



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.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1	Definition und Basisinformationen	2
1.1	Einleitung	2
1.2	Häufigkeit	2
2	Klinisches Bild	2
3	Diagnose	3
3.1	Diagnostik	3
3.2	Differenzialdiagnose	4
4	Therapie	4
4.1	Chronische Phase	5
4.1.1	Imatinib	5
4.1.2	Zweitgenerationsinhibitoren	6
4.1.3	Optimierung der Imatinib-Dosierung	7
4.1.4	Kombination mit Interferon alpha	8
4.1.5	Absetzen des TKI bei anhaltender molekularer Remission?	8
4.1.6	Schwangerschaft	9
4.2	Klinische Prognose-Scores	9
4.3	Verlaufskontrolle	9
4.3.1	Meilensteine des Ansprechens und der Resistenzentwicklung	10
4.3.2	BCR-ABL-Mutationsanalyse	12
4.4	Zweitlinientherapie	12
4.4.1	TKI nach klinischen Kriterien und Mutationsstatus	12
4.4.2	Allogene Stammzelltransplantation	13
4.5	Fortgeschrittene Phasen der CML	14
5	Die Zukunft der CML-Therapie	16
6	Algorithmus zum praktischen Vorgehen	17
9	Literatur	18
10	Aktive Studien	25
11	Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle	25
12	Studienergebnisse	25
13	Zulassungsstatus	25
14	Links	25
15	Anschriften der Verfasser	26
16	Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	27

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Stand: Januar 2013

Autoren: Andreas Hochhaus, Gabriela M. Baerlocher, Tim Henrik Brümmendorf, Yves Chalandon, Gottfried Dölken, Christian Thiede, Dominik Wolf, Philipp le Coutre

1 Definition und Basisinformationen

1.1 Einleitung

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 der 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 erheblich verbessert [1].

1.2 Häufigkeit

Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.200, in der Schweiz etwa 120 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,5%. Somit steigt die Prävalenz der CML-Patienten bei konstanter Inzidenz vor allem infolge der verbesserten Prognose an [1, 2].

2 Klinisches Bild

Die CML ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Vor Einsatz der Tyrosinkinase-Inhibitoren war bei den meisten Patienten ein Krankheitsverlauf in drei Stufen zu beobachten. Die Erkrankung wird für gewöhnlich in der chronischen Phase diagnostiziert, geht dann über in die mehrmonatige akzelerierte Phase, und endet schließlich in der Blastenkrise, einer unbehandelt in wenigen Wochen tödlich verlaufenden akuten Leukämie [3].

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

3 Diagnose

3.1 Diagnostik

Bei über 90% 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 mit der Breakpoint Cluster Region (BCR)-Gens verbunden. Es entsteht ein Fusionsprotein, BCR-ABL, mit konstitutiver Tyrosinkinase-Aktivität. Das BCR-ABL-Protein ist für die onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich.

In den meisten Fällen liegt bei Diagnosestellung eine CML in der chronischen Phase vor. Nicht selten wird die Erkrankung als Zufallsbefund bei einer Blutbildbestimmung diagnostiziert. Bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung werden Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden infolge der Milzvergrößerung beobachtet. 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	Milzgröße
Blutbild	Leukozyten mit mikroskopischem Differenzialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin
peripheres Blut	Multiplex-PCR auf BCR-ABL-Transkripte als Ausgangspunkt der Therapieverlaufskontrollen
Knochenmarkaspirat	<ul style="list-style-type: none">• Zytologie (Anteil von Blasten und Promyelozyten sowie Verteilung, Eosinophile, Basophile)• Zytogenetik: Metaphasen-Analyse
Knochenmarkbiopsie	Fibrose? Blastenzahl und -verteilung

Charakteristische Befunde der Mikroskopie, der Genetik und der Differenzialdiagnose sind in der Wissensdatenbank Chronische Myeloische Leukämie zusammengestellt, www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/chronische-myeloische-leukemie-cml.

Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise sind in den [Tabellen 2](#) und [3](#) aufgelistet [4].

Tabelle 2: Kriterien der akzelerierten Phase* [4]

<ol style="list-style-type: none">1. 15-29% Blasten in Blut oder Knochenmark <u>oder</u>2. Blasten plus Promyelozyten im Blut oder Knochenmark >30% (mit <30% Blasten) <u>oder</u>3. ≥ 20% Basophile in Blut oder Knochenmark <u>oder</u>4. Therapie-unabhängige Thrombozytopenie <100.000/µl <u>oder</u>5. neue entstandene klonale Evolution <u>oder</u>6. progrediente Fibrose des Knochenmarks <u>oder</u>7. progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf Therapie nicht ansprechen
--

Legende:

**die ersten 3 Kriterien können bei Erstdiagnose, die Kriterien 4-7 im weiteren Krankheitsverlauf auftreten*

Tabelle 3: Kriterien der Blastenkrise* [4, 51]

- $\geq 30\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark oder
- Nachweis extramedullärer Blasten

Legende:

**die Definition der Blastenkrise wird seit Jahrzehnten diskutiert. In fast allen CML Studien und in den Empfehlungen des European LeukemiaNet werden $\geq 30\%$ Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark, oder der Nachweis extramedullärer Infiltrate als Grenzwert benutzt. Die aktuelle WHO Klassifikation hat jetzt einen Grenzwert von 20% Blasten festgelegt in Analogie zur Definition der AML. Für beide Grenzwerte gibt es keine biologische Grundlage. Patienten mit 20-29% Blasten haben eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit $\geq 30\%$ Blasten. Für diese Leitlinien benutzen wir den bisher, auch in den Standard-setzenden Studien verwendeten Grenzwert.*

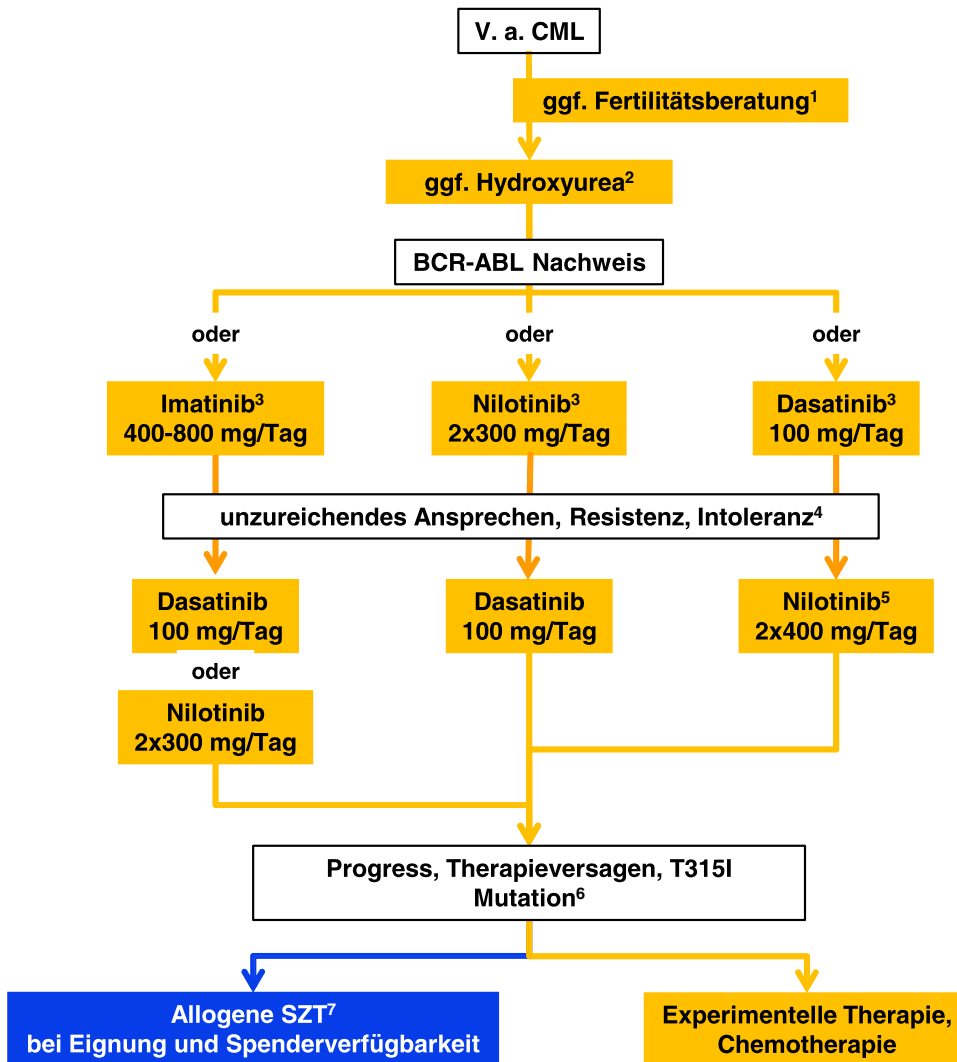
3.2 Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnosen sind eine reaktive Leukozytose bei Infekten, rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen, bei Medikamenten (Kortikosteroide, G-CSF, Thrombopoese-stimulierende Substanzen), oder eine andere chronische myeloproliferative Neoplasie bzw. auch eine atypische BCR-ABL-negative CML.

