden, tritt jedoch hauptsächlich bei Bosutinib und Nilotinib auf. Meist sind nur Entzündungsmarker erhöht, ohne dass ein schwerer Leberschaden vorliegt.

Eine Verminderung der Anzahl der Zellen im Blut (Zytopenie) tritt bei allen TKIs in den ersten Wochen der Behandlung auf. Diese Nebenwirkungen können meist mit unterstützenden Maßnahmen bewältigt werden.

Nilotinib und Bosutinib können zu einer Erhöhung eines Proteins führen, das Lipase genannt wird. Manchmal kann dies zu einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse führen. Dann wird ein anderer TKI bevorzugt.

## Behandlungsmöglichkeiten für resistente *BCR-ABL1*-Mutationen

Die Erfahrung mit der Erstlinientherapie bei Patienten mit einer CML zeigt, dass 10 % bis 15 % der Patienten resistent gegenüber Imatinib und weniger als 10 % der Patienten resistent gegenüber einem TKI der zweiten Generation sind. Resistenz bedeutet, dass kein zufriedenstellendes Therapieansprechen erreicht wird. Eine Resistenz kann entstehen, wenn Patienten ihr Medikament nicht wie verschrieben einnehmen oder sie eine bestimmte *BCR-ABL1*-Mutation haben, die nicht auf den TKI anspricht. Bei jedem dritten resistenten Patienten in der chronischen Phase und bei zwei von drei resistenten Patienten in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise sind Resistenzen durch Mutationen bedingt.

Tabelle 5 zeigt, welche TKIs bei Resistenzmutationen empfohlen werden. Dies gilt für jede Therapielinie.

**Tabelle 5.**

Welche Mutationen?	Welche Behandlung?
Patienten mit T315I-Mutation	Ponatinib
Patienten mit F317L/V/I/C-, T315A-Mutation	Nilotinib, Bosutinib* oder Ponatinib
Patienten mit V299L-Mutation	Nilotinib oder Ponatinib
Patienten mit Y253H-, E255V/K-, F359V/I/C-Mutation	Dasatinib, Bosutinib* oder Ponatinib

\* Die Bestätigung, ob Bosutinib Patienten mit Mutationen, einschließlich E255V- oder E255K-Mutation, wirksam behandeln kann, steht noch aus

## Behandlung von CML im fortgeschrittenen Stadium

Bei sehr wenigen Patienten entwickelt sich die CML ins fortgeschrittene Stadium weiter. Für die Behandlung einer CML im Endstadium empfehlen die ELN-Experten, dass Ärzte den in Tabelle 6 folgen.

**Tabelle 6.**

Empfohlene Strategie für die Behandlung von CML im fortgeschrittenen Stadium	
Krankheitsprogression durch Beseitigung von <i>BCR-ABL1</i> verhindern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherstellen, dass die TKI-Behandlung gut wirkt</li> </ul>
Auftreten von mit hohem Risiko verbundenen zusätzlichen chromosomalen Aberrationen (ACA) als Zeichen einer frühen Progression	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eng überwachen, Intensivierung der Behandlung mit Ponatinib oder Stammzelltransplantation erwägen</li> </ul>
Primäre Blastenkrise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Imatinib beginnen, bei Vorliegen bestimmter Mutationen zu einem TKI der zweiten Generation wechseln</li> </ul>
Resistenz gegenüber einem TKI der zweiten Generation in der Erst- oder Zweitlinie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponatinib anwenden, sofern keine Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorliegen, oder ein Arzneimittel anwenden, das in klinischen Studien getestet wird</li> <li>• Eine Stammzelltransplantation erwägen</li> </ul>
Versagen von Ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine frühzeitige Stammzelltransplantation wird empfohlen, da das Risiko einer Krankheitsprogression hoch ist</li> </ul>
Akzelerierte Phase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient als Hochrisikopatienten behandeln; Stammzelltransplantation, wenn Ansprechen nicht optimal ist</li> </ul>
Fortschreiten zur Blastenkrise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Versuchen, CML in zweite chronische Phase zurückzubringen</li> <li>• Ergebnisse mit verfügbaren TKI sind schlecht (&lt; 1 Jahr)</li> <li>• Hinzunahme einer Chemotherapie erwägen</li> <li>• Wahl des TKI sollte sich nach vorheriger Therapie und <i>BCR-ABL1</i>-Mutationsstatus richten</li> <li>• Nach Erreichen einer zweiten chronischen Phase unverzüglich zur Stammzelltransplantation übergehen</li> </ul>

## Stammzelltransplantation

Sollte keines dieser für CML empfohlenen Medikamente wirken oder verfügbar sein, kann Ihr Arzt Ihnen vorschlagen, dass Sie Stammzellen von einem gesunden Spender erhalten. Dieses Verfahren wird allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) genannt und kann eine Heilung ermöglichen.