4 Therapie

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 eingeschlossen werden.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CML - Chronische Phase



Legende:

¹Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermienkryokonservierung, siehe auch [Onkopedia Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs](#);

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

³ initial mit Bewässerung und Harn-Alkalisierung (Urin-pH 6,4-6,8); bei geplanter Dosissteigerung auf 600-800 mg: 6-wöchige Initialtherapie mit 400 mg Imatinib empfohlen;

⁴ unzureichendes Ansprechen - Definition siehe Kapitel Kapitel 4.3.1 und Tabelle 8;

⁵ Die zugelassene Zweitliniendosis von Nilotinib beträgt 2x400 mg/Tag. Nach Imatinib-Intoleranz kann aus klinischer Sicht jedoch mit 2x300 mg dosiert werden;

⁶ T315I-Mutation im BCR-ABL-Fusionsgen;

⁷ allogene Stammzelltransplantation

4.1 Chronische Phase

4.1.1 Imatinib

Bis zur Publikation der Daten zur Therapieoptimierung war Imatinib 400 mg/Tag der Standard für die Erstlinientherapie aller CML-Patienten in chronischer Phase nach Sicherung der BCR-ABL-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 nicht-hämatologische Nebenwirkungen wurden bei <5% der Patienten beobachtet [5].

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-ABL Transkripte \leq 0,1%, MMR, 39%) waren unter Imatinib ebenfalls häufiger und blieben über 6 Jahre überwiegend 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 6- bzw. 7-Jahresüberleben unter Imatinib-Therapie betrug 88 bzw. 86%. Es ist davon auszugehen, dass die jährliche CML-bedingte Mortalität ca. 0,5-1% und die Sterberate infolge CML-unabhängiger Ursachen ebenfalls 1% beträgt [6- 8].

Das Erreichen eines 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 [4, 9]. Die häufigsten Grad 3/4-Nebenwirkungen unter Imatinib-Therapie waren Neutropenie (14%), Thrombozytopenie (8%), Anämie (3%) sowie eine erhöhte Aktivität der Transaminasen (5%) und traten am häufigsten in den ersten beiden Jahren unter der Imatinib-Therapie auf. Leichte Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe oder Flüssigkeitsretention mit periorbitalen Ödemen sollten konsequent symptomatisch behandelt werden, um die Langzeitcompliance zu erhalten.

4.1.2 Zweitgenerationsinhibitoren

Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Nilotinib wirkt BCR-ABL-spezifischer, inhibiert wie Imatinib auch die Tyrosinkinasen PDGFR und KIT und zeigt eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit. Dasatinib ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung auf ABL, SRC, PDGFR und KIT [10].

In der Erstlinientherapie zeigten sowohl Nilotinib als auch Dasatinib gegenüber Imatinib 400 mg/Tag eine deutlich verbesserte Effektivität mit höheren Raten zytogenetischer und molekularer Remissionen und eine Reduktion früher Akzelerationsphasen oder Blastenkrisen. Bosutinib ist ebenfalls ein dualer SRC/ABL-Inhibitor, weist aber keine signifikante Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren und KIT auf. Nach Publikation der 12-Monats-Daten im Sommer 2010 liegen jetzt die 3-Jahres-Ergebnisse der randomisierten Studien zwischen Nilotinib (ENESTnd) [11, 12, 13] sowie Dasatinib (DASISION) im Vergleich zu Imatinib vor [14, 15].

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 auftretender BCR-ABL-Mutationen. Tiefe molekulare Remissionen (MR4BCR-ABL <0,01% und MR4,5BCR-ABL <0,0032%)

wurden unter Nilotinib signifikant häufiger beobachtet als unter Imatinib. Die Imatinib-typischen Nebenwirkungen Flüssigkeitsretention und Muskelkrämpfe wurden unter Nilotinib deutlich seltener beobachtet. Eine hyperglykämische Stoffwechsellage kann durch Nilotinib

verschlechtert werden [11, 12, 13]. Die pathophysiologischen Ursachen für das Auftreten einer arteriellen Verschlusskrankheit bei einigen Patienten sind noch nicht bekannt.

Dasatinib 100 mg/Tag wurden in der DASISION-Studie mit Imatinib 400 mg/Tag verglichen. Auch in dieser Studie konnte eine deutliche Reduktion Imatinibtypischer Nebenwirkungen unter Dasatinib beobachtet werden. Häufiger traten unter Dasatinib-Therapie Pleuraergüsse und Thrombozytopenien auf. 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 sowie das Spektrum neu auftretender BCR-ABL-Mutationen war unter Dasatinib geringer als unter Imatinib [14, 15].

Bosutinib ist in Europa nicht für die Behandlung bei CML zugelassen, siehe [Chronische Myeloische Leukämie-Zulassungsstatus](#). In der BELA-Studie wurde Bosutinib 500mg/Tag mit Imatinib 400mg/Tag im Einsatz bei neu diagnostizierten CML-Patienten verglichen, siehe [Chronische Myeloische Leukämie-Studienergebnisse](#). Bezüglich des Hauptziels der Studie, dem Erreichen einer CCyR nach 12 Monaten, wurde kein signifikanter Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib beobachtet. Die häufigsten Bosutinib-Nebenwirkungen waren vorübergehender Durchfall und Lebertoxizität. Die Lebertoxizität führte häufig zu Therapieunterbrechungen und zum frühen Absetzen der Therapie. Auch mit Bosutinib werden das molekulare Ansprechen schneller als mit Imatinib erzielt und die Rate der Krankheitsprogression reduziert [68].

Die höhere Rate zytogenetischer und molekularer Remissionen im Vergleich zu Imatinib führte für Nilotinib und Dasatinib zur ErstliniENZulassung für die Therapie der CML. Längere Beobachtungszeiten haben die Überlegenheit von Nilotinib und Dasatinib gegenüber Imatinib für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase bestätigt. Häufige Imatinib-abhängige Nebenwirkungen wurden bei Zweitgenerationsinhibitoren seltener beobachtet. Für Bosutinib steht die Zulassung in Europa aus. Die Daten dieser drei Studien können nicht direkt miteinander verglichen werden, da die Studien verschiedene Prüfstrukturen, Hauptziele, Definitionen von Ansprechkriterien und Endpunkten hatten. Wichtigste Ergebnisse der Studien sind der Schutz vor Progression in akzelerierte Phase und Blastenkrise, raschere und tiefere molekulare Remissionen über alle Risikostrata und bessere Verträglichkeit von Nilotinib und Dasatinib im Vergleich zu Imatinib. Tiefere molekulare Remissionen bieten außerdem die Aussicht, den Anteil der Patienten zu erhöhen, die ihre Therapie in der Zukunft erfolgreich und sicher abbrechen können.