Eine Stammzelltransplantation kann für CML-Patienten in der chronischen Phase infrage kommen, die auf zwei oder mehr TKIs nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. In Ländern, in denen eine lebenslange TKI-Behandlung zu teuer ist, kann die Stammzelltransplantation eine kostengünstigere Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit CML in der chronischen Phase sein. Auch für Patienten in der akzelerierten Phase, die kein optimales Ansprechen erreichen, und für Patienten in der Blastenkrise bleibt die Stammzelltransplantation eine Option. Bevor Patienten Stammzellen erhalten, werden sie mit einem TKI behandelt. In der nichtkontrollierten, resistenten Blastenkrise wird eine Stammzelltransplantation nicht empfohlen. Für diese Patienten könnten eine Chemotherapie und/oder eine Palliativversorgung besser geeignet sein.

## Lebensqualität

---

Dank dem Erfolg der TKI-Therapie leben viele Patienten mit CML jetzt fast so lange wie Menschen ohne CML. Dementsprechend gewinnt die Lebensqualität zunehmend an Bedeutung. Fragebögen zur Beurteilung der Therapie aus Patientensicht (sogenannte Patient Reported Outcomes) haben sich bewährt, um die langfristigen Herausforderungen, vor denen Patienten mit einer CML stehen, zu verstehen. Es muss weiter geforscht werden, damit die Lebensqualität aller CML-Patienten in Zukunft weiter verbessert werden kann.

## Therapiefreie Remission

---

Patienten, die gut auf die Behandlung mit TKIs ansprechen und sich lange Zeit in tiefer molekularer Remission befinden, benötigen möglicherweise keine TKI-Behandlung mehr. Einige dieser Patienten können für einen Absetzversuch unter ärztlicher Aufsicht geeignet sein. Ein derartiger Behandlungsstopp wird als therapiefreie Remission (TFR) bezeichnet. Wichtig ist, dass einige Patienten, die für eine TFR geeignet sind, die Behandlung lieber fortsetzen möchten.

Gemäß den ELN-Empfehlungen, **müssen** die folgenden Kriterien erfüllt sein, bevor die Behandlung gestoppt wird:

- Patient befindet sich in der ersten chronischen Phase einer CML.
- Patient ist motiviert, die Behandlung zu stoppen, und kann sich gut verständigen.
- Patient hat Zugang zu quantitativen PCR-Tests hoher Qualität, bei denen Ergebnisse rasch vorliegen.
- Patient willigt zu häufigeren Kontrolluntersuchungen nach dem Behandlungsstopp ein. Also monatliche Kontrollen in den ersten 6 Monaten, alle 2 Monate in Monat 6 – 12 und danach alle 3 Monate.

**Zusätzlich** müssen vor der Beendigung der Behandlung folgende **Mindestkriterien** erfüllt sein:

- Patient nimmt aktuellen TKI in der Erst- oder Zweitlinie, wenn eine Unverträglichkeit der einzige Grund für einen TKI-Wechsel war.
- Patient weist typische *BCR-ABL1*-Transkripte auf.
- Patient erhält TKI seit mehr als 5 Jahren (oder länger als 4 Jahre bei einem TKI der zweiten Generation).
- Patient befindet sich seit mehr als 2 Jahren in DMR (MR<sup>4</sup> oder besser).
- Patient hatte bisher kein Therapieversagen.

**Die zusätzlichen Kriterien** für ein Absetzen der Behandlung gelten als **optimal**:

- Patient wird seit mehr als 5 Jahren mit einem TKI behandelt.
- Patient befindet sich seit mehr als 3 Jahren in DMR, falls in MR<sup>4</sup>
- Patient befindet sich seit mehr als 2 Jahren in DMR falls in MR<sup>4,5</sup>

Nicht allen Patienten gelingt es, nach dem Absetzen in der TFR zu bleiben, selbst wenn alle der oben genannten Kriterien erfüllt waren. In klinischen Studien trat die Krankheit bei etwa 50 % der Patienten nach dem TKI-Stopp erneut auf. Dies war meist in den ersten 6 – 8 Monaten der Fall. Deshalb sind häufige molekulare Untersuchungen im ersten Jahr nach dem Behandlungsstopp sehr wichtig. Bei Patienten, die sich länger als ein Jahr in einer TFR befinden, kommt die Krankheit selten zurück. Sie kann aber auch noch viel später wiederkehren. Daher sollten Kontrolluntersuchungen ein Leben lang alle 3 Monate durchgeführt werden, um ein unerkanntes Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Patienten, bei denen die Krankheit auf molekularer Ebene wiederkehrt, können die TKI-Behandlung gewöhnlich wiederbeginnen. Die meisten dieser Patienten (90 % – 95 %) erreichen dann wieder nicht nachweisbare *BCR-ABL1*-Mengen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie über einen TFR-Versuch nachdenken. Ihr Arzt sollte mögliche Nutzen und Risiken mit Ihnen besprechen. Die letztendliche Entscheidung über das Absetzen der TKI-Behandlung sollte gemeinsam von Ihnen und Ihrem Arzt getroffen werden.

## Schwangerschaft und Elternschaft

---

Vielleicht denken Sie in Ihrer jetzigen Lebensphase darüber nach, ein Kind zu bekommen. Und Sie möchten wissen, wie sich Ihre Krankheit und deren Behandlung auf die Familienplanung auswirken.

Es hat sich gezeigt, dass für die Kinder von Männern, die einen TKI der ersten oder zweiten Generation einnehmen, kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen besteht. Daher ist es nicht notwendig, dass Männer, die ein Kind zeugen wollen, die Einnahme von Imatinib, Bosutinib, Dasatinib oder Nilotinib beenden. Zu den Auswirkungen anderer TKIs auf Spermien oder die Nachkommen gibt es derzeit nur wenige oder keine Daten.

Bei Frauen dagegen ist die Anwendung aller TKIs während der Schwangerschaft nicht erlaubt und muss beendet werden, weil das ungeborene Kind geschädigt werden könnte. Frauen wird empfohlen, die Möglichkeit eines Fortsetzens oder einer Beendigung der Behandlung und eines Fortsetzens oder Abbruchs der Schwangerschaft mit ihrem Arzt zu besprechen. Dies gilt insbesondere für Frauen, bei denen die Erkrankung weiter fortgeschritten ist. Bei Bedarf kann IFN $\alpha$  zur Behandlung der CML während der Schwangerschaft angewendet werden. In der Stillzeit sollten Frauen keinen TKI einnehmen, da geringe Mengen in die Muttermilch übergehen können.

Frauen, die schwanger werden möchten und bei denen eine TFR infrage kommt, können die TKI-Behandlung stoppen. Frauen, die die MMR in der Schwangerschaft verlieren, können meist bis nach der Geburt warten, bis sie die Behandlung wieder aufnehmen. Frauen, die die MMR verlieren, bevor sie schwanger werden, sollten die Behandlung wieder aufnehmen. Sobald sie dann eine dauerhafte DMR erreicht haben, können sie die Behandlung ein zweites Mal absetzen und erneut versuchen, schwanger zu werden.

---

## Danksagung

Diese Zusammenfassung beruht auf dem Artikel *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia* (Empfehlungen des European LeukemiaNet 2020 für die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie), der 2020 in der medizinischen Fachzeitschrift *Leukemia* veröffentlicht wurde (Quelle: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Sie können den Originalartikel aufrufen und herunterladen unter: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Die Arbeitsgruppe dankt Lidija Pecova für das Projektmanagement und Marion Alzer für die Erstellung und redaktionelle Bearbeitung dieser Zusammenfassung.

Dieses Dokument ist das Ergebnis eines ausschließlich von Patienten geleiteten Projekts. Die uneingeschränkte Verantwortung für den gesamten und endgültigen redaktionellen Inhalt trägt das CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), das von der Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Schweiz, betrieben wird.

Das Projekt einschließlich Übersetzungen wurde über die Vergabe nicht zweckgebundener Fördermittel von Pfizer an das CML Advocates Network finanziert.

Die Urheber- und Eigentumsrechte an diesem Dokument liegen einzig und allein beim CML Advocates Network. Der Text ist in mehreren Sprachen verfügbar unter <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.