4.1.3 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 4-armigen randomisierten Vergleich mit 1014 Patienten die Effektivität von Imatinib in der Standarddosis von 400 mg/Tag gegen Hochdosis-Imatinib in einer Dosierung von 800 mg/Tag, welches nach Verträglichkeit adaptiert angepasst wurde, sowie Imatinib+IFN und Imatinib+Ara-C [3]. Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer guten molekularen Remission 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-ABL-Werten > 1%, nicht aber im Vergleich zu Patienten mit BCR-ABL-Werten zwischen 0,1 und 1%. Die Ergebnisse unterscheiden sich von der TOPS-Studie, die 400 und 800 mg Imatinib verglich [17]. 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. Die Therapie der CML in chronischer Phase kann durch eine primär eingesetzte höhere, individuell eingestellte Imatinib-Dosis optimiert werden. CCyR und MMR nach 12 Monaten sind mit einem Überlebensvorteil assoziiert.

4.1.4 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 [18]. Endpunkte der Studie waren das molekulare und zytogenetische Ansprechen, die Zeit 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-ABL-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 Imatinib erscheint nach vorläufigen Daten sinnvoll [19].

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%) [20].

Die Kombination aus Imatinib und pegyliertem IFN bietet höhere Remissionsraten bei guter Verträglichkeit und Induktion eines langfristig wirksamen T-Zell-aktivierenden Effektes des IFN [19]. Die Kombination wird in Zukunft auch mit Zweitgenerationsinhibitoren untersucht.

4.1.5 Absetzen des TKI bei anhaltender molekularer Remission?

Diese Frage wurde in der STop-Imatinib (STIM)-Studie in 19 französischen Zentren untersucht [21]. Imatinib wurde nach mehr als 2-jähriger Negativität in der Real-Time-PCR abgesetzt. Von 69 Patienten wiesen nach einer mindestens 12-monatigen Nachbeobachtungszeit 42 (61%) molekulare Rezidive auf. Alle Patienten reagierten auf die wiederholte Gabe von Imatinib; 26 erreichten erneut eine molekulare Remission. Das rezidivfreie Überleben war assoziiert mit einer Niedrigrisiko-Situation nach Sokal und einer langen TKI-Vorthherapie (> 5 Jahre) [21].

Eine weitere Möglichkeit ist die Erhaltungstherapie mit IFN nach Absetzen des Tyrosinkinase-Inhibitors. In einer Pilotstudie wurde die Imatinib-Therapie bei 20 Patienten, die gleichzeitig mit Imatinib und IFN über einen medianen Zeitraum von 2,5 Jahren behandelt wurden, gestoppt und der Remissionsstatus durch quantitative PCR überwacht [6]. 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 eine erneute Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren erfolgreich behandelt werden. Die IFN-Monotherapie war mit einem Anstieg der Expression der Proteinase-3-mRNA und der Induktion von zytotoxischen T-Lymphozyten assoziiert [19].

Eine anhaltende molekulare Remission mit nachgewiesener Sensitivität von 4-Log-Stufen nach Absetzen von Imatinib ist vielversprechend auf dem Weg der Heilung der CML [22]. Die notwen-

dige Therapiedauer mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, die Dauer und Tiefe der molekularen Remission müssen in zukünftigen Studien multivariat untersucht werden. Die STIM-Studie ist Grundlage für weitere Untersuchungen, welche die Stabilität der molekularen Remission nach rascherem und tieferem Ansprechen mit Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren untersuchen werden. Die Rezidive belegen das Vorhandensein von residuellen leukämischen Stammzellen mit der Fähigkeit der Repopulation des Knochenmarks. Eine Erhaltungstherapie mit (pegyliertem) IFN ist in der Lage, molekulare Remissionen zu erhalten bzw. zu verbessern.

gen Studien multivariat untersucht werden. Die STIM-Studie ist Grundlage für weitere Untersuchungen, welche die Stabilität der molekularen Remission nach rascherem und tieferem Ansprechen mit Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren untersuchen werden. Die Rezidive belegen das Vorhandensein von residuellen leukämischen Stammzellen mit der Fähigkeit der Repopulation des Knochenmarks. Eine Erhaltungstherapie mit (pegyliertem) IFN ist in der Lage, molekulare Remissionen zu erhalten bzw. zu verbessern.

4.1.6 Schwangerschaft

Von einer Schwangerschaft ist unter der TKI-Therapie wegen des teratogenen Risikos abzuraten. Deshalb sind für Patientinnen mit Kinderwunsch individuelle Maßnahmen erforderlich, um die erreichte Remission während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI zu erhalten, siehe auch Onkopedia Leitlinie [Heranwachsende und Junge Erwachsene](#). Eine Therapieunterbrechung ist nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem BCR-ABL-Spiegel <0,01% zu empfehlen. In Fällen mit einem BCR-ABL 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. Bei einer stabilen Situation über 3-6 Monate ist die Remissionserhaltung über eine 9-monatige Schwangerschaft wahrscheinlich. PEG-IFN darf wegen der Akkumulation von Polyethylenglykol in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

4.2 Klinische Prognose-Scores

Die bisher gebräuchlichen Prognoseparameter Sokal- und Hasford-(EURO) Scores [44, 45]; [http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html] wurden vor der Tyrosinkinase-Inhibitor-Ära entwickelt. 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 [10]. 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, siehe [Tabelle 4](#). Die 5-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten ebenfalls deutlich (90 % vs. 82 %).

Tabelle 4: EUTOS-Score [46]

% Basophile im peripheren Blut x 7 plus Milzgröße (unter dem Rippenbogen) in cm x 4	
Wahrscheinlichkeit, keine zytogenetische komplette Remission (CCyR) zu erreichen	Punkte
Hochrisiko	> 87
Niedrigrisiko	≤ 87

4.3 Verlaufskontrolle

Eine Auflistung der empfohlenen Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte findet sich in [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: Monitoring des Ansprechens auf TKI [9]

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

4.3.1 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. Allerdings sollte eine dreimonatliche quantitative PCR-Untersuchung unter Angabe der BCR-ABL-Last nach dem Internationalen Standard (IS) erfolgen. Bei allen Patienten mit steigenden Transkript-Zahlen sollte die Compliance überprüft bzw. die Neueinnahme von Medikamenten erfragt werden, die den Imatinib-Abbau induzieren können [9].

In der IRIS-Studie waren die Imatinib-Plasmaspiegel nach 4 Wochen mit der Rate zytogenetischer Remissionen assoziiert. Dennoch ist die individuelle Dosierung nach Plasma-Spiegel 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 [Tabelle 6](#) und [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens [9, 22]

Methode	Remission	Abkürzung	Parameter
Hämatologisch	komplett	CHR	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten < 10 x 10⁹ /L • Basophile < 5 %

Method	Remission	Abkürzung	Parameter
			<ul style="list-style-type: none"> keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild Thrombozyten < 450 x 109 /L Milz nicht tastbar
Zytogenetisch	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-ABL Transkripte (IS)** < 0,1%***
	tief	MR4	BCR-ABL Transkripte < 0,01%
	tief	MR4,5	BCR-ABL Transkripte < 0,0032%

Legende:

*PCyR und CCyR bilden gemeinsam das majore zytogenetische Ansprechen ((major cytogenetic response) MCyR)

**Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach dem internationalen Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.

***Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen <0,1% nach dem internationalen Standard

Tabelle 7: Definition des unzureichenden Ansprechens und der Resistenz auf Tyrosinkinase-Inhibitoren

Zeit nach Beginn der TKI-Therapie, Monate	Ansprechen	
	hämatologische und zytogenetische Kriterien	PCR-Kriterien
3	keine CHR, keine CyR	
6	>35% Ph+, keine PCyR	>10% BCR-ABL (IS)
12	>0% Ph+, keine CCyR	>1% BCR-ABL (IS)
18		>0,1% BCR-ABL (IS)
jeder Zeitpunkt	<ul style="list-style-type: none"> Verlust der CHR Verlust der CCyR Mutationen mit komplettem Verlust der TKI-Wirkung klonale Evolution 	<ul style="list-style-type: none"> Verlust der MMR andere Mutationen mit reduzierter TKI-Bindung

Legende:

CCyR - komplette zytogenetische Remission; CHR - komplette hämatologische Remission; IS - internationaler Standard; MMR - majore (gute) molekulare Remission (major molecular remission); PCyR - partielle zytogenetische Remission; TKI - Tyrosinkinase-Inhibitoren

Ungünstige Risikofaktoren mit reduzierter Chance auf ein optimales Ansprechen schließen den hohen EUTOS-, Sokal- oder Hasford-Risikoscore, zusätzliche chromosomale Aberrationen in den Ph+-Zellen zum Diagnosezeitpunkt [47], fehlendes komplettes zytogenetisches Ansprechen nach einem Jahr, eine klonale Evolution der CML unter Therapie sowie einen deutlichen Anstieg der BCR-ABL-Transkripte mit Verlust der MMR ein.

4.3.2 BCR-ABL-Mutationsanalyse

Die häufigste Ursache der TKI-Resistenz sind BCR-ABL-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-ABL-Last unter gleichzeitigem Verlust der guten molekularen Remission (BCR-ABL >0,1%) empfohlen [48]. Beim Auftreten von Mutationen mit komplettem Wirkverlust, z.B. Y253 F/H, E255K/V, oder T315I in einem dominanten Klon ist zur Verhinderung der weiteren Selektion resistenter Zellen das rasche Absetzen von Imatinib sehr wichtig .

Andere BCR-ABL abhängige Resistenzursachen sind Genamplifizierungen von BCR-ABL bzw. eine BCR-ABL-Überexpression. Die Überexpression des Transportproteins P-Glykoproteins oder von Wachstumsfaktorrezeptoren, sowie der Verlust eines p53-Alleles sind Beispiele für BCR-ABL unabhängige Resistenzursachen [49, 50].

Die BCR-ABL-Mutationsanalyse wird nur bei klinischem Verdacht auf eine primäre oder sekundäre Imatinib-Resistenz, nicht aber als Routineverfahren empfohlen. Ein suboptimales Ansprechen auf Imatinib kann durch BCR-ABL-unabhängige Faktoren oder Mangel an Compliance verursacht werden. Im Falle des suboptimalen Ansprechens wird eine Dosiserhöhung von Imatinib auf 600 oder 800mg/ Tag oder der Einsatz von Nilotinib oder Dasatinib wird im Falle des suboptimalen Ansprechens empfohlen.

4.4 Zweitlinientherapie

4.4.1 TKI nach klinischen Kriterien und Mutationsstatus

Die Wahl der Zweitlinientherapie erfolgt nach klinischen Kriterien und eventuell vorliegenden BCR-ABL-Mutationen. Die Verfügbarkeit von drei zugelassenen und zwei in Entwicklung befindlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren 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.

Nilotinib und Dasatinib 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 [23, 24, 25, 26, 27, 28]. 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 [29, 30, 31, 32, 33, 34].

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 [35, 36].

Das Ansprechen auf Nilotinib war besonders günstig bei Patienten ohne BCR-ABL-Mutation oder mit Mutationen mit einer in-vitro-Sensitivität <150 nM. Patienten mit Mutationen mit einer reduzierten oder aufgehobenen Empfindlichkeit auf Nilotinib in vitro sprachen auch in vivo schlecht an (Y253H, E255V/K, F359V/C und T315I) [37].

Unter Dasatinib zeigten Patienten mit Mutationen mit geringerer Sensitivität (IC50>3nM; Q252H, E255K/V, V299L, F317L) geringere Ansprechraten als Patienten mit Mutationen mit höherer in-vitro-Sensitivität [38, 39]. Im Falle des Vorliegens der Mutation T315I wird eine experimentelle Therapie, z.B. mit Ponatinib, oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen [40, 41].

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 [42]. In diesen Fällen sollte die Option einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden [43], siehe Tabellen 8 und 9.

Der Erfolg der medikamentösen Zweitlinientherapie sollte insbesondere bei der Option einer allogenen HSZT frühzeitig kritisch evaluiert werden. Das Versagen der Zweitlinientherapie wird provisorisch definiert durch zytogenetische Meilensteine (3 Monate >95% Ph+, 6 Monate >66% Ph+, 12 Monate >35% Ph+). Prognostische Faktoren für den Erfolg der Zweitlinientherapie sind eine vorbestehende zytogenetische Remission unter Imatinib, ein günstiger Prognosescore und das Fehlen einer wiederholten Neutropenie unter der Erstlinientherapie [42].

4.4.2 Allogene Stammzelltransplantation

Therapieoptionen für Patienten nach Versagen der Standardtherapie (Abbildung 1) beinhalten neben dem Einsatz der Zweitgenerations-Inhibitoren Nilotinib oder Dasatinib auch den Einschluss des Patienten in eine klinische Studie oder der Entschluss zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nach allgemein akzeptierten Kriterien und Empfehlungen, siehe Tabelle 8 und 9. Der Einsatz von Hochdosis-Imatinib kann bei Verträglichkeit der Standarddosis und fehlenden Resistenz-verursachenden Mutationen versucht werden, zeigt aber nur selten langfristigen Erfolg.

Tabelle 8: Empfehlungen zur allogenen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) [9]

Maßnahme	Zeitpunkt	Indikation
Familienspendersuche ¹	Erstdiagnose (initial)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten in AP oder BK • Kinder und Jugendliche < 20 Jahre • Patienten mit ‚major route‘ zytogenetischen Zusatzaberrationen (+8, +Ph, +19, iso(17))
	bei TKI-Versagen	<ul style="list-style-type: none"> • alle geeigneten Patienten²
Fremdspendersuche ¹ (falls kein Familienspender gefunden wurde)	Erstdiagnose (initial)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten in AP oder BK
	bei TKI-Versagen	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten in AP oder BK • Patienten mit T315I Mutation • hämatologische Resistenz auf Imatinib
	während und nach Therapie mit einem Zweitgenerations-TKI	<ul style="list-style-type: none"> • alle Patienten nach TKI-Versagen und voraussagbarem EBMT-Risikoscore von 1-2
Durchführung einer allogenen SZT	nach Diagnose (initial)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit AP oder BK • Vorbehandlung mit TKI
	bei TKI-Versagen	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach Progress in AP oder BK³ • Patienten mit T315I Mutation

Maßnahme	Zeitpunkt	Indikation
	Versagen eines Zweitgenerations-TKI	• alle geeigneten Patienten

Legende:

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

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

³ Vorbehandlung mit alternativem Inhibitor wird empfohlen

Tabelle 9: EBMT (Gratwohl) Score [67]

Score	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	-

Legende:

Um den Score zu berechnen werden die einzelnen Punktwerte addiert:

Niedrigster möglicher Score = 0;

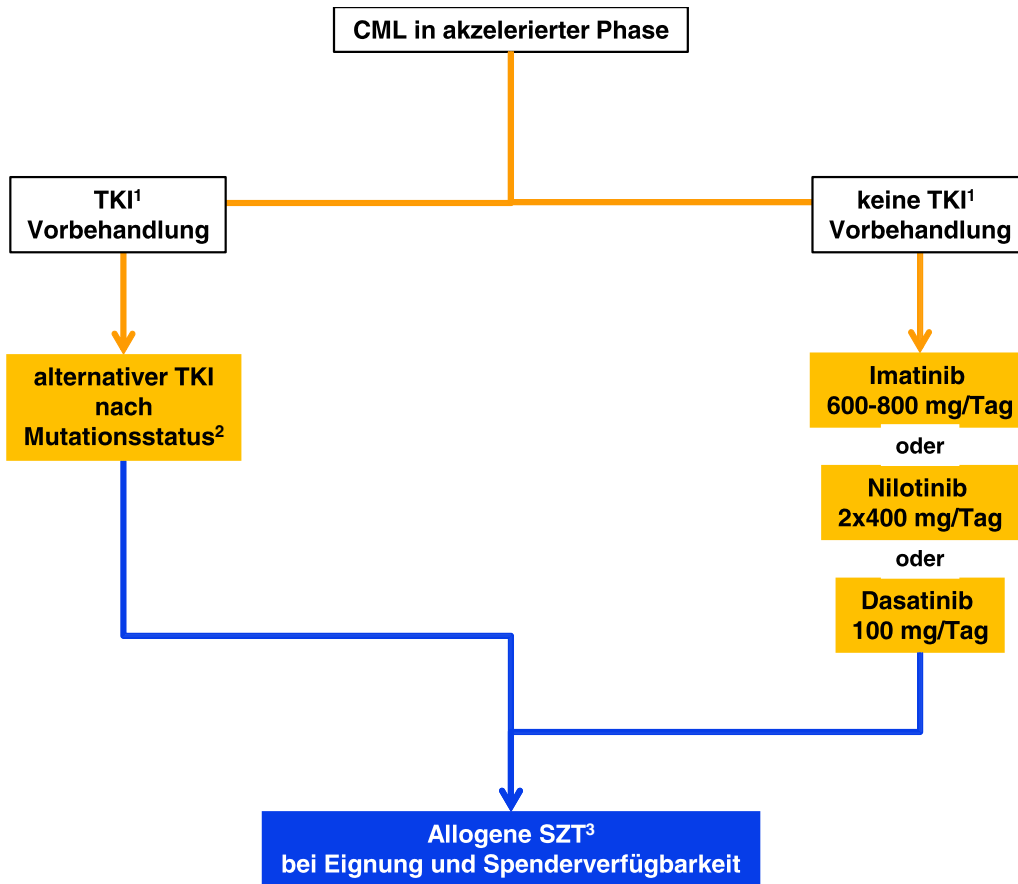
Höchster möglicher Score = 7

Andere Stammzellquellen wie Nabelschnurblut oder Nicht-Standard-Verfahren wie haploidente SZT sollten im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Eine syngene HSZT von einem eineiigen Zwilling ist wegen fehlender GvHD/GvL-Reaktionen, die einen wesentlichen Effekt bei erfolgreichen allogenen Transplantationen von CML Patienten haben, eher nicht zu empfehlen.

4.5 Fortgeschrittene Phasen der CML

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

Abbildung 2: Therapie der CML - Akzelerierte Phase



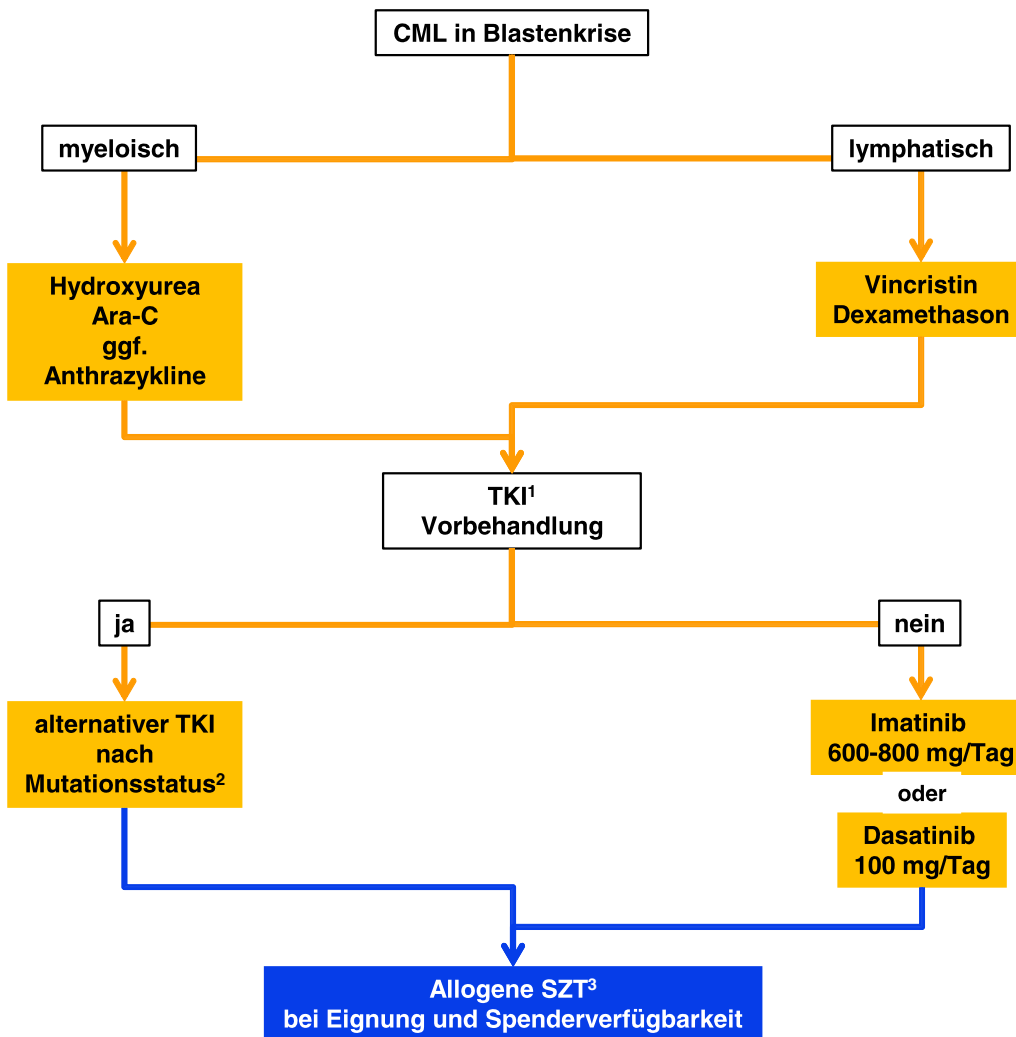
Legende:

¹TKI - Tyrosinkinase-Inhibitor;

² Mutation im ABL-BCR Fusionsgen;

³ allogene Stammzelltransplantation

Abbildung 3: Therapie der CML - Blastenkrise



Legende:

¹TKI - Tyrosinkinase-Inhibitor

² Mutation im ABL-BCR Fusionsgen;

³ 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 eine Imatinib-Resistenz darstellt oder ob der Patient mit Akzelerationsphase oder Blastenkrise TKI-naïv ist. Im ersten Fall kommt eine Imatinib-Therapie (600mg/Tag) in Betracht. Im letzteren Fall sollte eine Zweitgenerationstherapie nach vorliegendem Resistenzprofil (Mutationen) und Zulassungsstatus erfolgen. In jedem Fall ist bei fortgeschrittener Phase der CML die Option der allogenen Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten zu erwägen. In der Blastenkrise ist vor Transplantation eine konventionelle Chemotherapie abgestimmt auf die immunologische Charakterisierung der Blasten mit oder ohne Tyrosinkinaseinhibitor sinnvoll [51], um die CML möglichst in eine zweite chronische Phase zu überführen und dann rasch zu transplantieren.

5 Die Zukunft der CML-Therapie

Nach Zulassung von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib stehen drei Tyrosinkinaseinhibitoren für den Erstlinieneinsatz zur Verfügung. Das optimale und individualisierte Therapieschema muss in weiteren klinischen Studien etabliert werden. In Entwicklung befindliche Tyrosinkinase-Inhibi-

toren mit unterschiedlichen Wirkungen auf BCR-ABL-Mutationen und andere Targets sind Bosutinib und das T315I-aktive Ponatinib. Die Effektivität und Tolerabilität von IFN wird in Studien in Kombination mit oder als Erhaltungstherapie nach Tyrosinkinaseinhibitoren untersucht [9]. Ein Beispiel ist die multizentrische CML-V-Studie (Tasigna/ Interferon-Studie in Deutschland und der Schweiz, TIGER-Studie), siehe Kapitel 10 Aktive Studien.

Offene Fragen der Therapie der CML sind die Behandlungsdauer bei Patienten mit gutem Ansprechen, Verbesserung der Therapie-Compliance, Persistenz einer minimalen Resterkrankung bei den meisten Patienten, sowie der Stellenwert von Kombinationstherapien. Prospektive klinische Studien, beispielsweise die CML-V-(TIGER)-Studie der deutschen CML-Studiengruppe, wollen diese Fragen beantworten. Ein kontrolliertes Absetzen des TKI nach mindestens 3 Jahren Therapie und einem Jahr nachgewiesener tiefer molekularer Remission, i. e. BCR-ABL <0,01% ist in der EURO-SKI-Studie möglich.

Zur frühen Identifizierung von Patienten mit suboptimalem Ansprechen und von Rezidiven wird ein konsequentes hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Monitoring empfohlen. Eine Standardisierung der quantitativen PCR ist zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboratorien und zur klaren Identifizierung von Risikosituationen erforderlich. Die Teilnahme an klinischen Studien ermöglicht angesichts der raschen Entwicklung der medikamentösen Optionen eine Therapieoptimierung und Qualitätssicherung. Eine Übersicht der offenen Studien findet sich auf der Webseite des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ www.kompetenznetz-leukaemie.de.

6 Algorithmus zum praktischen Vorgehen

Bei BCR-ABL-positiver CML wird ein rascher Therapiebeginn mit 2x300 mg/Tag Nilotinib, 100 mg/Tag Dasatinib oder 400 mg/Tag Imatinib mit tolerabilitätsadaptierter Dosiserhöhung empfohlen. Bei suboptimalem Ansprechen auf Imatinib, siehe [Tabelle 7](#), sind nach Ausschluss von Compliance-Problemen oder pharmakologischen Interaktionen der Einsatz von Nilotinib oder Dasatinib oder nach Ausschluss von BCR-ABL-Mutationen die Imatinib-Dosiserhöhung empfohlen. Bei Nicht-Erreichen zeitabhängiger Meilensteine oder Therapieversagen erfolgt der Einsatz der Zweitgenerations-TKI basierend auf Mutationsanalysen und der klinischen Vorgeschichte des Patienten. Eine allogene HSZT sollte unmittelbar nach Versagen der Erstlinientherapie evaluiert werden.

Der primäre Einsatz der Zweitgenerationsinhibitoren Nilotinib oder Dasatinib reduziert das Risiko der frühen Akzeleration der Erkrankung und führt zur tiefen molekularen Remission bei einem deutlich höheren Anteil der Patienten. Es bleibt zu klären, ob Patienten, die mit Imatinib ein rasches tiefes molekulares Ansprechen (z.B. in den ersten 3 Monaten) zeigen, einer Therapie mit einem Zweitlinien-TKI bedürfen. Die Langzeitverträglichkeit der Zweitgenerationsinhibitoren muss im Rahmen prospektiver Untersuchungen dokumentiert werden.

Zur frühen Identifizierung von Patienten mit suboptimalem Ansprechen und von Rezidiven wird ein konsequentes hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Monitoring empfohlen ([Tabelle 3](#)). Eine Standardisierung der quantitativen PCR und der kompletten molekularen Remission ist zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboratorien und zur klaren Identifizierung von Risikosituationen erforderlich. Im Rahmen des European LeukemiaNet werden klinische Fragestellungen auf europäischer Ebene gemeinsam untersucht, die Standardisierung des molekularen Monitoring ist weit fortgeschritten [[22](#), [52](#)].

Für Patienten mit Versagen der Erstlinien-Therapie stehen alternative Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. In der Zweitlinientherapie konnten stabile hämatologische und zytogenetische

Remissionen bei insgesamt guter Verträglichkeit erreicht werden. Weitere Medikamente befinden sich in klinischer Entwicklung.

Zum Aufstellen eines klaren Therapieplans mit der Definition bestimmter Meilensteine ([Tabelle 2](#)) wird vor Beginn der Therapie sowie in jährlichen Intervallen eine Vorstellung in einem hämatologischen Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von CML Patienten empfohlen. Eine optimale Therapie ist nur unter Nutzung der zytogenetischen und molekularen Überwachungsmaßnahmen möglich. Die Teilnahme an klinischen Studien ermöglicht angesichts der raschen Entwicklung der medikamentösen Optionen eine Therapieoptimierung und Qualitätssicherung.

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, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R: 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. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, Niederwieser D, Resta D, Capdeville R, Zoellner U, Talpaz M, Druker B, Goldman J, O'Brien SG, Russell N, Fischer T, Ottmann O, Cony-Makhoul P, Facon T, Stone R, Miller C, Tallman M, Brown R, Schuster M, Loughran T, Gratwohl A, Mandelli F, Saglio G, Lazzarino M, Russo D, Baccarani M, Morra E: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645-52. DOI:10.1182/blood-2006-02-005686
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004. DOI:10.1056/NEJMoa022457
7. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Muller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA: Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-61. DOI:10.1038/leu.2009.38
8. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17. DOI:10.1056/NEJMoa062867

9. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of european leukemianet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51. DOI:10.1200/JCO.2009.25.0779
10. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD: Second generation inhibitors of bcr-abl for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nature reviews Cancer* 2007;7:345-56. DOI:10.1038/nrc2126
11. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9. DOI:10.1056/NEJMoa0912614
12. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, Goh YT, Rosti G, Nakamae H, Gallagher NJ, Hoenekopp A, Blakesley RE, Larson RA, Hughes TP: Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, philadelphia chromosomepositive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised enestnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841-51. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70201-7
13. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, Flinn IW, Kurokawa M, Moiraghi B, Yu R, Blakesley RE, Gallagher NJ, Saglio G, Kantarjian HM: Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: Enestnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012. DOI:10.1038/leu.2012.134
14. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguette F, Boque C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315
15. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Kassack Ipina JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A: Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (Dasision). *Blood* 2012;119:1123-8. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087
16. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, Proetel U, Haferlach C, Schlegelberger B, Balleisen L, Hanel M, Pfirrmann M, Krause SW, Nerl C, Pralle H, Gratwohl A, Hossfeld DK, Hasford J, Hochhaus A, Saussele S: 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* 2011;29:1634-42. DOI:10.1200/JCO.2010.32.0598
17. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW, Pane F, Pasquini R, Goldberg SL, Kalaycio M, Moiraghi B, Rowe JM, Tothova E, De Souza C, Rudoltz M, Yu R, Krahnke T, Kantarjian HM, Radich JP, Hughes TP: 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* 2010;28:424-30. DOI:10.1200/JCO.2009.25.3724

18. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloysel F, Coiteux V, Gardembas M, Berthou C, Vekhoff A, Rea D, Jourdan E, Allard C, Delmer A, Rousselot P, Legros L, Berger M, Corm S, Etienne G, Roche-Lestienne C, Eclache V, Mahon FX, Guilhot F: Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2511-21. DOI:[10.1056/NEJMoa1004095](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004095)
19. Burchert A, Muller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, Hehlmann R, Neubauer A, Hochhaus A: Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-35. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.5075](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5075)
20. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, Bjoreman M, Flogegard M, Koskenvesa P, Lindblom A, Malm C, Mustjoki S, Myhr-Eriksson K, Ohm L, Rasanen A, Sinisalo M, Sjalander A, Stromberg U, Bjerrum OW, Ehrencrona H, Gruber F, Kairisto V, Olsson K, Sandin F, Nagler A, Nielsen JL, Hjorth-Hansen H, Porkka K: Combination of pegylated ifn-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:3228-35. DOI:[10.1182/blood-2011-02-336685](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336685)
21. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, Legros L, Charbonnier A, Guerci A, Varet B, Etienne G, Reiffers J, Rousselot P: 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* 2010;11:1029-35. DOI:[10.1016/S1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70233-3)
22. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A: Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012. DOI:[10.1038/leu.2012.104](https://doi.org/10.1038/leu.2012.104)
23. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, Apperley JF, Larson RA, Abruzzese E, O'Brien SG, Kuliczkowski K, Hochhaus A, Mahon FX, Saglio G, Gobbi M, Kwong YL, Baccarani M, Hughes T, Martinelli G, Radich JP, Zheng M, Shou Y, Kantarjian H: Nilotinib (formerly amn107), a highly selective bcr-abl tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111:1834-9. DOI:[10.1182/blood-2007-04-083196](https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-083196)
24. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R, Shou Y, Gallagher NJ, Baccarani M, Cortes J, Kantarjian HM: Nilotinib in patients with ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 2011. DOI:[10.1038/leu.2011.323](https://doi.org/10.1038/leu.2011.323)
25. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Shou Y, Gallagher NJ, Blakesley R, Baccarani M, Cortes J, le Coutre PD: Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141-5. DOI:[10.1182/blood-2010-03-277152](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-277152)
26. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P: Nilotinib (formerly amn107), a highly selective bcr-abl tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.
27. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, Gallagher NJ, Gillis K, Goldberg SL, Larson RA, Hochhaus A, Ottmann OG: Nilotinib is effective in

- imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia* 2012;26:959-62.
28. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R, Shou Y, Gallagher NJ, Baccarani M, Cortes J, Kantarjian HM: Nilotinib in patients with ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 2012;26:1189-94.
 29. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, Facon T, Goldberg SL, Cervantes F, Niederwieser D, Silver RT, Stone RM, Hughes TP, Muller MC, Ezzeddine R, Countouriotis AM, Shah NP: Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-9.
 30. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, Corm S, Shah NP, Cervantes F, Silver RT, Niederwieser D, Stone RM, Dombret H, Larson RA, Roy L, Hughes T, Muller MC, Ezzeddine R, Countouriotis AM, Kantarjian HM: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22:1200-6.
 31. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Muller MC, Lambert A, Matloub Y, Hochhaus A: Potent, transient inhibition of bcr-abl 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* 2010;95:232-40. DOI:10.1182/blood-2007-03-080689
 32. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Charbonnier A, Khoroshko N, Paquette RL, Deininger M, Collins RH, Otero I, Hughes T, Bleickardt E, Strauss L, Francis S, Hochhaus A: 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* 2008;26:3204-12. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9260
 33. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlag N, Coutre S, Hochhaus A, Guilhot F, Saglio G, Apperley J, Ottmann O, Shah N, Erben P, Branford S, Agarwal P, Gollerkeri A, Baccarani M: Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109:3207-13. DOI:10.1182/blood-2006-09-046888
 34. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, Bullorsky EO, Abruzzese E, Hochhaus A, Heim D, de Souza CA, Larson RA, Lipton JH, Khoury HJ, Kim HJ, Sillaber C, Hughes TP, Erben P, Van Tornout J, Stone RM: Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: The start a trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3472-9. DOI:10.1200/JCO.2007.14.3339
 35. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ: Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-47. DOI:10.1200/JCO.2003.11.143
 36. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A: Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:201-10. DOI:10.1038/leu.2010.215
 37. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Muller MC, Martinelli G, Cortes J, Beppu L, Gottardi E, Kim D, Erben P, Shou Y, Haque A, Gallagher N, Radich J, Hochhaus A: Impact of baseline bcr-abl mutations on response to nilotinib in patients with chronic

- myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-10. DOI:10.1200/JCO.2009.21.8230
38. Hochhaus A, La Rosee P, Muller MC, Ernst T, Cross NC: Impact of bcr-abl mutations on patients with chronic myeloid leukemia. *Cell Cycle* 2011;10:250-60. PMID:21220945
 39. Muller MC, Cortes JE, Kim DW, Druker BJ, Erben P, Pasquini R, Branford S, Hughes TP, Radich JP, Ploughman L, Mukhopadhyay J, Hochhaus A: Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: Analysis of responses according to preexisting bcr-abl mutations. *Blood* 2009;114:4944-53. DOI:10.1182/blood-2009-04-214221
 40. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Muller MC, Hochhaus A, Chuah C, Dufva IH, Rege-Cambrin G, Saglio G, Michallet M, Labussiere H, Morisset S, Hayette S, Etienne G, Olavarria E, Zhou W, Peter S, Apperley JF, Cortes J: Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring t315i bcr-abl mutated leukemias. *Blood* 2011;118:5697-700. DOI:10.1182/blood-2011-07-367326
 41. Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim DW, Soverini S, Muller MC, Hochhaus A, Cortes J, Chuah C, Dufva IH, Apperley JF, Yagasaki F, Pearson JD, Peter S, Sanz Rodriguez C, Preudhomme C, Giles F, Goldman JM, Zhou W: Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with bcr-abl t315i mutation. *Blood* 2009;114:5271-8. DOI:10.1182/blood-2009-04-219410
 42. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, Szydlo R, Bua M, Foroni L, Reid A, Khorashad JS, de Lavallade H, Rezvani K, Paliompeis C, Goldman JM, Marin D: Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:224-31. DOI:10.3324/haematol.2009.012781
 43. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, Kolb HJ, Ho AD, Falge C, Holler E, Schlimok G, Zander AR, Arnold R, Kanz L, Dengler R, Haferlach C, Schlegelberger B, Pffirmann M, Muller MC, Schnittger S, Leitner A, Pletsch N, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo sct) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: Evaluation of its impact within a subgroup of the randomized german cml study iv. *Blood* 2010;115:1880-5. DOI:10.1182/blood-2009-08-237115
 44. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S: Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49-61. PMID:3279515
 45. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8. DOI:10.1093/jnci/90.11.850
 46. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pffirmann M, Hehlmann R: Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with cml on imatinib treatment: The eutos score. *Blood* 2011;118:686-92. <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/cml/scores/>
 47. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C, Gohring G, Schlegelberger B, Jotterand M, Reiter A, Jung-Munkwitz S, Proetel U, Schwaab J, Hofmann WK, Schubert J, Einsele H, Ho AD, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Spiekermann K, Baerlocher M, Lauseker M, Pffirmann M, Hasford J, Saussele S, Hehlmann R: Impact of additional cytogenetic aberrations at

- diagnosis on prognosis of cml: Long-term observation of 1151 patients from the randomized cml study iv. *Blood* 2011;118:6760-8. DOI:10.1182/blood-2011-08-373902
48. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, Pane F, Muller MC, Ernst T, Rosti G, Porkka K, Baccarani M, Cross NC, Martinelli G: Bcr-abl 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* 2011;118:1208-15. DOI:10.1182/blood-2010-12-326405
 49. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosee P, Muller MC, Lahaye T, Hanfstein B, Schoch C, Cross NC, Berger U, Gschaidmeier H, Druker BJ, Hehlmann R: Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (sti571) therapy. *Leukemia* 2002;16:2190-6. DOI: 10.1038/sj.leu.2402741
 50. Hochhaus A, La Rosee P: Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: Strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004;18:1321-31. DOI:10.1038/sj.leu.2403426
 51. Hehlmann R: How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012;120:737-47. DOI:10.1182/blood-2012-03-380147
 52. Muller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, Hehlmann R, Branford S, Saglio G, Hochhaus A: Harmonization of molecular monitoring of cml therapy in europe. *Leukemia* 2009;23:1957-63. DOI:10.1038/leu.2009.168
 53. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7. DOI: 10.1056/NEJM200104053441401
 54. Kluin-Nelemans HC, Buck G, le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH, Littlewood T, Muus P, Bareford D, van der Lelie H, Green AR, Roozendaal KJ, Milne AE, Chapman CS, Shepherd P: Randomized comparison of low-dose versus high-dose interferon-alfa in chronic myeloid leukemia: Prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and Hovon groups. *Blood* 2004;103:4408-15. DOI:10.1182/blood-2003-10-3605
 55. Baccarani M, Martinelli G, Rosti G, Trabacchi E, Testoni N, Bassi S, Amabile M, Soverini S, Castagnetti F, Cilloni D, Izzo B, de Vivo A, Messa E, Bonifazi F, Poerio A, Luatti S, Giugliano E, Alberti D, Fincato G, Russo D, Pane F, Saglio G: Imatinib and pegylated human recombinant interferon-alpha2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;104:4245-51. DOI:10.1182/blood-2004-03-0826
 56. Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, Hochhaus A, Metzgeroth G, Maywald O, Hasford J, Reiter A, Hossfeld DK, Kolb HJ, Loffler H, Pralle H, Queisser W, Griesshammer M, Nerl C, Kuse R, Tobler A, Eimermacher H, Tichelli A, Aul C, Wilhelm M, Fischer JT, Perker M, Scheid C, Schenk M, Weiss J, Meier CR, Kremers S, Labedzki L, Schmeiser T, Lohrmann HP, Heimpel H: Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (cml-study ii): Prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia* 2003;17:1529-37. DOI: 10.1038/sj.leu.2403006
 57. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, Testoni N, Amabile M, Fiacchini M, Montefusco E, Saglio G, Tura S: A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:1527-35. DOI:10.1182/blood.V99.5.1527
 58. Michallet M, Maloisel F, Delain M, Hellmann A, Rosas A, Silver RT, Tendler C: Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treat-

- ment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: A phase iii study. *Leukemia* 2004;18:309-15. DOI:10.1038/sj.leu.2403217
59. Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, Abdulkadyrov K, Nair K, Raghunadharao D, Brummendorf T, Yoo K, Bergstrom B: Phase ii, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon-alpha-2a (40 kd) (pegasys) versus interferon alpha-2a (roferon-a) in patients with treatmentnaive, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:497-505. DOI:10.1080/10428190601175393
 60. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, Haznedaroglu I, Porkka K, Abruzzese E, Alimena G, Ehrencrona H, Hjorth-Hansen H, Kairisto V, Levato L, Martinelli G, Nagler A, Lanng Nielsen J, Ozbek U, Palandri F, Palmieri F, Pane F, Rege-Cambrin G, Russo D, Specchia G, Testoni N, Weiss-Bjerrum O, Saglio G, Simonsson B: Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: A european leukemianet study. *Blood* 2009;113:4497-504. DOI:10.1182/blood-2008-12-191254
 61. Petzer AL, Fong D, Lion T, Dyagil I, Masliak Z, Bogdanovic A, Giskevicius L, Lejniece S, Goranov S, Gercheva L, Stojanovic A, Peytchev D, Tzvetkov N, Griniute R, Stanchev A, Grubinger T, Kwakkelstein M, Schuld P, Gastl G, Wolf D: High dose imatinib induction followed by standard dose maintenance in pre-treated chronic phase chronic myeloid leukemia patients-final analysis of a randomised multicentre phase iii trial. *Haematologica* 2012;97:1562-1569. DOI:10.3324/haematol.2011.060087
 62. Petzer AL, Wolf D, Fong D, Lion T, Dyagil I, Masliak Z, Bogdanovic A, Giskevicius L, Lejniece S, Goranov S, Gercheva L, Stojanovic A, Peytchev D, Tzvetkov N, Griniute R, Oucheva R, Ulmer H, Kwakkelstein M, Rancati F, Gastl G: High-dose imatinib improves cytogenetic and molecular remissions in patients with pretreated philadelphia-positive, bcr-abl-positive chronic phase chronic myeloid leukemia: First results from the randomized celsg phase iii cml 11 "istahit" study. *Haematologica* 2010;95:908-913. DOI:10.3324/haematol.2009.013979
 63. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, Robak T, Khoroshko N, Masszi T, Skotnicki A, Hellmann A, Zaritsky A, Golenkov A, Radich J, Hughes T, Countouriotis A, Shah N: Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143-50. DOI:10.1182/blood-2006-11-056028
 64. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Ipina JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A: Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (dasision). *Blood* 2012;119:1123-9. DOI:10.1182/blood-2011-08-376087
 65. Socie G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, Remberger M, Deeg HJ, Ruutu T, Michallet M, Sullivan KM, Chevret S: Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: Long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001;98:3569-74. DOI:10.1182/blood.V98.13.3569
 66. Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Hasford J, Kolb HJ, Lahaye T, Maywald O, Reiter A, Hossfeld DK, Huber C, Loffler H, Pralle H, Queisser W, Tobler A, Nerl C, Solenthaler M, Goebeler ME, Griesshammer M, Fischer T, Kremers S, Eimermacher H, Pfreundschuh M, Hirschmann WD, Lechner K, Wassmann B, Falge C, Kirchner HH, Grat-

wohl A: Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. Blood 2007;109:4686-92. DOI:10.1182/blood-2006-11-055186

67. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, Frassoni F, Gahrton G, Kolb HJ, Niederwieser D, Ruutu T, Vernant JP, de Witte T, Apperley J: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic leukemia working party of the european group for blood and marrow transplantation. Lancet 1998;352:1087-92. DOI:10.1016/S0140-6736(98)03030-X
68. Cortes J, Kim DW, Kantarjian HM et al.: Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial. J Clin Oncol epub September 4, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.7522

10 Aktive Studien

siehe auch Kompetenznetzwerk Leukämie, www.kompetenznetz-leukaemie.de

Tabelle 10: Aktive Studien

Erstlinientherapie	CML V (TIGER) clinicaltrials.gov NCT01657604		
		Induktion	Nilotinib vs Nilotinib + PEG-Interferon alpha2b
		Erhaltung	Nilotinib vs PEG-Interferon alpha 2b
		Absetzen	
	EPIC NCT01650805		
		Induktion	Ponatinib 45g vs Imatinib 400mg
Absetzen	EURO-SKI NCT01596114		
	Absetzen der TKI nach > 3 Jahren Therapie ohne nachgewiesene Resistenz und > 1 Jahr in MR (BCR-ABL <0,01%)		

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Chronische Myeloische Leukämie - medikamentöse Therapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Chronische Myeloische Leukämie - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Chronische Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

Kompetenznetzwerk Leukaemie

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de

Deutsche CML Studiengruppe

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Patientenselbsthilfe

www.leukaemie-online.de

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK)

<http://sakk.ch/>

Krebsliga Schweiz <http://www.krebsliga.ch>

Broschüre Leukämie bei Erwachsenen: assets.krebsliga.ch/downloads/1025.pdf

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Universitätsklinikum Jena

Klinik für Innere Medizin II

Abteilung Hämatologie & Onkologie

Am Klinikum 1

07740 Jena

Tel: 03641 9324201

Fax: 03641 9324202

andreas.hochhaus@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher

Kantonsspital Graubünden

Departement Innere Medizin

Abteilung Onkologie und Hämatologie

Loestrasse 170

CH-7000 Chur

Tel: 0041 81256-6646

Fax: 0041 81256-6668

Richard.Cathomas@ksgr.ch

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

Universitätsklinikum Aachen

Medizinische Klinik IV

Hämatologie und Onkologie

Pauwelsstr. 30

52074 Aachen

Tel: 0241 80-89805

Fax: 0241 80-82449

tbruemendorf@ukaachen.de

PD Dr. med. Yves Chalandon

Hôpital Universitaire de Genève
Service d'Hématologie
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
Tel: 0041 22 3729870
Fax: 0041 22 3727288
yves.chalandon@hcuge.ch

Prof. Dr. med. Gottfried Dölken

Fritz-Reuter-Weg 11
17509 Lubmin
Tel: 038354 22950
Fax: 038354 22952
gottfried.doelken@t-online.de

Prof. Dr. med. Christian Thiede

Universitätsklinikum der TU Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 458-4680
Fax: 0351 458-5370
Christian.thiede@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Dominik Wolf

Universitätsklinikum Bonn
Innere Medizin III
für Hämatologie und Onkologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
Tel: 0228 28714746
dominik.wolf@ukb.uni-bonn.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
Tel: 030 45055-3077
Fax: 030 45055-3964
philipp.lecoutre@charite.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen