onkopedia

onkopedia leitlinien

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Herausgeber

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

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

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 Zusammenfassung ... 3

2 Grundlagen ... 3

2.1 Definition und Basisinformationen ... 3

2.2 Epidemiologie ... 4

2.3 Pathogenese ... 4

3 Klinisches Bild ... 4

4 Diagnostik ... 5

4.1 Erstdiagnose ... 5

4.2 Verlaufskontrolle ... 6

4.2.1 Zytogenetik ... 7

4.2.2 Molekulares Monitoring ... 7

4.2.3 BCR::ABL1-Mutationen ... 8

4.2.4 BCR::ABL1 unabhängige Mutationen ... 9

5 Klassifikation ... 9

5.1 Stadien und Stadieneinteilung ... 9

5.2 Remissionskriterien ... 10

5.3 Klinische Prognose-Scores ... 11

5.4 Differenzialdiagnose ... 12

6 Therapie ... 13

6.1 Therapiestruktur ... 13

6.1.1 Chronische Phase ... 13

6.1.1.1 Erstlinientherapie ... 13

6.1.1.1.1 Imatinib ... 14

6.1.1.1.2 Zweitgenerationsinhibitoren ... 15

6.1.1.1.3 STAMP-Inhibitor Asciminib ... 17

6.1.1.1.4 Interferon alpha ... 17

6.1.1.1.5 Individuelle Auswahl der Erstlinientherapie ... 18

6.1.1.1.6 Nebenwirkungsprofil ... 19

6.1.1.1.7 Lebensqualität ... 20

6.1.1.1.8 Meilensteine des Ansprechens und der Resistenzentwicklung ... 21

6.1.1.2 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie ... 22

6.1.1.2.1 Grundprinzipien der Therapiewahl, linien-agnostische Therapie ... 22

6.1.1.2.2 Resistenz ... 22

6.1.1.2.3 Intoleranz ... 23

6.1.1.2.4 Maximale Dosierung der TKI ... 24

6.1.1.2.5 Stammzelltransplantation ... 25

6.1.2 Therapie der Blastenphase ... 26

6.2 Therapiefreie Remission (TFR) ... 27
6.2.1 Familienplanung, Schwangerschaft ... 30
6.3 Behandlungsstrategie für Kinder und Jugendliche ... 32
6.3.1 Therapiestrategie ... 32
6.3.2 Chronische Toxizitäten der TKI-Anwendung bei Kindern ... 33
6.3.3 Therapietreue (Adhärenz) ... 33
6.3.4 Therapiefreie Remission (TFR) ... 33
6.3.5 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation ... 34
6.4 Therapiemodalitäten ... 34
6.4.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren ... 34
6.4.1.1 Asciminib ... 34
6.4.1.2 Bosutinib ... 35
6.4.1.3 Dasatinib ... 35
6.4.1.4 Imatinib ... 35
6.4.1.5 Nilotinib ... 36
6.4.1.6 Olverembatinib ... 36
6.4.1.7 Ponatinib ... 36
6.4.2 Chemotherapie ... 36
6.4.2.1 Cytosin-Arabinosid ... 36
6.4.2.2 Daunorubicin ... 37
6.4.2.3 Hydroxyurea ... 37
6.4.2.4 6-Mercaptopurin ... 37
6.4.2.5 Vincristin ... 37
6.4.3 Glukokortikoide ... 37
6.4.3.1 Dexamethason ... 37
6.4.4 Antikörper ... 38
6.4.4.1 Blinatumomab ... 38
6.4.5 Zytokine ... 38
6.4.5.1 Interferon alpha ... 38
6.4.6 Puffersubstanzen ... 38
6.4.6.1 Natriumbicarbonat ... 38
8 Status der Zulassungen ... 38
9 Literatur ... 40
10 Aktive Studien ... 50
12 Links ... 51
15 Anschriften der Verfasser ... 51
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte ... 53

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

ICD-10: C92.1, C94.8
Stand: November 2025

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Andreas Hochhaus, Annamaria Brioli, Tim Henrik Brümmendorf, Yves Chalandon, Philipp le Coutre, Thomas Ernst, Jan Geissler, Rainer Göbel, Paul Graf La Rosée, Markus Metzler, Markus Pfirrmann, Susanne Saußele, Meinolf Suttorp, Dominik Wolf
Vorherige Autoren: Gabriela M. Baerlocher, Gottfried Dölken, Andreas Petzer, Christian Thiede

1 Zusammenfassung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und zielgerichtete Therapie neoplastischer Erkrankungen. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der *BCR::ABL1*-Genfusion definiert diese Leukämie. Die *BCR::ABL1*-negative atypische CML ist eine biologisch und klinisch andere Erkrankung und nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Mit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wurde die Behandlung der CML revolutioniert. Unter Berücksichtigung eines konsequenten molekularen Monitorings und einer Therapieoptimierung nach Verträglichkeit und Effektivität hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten und -Patientinnen (Pat.) nahezu normalisiert [1]. Kernpunkte dieser Leitlinie sind die Therapiewahl bei Diagnose, Intoleranz und Resistenz sowie die etablierten diagnostischen Maßnahmen zur individualisierten Therapie und Optimierung der Lebensqualität und wurden angelehnt an die Empfehlungen des European LeukemiaNet [2].

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

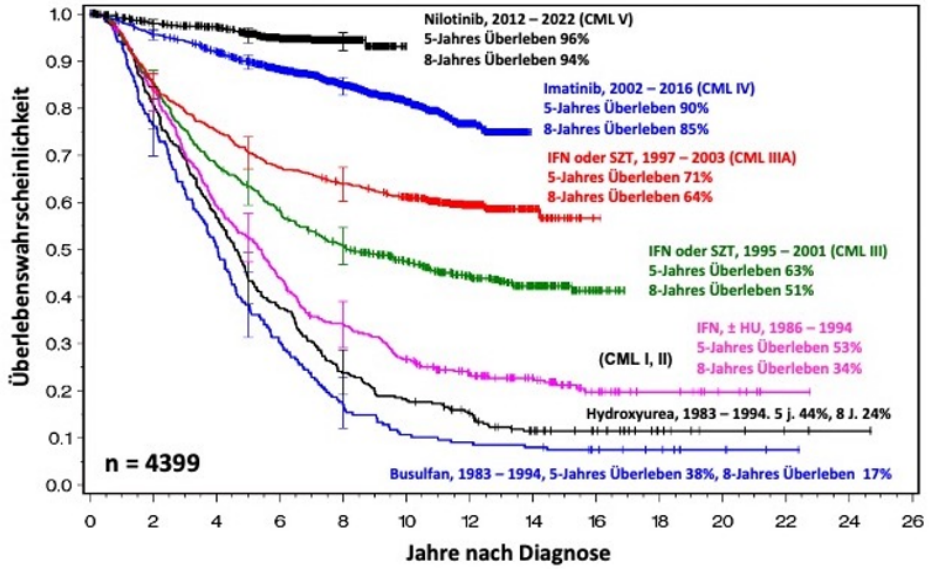
Die CML zählt zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien und ist definitionsgemäß immer durch die *BCR::ABL1*-Genfusion gekennzeichnet. Zytogenetisch liegt in etwa 95% der Fälle die typische balanzierte Translokation t(9;22)(q34;q11) mit dem Philadelphia-Chromosom 22q- vor. Die Erkrankung wird überwiegend in der chronischen Phase (CP) diagnostiziert. Selten auftretende primäre Blastenphasen (BP) sollten von akuten Leukämien abgegrenzt werden. BP im Verlauf der Erkrankung treten insbesondere bei Pat. mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie auf.

Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts wurden neben der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) vor allem Hydroxyharnstoff und Interferon alpha (IFN) eingesetzt. Mit IFN wurden bei einem Teil der Pat. erstmals zytogenetische Remissionen mit verbesserter Prognose erreicht. Mit der Einführung von Imatinib im Jahr 2001 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-Pat. aller Altersgruppen erheblich verbessert (Abbildung 1) [3].

Zurzeit sind sechs TKI für die Therapie der CML zugelassen. Die Anpassung der Therapiemodalitäten an die Wirkung und Nebenwirkungen sowie Begleiterkrankungen und Therapieziele

ermöglicht eine individualisierte Therapiestrategie mit dem Ziel der Optimierung der Lebensqualität der CML-Pat.

Abbildung 1: Überleben mit CML 1983-2022.
Die Erfahrung der Deutschen CML-Studiengruppe.



Legende:
German CML Study Group, Update 2022, IBE LMU München

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2-1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.100, in der Schweiz und in Österreich jährlich jeweils etwa 100-120 Pat. 8% aller Leukämien werden als CML klassifiziert [1]. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Zurzeit liegt die jährliche Mortalität von CML-Pat. im Rahmen von prospektiven Studien unter 1%, somit steigt die Prävalenz der CML bei konstanter Inzidenz an [4]. Bei Kindern ist die CML sehr selten. Etwa 15 bis 20 Pat. im Alter bis 18 Jahre erkranken in Deutschland jährlich neu an einer CML. In den ersten drei Lebensjahren wird die Diagnose extrem selten gestellt [5]. Abgesehen von einem erhöhten Risiko einer CML bei Pat. unter Immunsuppression bzw. nach Strahlenexposition sind keine eindeutigen Risikofaktoren beschrieben.

2.3 Pathogenese

Die CML ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Durch die Translokation t(9;22)(q34;q11) wird das Gen der Abelson1 (*ABL1*)-Tyrosinkinase in die Region des „Breakpoint Cluster Region“ (*BCR*)-Gens eingefügt. Das resultierende *BCR::ABL1*-Fusionsgen wird in ein Protein mit konstitutiver Tyrosinkinase-Aktivität translatiert, welches für die onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich ist.

3 Klinisches Bild

Vor Einsatz der TKI war bei den meisten Pat. ein dreiphasiger natürlicher Krankheitsverlauf zu beobachten. Die Erkrankung begann mit einer CP, ging dann über in die akzelerierte Phase (AP), und endete schließlich in der BP, einer unbehandelt tödlich verlaufenden akuten Leukämie. Eine Akzeleration unter Therapie wird heute sehr selten beobachtet, da unter konsequen-

tem molekularem Monitoring unter einer laufenden Therapie in der Regel vor Verlust der hämatologischen Remission eingegriffen wird.

Die CP der CML ist gekennzeichnet durch eine Leukozytose mit kontinuierlicher Links-verschiebung und graduell unterschiedlich ausgeprägter Splenomegalie. Häufig liegt eine Anämie vor. Die Thrombozytenzahl ist oft erhöht, kann jedoch auch normal oder erniedrigt sein.

In seltenen Fällen wird die CML in der BP diagnostiziert. Unter der TKI-Therapie ist die Inzidenz der BP drastisch zurückgegangen; die ungünstige Prognose der Pat. in BP konnte auch durch die allogene SZT nur mäßig verbessert werden.

4 Diagnostik

Zur Diagnose der CML dienen charakteristische hämatologische und klinische Befunde (Leukozytose mit kontinuierlicher Linksverschiebung und Basophilie, Splenomegalie). Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Nachweis der chromosomalen Translokation durch die konventionelle Zytogenetik (G-Banding) aus dem Knochenmark und der molekularen Fusion durch die qualitative RT-PCR (Multiplex-PCR) aus peripherem Blut. Das Erkennen von genetischen Varianten ist für die gezielte Verlaufskontrolle essenziell. Zusätzliche zytogenetische Hochrisiko-Aberrationen (ACAs) sind wesentlicher Parameter zur Wahl der Therapiestrategie. Der *BCR::ABL1*-Transkripttyp muss für die Wahl der Therapie und die optimale Verlaufskontrolle zum Diagnosezeitpunkt bestimmt werden [6].

BCR::ABL1-Mutationen werden bei Diagnose in der CP sehr selten nachgewiesen und haben keinen Einfluss auf die Therapiewahl. Eine *BCR::ABL1*-Sequenzierung wird deshalb bei Diagnose nicht empfohlen. Somatische Mutationen in anderen Genen finden sich bei etwa 20-30% der Pat., häufiger bei fortgeschrittener als bei chronischer Erkrankung [6]. Bislang haben diese Mutationen in der CP keine therapeutischen Implikationen und sind deshalb nach wie vor Gegenstand der klinischen Forschung. Bei Auftreten einer BP wird die Durchführung einer gezielten Next-Generation-Panel-Sequenzierung (NGS) empfohlen.

4.1 Erstdiagnose

In mehr als 97% aller Fälle liegt bei Erwachsenen bei Diagnosestellung eine CML in der CP vor. Häufig wird die Erkrankung als Zufallsbefund bei einer Blutbildbestimmung diagnostiziert. Bei Pat. mit symptomatischer Erkrankung liegen Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung vor. Wichtige zur Diagnose und Therapiewahl führende Untersuchungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfehlungen für Untersuchungen zum Diagnosezeitpunkt

Anamnese	Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung
Routine-Laboruntersuchungen und körperliche Untersuchung	Großes Blutbild (mit mikroskopischer Differenzierung), Biochemie einschließlich Lipidprofil, HbA1c, Hepatitis-B-Serologie. EKG. Beurteilung der Milz- und Lebergröße, ausgedrückt in cm unterhalb des Rippenbogens.
Knochenmarkaspirat	Zytologie (Blasten, Basophile, Megakaryozytenmorphologie, kontinuierliche Linksverschiebung)
Knochenmarkbiopsie	Grad der Fibrose, Blastenzahl und –verteilung
Zytogenetik	t(9;22)(q34;q11) (85-90%) oder Varianten (5-10%), die eine oder beide der Regionen 9q34 und 22q11 sowie andere Chromosomen betreffen. 5% normaler Karyotyp mit kryptischer *BCR::ABL1*-Rearrangierung. Befundung gemäß International System of Cytogenetic Nomenclature (ISCN). Bevorzugt aus Knochenmark, obwohl eine Karyotypisierung bei Diagnose auch aus peripherem Blut möglich ist. Etwa 7% der Pat. in der chronischen Phase weisen zusätzliche chromosomale Aberrationen (ACA) auf. ACA sind häufiger bei Pat. mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Hochrisikoaberrationen haben prognostische Relevanz [7].
Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH)	Nützlich als diagnostisches Screening-Instrument. Bei rasch verfügbarem PCR-Ergebnis nicht mandatorisch. Wird üblicherweise aus peripherem Blut durchgeführt. Kommerzielle Sonden erkennen *BCR::ABL1*-Fusionen, identifizieren jedoch keine ACA. Metaphasen-FISH ist nützlich zur Erkennung von Varianten-Translokationen und kryptischen Rearrangierungen.
Qualitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)	Standardmethode zur raschen Diagnose der CML. Die Methode muss robust genug sein, um alle *BCR::ABL1*-Varianten zu erkennen (z.B. Multiplex-PCR). Identifikation der Varianten bei Diagnose essenziell für das Monitoring der minimalen Resterkrankung. Cave: Nested PCR sollte bei Diagnose wegen der Gefahr der Kontamination und der Nichterkennung von atypischen Varianten nicht eingesetzt werden. 98 % der Pat. exprimieren e13a2 oder e14a2 (e14a2 ist das häufigste Transkript; bei etwa 10% der Pat. sind beide Splicevarianten durch Multiplex-PCR nachweisbar). e13a2 ist häufiger bei Männern und seltener bei älteren Pat. Ca. 2% der Pat. exprimieren alternative *BCR::ABL1*-Transkripte, die häufigsten sind e1a2, e6a2, e8a2, e19a2, e13a3, e14a3. Niedrige Anteile dieser Varianten bei Pat. mit typischen e13a2- oder e14a2-Transkripten werden meist durch alternatives Spleißen verursacht und haben keine klinische Relevanz. Die Quantifizierung der *BCR::ABL1*-Transkripte zum Diagnosezeitpunkt zeigte bisher keine prognostische oder therapeutische Relevanz.
Ganzgenom-Sequenzierung (WGS), Exom-Sequenzierung (WES), gezielte Panels mit Next-Generation-Sequenzierung (NGS) für somatische Mutationen.	Nicht routinemäßig bei der Diagnose in der CP indiziert. Somatisch mutierte Gene werden häufig beobachtet (20-30%), häufiger im Krankheitsverlauf als bei Diagnose. Bestimmte Mutationen sind mit myeloischer oder lymphatischer BP assoziiert. Mutationen in Genen, die mit altersbedingter klonaler Hämatopoese in Verbindung stehen, können vor oder nach der Entstehung des *BCR::ABL1*+ Klons auftreten. Einige Studien haben eine Assoziation zwischen *ASXL1*-Mutationen und einem schlechteren Ansprechen auf TKI in der CP gezeigt. In der BP empfohlen, jedoch sind somatische Mutationen selten therapeutisch relevant, Ausnahmen können *IDH1/2*, *NRAS* und *FLT3* sein.
Immunphänotypisierung (FACS)	Zur Unterscheidung myeloischer und lymphatischer Blasten bei primärer Blastenphase.

4.2 Verlaufskontrolle

Eine Liste der empfohlenen Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Monitoring des Ansprechens auf TKI-Behandlung

	Untersuchungszeitpunkte				
Untersuchung	**Erstdiagnose**	**innerhalb der ersten 3 Monate**	**nach 3 Monaten**	**nach 6 Monaten**	**später**
Blutbild mit Differenzial-blutbild	X	alle 2 Wochen bis zur kompletten hämatologischen Remission (CHR)	X	X	• alle 3-4 Monate • wenn klinisch erforderlich
Knochenmark-Punktion mit Histologie, Aspirations-zytologie und Zytogenetik	X		(X)[1]	(X)[1]	Nur bei verzögertem Ansprechen in der PCR bzw. im Fall eines Rezidivs
Molekulargenetik (RT-PCR)	Nur qualitative RT-PCR		X quantitativ	X quantitativ	• alle 3-4 Monate quantitativ • nach Absetzen quantitativ: ◦ alle 4-6 Wochen im ersten Halbjahr, ◦ alle 8 Wochen im zweiten Halbjahr, ◦ danach alle 3-4 Monate

Legende:
[1] Bei initialen zytogenetischen Zusatzaberrationen (ACA) bis zur kompletten zytogenetischen Remission (CCyR)

Ein Blutbild mit Differenzierung wird ca. alle zwei Wochen benötigt, bis eine komplette hämatologische Reaktion (CHR) erreicht ist, oder häufiger bei auftretenden Zytopenien.

4.2.1 Zytogenetik

Das zytogenetische Monitoring sollte aus Metaphasen aus heparinisiertem Knochenmark erfolgen, in Ausnahmefällen ist bei Diagnosestellung auch peripheres Blut möglich. Der Anteil aberranter Metaphasen sollte im Rahmen der quantitativen Beurteilung bei der Verlaufskontrolle auf mindestens 20 ausgewertete Metaphasen bezogen werden. Das zytogenetische Ansprechen wird komplett, partiell, minor und minimal bezeichnet, siehe Tabelle 5. Interphase-FISH sollte zur Bestimmung des quantitativen zytogenetischen Ansprechens nicht verwendet werden.

4.2.2 Molekulares Monitoring

Das molekulare Ansprechen muss standardisiert gemäß der Internationalen Skala (IS) zur Quantifizierung der *BCR::ABL1*-Transkripte unter Verwendung der Referenzgene *ABL1*, *BCR* oder *GUSB* bei Pat. mit den Standardvarianten e13a2 und/oder e14a2 *BCR::ABL1* beurteilt werden [6]. Pat. mit atypischen *BCR::ABL1*-Fusionen (2% der CML-Pat.) sollten idealerweise durch spezifische RT-qPCR- oder digitale (RT-ddPCR)-Tests überwacht werden, wobei die Ergebnisse als individuelles molekulares Ansprechen im Vergleich zu den Ausgangswerten ausgedrückt werden sollte. In diesen Fällen ist *GUSB* das geeignete unabhängige Kontrollgen [8]. Laboreigene Tests mit definierten Konversionsfaktoren, kommerziell erhältliche IS-kalibrierte Kits und Komplettsysteme sind grundsätzlich für das molekulare Monitoring geeignet, sofern sie lokal für den klinischen Gebrauch validiert wurden und eine Sensitivität für den individuellen Test (insbesondere bei Versand der Probe) angegeben wird. RT-qPCR ist die am häufigsten verwendete Methodik, die digitale PCR (RT-ddPCR) ist eine akzeptable Alternative mit einigen technischen Vorteilen, insbesondere zur Quantifizierung sehr niedriger Transkriptlevel [9].

RT-qPCR aus peripherem Blut wird alle drei Monate empfohlen, bis eine gute (majore) molekulare Remission (MMR; *BCR::ABL1*-Transkripte ≤0.1% IS) erreicht ist. Danach sind längere Intervalle zwischen den Tests, z.B. alle 4-6 Monate, gerechtfertigt, jedoch wird eine häufigere Über-

wachung des molekularen Ansprechens empfohlen, wenn das Therapieziel eine therapiefreie Remission (TFR) ist. Eine zytogenetische Verlaufskontrolle ist bei Therapieversagen/-resistenz zur Erkennung von ACAs und beim Fortschreiten zur BP indiziert. Ein Interphasen-FISH-Monitoring kann bei Pat. mit atypischen Transkripten hilfreich sein, wenn keine geeignete RT-qPCR-Methode zur Verfügung steht.

IS-Werte werden auf einer logarithmischen Skala ausgedrückt, wobei 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% und 0,001% *BCR::ABL1* (IS) einer Abnahme von 2, 3, 4, 4,5 und 5 Größenordnungen unter dem standardisierten Basiswert der IRIS-Studie entsprechen [10].

BCR::ABL1 IS ≤1% entspricht in etwa einer kompletten zytogenetischen Remission (CCyR). *BCR::ABL1* IS ≤0,1% wird als MMR definiert. *BCR::ABL1* IS ≤0,01% oder nicht nachweisbare Resterkrankung in cDNA mit ≥10.000 ABL1-Transkripten wird als MR^4 und *BCR::ABL1* IS ≤0,0032% oder nicht nachweisbare Resterkrankung in cDNA mit ≥32.000 ABL1-Transkripten als $MR^{4,5}$ definiert. Eine tiefe molekulare Reaktion (DMR) ist unabhängig vom *BCR::ABL1*-Transkript-Nachweis als MR^4 oder tiefer definiert. (Tabelle 5) Der Begriff "komplette molekulare Reaktion" sollte vermieden und durch den Begriff "molekular nicht nachweisbare Resterkrankung" mit Angabe der Anzahl der Referenzgen-Transkripte zur Schätzung der Testsensitivität für die jeweilige Probe ersetzt werden [6].

Die angestrebten Meilensteine der *BCR::ABL1*-Transkriptlevel gemäß IS nach 3, 6 und 12 Monaten werden in Tabelle 8 dargestellt. Die Entscheidung zum Therapiewechsel sollte nicht aufgrund eines einzelnen RT-qPCR-Ergebnisses zu einem einzigen Zeitpunkt getroffen werden. Jedes Ergebnis sollte im Kontext vorheriger Ergebnisse interpretiert werden. Beispielsweise kann ein Behandlungswechsel unnötig sein bei Pat., die ein bestimmtes Ziel zu einem vorgegebenen Zeitpunkt nicht erreicht haben, deren aufeinanderfolgende Ergebnisse jedoch einen stetigen Rückgang der Transkriptlevel zeigen. Im Gegensatz dazu sollten steigende Transkriptlevel ohne offensichtliche Erklärung (wie z.B. Dosisstopp/-reduktion, phamakologische Interaktion mit neuer Komedikation oder fehlende Compliance) eine *BCR::ABL1*-Mutationsanalyse, eine KM-Diagnostik und einen TKI-Wechsel auslösen.

4.2.3 BCR::ABL1-Mutationen

Bei etwa 15-20% der Pat., die in der Erstlinie behandelt werden, und bei bis zu 50% der Pat. nach vorausgegangener Resistenz ist die Dynamik des molekularen Ansprechens nicht optimal. Verschiedene Faktoren, die auch gemeinsam auftreten können, tragen zur TKI-Resistenz bei: Punktmutationen von *BCR::ABL1* oder in anderen mit myeloischen Neoplasien assoziierten Genen, zusätzliche zytogenetische Anomalien (ACA), veränderte Expression und/oder Funktion von Transporter-Proteinen und die Aktivierung von *BCR::ABL1*-unabhängigen Signalwegen.

Eine Mutationsanalyse wird bei einem mehr als 5-fachen Anstieg der *BCR::ABL1*-Last unter gleichzeitigem Verlust der MMR (*BCR::ABL1* >0,1%) empfohlen. Das Vorliegen einer TKI-resistenten Mutation sollte in der Regel einen Wechsel der Therapie zu einem für diese Mutation *in vitro* wirksamen TKI auslösen. Das Auftreten von zwei Mutationen in der gleichen Zelle wird Compound-Mutation genannt. Solche Mutationen sind häufig resistent gegen mehrere TKI [11, 12, 6].

Die Testung auf *BCR::ABL1*-Mutationen ist bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen wesentlich für die klinische Entscheidungsfindung und wird im Falle eines primären Therapieversagens, frühen Anzeichen von Resistenzen (Warnsignalen) sowie im Falle eines Rezidivs (*BCR::ABL1* IS >0,1%) nach allogener SZT empfohlen, falls vor der Transplantation eine Mutation nachgewiesen wurde. Im Gegensatz dazu sind im Falle des Verlustes der Remission nach TFR *BCR::ABL1*-Mutationen außerordentlich selten. Daher wird bei Pat., die nach einem TFR-Versuch die MMR verlieren, eine Mutationsanalyse nur empfohlen, wenn innerhalb von 3-6 Monaten nach Wiederaufnahme der TKI-Therapie keine MMR erreicht wird.

Die Sanger-Sequenzierung war lange der Goldstandard für das TKD-weite Screening auf Sequenzvarianten. In den letzten Jahren hat der Einsatz von NGS-Verfahren eine sensitivere, umfassendere sowie quantitative Mutationsdiagnostik ermöglicht. cDNA-basiertes NGS wird daher für die *BCR::ABL1*-Mutationsanalyse empfohlen [6, 12].

Tabelle 3: Empfohlene TKI bei ausgewählten BCR::ABL1-Resistenz-Mutationen

Mutationen der ATP-Bindungsstelle	**Empfohlene TKI**
T315I	Ponatinib, Asciminib (hohe Dosis von 2x200 mg/Tag erforderlich, zugelassen u.a. in den USA und der Schweiz)
F317L/V/I/C, T315A	Asciminib, Bosutinib, Nilotinib, Ponatinib
V299L	Nilotinib, Ponatinib
Y253H	Asciminib, Bosutinib, Dasatinib, Ponatinib
E255K/V	Asciminib, Dasatinib, Ponatinib
F359V/I/C	Dasatinib, Ponatinib
Mutationen der Myristat-Bindungsstelle	**Empfohlene TKI**
A337V/T, L340Q, A344P, A433D, P465Q, F497L, I502N, V506M	Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib

4.2.4 BCR::ABL1 unabhängige Mutationen

Somatische Mutationen in *BCR::ABL1* unabhängigen Genen sind insbesondere in der BP nicht ungewöhnlich [13]. Bei Diagnose werden *ASXL1*-Mutationen bei etwa 5-8% der Pat. gefunden [14] und scheinen bei Kindern und jungen Erwachsenen häufiger aufzutreten [15]. Mehrere Studien zeigen, dass das Vorhandensein von *ASXL1*-Mutationen mit einem schlechteren Ansprechen auf TKI verbunden ist [14], jedoch bisher ohne Einfluss auf das Überleben. *ASXL1*-Mutationen und andere häufige somatische Mutationen wie *DNMT3A*- und *TET2*-Mutationen sind auch mit altersbedingter klonaler Hämatopoese assoziiert, und der Zeitpunkt des Erwerbs kann dem Auftreten von *BCR::ABL1* vorausgehen, was durch deren fortbestehendes Vorhandensein zum Zeitpunkt der molekularen Remission bestätigt werden kann.

5 Klassifikation

5.1 Stadien und Stadieneinteilung

Traditionell wurde die CML als dreiphasige Krankheit betrachtet, die die CP, AP und BP umfasste. Versuche, diese Krankheitsstadien präziser zu definieren, haben paradoxerweise zu verschiedenen Einteilungen der Krankheitsphasen und somit Verwirrung geführt (Tabelle 4). Die Zuordnung zur AP enthielt Definitionskriterien, die im Zeitalter der TKI keine prognostische Bedeutung haben. Deshalb war eine Neudefinition der Hochrisiko-Kriterien auf der Grundlage moderner zytogenetischer und genomischer Daten erforderlich.

Im Jahr 2022 hat das WHO-Panel die Klassifikation der Krankheitsphasen bei CML überarbeitet, die AP gestrichen und die BP als Vorhandensein von ≥20% myeloischen Blasten, von vermehrten Lymphoblasten im peripheren Blut oder Knochenmark oder extramedullärem blastärem Leukämiebefall definiert [16]. Die Unterscheidung der Phasen durch willkürliche Grenzwerte für den Blastenanteil ist nicht optimal. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass genetische Veränderungen in der BP selten in der CP gefunden werden, jedoch in der AP auftreten, was darauf hindeutet, dass die CML eine biphasische Krankheit ist [13, 17]. Pat. mit einem Blastenanteil zwischen 20 und 30% weisen eine Überlebensprognose auf, die eher denen mit ≥30% Blasten ähnelt als denen mit 10-20% [18]. Das Auftreten von ACA bei Pat. unter Therapie ist mit einem erhöhten Risiko für eine Krankheitsprogression verbunden [19]. Zum Diagnosezeitpunkt ist die

Abgrenzung von Hochrisiko-ACAs wichtig [7]. Bei Pat. mit Hochrisiko-ACAs zur Diagnose sollte die Indikation zu einer frühen allogenen SZT geprüft werden.

Tabelle 4: Definitionen der Krankheitsphasen: WHO 2016, ICC 2022, WHO 2022, ELN 2020

	Chronische Phase	Akzelerierte Phase	Blastenphase
WHO 2016 [20]	Blasten (PB und KM) <10%	Blasten (PB oder KM) 10-19%, PB-Basophile ≥20%, Thrombozyten <100.000/µl unabhängig von der Therapie oder >1.000.000/µl nicht auf die Therapie ansprechend. Splenomegalie, nicht auf die Behandlung ansprechend. Ansteigende Leukozyten, nicht auf die Behandlung ansprechend. Unter Therapie neu auftretende zusätzliche chromosomale Aberrationen (ACA) bei der Diagnose, einschließlich 3q26.2-Rearrangierungen, +8, i(17q), +19, +Ph, komplex aberranter Karyotyp.	Blasten (PB oder KM) ≥20% Extramedulläre Blastenproliferation
ICC 2022 [21]		Blasten (PB oder KM) 10-19%, PB-Basophile ≥20%, ACA in Ph+ Zellen: +Ph, +8, iso(17q), +19, komplexer Karyotyp, 3q26.2 Aberrationen.	Blasten (PB oder KM) ≥20%. Extramedulläres myeloisches Sarkom (extramedulläre Blasten-Proliferation). Bei Nachweis von Lymphoblasten (>5%) sollte lymphatische BP in Betracht gezogen werden.
WHO 2022 [16] (aktuell empfohlene Klassifikation)	Blasten (PB und KM) <20%. **Hochrisikoindikatoren** Bei Diagnose: Hoher ELTS-Score Blasten (PB oder KM) 10-19% PB-Basophile ≥20% Zusätzliche chromosomale Aberrationen (ACA): 3q26.2-Rearrangierungen, -7, i(17q) und komplex aberranter Karyotyp Cluster kleiner Megakaryozyten mit Fibrose Unter Behandlung: Keine vollständige hämatologische Remission unter Erstlinien-TKI Resistenz gegenüber zwei TKI (sofern nicht durch *BCR::ABL1*-Mutationen erklärt) Entwicklung von ACA Komplexe *BCR::ABL1*-Mutationen	---	Blasten (PB oder KM) ≥20 % Extramedulläre Blastenproliferation Lymphoblasten im PB oder KM (auch wenn <10%)
ELN 2020 [22]	Blasten (PB und KM) <15%	Blasten (PB oder KM) 15-19% PB-Basophile ≥20% Thrombozyten <100.000/µl, unabhängig von der Behandlung Neu auftretende ACA unter Behandlung, einschließlich +8, i(17q), +19, +Ph	Blasten (PB oder KM) ≥20% Extramedulläre Blastenproliferation

Wir empfehlen für die klinische Praxis, für klinische Studien und Zulassungsverfahren die Verwendung der **WHO 2022-Klassifikation** [16].

5.2 Remissionskriterien

Kriterien für das hämatologische, zytogenetische und molekulare Ansprechen sind in den Tabelle 5 und 6 zusammengefasst.

Tabelle 5: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens

Methode	Remission	Abkürzung	Parameter
hämatologisch	komplett	CHR	• Leukozyten <10.000/µl • Basophile <5% • keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild • Thrombozyten <450.000/µl • Milz nicht tastbar
zytogenetisch[1]	komplett	CCyR	keine Ph+ Metaphasen*
	partiell	PCyR	1 – 35% Ph+ Metaphasen*
	minor	mCyR	36 – 65% Ph+ Metaphasen*
	minimal	minCyR	66 – 95% Ph+ Metaphasen*
	keine	keine CyR	>95% Ph+ Metaphasen*
molekular	major	MMR	*BCR::ABL1*-Transkripte (IS)[2] ≤0,1%[3]
	tief	MR[4]	*BCR::ABL1*-Transkripte (IS)[2] ≤0,01%[3] Bei PCR-Negativität ABL-Kontrolltranskripte ≥10.000 oder GUSB[4] ≥24.000.
	tief	MR[4,5]	*BCR::ABL1*-Transkripte (IS)[2] ≤0,0032%[3] Bei PCR-Negativität *ABL1*-Kontrolltranskripte ≥32.000 oder *GUSB* ≥77.000.
	tief	MR[5]	*BCR::ABL1*-Transkripte (IS)[2] ≤0,001%[3] Bei PCR-Negativität *ABL1*-Kontrolltranskripte ≥100.000 oder GUSB ≥240.000.

Legende:
**Es sollten mindestens 20 Metaphasen analysiert werden.*
[1] PCyR und CCyR bilden gemeinsam das majore zytogenetische Ansprechen (MCyR)
[2] Für eine standardisierte Bestimmung des molekularen Ansprechens wird ein Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um das Ergebnis nach dem internationalen Standard (IS) ausdrücken zu können.
[3] Quotient von BCR::ABL1 zum Kontrollgen ≤0,1% nach dem internationalen Standard
[4] GUSB – Beta Glukuronidase

5.3 Klinische Prognose-Scores

Für die klinische Einschätzung der Prognose der CML-Pat. stehen vier Scores zur Verfügung (https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/) [23]. Die Prognosescores nach Sokal [24] und Hasford (Euro-Score) [25] wurden vor der TKI-Ära entwickelt. Für Pat. unter TKI-Therapie wurde im Rahmen der „European Treatment and Outcome Study“ (EUTOS) von 2.060 Pat., die eine Erstlinientherapie mit Imatinib erhielten, der EUTOS-Score validiert, welcher den Anteil der Basophilen im peripheren Blut und die Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt zur Vorhersage der Chance auf das Erreichen einer CCyR nutzt. [26] Die relative Größe der Milz zur altersbedingt variablen Körpergröße erschwert die Anwendung bei Kindern.

Unter Berücksichtigung des CML-spezifischen Überlebens wurde der „EUTOS-Long Term Survival (ELTS)-Score“ etabliert, dessen bevorzugte Anwendung heute empfohlen wird [26]. Der ELTS-Score definiert als einziger der für Erwachsene etablierten Scores auch bei Minderjährigen eine Kohorte mit statistisch signifikant niedrigerem progressionsfreiem Überleben [27]. Der ELTS-Score verwendet dieselben hämatologischen Daten, Milzgröße und das Alter wie der Sokal-Score, jedoch mit unterschiedlichen Gewichtungen und einer geringeren Bedeutung des Alters. Die verschiedenen Scores sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Klinische Prognose-Scores [23, 24, 25, 26]

Parameter und Gewichtung				
	Sokal	**EURO**	**EUTOS**	**ELTS[1]**
Alter (Jahre)	0,116 (Alter – 43,4)	0,666, falls Alter >50 J.		0,0025 x (Alter/10)^3
Milzgröße[2] (cm)	0,345 x (Milz – 7,51)	0,042 x Milz	4 x Milz	0,0615 x Milz
Thrombozyten (Tz) (/nl)	0,188 x [(Tz/700)^2 – 0,563]	1,0956, wenn Tz ≥1.500/nl		0,4104 x (Tz/1000)$^{-0.5}$
Blasten im Blut (%)	0,887 x (Blasten – 2,10)	0,0584 x Blasten		0,1052 x Blasten
Basophile (Baso) im Blut (%)		0,20399, wenn >3%	7 x Baso	
Eosinophile (Eo) im Blut (%)		0,0413 x Eo		
Risiko-Score				
	Sokal	**EURO**	**EUTOS**	**ELTS[1]**
Relatives Risiko	Exponent der Summe	Summe x 1.000	Summe	Summe
Niedrig	<0,8	≤780	≤87	≤1,5680
Intermediär	0,8 – 1,2	781 – 1480	-	>1,5680 – 2,2185
Hoch	>1,2	>1480	>87	>2,2185

Legende:
[1] EUTOS-Long Term Survival (ELTS)-Score: www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/
[2] Milzgröße in cm unter Rippenbogen

Zusätzliche Chromosomenanomalien (ACA) werden in der BP oft beobachtet [28] und werden als häufige („majore“) (+8, +Ph, i(17q), +19, +17, +21) oder seltene („minore“) (−7/7q-, 3q26.2) Anomalien basierend auf ihrer Inzidenz zum Zeitpunkt der Krankheitsevolution (> oder ≤ 5%) bezeichnet [29, 30]. Zusammen mit komplexen aberranten Karyotypen gelten sie als Hochrisiko-ACA, und ihre prognostische Aussagekraft hängt von der Art der ACA, ihrem Auftreten allein oder in Kombination und möglicherweise auch vom Auftreten bei der Diagnose oder später ab [7, 31, 19, 32]. Der Nachweis von Hochrisiko-ACA wird heute als Risikosignal in der CP klassifiziert [16].

Die mögliche Auswirkung des Transkripttyps auf therapeutisches Ansprechen und Überlebenswahrscheinlichkeit wurde umfangreich analysiert [33, 34, 35]. Scheinbare Unterschiede im Ansprechen zwischen den Fusions-Transkripten e13a2 und e14a2, die höhere Raten von MMR und MR^4 bei e14a2 anzeigen, wurden teilweise auf unterschiedliche Effizienzen der RT-qPCR-Amplifikation der beiden Transkripte zurückgeführt [36]. Dies kann durch die Anwendung der digitalen droplet PCR (ddPCR)-Technik korrigiert werden [37].

5.4 Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kann eine reaktive Leukozytose bei Infektionen, rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen, Sepsis oder bei Medikamenteneinnahme (Kortikosteroide) vorliegen. Abgegrenzt werden müssen andere chronische myeloproliferative Neoplasien inklusive der atypischen BCR::ABL1-negativen CML oder der chronischen Neutrophilenleukämie [16].

6 Therapie

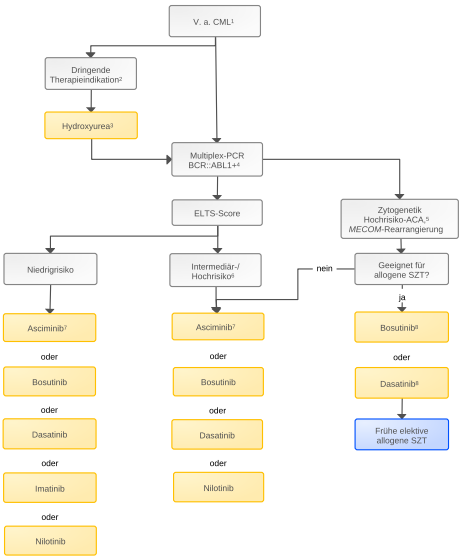
6.1 Therapiestruktur

Nach Sicherung der Diagnose wird die Behandlung eingeleitet. Der Algorithmus für die Erstlinientherapie und die Therapie bei unzureichendem Ansprechen ist in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Pat. in klinische Studien oder Register eingeschlossen werden, bei Kindern und Jugendlichen ist dies obligatorisch.

6.1.1 Chronische Phase

6.1.1.1 Erstlinientherapie

Abbildung 2: Erstlinientherapie der CML – Chronische Phase



Legende:
Kurativ intendierte Therapie; Palliative Therapie
Therapieoptionen in alphabetischer Reihenfolge
ELTS-Score: EUTOS Long Term Survival Score
ACA: Zytogenetische Zusatzaberrationen
SZT: Stammzelltransplantation
[1] Fertilitätsberatung bei jungen Pat. mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien- oder Eizellenkryokonservierung, siehe auch Onkopedia: Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs
[2] Klinische Symptomatik, Hyperleukozytose
[3] Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8)
[4] Nachweis der BCR::ABL1-Fusion
[5] +Ph, 3q26 Aberrationen, -7, +8 in Kombination, iso(17q), +19, +21, komplex aberranter Karyotyp
[6] Imatinib kommt bei sehr alten und komorbiden Pat. in seltenen Einzelfällen auch bei Intermediär-/Hochrisiko als Erstlinientherapie in Betracht
[7] nicht indiziert bei Fehlen des Exons a2 (z.B. e13a3- oder e14a3-BCR::ABL1 Transkripte)
[8] Zur Vorbehandlung von genetischen Höchstrisikopatienten vor allogener SZT werden potente Multikinaseinhibitoren empfohlen

Bei Leukozytenzahlen >100.000/µl oder klinischer Symptomatik wird eine Therapieeinleitung mit Hydroxyurea (tägliche Dosis 40 mg/kg Körpergewicht) bereits vor der genetischen Sicherung der Diagnose empfohlen. Bei Nachweis der *BCR::ABL1*-Fusion kann unmittelbar mit einem TKI begonnen werden. Die Hydroxyurea-Dosis sollte parallel zur Gabe des TKI schrittweise reduziert werden. Um ein Tumorlyse-Syndrom zu vermeiden, sollten in Abhängigkeit von der kardialen und renalen Situation initial pro Tag 2,5-3 l Flüssigkeit p.o. oder i.v. zugeführt werden. Natriumbikarbonat oder Blemaren kann zur Einstellung des Urin-pH zwischen 6,4 und 6,8 verwendet werden, um die Harnsäure-Clearance zu optimieren. Allopurinol erhöht das Risiko einer

Xanthin-Akkumulation mit konsekutivem Nierenversagen und sollte deshalb auf Pat. mit symptomatischer Hyperurikämie beschränkt werden.

Derzeit sind fünf TKI für die Erstlinientherapie zugelassen: der Erstgenerations-TKI Imatinib, die drei Zweitgenerations-TKI Dasatinib, Bosutinib und Nilotinib, sowie der allosterische Inhibitor Asciminib (außer bei BCR::ABL1-Varianten ohne Exon a2, z.B. e13a3 oder e14a3)

Zahlreiche randomisierte Studien haben mittlerweile die Erstlinientherapie mit Imatinib im Vergleich zu TKIs der zweiten Generation untersucht. Die Raten für die CCyR, MMR und tiefe molekulare Remission („deep molecular remission“, DMR) sowie die Vermeidung einer Transformation sprechen alle für die TKIs der zweiten Generation. Allerdings zeigte keine dieser Studien einen Überlebensvorteil [38, 39, 40]. Dies könnte daran liegen, dass wirksame Zweitlinien-Therapien verfügbar sind, die die Prognose ausgleichen. Komorbiditäten und das Nebenwirkungsprofil jedes TKI sollten bei der Therapiewahl berücksichtigt werden

Das schnellere Erreichen einer DMR könnte ein früheres Erreichen einer TFR ermöglichen. Allerdings ist noch unklar, ob eine kürzere Behandlungsdauer den gleichen langfristigen Erfolg bringt.

Der Einsatz von Generika wird zur Kostenkontrolle grundsätzlich befürwortet; jedoch sollte das Generikum bei guter Verträglichkeit möglichst selten gewechselt werden [41]. Bei Unverträglichkeit des spezifischen Generikums (insbesondere Größe der Tabletten, Geschmack, gastrointestinale Unverträglichkeit) wird in Zusammenarbeit mit der liefernden Apotheke ein Wechsel empfohlen.

6.1.1.1.1 Imatinib

Imatinib 400 mg/Tag war bis zur Publikation der Daten zur Therapieoptimierung der Standard für die Erstlinientherapie aller CML-Pat. in CP nach Sicherung der *BCR::ABL1*-Positivität.

Die Überlegenheit von Imatinib gegenüber IFN wurde in der “International Randomized Study of Interferon and STI571” (IRIS) Studie belegt. Von 553 mit Imatinib behandelten Pat. erreichten 87% nach 18 Monaten eine MCyR, verglichen mit 35% unter IFN. CCyR (76%) und gute molekulare Remissionen (MMR, 39%) waren unter Imatinib ebenfalls häufiger und blieben über 6 Jahre mehrheitlich stabil. Von 456 Pat. 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 AP oder BP, Tod), betrug in den Jahren 1 bis 6 3,3%, 7,5%, 4,8%, 1,7%, 0,8% und 0,4%. Das 10-Jahresüberleben unter Imatinib-Therapie betrug 83% [3, 42, 43, 44].

Eine erhöhte Imatinib-Dosis konnte die Remissionsrate von Pat. mit suboptimalem Ansprechen verbessern. Die CML-IV-Studie der Deutschen CML-Studiengruppe und der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) untersuchte in einem randomisierten Vergleich mit 1551 Pat. die Effektivität von Imatinib in der Standarddosis von 400 mg/Tag gegen Hochdosis-Imatinib, welches verträglichkeitsadaptiert angepasst wurde, sowie Imatinib+IFN und Imatinib+Ara-C [45, 46, 47]. Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer MMR zum 12-Monats-Zeitpunkt. Unter der verträglichkeitsadaptierten Hochdosistherapie (mediane Dosis 628 mg/Tag) betrug die MMR-Rate nach 12 Monaten 59% gegenüber 44% unter der Standarddosis. Unabhängig vom Therapieverfahren zeigten Pat. mit MMR nach 12 Monaten ein besseres progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Pat. mit *BCR::ABL1*-Werten >1%, nicht aber im Vergleich zu Pat. mit *BCR::ABL1*-Transkript-Werten zwischen 0,1 und 1%.

6.1.1.1.2 Zweitgenerationsinhibitoren

Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Nilotinib wirkt *BCR::ABL1*-spezifischer, inhibiert wie Imatinib auch die Tyrosinkinasen PDGFR und KIT und zeigt eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit. Dasatinib ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung auf *ABL1, SRC, PDGFR* und *KIT*. Bosutinib ist ebenfalls ein *SRC/ABL1*-Inhibitor, weist aber keine signifikante Wirksamkeit gegenüber den *PDGF*-Rezeptoren und *KIT* auf. Ergebnisse der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Raten molekularer Remissionen in Abhängigkeit vom TKI in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Molekulares Ansprechen und Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie

	Kontrolle	Neue Therapie	MMR[1]	MR[4,5] [2]	ÜLR in %
Hochhaus et al. 2017 [3] IRIS	Interferon alpha 2a 5 Mill. IE/ m^2 / Tag	Imatinib 400 mg / Tag	-- vs. 50 explorativ	-- vs. 23 explorativ	10 Jahre 79 vs. 83 (n. s., Crossover erlaubt)
Cortes et al., 2016 [38] Dasision	Imatinib 400 mg / Tag	Dasatinib 100 mg / Tag	64 vs 76 P=0,0022	33 vs. 42 P=0,0251	5 Jahre 90 vs 91 n. s.
Hochhaus et al., 2016 [48] ENESTnd	Imatinib 400 mg / Tag	Nilotinib 2 x 300 mg / Tag	60 vs 77 P<0,0001	31 vs. 54 P<0,0001	5 Jahre 92 vs 94 n. s.
Brümmendorf et al., 2022 [40] BFORE	Imatinib 400 mg / Tag	Bosutinib 400 mg / Tag	65 vs 74 HR, 1.34 (95% CI, 1.10–1.64)	47 vs. 37 HR 1.57 (95% CI 1.11–2.22)	5 Jahre 95 vs. 95 n. s.
Matsumura et al. 2024 [49] JALSG CML212	Nilotinib 300 mg BID	Dasatinib 100 mg / Tag	36 Mo. 74 vs. 78 n. s.	36 Mo. 41 vs. 45 n. s.	36 Mo. 99 vs. 99 n.s.
Hochhaus et al. 2024 [50] Cortes et al. 2025 [51] ASC4FIRST	Imatinib 400 mg / Tag	Asciminib 80 mg / Tag	48 Wo. 40 vs. 69 P<0,001 96 Wo. 47 vs. 76 P<0,001	48 Wo. 5 vs. 18 96 Wo. 12 vs. 36	--
Hochhaus et al. 2024 [50] ASC4FIRST	Zweitgenerations-TKI; Dosis nach Zulassung	Asciminib 80 mg / Tag	48 Wo. 58 vs. 66 P<0,001 96 Wo. 57 vs. 72 P<0,001	48 Wo. 13 vs. 16 explorativ 96 Wo. 24 vs. 26 explorativ	--
Hochhaus et al. 2025 [70] ASC4START	Nilotinib 2x300 mg/Tag	Asciminib 80 mg /Tag	12 Wo. 10 vs. 23 explorativ	12 Wo. 0,4 vs. 2,5 explorativ	Signifikanter Vorteil von Asciminib für die Zeit bis zum Absetzen wegen Nebenwirkungen.
La Rosée et al. 2024 [52] DasaHIT	Dasatinib 100 mg / Tag	Dasatinib 100 mg / 5 Tage pro Woche	24 Mo. 79 vs. 81 n.s.	24 Mo. 32 vs. 33 n.s.	Keine Unterschiede der Effektivität bei besserer Verträglichkeit der intermittierenden Therapie.
Lipton et al. 2016 [53] EPIC	Imatinib 400 mg / Tag	Ponatinib 45 mg / Tag	3 Mo. 2,6 vs. 31,2 P<0,001	3 Mo. 0 vs. 4,6 P=0,023	Studie wegen kardiovaskulären Nebenwirkungen in der PACE-Studie [54] vorfristig beendet.

Legende:
[1] MMR – Majore molekulare Remission, in %
[2] $MR^{4,5}$ – Tiefe molekulare Remission von 4,5 Log-Stufen, in %
rot für Kontrolle, grün für neue Therapie
n. s. – nicht signifikant
HR – Hazard Ratio
CI – Confidence Interval

In der Erstlinientherapie zeigten Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib gegenüber Imatinib 400 mg/Tag eine bessere Effektivität mit höheren Raten zytogenetischer und molekularer Remissionen und Nilotinib und Dasatinib eine Reduktion der frühen Progression.

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 gegenüber Imatinib 400 mg/Tag überlegen. 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 Reduktion der Inzidenz und ein eingeschränktes Spektrum von *BCR::ABL1*-Mutationen. Tiefe molekulare Remissionen (MR^4 und $MR^{4,5}$) wurden unter Nilotinib signifikant häufiger beobachtet als unter Imatinib. Die Imatinib-typischen Nebenwirkungen Flüssigkeitsretention und Muskelkrämpfe wurden unter Nilotinib deutlich seltener beobachtet. Unter Nilotinib traten häufiger kardiovaskuläre Ereignisse auf, auch können eine hyperglykämische Stoffwechsellage sowie der Lipidstoffwechsel durch Nilotinib verschlechtert werden [48, 55, 56, 57, 58].

Im Langzeitverlauf wurde unter Nilotinib gegenüber Imatinib ein stetig steigendes dosisabhängiges Risiko kardiovaskulärer Ereignisse auch bei Framingham-Niedrigrisiko-Pat. beobachtet [39]. Deshalb wird bei Nichterreichen einer TFR-Option nach etwa 5 Jahren ein Umsetzen der Therapie empfohlen.

Dasatinib 100 mg/Tag wurden in der DASISION-Studie mit Imatinib 400 mg/Tag verglichen. Auch in dieser Studie konnte eine deutliche Reduktion Imatinib-typischer Nebenwirkungen unter Dasatinib beobachtet werden. Häufiger traten unter Dasatinib-Therapie Pleuraergüsse und Thrombozytopenien auf. Zytogenetische und molekulare Remissionen, insbesondere tiefe molekulare Remissionen wurden unter Dasatinib rascher und häufiger beobachtet als unter Imatinib. *BCR::ABL1*-Mutationen traten unter Dasatinib seltener auf [38, 59, 60, 61, 62].

Eine japanische Studie verglich Nilotinib und Dasatinib in einer prospektiven, randomisierten Untersuchung mit 454 neu diagnostizierten Pat.. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Raten von früher molekularer Remission (EMR), CCyR, MMR, DMR, den Abbruchraten oder dem PFS und OS festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass beide Medikamente in der Erstlinientherapie gleichermaßen wirksam sind [49].

Bosutinib wurde in der BELA-Studie zunächst in einer Dosis von 500 mg/Tag mit Imatinib 400 mg/Tag im Einsatz bei neu diagnostizierten CML-Pat. verglichen. Bezüglich des Hauptziels der Studie, dem Erreichen einer CCyR nach 12 Monaten kein signifikanter Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib beobachtet, wohl aber ein signifikanter Vorteil bezüglich häufigerer und rascher eintretender molekularer Remissionen und eine geringere Progressionsrate. Die häufigsten Bosutinib-Nebenwirkungen waren vorübergehender Durchfall und Lebertoxizität. Die Lebertoxizität führte häufig zu Therapieunterbrechungen und zum frühen Absetzen der Therapie [63, 64, 65]. Eine zweite Erstlinienstudie (BFORE-Studie) belegte die Überlegenheit von 400 mg Bosutinib im Vergleich zu 400 mg Imatinib bezüglich zytogenetischem und molekularem Ansprechen bei deutlicher Verbesserung der Verträglichkeit im Vergleich zu der 500 mg Dosis in der BELA-Studie [40, 66, 67]. In deutschen und japanischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine einschleichende Dosierung sicher durchführbar ist [68, 69].

Die höhere Rate zytogenetischer und molekularer Remissionen im Vergleich zu Imatinib führte für Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib zur Erstlinienzulassung für die Therapie der CML. Asciminib wurde aufgrund der höhreren Effektivität und besseren Verträglichkeit im Vergleich zu den ATP-kompetitiven TKI für alle Pat. mit CML in CP zugelassen; siehe Kapitel 9. Zulassungsstatus. Die Überlebensraten konnten mit dem Einsatz der Zweitgenerationsinhibitoren gegenüber Imatinib im randomisierten Vergleich nicht verbessert werden. Wichtigste Ergebnisse der Studien

sind der Schutz vor Progression der Erkrankung, insbesondere bei Hochrisiko-Situation, sowie raschere und tiefere molekulare Remissionen über alle Risikogruppen.

6.1.1.1.3 STAMP-Inhibitor Asciminib

Asciminib ist kein Kompetitor der ATP-Bindung, sondern bindet stattdessen an die Myristat-Tasche von ABL1.

In der ASC4FIRST-Studie wurden 405 neu diagnostizierte Pat. randomisiert entweder mit Asciminib (80 mg täglich) oder einem vom Prüfarzt gewählten TKI behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 15–16 Monaten waren die MMR-Raten in Woche 48 unter Asciminib überlegen: 67,7% im Vergleich zu 49% bei den vom behandelnden Arzt gewählten Standard-TKIs, 69,3% unter Asciminib im Vergleich zu 40,2% unter Imatinib und 66% unter Asciminib gegenüber 57,8% bei TKIs der zweiten Generation.

Nebenwirkungen vom Grad ≥3 sowie therapiebedingte Therapieabbrüche waren unter Asciminib seltener (38% bzw. 4,5%) als unter Imatinib (44,4% bzw. 11,1%) und den TKIs der zweiten Generation (54,9% bzw. 9,8%) [50].

Die Interimanalyse der ASC4START-Studie zeigte eine deutliche Überlegenheit von Asciminib gegenüber Nilotinib für die Zeit bis zum Absetzen der Medikation wegen Nebenwirkungen [70].

Langzeitüberlebensraten sind noch nicht verfügbar.

6.1.1.1.4 Interferon alpha

Vor Einführung der TKI war Interferon-alpha (IFN) die Standardbehandlung für Pat., die für eine allogene SZT nicht in Frage kamen. Es sorgte bei der Mehrheit der Pat. für eine gute Kontrolle der Zellzahlen und konnte bei einer Minderheit eine CCyR hervorrufen. Der Wirkungsmechanismus beinhaltet eine Kombination aus immunregulierender und antiproliferativer Wirkung auf hämatopoetische Vorläuferzellen. Mehrere Erstlinienstudien haben die Kombination von TKI und IFN untersucht.

636 unbehandelte Pat. mit CML in chronischer Phase wurden in der französischen SPIRIT-Studie zwischen den vier Therapiearmen Imatinib 400 mg/Tag, Imatinib plus niedrig-dosiertes Ara-C oder pegyliertes IFN alpha 2a oder Imatinib 600 mg randomisiert. Endpunkte der Studie waren das molekulare und zytogenetische Ansprechen, die Zeit bis zum Therapieversagen, das Gesamt- und ereignisfreie Überleben, und das Nebenwirkungsprofil der Therapien. Nach 12 Monaten war das zytogenetische Ansprechen innerhalb der vier Gruppen ähnlich. Die MR^4-Rate war in der Gruppe Imatinib+IFN (30%) signifikant höher als bei Pat., die Imatinib 400 mg 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 [71, 72].

Nach einer Kombination von Imatinib mit pegyliertem Interferon alpha 2a wurden auch nach Absetzen von Imatinib Langzeitremissionen beobachtet. Eine Erhaltungstherapie mit Interferon alpha nach TKI ist eine Option [73, 74]. In einer skandinavischen Studie erhielten Pat. in CHR 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%) [75]. In der deutschen CML-IV-Studie wurde kein Vorteil der Zugabe von rekombinantem (nicht pegyliertem) Interferon alpha gegenüber Imatinib 400 mg/Tag gefunden [45].

Die Kombination von Dasatinib mit pegyliertem Interferon alpha zeigte in einer Phase-II-Studie hohe molekulare Remissionsraten bei guter Verträglichkeit [76]. Die Kombination von Nilotinib mit pegyliertem Interferon alpha erbrachte eine Verbesserung der DMR-Rate unter der Kombination. Eine Erhaltungstherapie mit IFN nach Erreichen einer MMR war möglich, die Stabilität der TFR konnte darunter aber nur marginal verbessert werden [77].

In Abwägung von Effektivität und Verträglichkeit kann die Kombination aus TKI und IFN sowie eine IFN-Erhaltungstherapie für die klinische Praxis nicht empfohlen werden. Eine Indikation für IFN besteht im Rahmen einer Schwangerschaft bei CML (siehe Kapitel 6. 4. 3.)

6.1.1.1.5 Individuelle Auswahl der Erstlinientherapie

Die Wahl des TKI in der Erstlinientherapie der CML sollte mehrere Faktoren berücksichtigen. Der erste Faktor ist das Therapieziel, also das OS oder das behandlungsfreie Überleben (TFR). Bei älteren Pat. kann das OS das wichtigste Ziel sein, und TFR, falls über die Zeit erreicht, wäre ein willkommenes Ereignis. Bei jüngeren Pat. (bis 50-55 Jahre) könnte die Vermeidung einer lebenslangen Therapie von Bedeutung sein, und TFR könnte ebenso wichtig wie OS als Behandlungsziel sein. Daten zur Lebensqualität aus der Euro-SKI-Studie zeigten auch, dass jüngere Pat. (definiert als Alter <60 Jahre zum Zeitpunkt des Absetzens) mehr von einem Absetzen der Behandlung profitierten als ältere Pat. [78]. Hier könnte es sinnvoll sein, einen 2GTKI bzw. Asciminib als Erstlinientherapie zu starten. Zweitens sollte der individuelle Risikoscore berücksichtigt werden. Pat. mit hohem ELTS- und/oder Sokal-Risiko könnten von einer Erstlinienbehandlung mit einem 2GTKI profitieren. Drittens ist das Vorhandensein von Begleiterkrankungen entscheidend, die durch einen bestimmten TKI verschlimmert werden könnten. Pat. mit Lungenschäden, insbesondere chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder pulmonaler Hypertonie sollten Dasatinib vermeiden. Pat. mit Magen-Darm-Problemen oder Enterokolitis, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollten Bosutinib meiden. Pat. mit Diabetes mellitus, einer Anamnese mit vaso-okklusiven Ereignissen oder Pankreatitis sollten in Abwägung nicht auf Nilotinib eingestellt werden.

Obwohl einige Studien relativ schlechte Ergebnisse bei bestimmten *BCR::ABL1*-Transkriptvarianten, z. B. e1a2 oder e6a2, identifiziert haben, sind diese kasuistischen Daten noch nicht validiert und sollten die therapeutische Entscheidung nicht beeinflussen [79, 80].

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

Präferenzen der Pat. in Hinsicht auf Lebensqualität, individuelle Lebensumstände sowie Adhärenzverhalten können bei der individuellen Therapiewahl ebenfalls eine Rolle spielen. Zweimal tägliche Einnahme, erwartete Therapiedauer, unzureichendes Management von Nebenwirkungen insbesondere von Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Muskelschmerzen sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen, therapiebedingte Belastung des Soziallebens, junges Alter und mangelnde Aufklärung sind negativ mit der Therapieadhärenz assoziiert, die den Therapieerfolg beeinflussen kann [81].

Eine Umfrage bei 582 erwachsenen CML-Patienten in Deutschland erbrachte ein heterogenes Bild des individuellen Rankings der Therapieziele. Während eine optimale Chance zum Überleben im Vordergrund steht, ist für Pat. mit längerer Therapiedauer die gute Lebensqualität zentrales Ziel. Für jüngere Patienten steht die Familienplanung sowie die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit im Vordergrund; sie akzeptieren mäßige Nebenwirkungen, wenn mit dem entsprechenden TKI eine rasche TFR erreicht werden kann. [146].

Schließlich spielt auch die Kostenerwägung eine Rolle, wobei die Verfügbarkeit von Generika diese Bedenken gemildert hat.

6.1.1.1.6 Nebenwirkungsprofil

Die überwiegende Mehrheit der Pat., selbst diejenigen, die für eine TFR in Frage kommen, müssen TKI über viele Jahre einnehmen. Da immer mehr TKI verfügbar sind und das Wissen über potenzielle Nebenwirkungen zunimmt, konzentriert sich ein Großteil des Managements darauf, diese zu verhindern und/oder zu minimieren sowie die Lebensqualität zu optimieren.

Nebenwirkungen – im Gegensatz zu direkter Arzneimitteltoxizität – können auch als Folge bereits bestehender Komorbiditäten, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder schlicht aufgrund des Alterungsprozesses auftreten [82, 83].

Vor Beginn jeder erneuten Behandlung sollte eine detaillierte medizinische und medikamentöse Anamnese sowie entsprechende Untersuchung und Diagnostik erfolgen. Bestehende Komorbiditäten sollten identifiziert und adäquat behandelt werden. Der gewählte TKI sollte sowohl wirksam als auch sicher für den jeweiligen Pat. sein. Wie bereits erörtert, besteht die Möglichkeit, die Medikamentendosis bei Pat. zu reduzieren, die Nebenwirkungen zeigen, aber ansonsten gut ansprechen. Im Gegensatz dazu sollte bei unzureichender Wirkung oder Krankheitsprogression – die den Einsatz stärkerer und potenziell toxischer Medikamente erforderlich macht – diese Option ausführlich mit dem Pat. besprochen werden.

Die Überwachung der Toxizität und die Identifikation neuer medizinischer Probleme und deren Behandlung sind ebenso wichtig wie das Monitoring des therapeutischen Ansprechens. Die interdisziplinäre Kommunikation ist ein wesentlicher Faktor der Therapieoptimierung.

Nach der Prognoseverbesserung aufgrund der TKI-Effektivität sind bei erwachsenen Pat. Begleiterkrankungen heute die Haupttodesursache und können durch TKI-assoziierte reversible und irreversible Nebenwirkungen aggraviert werden. Deshalb sollte das Alter der Pat., die Komorbiditäten und das spezifische TKI-Nebenwirkungsprofil bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden.

Für Pat. mit einem Risiko, Pleuraergüsse zu entwickeln (Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, nicht eingestellte arterielle Hypertonie) sollte der Einsatz von Dasatinib vermieden werden. Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene Komplikation von Dasatinib, deshalb sollten Pat. mit vorbestehender PAH alternative TKI erhalten. Dasatinib hemmt die Plättchenfunktion; Pat. unter oraler Antikoagulation haben deshalb ein höheres Blutungsrisiko.

Nilotinib induziert bei Risikopat. eine Hyperglykämie, deshalb ist Vorsicht geboten bei nicht gut eingestelltem Diabetes mellitus. Nilotinib sollte wegen der rascheren Resorption bei fettreicher Nahrung auf nüchternen Magen und wegen der QT-Zeit-Verlängerung bei einer 600 mg-Einzeldosis zweimal täglich eingenommen werden. Nilotinib wurde mit vasospastischen und gefäßokklusiven Nebenwirkungen, wie koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen und arterielle Verschlusskrankheit assoziiert und sollte bei solchen Begleiterkrankungen nur mit Vorsicht und nach signifikanter Reduktion der Risikofaktoren (Rauchen, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) eingesetzt werden.

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

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

Zur Vermeidung vaskulärer Nebenwirkungen sollte vor Therapiebeginn mit Ponatinib oder Nilotinib neben einer exakten Anamese ein klinischer Gefäßstatus, Blutdruck an beiden Armen, Pulsstatus, kardiale Auskultation, Echokardiographie mit Carotis-Doppler, ABI („ankle-brachial index“) erfolgen sowie Nüchternglucose, HbA1C, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol, Triglyzeride, Kreatinin mit glomerulärer Filtrationsrate, Mikroalbumin und quantitatives Eiweiß im Urin bestimmt werden. Der Score der European Society of Cardiology (ESC-Score) kann helfen, das Risiko abzuschätzen [84, 85]. Alle verfügbaren TKI können die QT-Zeit verlängern. Deshalb sollten K^{+} und Mg^{++} kontrolliert und im Normbereich gehalten werden und ggf. EKG-Kontrollen erfolgen.

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

Die Hersteller von TKI empfehlen folgende Anfangsdosierungen: Imatinib 400 mg täglich, Dasatinib 100 mg täglich, Bosutinib 400 mg täglich, Nilotinib 300 mg zweimal täglich und Asciminib 80 mg einmal täglich.

Verglichen mit historischen Daten, bei denen Dasatinib in einer Dosis von 100 mg täglich verabreicht wurde, führte eine Dosis von 50 mg täglich zu ähnlichen oder besseren Ansprechraten und reduzierte die Raten an Pleuraergüssen und Zytopenien [86]. Dies wurde jedoch nicht in einer randomisierten Studie mit Nichtunterlegenheits-Design getestet und kann daher nicht für alle Pat. empfohlen werden.

In der deutschen Studiengruppe wurde für die Erstlinientherapie mit Dasatinib ein 5-Tagesschema mit Wochenendpause (5 Tage 100 mg; 2 Tage Pause) getestet. Im Nichtunterlegenheitsdesign war die MMR-Rate im Vergleich zur täglichen Gabe unverändert, die Rate der Pleura- und Perikardergüsse konnte allerdings halbiert werden [52].

Aufgrund dieser Daten empfehlen wir für die Erstlinientherapie mit Dasatinib die Gabe von 100 mg montags bis freitags mit Wochenendpause.

Die Einnahme von Bosutinib in einer Dosis von 400 mg täglich kann zu einer hohen Rate an Magen-Darm-Nebenwirkungen (anfänglich selbstlimitierender Durchfall in den ersten 2-4 Wochen) und zu einem frühen Abbruch der Behandlung führen [40]. Ein dosisangepasstes Schema für Bosutinib kann möglicherweise die Abbruchrate senken und die Compliance verbessern sowie verhindern, dass Pat. unnötig auf andere TKIs umgestellt werden. Als dosisangepasstes Bosutinib-Schema könnte 200 mg täglich für 1-2 Wochen, 300 mg täglich für 1-2 Monate mit der Zieldosis von 400 mg täglich, abhängig von Nebenwirkungen und Therapieansprechen, vorgeschlagen werden [68].

6.1.1.1.7 Lebensqualität

Die Lebensqualität von CML-Pat. hat sich durch die Einführung der TKI erheblich verbessert. Bei der Therapieoptimierung durch Dosisanpassung und Wechsel des TKI spielt die weitere Verbesserung der Lebensqualität bei nahezu normalisierten Überlebensraten und Notwendigkeit einer Langzeittherapie bei der Mehrheit der Pat. eine führende Rolle.

Individuelle Patientenpräferenzen sind bei der Auswahl der TKI-Therapie zu berücksichtigen. Vermeidung von Fatigue und die Einfachheit der Verabreichung sind neben den klinischen Faktoren wie einer besseren Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen wichtige oft unerfüllte Bedürfnisse von CML-Pat.. In Präferenzstudien räumen Pat. der Vermeidung schwerwiegender kardiovaskulärer Risiken und Fastenanforderungen hohe Priorität ein, wobei die Abneigung gegen das therapiebedingte Fasten oft größer ist als die Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Durchfall [147, 148]. Das Vermeiden der kontinuierlichen Fatigue ist für CML-Pat. das wichtigste Kriterium bei ihrer Therapiewahl, gefolgt von der Wahrscheinlichkeit einer tiefen molekularen Remission innerhalb von zwei Jahren, dem Risiko von Magen-Darm-Problemen, dem Fasten, Atemproblemen und dem Risiko langfristiger kardiovaskulärer Probleme [149].

Auch psychosoziale Aspekte spielen durch die langfristige Medikamenteneinnahme und die Angst vor der Progression eine wichtige Rolle. Die Therapieoptimierung zur Reduktion der Nebenwirkungen, eine enge ärztliche Betreuung sowie unterstützende Maßnahmen, etwa durch Physiotherapie oder psychosoziale Beratung, können helfen, die Lebensqualität weiter zu optimieren.

6.1.1.1.8 Meilensteine des Ansprechens und der Resistenzentwicklung

Optimale Therapieergebnisse können nur bei systematischer Beobachtung des therapeutischen Ansprechens erreicht werden. Die drei- bis viermonatliche quantitative PCR-Untersuchung sollte unter Angabe der *BCR::ABL1*-Last nach der IS erfolgen. Bei allen Pat. mit steigenden Transkript-Werten sollte die Compliance überprüft bzw. die Neueinnahme von Medikamenten erfragt werden, die den TKI-Abbau (Cytochrom-P450-Interaktionen beachten) induzieren können [87].

Die Effektivität wird nach ELN in „optimales Ansprechen“, „Warnzeichen“ und „Therapiewechsel empfohlen“ eingeteilt. Bei optimalem Ansprechen ist mit einer fast normalen Lebenserwartung zu rechnen. Im Falle der Warnzeichen ist eine besonders sorgfältige Verlaufskontrolle nötig. Alternative TKI können u.U. indiziert sein. Das Therapieversagen bedingt die Empfehlung zum Wechsel auf einen alternativen TKI entsprechend Mutationsprofil, Zytogenetik und Nebenwirkungsprofil des TKI bzw. bestehender Komorbiditäten.

Tabelle 8: Meilensteine des Ansprechens auf TKI-Therapie

	Optimal	**Warnung**	**Therapiewechsel empfohlen**
Ausgangswert (Baseline)	---	Hochrisiko-ACA, hoher ELTS-Score	---
3 Monate	≤10%	>10%	>10%, wenn innerhalb von 1–3 Monaten bestätigt
6 Monate	≤1%	>1-10%	>10%
12 Monate	≤0,1%	>0,1-1%	>1%
Zu jedem Zeitpunkt	≤0,1%[1]	>0,1-1%	Verlust der MMR (PCR >0,1%)[2], Resistenzmutationen, Hochrisiko-ACA

Legende:
[1] optimales Ansprechen bei Pat., die TFR erreichen wollen: ≤0,0032% (IS, $MR^{4,5}$)
[2] verbunden mit 5-fachem Anstieg im Vergleich zum niedrigsten BCR::ABL1-Transkriptlevel

6.1.1.2 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

6.1.1.2.1 Grundprinzipien der Therapiewahl, linien-agnostische Therapie

Wesentliche Ursachen für das Versagen einer TKI-Therapie sind Unverträglichkeit, einschließlich persistierender niedrig-gradiger Nebenwirkungen mit Einschränkung der Lebensqualität, und die primäre oder sekundäre Resistenz. Zahlreiche Studien- und Register-Daten zeigen, dass etwa 30-40 % der Pat. ihren Erstlinien-TKI aufgrund von Unverträglichkeit oder Resistenz wechseln.

Da die Wahl der neuen Therapie deutlich stärker von der biologischen Ursache des Versagens als von der Zahl der Vortherapien abhängt, schlagen wir ein „linien-agnostisches“ Vorgehen vor. Unsere Empfehlungen beziehen sich deshalb grundsätzlich auf die „Intoleranz“ und die „Resistenz“, wobei hier auch Überlappungen möglich sind (Tabelle 9).

Tabelle 9: Molekulares Ansprechen und Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom eingesetzten TKI nach Versagen der Primärtherapie

	Kontrolle	Neue Therapie	MMR[1]	MR[4,5] [2]	
Hochhaus et al. 2023 [88] ASCEMBL	Bosutinib 500 mg / Tag	Asciminib 2x40 mg / Tag	96 Wo. 15,8 vs. 37,6	96 Wo. 5,3 vs. 10,8	In 3L+ Vorteil für Asciminib im Vergleich zu Bosutinib
Kantarjian et al. 2009 [89] START-R	Dasatinib 2x70 mg / Tag	Imatinib 2x400 mg / Tag	24 Mo. 29 vs. 12 P=0,028		Nach Imatinib-Versagen Vorteil der Umstellung auf Dasatinib im Vergleich zur Imatinib-Dosis-erhöhung
La Rosée et al. 2024 [52] DasaHIT	Dasatinib 100 mg / Tag	Dasatinib 100 mg / 5 Tage pro Woche	24 Mo. 87 vs. 62,5	24 Mo. 43 vs. 29	Nach Therapieversagen bleibt die 7-Tages-Dosierung von Dasatinib Standard

Legende:
[1] MMR – Majore molekulare Remission, in %
[2] $MR^{4,5}$ – Tiefe molekulare Remission, in %
rot für Kontrolle, grün für neue Therapie
n. s. – nicht signifikant

6.1.1.2.2 Resistenz

Therapie-Änderungen aufgrund von Resistenz werden empfohlen, sind jedoch nicht zwingend erforderlich. Wie bereits erwähnt, ist das Nichterreichen der Meilensteine nach 3, 6 und 12 Monaten eine Indikation für eine *BCR::ABL1*-Mutationsanalyse und eine Erwägung eines individuellen TKI-Wechsels. Ausnahmen können bei Pat. mit stetigem Abfall der *BCR::ABL1*-Last ohne pünktliches Erreichen der Meilensteine und guter TKI-Verträglichkeit gemacht werden. Ebenso wichtig ist die Berücksichtigung der allgemeinen Situation des Einzelnen (Alter, Begleiterkrankungen, rezidivierte Zytopenien, zytogenetische und molekulare Aberrationen) und der individuellen Therapieziele und Präferenzen (Abbildung 3).

Nach der Erstlinienbehandlung mit Imatinib und ohne spezifische *BCR::ABL1*-Mutationen kann jeder geeignete 2GTKI als gleichwertig wirksam in der Zweitlinienbehandlung angesehen werden. Die Wahl wird durch Faktoren wie Alter, Lebensstil, Komorbiditäten und mögliche Nebenwirkungen bestimmt. Das Vorhandensein spezifischer *BCR::ABL1*-Mutationen sollte hingegen die Auswahl eines TKI leiten, der gegen diese Mutation wirksam ist (siehe Tabelle 3). Sowohl Ponatinib als auch Asciminib sind gegen die T315I-Mutation wirksam: Daten aus der OPTIC-Studie legen eine Anfangsdosis von Ponatinib von 45 mg täglich nahe, die zeitnah auf 15 mg reduziert wird, wenn ein RT-qPCR-Wert von ≤1% IS erreicht wird [90]. Asciminib sollte bei der T315I-

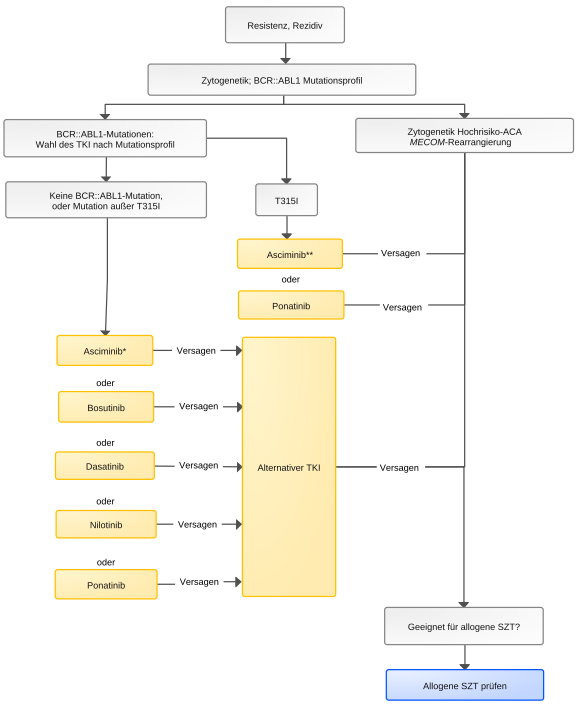
Mutation in der höheren Dosis von 200 mg zweimal täglich verabreicht werden (EU-Zulassung steht für diese Dosis noch aus) [91, 92].

Asciminib ist ein STAMP-Inhibitor (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket). Die Ergebnisse der Phase-1-Dosisfindungsstudie [93, 94, 95] und der Phase-3-ASCEMBL-Studie [96, 88] deuten auf Wirksamkeit und gute Verträglichkeit hin, sodass Asciminib (80 mg/Tag) zur Behandlung von Erwachsenen mit CML in CP, die zuvor mindestens zwei TKI erhalten haben, zugelassen wurde, sowie (in den USA) in höherer Dosierung für solche mit der T315I-Mutation.

Die OPTIC-Studie zeigte auch eine bessere Wirksamkeit, wenn Ponatinib mit 45 mg bei Pat. mit anderen Mutationen als T315I gestartet wurde, wiederum mit der Empfehlung, die Dosis baldmöglichst auf 15 mg zu reduzieren, sobald die *BCR::ABL1*-Last auf ≤1% IS fällt [54, 97].

Die Definition des Ansprechens (Meilensteine) auf die Zweitlinientherapie und nach reiner Intoleranz auch der folgenden Therapielinien entspricht den Kriterien der Primärtherapie. Das Ziel ab der dritten Therapielinie nach vorangegangener Resistenz ist im Allgemeinen das Erreichen einer CCyR, das entspricht etwa *BCR::ABL1*-Werten ≤1% [98].

Abbildung 3: Therapieempfehlung nach Resistenz auf die Vortherapie



Legende:
Kurativ intendierte Therapie; Palliative Therapie
Therapieoptionen in alphabetischer Reihenfolge
ACA: Zytogenetische Zusatzaberrationen
SZT: Stammzelltransplantation
** Zulassung für alle Patienten in chronischer Phase*
*** Zulassung in der Schweiz (2x200 mg/Tag)*

6.1.1.2.3 Intoleranz

Bei Intoleranz ist eine Dosisreduktion in bestimmten Grenzen möglich. Imatinib kann von 400 mg auf 300 mg täglich reduziert werden, Dasatinib kann von 100 mg täglich auf einen Bereich von 50-80 mg täglich oder 70-100 mg 5x pro Woche reduziert werden. Bei Auftreten von Pleuraergüssen wird eine Therapieunterbrechung bzw. ein Therapiewechsel, eine niedrigdosierte diuretische Therapie sowie aufgrund der lymphotropen Wirkung von Dasatinib auch eine antiinflammatorische Therapie mit Prednisolon (10-20 mg/Tag) empfohlen. Nilotinib kann von 300 mg zweimal täglich auf 450 mg täglich (300-0-150 mg) oder 200 mg zweimal täglich reduziert wer-

den. Bosutinib kann ausgehend von 400 mg/Tag stufenweise über 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag reduziert werden [99]. Die empfohlene Langzeit-Dosierung von Ponatinib beträgt bei gutem Ansprechen 15 mg/Tag. Die tägliche Dosis von Asciminib kann auf 40-60 mg reduziert werden. Bei persistierender Toxizität werden niedrigere Dosen nicht empfohlen, hier sollte ein Therapiewechsel erwogen werden.

Es gibt jedoch spezifische schwere Nebenwirkungen, die einen sofortigen Wechsel der TKI-Therapie anstelle einer Dosisreduktion erfordern. Dazu gehören Pleuraergüsse unter Dasatinib oder Bosutinib, pulmonale Hypertonie unter Dasatinib), vaskuläre Ereignisse (bei Ponatinib, Nilotinib), Enterokolitis (bei Bosutinib), schwere neurologische Erkrankungen (z. B. dementielles Syndrom, Parkinsonismus) und immunvermittelte Myokarditis, Hepatitis oder Nephritis (Abbildung 4)

Abbildung 4: Therapieempfehlung nach Intoleranz auf die Vortherapie

Legende:
Therapieoptionen in alphabetischer Reihenfolge
[1]Zulassung für alle Patienten in chronischer Phase
[2]Ponatinib bei Intoleranz auf einen 2GTKI und fehlenden Alternativen

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

Einzelne Pat. mit unzureichender Kapazität der normalen Hämatopoese (rezidivierende Zytopenien, keine zytogenetische Remission unter der Erstlinien-Therapie) haben eine deutlich geringere Chance, eine Remission unter Zweit- oder Drittlinientherapie zu erreichen. In diesen Fällen sollte die Option einer allogenen SZT geprüft werden.

6.1.1.2.4 Maximale Dosierung der TKI

Der Einsatz von Hochdosis-Imatinib kann bei Verträglichkeit der Standarddosis und fehlenden Resistenzmutationen versucht werden, zeigt aber nur selten langfristigen Erfolg. Nilotinib wurde für die CP und AP nach Imatinib-Versagen in einer empfohlenen Dosierung von 2x400 mg/Tag zugelassen [100, 101]. Im Fall der Imatinib-Intoleranz werden 2x300 mg/Tag empfohlen. Dasatinib wurde für die CP und AP nach Imatinib-Versagen in einer Dosierung von 100 mg/Tag [102], in der BP in einer Dosierung von 140 mg/Tag zugelassen [103]. Die empfohlene Dosierung von Bosutinib beträgt in der Zweitlinie 400-500 mg/Tag.

Bei Pat. mit T315I-Mutation ist lediglich für Ponatinib und die in Europa noch nicht zugelassene Hochdosis-Asciminib-Therapie (2x200 mg/Tag) eine Wirksamkeit nachweisbar.

6.1.1.2.5 Stammzelltransplantation

Der Einsatz der allogenen SZT bei CML hat nach der Einführung der TKI) deutlich abgenommen [104], bleibt jedoch eine wichtige therapeutische Option für Pat.,

- die initial oder im Verlauf Hochrisiko-ACA oder eine MECOM-Rearrangierung (3q26-Aberrationen) aufweisen,
- die mit oder ohne *BCR::ABL1*-Mutationen gegen mehrere 2GTKI, Ponatinib und/oder Asciminib resistent sind,
- die auch nach Therapiewechsel wiederholt Zytopenien zeigen,
- bei denen eine myelodysplastische Neoplasie (MDS) in der *BCR::ABL1*-negativen Hämatopoese nachgewiesen wurde,
- die alle verfügbaren TKI nicht vertragen,
- sowie für jene, die sich in der BP befinden oder in diese fortschreiten. (modifiziert nach [105])

Das Behandlungsergebnis nach allogener SZT hat sich im Zeitalter der TKI erheblich verbessert, sodass nun auch ältere Pat. und/oder solche mit Begleiterkrankungen mit einer reduzierten Intensitäts- oder nicht-myeloablativen Konditionierung transplantiert werden können. Die Verwendung haploidentischer verwandter Spender hat das Spenderangebot derart erweitert, dass fast jeder Patient einen passenden Spender finden kann. Zudem sind Risikofaktoren für die allogene SZT wie Krankheitsdauer, Alter des Empfängers und Spenderart, die in der Zeit vor der Einführung der TKI beschrieben wurden, heute nicht mehr uneingeschränkt gültig. Die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) klassifiziert durchgeführte Transplantation nach wie vor dreiphasig in CP, AP und BP [105, 104, 106]. Für die Indikationsstellung empfehlen wir die Verwendung der biologischen Parameter, nicht die heterogenen Definitionen der bisherigen AP. In einer Analyse von 904 Pat. wurden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben lediglich vom Krankheitsstadium und dem Karnofsky-Performance-Status beeinflusst, nicht jedoch von der Anzahl vorheriger TKI-Linien [106].

Wenn möglich, sollte die Transplantation in der CP erfolgen, da die Ergebnisse der allogenen SZT bei Pat. in fortgeschritteneren Stadien deutlich schlechter sind. Dies beginnt in der Regel mit der Suche nach einem geeigneten Spender – meist über das lokale Transplantationszentrum – zum Zeitpunkt der Resistenz gegenüber dem ersten TKI der zweiten Generation, unabhängig davon, ob dieser als Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt wurde. Dies ist besonders wichtig bei Vorliegen einzelner oder kombinierter *BCR::ABL1*-Mutationen, die gegen mehrere TKI resistent sind, oder dem Auftreten zusätzlicher chromosomaler Aberrationen (ACA), da diese Vorboten einer Krankheitsprogression sein können. Es kann sich herausstellen, dass eine Transplantation nicht notwendig ist, wenn der Patient auf einen nachfolgenden TKI anspricht – jedoch kann die Suche nach einem passenden Spender viel Zeit in Anspruch nehmen, weshalb es sinnvoll ist, vorbereitet zu sein. Eine klare Transplantationsindikation besteht bei zytogenetischen Aberrationen mit 3q26-Beteiligung mit MECOM-Rearrangierungen.

Für Pat. in BP sind die langfristigen Ergebnisse mit den verfügbaren TKIs aber auch der allogenen SZT ungünstig [107, 108, 28]. Es sollte alles darangesetzt werden, eine zweite CP zu erreichen und anschließend zügig eine allogene SZT durchzuführen. Pat., die vor der allogenen SZT eine Blastenreduktion zeigen, haben bessere Transplantationsergebnisse. Die Kombination eines TKIs mit Therapieschemata für AML oder ALL erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Blastenreduktion zu erreichen, und verringert die Morbidität und Mortalität der Vorbehandlung [109]. Ob eine volle Induktion mit einer Kombinationschemotherapie und/oder alleiniger TKI-Therapie zur Blastenreduktion vor allogener SZT sinnvoll ist, ist nicht belegt [110]. Nach Blastenclearance sollte die Transplantation ohne Verzögerung durchgeführt werden.

Eine Transplantation resistenter BP-Pat. wird – sofern sie nicht im Rahmen einer Studie erfolgt – nicht empfohlen. Das Rückfallrisiko nach allogener SZT bei CML steigt mit zunehmender Immunsuppression (notwendig bei höherer HLA-Diskrepanz) und reduzierter Intensitätskonditionierung. Wo immer möglich, empfehlen wir daher eine myeloablative Konditionierung.

Es gibt mehrere ungeklärte Fragen im Hinblick auf das Management nach allogener SZT – insbesondere hinsichtlich der Definition eines molekularen Rezidivs. Nach einer allogenen SZT wird ein molekulares Monitoring aus peripherem Blut oder Knochenmark mindestens alle drei Monate in den ersten Jahren nach der Transplantation empfohlen. Die Frequenz kann auf alle sechs Monate reduziert werden, wenn beim Pat. molekular keine Krankheitsaktivität nachweisbar ist, sollte jedoch lebenslang fortgeführt werden. Der prophylaktische Einsatz eines TKI nach allogener SZT ist bei Transplantation in erster CP nicht verpflichtend. Der Einsatz von Multikinase-Inhibitoren und/oder Spenderlymphozyteninfusion (DLI) kann für Pat. mit persistierender oder neu auftretendem *BCR::ABL1*-Transkript-Nachweis in Betracht gezogen werden. Bei Pat., die in fortgeschrittener Phase transplantiert wurden, wird empfohlen, einen Multikinase-TKI nach erfolgreichem Engraftment fortzuführen. Schwieriger ist die Entscheidung, ob ein TKI im Verlauf abgesetzt werden kann – jedoch ist es nach einer langen Phase (z. B. zwei Jahre) mit anhaltender Negativität kein unvernünftiger Ansatz.

6.1.2 Therapie der Blastenphase

Das Auftreten einer fortgeschrittenen Krankheitsphase ist in westlichen Ländern selten, aber in Ländern mit limitieren Ressourcen aufgrund später Diagnosestellung häufiger. Obwohl die Daten begrenzt sind, scheint es, dass Pat., die in der BP diagnostiziert werden, eine günstigere Prognose haben als Pat., die eine Evolution aus der CP zeigen [28]. Ein *BCR::ABL1*-Mutationsscreening, eine zytogenetische Analyse und eine schnelle Spendersuche sind bei Pat. in der BP erforderlich.

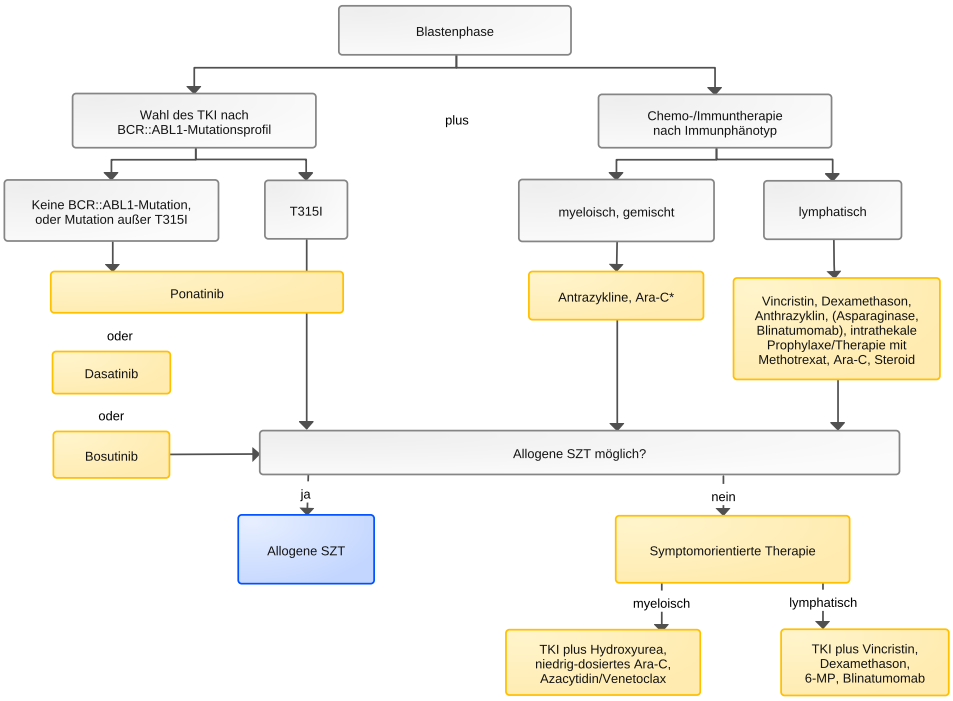
Eine Progression äußert sich häufig durch ein Versagen der Hämatopoese, eine Blastenproliferation und manchmal durch klinische Verschlechterung ohne offensichtliche Erklärung. Der Tod tritt üblicherweise durch Infektionen oder Blutungen ein. Eine Durchflusszytometrie zur Bestimmung des Blasten-Phänotyps ist zur Therapieplanung erforderlich. Eine lymphoblastische Transformation bietet mehr Behandlungsoptionen und eine bessere Prognose, obwohl auf das Risiko einer Beteiligung des zentralen Nervensystems geachtet werden muss.

Die Behandlung erfolgt durch intensive Kombinationschemotherapie plus TKI, idealerweise Dasatinib oder Ponatinib [109, 28], gefolgt von einer allogenen SZT. Pat., die für eine intensive Kombinationstherapie nicht in Frage kommen, können von einer niedrig dosierten Chemotherapie oder einer epigenetischen Therapie (z.B. Azacitidin mit Venetoclax) in Kombination mit TKIs profitieren.

Die Algorithmen für die Therapie in der BP sind in Abbildung 5 dargestellt.

Die Klassifikation als „AP zum Diagnosezeitpunkt“ ist umstritten und wegen der Heterogenität der Faktoren (Blasten, Basophile, Thrombozytose, Thrombopenie) schwierig zu bewerten. Es wird empfohlen, eine exaktere Definition von Hochrisikomerkmalen bei Pat. in CP anzuwenden (siehe Kapitel 5.1.).

Abbildung 5: Therapieoptionen in der Blastenphase



Legende:
Kurativ intendierte Therapie; Palliative Therapie
**Dosierung nach Performance-Score*
Therapieziel: Blastenelimination, Aplasiephase nicht erforderlich
Ara-C: Cytosin-Arabinosid
6-MP: 6-Mercaptopurin

Der Mechanismus der CML-Progression ist heterogen und wurde noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich meist um einen Mehrschrittprozess unter Beteiligung chromosomaler und molekularer Ereignisse. Für die Wahl der Therapie bei fortgeschrittener Phase der CML muss berücksichtigt werden, ob die Progression aus einer TKI-Resistenz resultiert oder ob der Patient mit BP TKI-naïv ist. In jedem Fall sind je nach individueller Situation 2G- oder 3G-TKI zu bevorzugen sowie die Option der allogenen SZT bei geeigneten Pat. zu erwägen. In der BP ist vor Transplantation ein Debulking mit konventioneller Chemotherapie je nach immunologischer Charakterisierung der Blasten mit oder ohne TKI sinnvoll.

6.2 Therapiefreie Remission (TFR)

Ein Absetzen der Behandlung zum Versuch einer behandlungsfreien Remission (TFR) ist für alle Pat. mit einer stabilen, tiefen molekularen Remission (DMR) über einen ausreichend langen Zeitraum möglich. Tabelle 10 zeigt die kumulative Inzidenz der DMR nach 5 und 10 Jahren bei Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib [45, 39, 38, 40], sowie Asciminib nach 96 Wochen [51].

Tabelle 10: Kumulative Erwartung der tiefen molekularen Remission unter TKI in der Erstlinientherapie

Studie		5 Jahre (%)	10 Jahre (%)
Hehlmann et al. 2017 [45] CML-Studie IV	Imatinib MR^4 Imatinib $MR^{4,5}$	65,7 49,4	81,0 67,2
Kantarjian et al. 2021 [39] ENESTnd	Nilotinib MR^4 Nilotinib $MR^{4,5}$ Imatinib MR^4 Imatinib $MR^{4,5}$	65,6 53,5 41,7 31,4	69,5 61,0 49,5 39,2
Cortes et al. 2016 [38] Dasision	Dasatinib $MR^{4,5}$ Imatinib $MR^{4,5}$	42 33	- -
Brümmendorf et al. 2022 [40] BFORE	Bosutinib MR^4 Bosutinib $MR^{4,5}$ Imatinib MR^4 Imatinib $MR^{4,5}$	58,2 47,4 48,1 36,6	- - - -
Cortes et al. 2025 [51] ASC4FIRST	Asciminib MR^4 Asciminib $MR^{4,5}$	50,5 (96 Wochen) 33,0 (96 Wochen)	- -

Manche Pat., die für TFR in Frage kämen, ziehen es vor, die Therapie fortzusetzen, daher ist es wichtig, dass Ärzte die verfügbaren Daten mit den Pat. besprechen. Seit der ursprünglichen Beschreibung einer stabilen molekularen Negativität nach dem Absetzen der Behandlung bei Pat., die mindestens $MR^{4,5}$ für zwei Jahre erreicht hatten, wurden zahlreiche Studien durchgeführt – jeweils mit leicht unterschiedlichen Einschlusskriterien und unterschiedlichen Auslösern für das Wiederaufnehmen der TKI-Therapie, jedoch mit sehr ähnlichen Ergebnissen: Etwa 40–50% der Pat. bleiben behandlungsfrei [111]. Die Euro-SKI-Studie berichtete über Ergebnisse bei 728 Pat.. Die Raten für eine MMR nach 6 und 12 Monaten betrugen 61% bzw. 46% [112]. Nach dem Absetzen von Nilotinib oder Dasatinib, entweder in der ersten oder zweiten Linie, beträgt die Wahrscheinlichkeit, TFR aufrechtzuerhalten, ebenfalls etwa 50% [113].

Um die Tiefe des Ansprechens zu verbessern, kann bei ausgewählten Pat., die keine DMR erreicht haben, ein Wechsel zu einem 2GTKI in Erwägung gezogen werden, obwohl bisher keine Daten vorliegen, die darauf hindeuten, dass eine solche Strategie den Erfolg von TFR verbessert. Bei hochmotivierten Pat., bei denen TFR ein hohes Ziel ist, wie bei jüngeren Pat. mit niedrigem oder mittlerem Risiko oder Frauen mit Kinderwunsch, ist ein Wechsel zu einem 2GTKI gerechtfertigt, obwohl dies derzeit noch nicht evidenzbasiert ist.

Über 80% der Rückfälle treten in den ersten 6–8 Monaten nach dem Absetzen auf, was die Notwendigkeit häufiger Kontrollen und einer strukturierten Nachsorge in dieser frühen Phase unterstreicht. Das Absetzen der Behandlung ist in Zentren mit Zugang zu hochwertiger molekularer Überwachung und sorgfältiger Auswahl geeigneter Pat. weitgehend sicher. In den meisten Studien war der Verlust der MMR der Auslöser für das Wiederaufnehmen der Therapie. Ein erneuter MMR-Verlust muss nicht auf einem zweiten Termin bestätigt werden, da eine Verzögerung des Wiederbeginns der Therapie dadurch vermieden werden kann. Einige Pat. weisen schwankende Werte zwischen MMR und MR^4 auf, die sich manchmal ohne erneute TKI-Therapie im Laufe der Zeit verbessern, sodass diese Pat. sorgfältig und regelmäßig überwacht werden sollten.

Etwa 90–95% der Pat., die einen molekularen Rückfall erleiden, erreichen nach Wiederaufnahme der TKI-Therapie ihr ursprüngliches molekulares Niveau erneut. Normalerweise wird derselbe TKI erneut verabreicht, es sei denn, frühere Nebenwirkungen erfordern einen Wechsel. In den vielen Tausenden von Pat. in TFR-Studien gab es nur sehr wenige ungünstige Ergebnisse: Ein Patient erlitt einen MMR-Verlust aufgrund einer Mutation, ein weiterer erlitt einen zytogenetischen Rückfall, und einer entwickelte eine BP, wobei jedoch zu erwarten ist, dass die Zahlen mit einer längeren Beobachtungsdauer steigen. In Frankreich wurden sechs Fälle plötzlicher BP während der TFR-Phase gemeldet [113]. Die Autoren dieser Berichte schätzen das Risiko einer BP in dieser Situation auf 0,1% oder weniger.

Der Verlust der MMR ist nach einem Jahr in der TFR-Phase selten, tritt jedoch gelegentlich auf. In der Euro-SKI-Studie zeigte die Zwischenanalyse, dass 6% der Pat., die Imatinib abgesetzt hatten, zwischen 12 und 36 Monaten die MMR verloren. Spätere Nachuntersuchungen aus einer Teilkohorte von Euro-SKI (AFTER-SKI) und aus der A-STIM-Studie ergaben, dass der Verlust der MMR bei etwa 5% der Pat. zwischen dem 36. und 72. Monat nach dem Absetzen auftritt, weshalb eine langfristige Überwachung empfohlen wird [114, 115].

Bemerkenswert ist die unterschiedliche Dynamik von frühen (schnellen) Rückfällen im Vergleich zu späten (langsamen) Rückfällen, was wahrscheinlich auf Unterschiede in den zugrunde liegenden biologischen Prozessen hinweist [116].

Es wurden verschiedene prognostische Faktoren für den Erfolg der TFR berichtet. Die endgültige Analyse der Euro-SKI-Studie bestätigte die Dauer der TKI-Behandlung und die DMR vor dem Absetzen des TKI als signifikante Faktoren für die Vorhersage des MMR-Verlusts nach 6 Monaten. Zudem wurde der Typ des *BCR::ABL1*-Transkripts als prognostischer Faktor identifiziert. Bei späten MMR-Verlusten nach 6 Monaten erwiesen sich die Dauer der TKI-Behandlung, der Prozentsatz der Blasten im peripheren Blut und die Thrombozytenzahl bei der Diagnose als signifikante Faktoren in der multivariaten Analyse. Über den gesamten Studienzeitraum von 36 Monaten bestätigten multiple logistische Regressionsmodelle die Behandlungsdauer, die Blastenzahl und den Transkripttyp als unabhängige Faktoren für die Erhaltung der MMR [117, 118, 119].

Die Mechanismen, die einen Rückfall verhindern, sind noch nicht verstanden und werden derzeit untersucht, wobei der Fokus auf einer möglichen immunvermittelten Kontrolle der Restkrankheit liegt.

Eine TFR-Studie, die einen anderen Ansatz testete, ist die DESTINY-Studie („De-Escalation and Stopping Treatment with Imatinib, Nilotinib, or sprYcel“). Anstatt die TKI-Therapie abrupt zu beenden, wurde die Dosis jedes TKI vor dem Absetzen um etwa 50% reduziert. Dies führte in der Gruppe, die vor dem Absetzen MR^4 erreicht hatte, zu einer TFR-Rate von 72%, was höher ist als in den meisten anderen Absetzstudien. Ein Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass im Falle eines Rückfalls die TKI-Therapie mit der zuvor reduzierten Dosis unmittelbar wieder aufgenommen werden kann [120].

Das Absetzen der TKI-Therapie bei Pat., die beim ersten Versuch einen Rückfall erlitten haben, ist möglich, obwohl keine Daten vorliegen, die die Dauer der erneuten Behandlung vor einem zweiten Absetzversuch festlegen könnten. Die TFR-Rate in den berichteten Studien war niedriger als bei Studien zum ersten Absetzversuch des TKI, jedoch immer noch auf einem klinisch bedeutsamen Niveau. Ein zweiter Absetzversuch ist bei Wiedererlangung der DMR mit dem gleichen oder einem anderen TKI möglich.

Ein charakteristisches, Polymyalgie-ähnliches Syndrom mit Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, das in den ersten Wochen oder Monaten nach dem Absetzen der TKI auftritt, betrifft etwa 20–30% der Pat., insbesondere nach dem Absetzen von Imatinib. Bei den meisten Pat. sind die Symptome mild und selbstlimitierend, jedoch benötigen einige Pat. vorübergehend eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder in bestimmten Fällen eine kurze orale Kortikosteroid- oder JAK-Inhibitor-Therapie.

Efficace et al. berichteten über die Lebensqualität (HR-QoL) und die Symptombelastung bei Pat. in der Euro-SKI-Studie. Jüngere Pat. profitierten am meisten von der TFR. Die Verbesserungen bei Pat. im Alter von 60 Jahren oder älter waren für mehrere HR-QoL- und Symptomdomänen [78] marginal.

Die Empfehlungen zum Absetzen von TKIs sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Die minimale zu empfehlende Therapiedauer ist für die verschiedenen TKI wahrscheinlich unterschiedlich, sodass noch keine exakten Voraussagen möglich sind. Außerhalb klinischer Studien werden deshalb konservativ formulierte Kriterien für das Absetzen empfohlen.

Nach TKI-Absetzen sollte eine sensitive, standardisierte, quantitative RT-PCR in häufigeren Intervallen (4-6-wöchentlich im ersten Halbjahr, 2-monatlich im zweiten Halbjahr, dreimonatlich danach) erfolgen. Die exakten Intervalle sollten auf die aktuelle *BCR::ABL1*-Dynamik angepasst werden.

Zur Verbesserung der Stabilität der Remission nach dem Absetzen wurde eine Erhaltungstherapie mit IFN nach TKI-Absetzen untersucht. In einer Pilotstudie wurde bei 20 Pat., die gleichzeitig mit Imatinib und IFN über einen medianen Zeitraum von 2,5 Jahren behandelt wurden, die Imatinib-Therapie gestoppt und der Remissionsstatus durch quantitative RT-PCR überwacht [73, 74]. Nach einer medianen Zeit von 2,4 Jahren nach Imatinib-Absetzen verblieben 15 der 20 Pat. in Remission. Molekulare Rezidive traten bei 5 Pat. auf und konnten durch erneute Therapie mit TKI erfolgreich behandelt werden. Die IFN-Monotherapie war mit einem Anstieg der Expression der Proteinase-3-mRNA und der Induktion von zytotoxischen T-Lymphozyten assoziiert. Die nachfolgenden TIGER- (NCT01657604) und ENDURE- (NCT03117816) Studien zeigten allerdings keine signifikante Verbesserung der Stabilität der Remission nach TKI-Absetzen durch eine Erhaltungstherapie mit IFN.

Tabelle 11: Voraussetzungen für das Absetzen von Tyrosinkinase-Inhibitoren

- *Obligatorisch:*
  - CML ausschließlich in der chronischen Phase
  - Motivierter Pat. mit strukturierter Kommunikation
  - Zugang zu qualitätsgesicherter standardisierter quantitativer PCR unter Verwendung der Internationalen Skala (IS) mit schneller Verfügbarkeit der PCR-Ergebnisse
  - Bei atypischen Transkripten: Speziallabor mit hohem Standard in der Quantifizierung
  - Zustimmung des Pat. zu häufigeren Kontrollen nach Absetzen der Therapie

- *Minimale Voraussetzungen (Absetzen erlaubt):*
  - Erstlinientherapie oder spätere Linie, wenn **Intoleranz** der einzige Grund für den Wechsel des TKI war
  - Zustand nach Resistenz auch möglich, wenn die Resistenz durch eine **Kinase-Domänen-Mutation** verursacht wurde, die auf einen anderen TKI anspricht
  - Typische ***e13a2- oder e14a2-BCR::ABL1-Transkripte*** (bei atypischen Transkripten nur in spezialisierten Laboren mit hoher Quantifizierungsqualität)
  - **Dauer der Imatinib-Therapie >5 Jahre**
  - **Dauer einer Therapie mit Zweitgenerationsinhibitoren >4 Jahre**
  - **Dauer der tiefen molekularen Remission (MR^4 oder besser) >2 Jahre**

- Optimale Voraussetzungen (Absetzen empfohlen):
  - **Dauer der TKI-Therapie >5 Jahre**
  - **Dauer der DMR >2 Jahre ($MR^{4,5}$)**
- Vorgehen nach dem Absetzen:
  - Überwachung mit RT-qPCR von *BCR::ABL1*:
    - Alle **4-6 Wochen (alle 4 Wochen bei Kindern)** in den ersten 6 Monaten
    - Alle **2 Monate** von Monat 6 bis 12
    - Danach alle **3–6 Monate**
    - Erhöhte Überwachung, falls *BCR::ABL1*-Transkriptwerte ansteigen
  - Neustart der TKI-Therapie, falls die MMR verloren geht
  - Falls die TKI-Therapie wieder aufgenommen wird:
    - ***RT-qPCR von BCR::ABL1 alle 6 Wochen*** bis zum erneuten Erreichen der MMR
    - Danach alle **3 Monate** bis zur Wiedererlangung der **MR^4**

6.2.1 Familienplanung, Schwangerschaft

Eine TKI-Therapie ist wegen des teratogenen Risikos eine Kontraindikation in der Schwangerschaft. Deshalb sind für Patientinnen mit Kinderwunsch individuelle Maßnahmen erforderlich, die die Möglichkeit der Remissionserhaltung während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI erlauben. Bei männlichen Pat. mit Kinderwunsch sollte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien diskutiert werden. Eine Therapieunterbrechung ist nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem *BCR::ABL1*-Transkript-Level <0,01% zu empfehlen. In Fällen mit einem *BCR::ABL1*-Transkript-Level von 0,01–0,1% sollte die Therapie zunächst intensiviert werden, um diesen Grenzwert zu unterschreiten. Alternativ kann IFN in einer Dosis von 3x3 Mio. IE/Woche eingesetzt werden, sollte allerdings in der Stillphase abgesetzt werden. Bei einer stabilen Situation über 3-6 Monate ist die Remissionserhaltung über eine 9-monatige Schwangerschaft wahrscheinlich. Gegebenenfalls ist bei deutlicher Leukozytose im Einzelfall eine überbrückende Zytoreduktion mit Leukapheresen möglich (Tabelle 12, 13 und 14).

Tabelle 12: Planung einer Schwangerschaft bei CML

Aktuelles Ansprechen	Empfehlungen
≥ MR^4 RT-qPCR ≤ 0,01% IS	Management gemäß TFR • Bleibt in TFR: Behandlung kann auf unbestimmte Zeit abgesetzt bleiben, unabhängig von einer Schwangerschaft. • Wird schwanger und verliert die MMR: Vorgehen gemäß Tabelle 13. • Wird nicht schwanger und verliert die MMR: ◦ TKI (gleicher oder potenterer Wirkstoff) nach Besprechung möglicher Nebenwirkungen wieder aufnehmen. ◦ Ursprüngliche tiefe Remission wiederherstellen. ◦ Weitere Versuche einer Schwangerschaft zu einem späteren Zeitpunkt möglich.
MMR RT-qPCR ≥ 0,01% IS ≤ 0,1% IS	TKI fortsetzen, um ≥MR^4 zu erreichen, und gemäß vorherigen Empfehlungen managen Falls die MMR stabil ist, aber die Wahrscheinlichkeit, MR^4 zu erreichen, gering erscheint, gibt es drei mögliche Vorgehensweisen: 1. TKI absetzen und eine eventuelle Schwangerschaft entsprechend Tabelle 13 managen. 2. TKI fortsetzen und regelmäßige Schwangerschaftstests durchführen: ◦ TKI beim ersten positiven Schwangerschaftstest absetzen. ◦ Vorgehen gemäß Tabelle 13. 3. TKI fortsetzen, jedoch mit Unterbrechung nach der Menstruation: ◦ 2 Wochen später einen Schwangerschaftstest durchführen. ◦ Falls positiv: TKI absetzen und gemäß Tabelle 13 managen. Option 2 und 3 sind nur möglich, wenn: • Die Patientin die Risiken versteht. • Regelmäßige molekulare Überwachung und Schwangerschaftstests gewährleistet sind.
< MMR RT-qPCR ≥0,1% IS	Fortsetzung des aktuellen oder eines potenteren TKI, um eine tiefere Remission zu erreichen, bevor eine Schwangerschaft angestrebt wird. Bei älteren Patientinnen: • Überweisung an eine *In-vitro*-Fertilitations (IVF)-Klinik erwägen. • TKI-Unterbrechung zur Ermöglichung eines Hyperstimulationszyklus. • Embryotransfer: ◦ Frisch-Transfer: Vorgehen gemäß Tabelle 13. ◦ Kryokonservierte Embryonen: ▪ Erst tiefere Remission anstreben, dann Transfer durchführen. ▪ Management wie bei ≥MMR. Falls die Patientin eine Schwangerschaft anstreben möchte, obwohl keine MMR vorliegt: • Vorgehen gemäß Option 2 und 3 für MMR (TKI-Fortsetzung mit Schwangerschaftstests).

Tabelle 13: Management einer Schwangerschaft bei CML

• TKI bei bestätigter Schwangerschaft absetzen. • Überweisung an die Geburtshilfe und Aufklärung über die Notwendigkeit früher und regelmäßiger fetaler Ultraschalluntersuchungen. • RT-qPCR und großes Blutbild alle 6–8 Wochen, Anpassung je nach klinischer Indikation.		
Aktuelles Ansprechen	**Empfehlung**	
	Woche 0-16	• ≥Woche 16
RT-qPCR ≤ 1% IS	• Weiterhin Beobachtung ohne Therapie. • Interferon (IFN) kann jederzeit zur Kontrolle der Zellzahlen eingesetzt werden, jedoch ist die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung molekularer Remission nicht gesichert. • Bei raschem Anstieg der RT-qPCR-Werte und/oder Verlust der vollständigen hämatologischen Remission (CHR) nach Woche 16: ◦ Imatinib 400 mg täglich beginnen. ◦ Nilotinib bis zu 400 mg täglich kann eingesetzt werden, falls eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib besteht.	
RT-qPCR >1%	Start IFN	Bei Verlust der CHR Imatinib 400 mg/Tag Nilotinib bis zu 400 mg/Tag bei Imatinib-Resistenz/-Intoleranz

Tabelle 14: Diagnose einer CML in der chronischen Phase während der Schwangerschaft

Risikobewertung anhand des ELTS-Scores sowie der Anwesenheit oder Abwesenheit zusätzlicher chromosomaler Aberrationen.	
Asymptomatisch mit folgenden Kriterien: • Leukozyten <100 × 10^9/L • Niedriger oder intermediärer ELTS-Score • Keine zusätzlichen chromosomalen Aberrationen (ACA)	• Phase des abwartenden Beobachtens empfehlen, um die Krankheitsdynamik zu beurteilen. ◦ Falls sich die Erkrankung langsam entwickelt, kann ein Verzicht auf die Behandlung, insbesondere im ersten Trimester, vertretbar sein. • Hinweis: Die Grenze von <100 × 10^9/L Leukozyten ist eine willkürliche Empfehlung. ◦ Die Therapieentscheidung hängt von der Entwicklung der Zellzahlen und den Symptomen ab. • IFN kann jederzeit begonnen werden.
Symptomatisch und/oder: • Leukozyten <100 × 10^9/L • Hoher ELTS-Score • Vorhandensein zusätzlicher chromosomaler Aberrationen (ACA)	Management bis mindestens Woche 16: • Leukapherese allein – abhängig von der Verfügbarkeit des Verfahrens und des intravenösen Zugangs. • IFN Monoherapie. • Kombination aus Leukapherese und IFN. Nach Woche 16: • Einleitung von Imatinib 400 mg täglich oder Nilotinib, falls eine Unverträglichkeit gegenüber Imatinib besteht. • Erwägung von ASS und/oder niedermolekularem Heparin bei Patientinnen mit Thrombozytose.

Für männliche CML-Pat. besteht unter Imatinib, Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Asciminib keine Einschränkung der Fertilität und kein Anhalt für Mutagenese mit angeborenen Fehlbildungen der Kinder. Die Zeugung eines Kindes ist somit unter Therapie möglich. Für Ponatinib gibt es zu diesem Punkt keine abschließenden Daten [121, 122, 22].

6.3 Behandlungsstrategie für Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist die CML eine sehr seltene Erkrankung. Grundlagen der Diagnostik, des Monitorings und der Meilensteine entsprechen weitestgehend denen der Erwachsenen und sind in anderen Kapiteln beschrieben Hier sind die Besonderheiten der Therapie im Kindes- und Jugendalter dargestellt [123].

6.3.1 Therapiestrategie

TKIs haben die allogene SZT als Erstlinientherapie ersetzt und sind nun die Standardbehandlung für Kinder mit CML in der chronischen Phase.

Derzeit sind vier ATP-kompetitive TKIs als Erstlinientherapie für Kinder mit CML-CP zugelassen (erste Generation: Imatinib; zweite Generation: Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib). Imatinib (300 mg/m² – maximale Dosis 400 mg – einmal täglich) kann bei Kindern mit niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß dem ELTS-Score in Erwägung gezogen werden [124]. Für Kindern mit hohem ELTS-Risiko werden 2G-TKIs als initiale Therapie empfohlen.

Empfohlene Dosierungen:

- Dasatinib: 60 mg/m² einmal täglich (maximale Dosis 100 mg),
- Nilotinib: 230 mg/m² zweimal täglich (maximale Einzeldosis 400 mg),
- Bosutinib: 300 mg/m² einmal täglich (maximale Dosis 500 mg).

Im Gegensatz zur Behandlung mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib zeigt Bosutinib im ersten Behandlungsjahr (kleine Kohorte, kurze Beobachtungszeit) nur geringe Auswirkungen auf das Längenwachstum [125]. Die Indikation zum Umsetzen orientiert sich bei pädiatrischen Pat. stärker an den Meilensteinen Monat 6 und später, da das optimale Ansprechen zu Monat 3 aufgrund der besonders hohen Leukämielast bei Diagnose häufig noch nicht erreicht wird [126].

6.3.2 Chronische Toxizitäten der TKI-Anwendung bei Kindern

Die Off-Target-Aktivität der Multikinase-Inhibitoren können Toxizitäten zur Folge haben, die Wachstum, Pubertät, Knochendichte und verschiedene Organfunktionen beeinträchtigen. Pädiatrische Pat. sind besonders anfällig für die langfristigen Nebenwirkungen der TKI-Therapie, da sie sich während der Behandlung in einer Phase des aktiven Wachstums und der Organreifung befinden.

Bei über 70% der Kinder unter langfristiger Imatinib-Therapie wurden niedrige Knochendichtemesswerte dokumentiert [127]. Wachstumsverzögerungen wurden sowohl unter Imatinib als auch unter Dasatinib und Nilotinib beobachtet [128, 129]. Auch eine verzögerte Pubertät wurde bei Kindern unter TKI-Therapie beobachtet; eine regelmäßige Überwachung des Pubertätsstatus wird empfohlen. Eine Gonadentoxizität wurde bei Erwachsenen unter TKI-Therapie beschrieben, und bei Jugendlichen wurde in Einzelfällen über eine schlechte Spermienqualität bis hin zur Azoospermie berichtet. Die Kryokonservierung von Spermien oder Eizellen wird deshalb für Jugendliche weiterhin empfohlen, wenn eine SZT geplant ist.

6.3.3 Therapietreue (Adhärenz)

Vor allem bei Jugendlichen mit CML wurde mangelnde Therapietreue als häufigste Ursache für eine therapieresistente Erkrankung beschrieben. Sie nimmt mit der Dauer der Behandlung zu und führt zu niedrigeren Ansprechraten, häufigeren TKI-Wechseln und letztlich zu einer schlechteren ereignisfreien Überlebensrate [130].

Die Messung des Medikamentenspiegels im Plasma zur Kontrolle der Einnahmetreue wird bei gutem Ansprechen nicht empfohlen.

6.3.4 Therapiefreie Remission (TFR)

Die TFR ist ein wesentliches Ziel bei der Behandlung der CML im Kindes- und Jugendalter, da sie die Lebensqualität verbessert, Nebenwirkungen (besonders auf das Wachstum) reduziert und die Therapiekosten senkt [131, 132].

Der Versuch eines TKI-Absetzens sollte nach gegenwärtigem Kenntnisstand auf Kinder mit CML-CP beschränkt bleiben, bei denen keine Krankheitsprogression, kein Therapieversagen, keine

Warnzeichen (1–10% zu Monat 6, 0,1–1% zu Monat 12) und keine allogene SZT stattgefunden haben.

Die Frequenz des molekularen Monitorings bei pädiatrischen Pat. in TFR entspricht den Empfehlungen bei Erwachsenen. In den ersten 6 Monaten nach dem Absetzen wird jedoch eine 4-wöchentliche Kontrolle empfohlen.

Ein sogenanntes „Absetzsyndrom“ mit muskuloskelettalen Schmerzen, wie es bei Erwachsenen beschrieben ist, wurde bei Kindern bisher nur sehr selten beobachtet.

Kinder, die nach Absetzen von Imatinib die MMR verlieren (*BCR::ABL1* >0,1%), sprechen in der Regel gut auf eine erneute Behandlung mit Imatinib an und erreichen meist innerhalb weniger Wochen wieder die MMR. Die Erfahrungen mit dem Absetzen von 2G-TKIs oder einem zweiten Absetzversuch nach erfolgreicher Re-Therapie sind derzeit bei Kindern auf Einzelfälle begrenzt.

Der TFR-Ansatz sollte individuell und nach ausführlicher Diskussion mit Eltern bzw. Erziehungsberechtigten erfolgen.

6.3.5 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Eine allogene SZT wird bei Kindern mit CML in CP empfohlen [133, 123]:

- bei Progression in eine fortgeschrittene Phase unter TKI-Therapie
- bei Nichterreichen einer MMR
- oder bei Versagen von 3 bis 4 Therapielinien (je nach Verfügbarkeit einer vierten Option)

Eine CCyR vor Beginn der Konditionierung scheint mit besseren Ergebnissen verbunden zu sein. Voraussetzung ist ein gut passender Spender (9/10 oder 10/10 HLA-Matching), entweder ein Geschwister- (MSD) oder ein unverwandter Spender (MUD). Die Ergebnisse nach myeloablativer Konditionierung (MAC) mit MSD oder MUD sind akzeptabel mit 5-Jahres-Überlebensraten von 68 - 97% [134, 135]. Erste Daten zur reduzierten Intensität der Konditionierung (RIC) zeigen, dass RIC vergleichbare Ergebnisse erreicht wie die MAC [136]. Da akute und chronische GvHD-Raten auch nach RIC noch hoch sind, wird Knochenmark als Stammzellquelle bevorzugt, um das GvHD-Risiko zu senken.

6.4 Therapiemodalitäten

6.4.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren

6.4.1.1 Asciminib

Asciminib gehört zur Wirkstoffgruppe der STAMP-Inhibitoren. Es wurde 2021 (FDA) und 2022 (EMA) zugelassen zur Behandlung der CML nach Vortherapie mit 2 TKI. Für Pat. mit T315I ist eine (bisher in der EU nicht zugelassene) erhöhte Dosis vorgesehen.

2024 erfolgte die FDA-Zulassung für alle CML-Pat. in chronischer Phase, die 2025 von der Swissmedic übernommen wurde. Die EU-Zulassung erfolgte für alle Pat. in CP im November 2025.

STAMP steht für „*Specifically Targeting the ABL1 Myristoyl Pocket*“, das bedeutet die selektive Bindung an die Myristoyl-Bindungstasche der *BCR::ABL1*-Tyrosinkinase.

Anders als bisher eingesetzte TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib oder Ponatinib) greift Asciminib nicht an der ATP-Bindungsstelle des *BCR::ABL1*-Fusionsproteins an. Vielmehr hemmt Asciminib die ABL1-Kinaseaktivität von *BCR::ABL1*, indem es an die ABL1-Myristattasche bindet.

In Studien, die in vitro oder in Tiermodellen der CML durchgeführt wurden, zeigte Asciminib Aktivität sowohl gegen das unmutierte *BCR::ABL1* als auch gegen mehrere mutierte Formen der Kinase, darunter die *T315I*-Mutation.

Asciminib muss auf nüchternen Magen eingenommen werden. Die Standarddosis beträgt 80 mg/Tag. Möglich sind eine oder zwei Tagesdosen.

Der spezifische Wirkmodus ist an das Vorhandensein des Exons a2 im Fusionsgen gebunden; Pat. mit atypischen e1a3, e13a3 (b2a3) und e14a3 (b3a3) Transkripten sind primär resistent auf Asciminib und andere allosterische TKI [137].

6.4.1.2 Bosutinib

Bosutinib hemmt Tyrosinkinasen aus der ABL- und der SCR-Familie. In der BELA-Studie bei Pat. mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase führte Bosutinib in einer Dosierung von 500 mg/Tag gegenüber Imatinib 400 mg/Tag zu einer Erhöhung der MMR-Rate von 27 auf 41%, in der BFORE-Studie in einer Dosierung von 400 mg/Tag zu einer Erhöhung der MMR-Rate von 36,9 auf 47,2% und der CCyR-Rate von 66,4 auf 77,2%. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert.

Die häufigsten Nebenwirkungen im CTC Grad 3/4 von Bosutinib in der BFORE-Studie waren Diarrhoe (8%), Erhöhung von ALAT (19,0%) und ASAT (9,7%).

6.4.1.3 Dasatinib

Dasatinib ist ein hochpotenter oral verabreichter Multikinase-Inhibitor und hemmt *BCR::ABL1, PDGFR, SRC* und *KIT*. In der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie führte es in der Dosierung von 100 mg/Tag gegenüber Imatinib 400 mg/Tag zu einer Erhöhung der MMR-Rate von 27 auf 41%, und zu einer Erhöhung der CCyR-Rate von 72 auf 83%. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 in der Zulassungsstudie von Dasatinib waren Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (19%) und Anämie (10%). Flüssigkeitsretention einschl. Pleuraergüssen trat bei 19% der Pat. auf, bei 1% Grad 3/4. Seltene Komplikation ist eine pulmonale arterielle Hypertonie. Dasatinib hemmt die Plättchenfunktion, Pat. unter oraler Antikoagulation haben daher ein höheres Blutungsrisiko.

Daruph ist Dasatinib-Anhydrat und wird pH-unabhängig resorbiert [138]. Es ist besonders angezeigt bei Pat., die eine Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren oder H2-Blocker benötigen. Die empfohlenen Dosierungen liegen ca. 20% unter den Dasatinib-Dosen.

6.4.1.4 Imatinib

Die Entwicklung von Imatinib (STI571) gilt als ein Meilenstein in der modernen Krebsmedizin und ist ein Paradebeispiel für zielgerichtete Krebstherapien („targeted therapies“). Imatinib veränderte grundlegend die Behandlungslandschaft und Prognose für Pat. mit CML in CP, als es Anfang der 2000er Jahre eingeführt wurde. Pat., die zuvor ohne eine allogene SZT nur eine begrenzte Überlebenszeit erwarten konnten, konnten nun die CML als eine chronische kontrollierbare Erkrankung betrachten.

Die wegweisende IRIS-Studie zeigte eine deutliche Verbesserung der 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate auf 84% und belegte zugleich die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Imatinib-Therapie. Die mit Imatinib verbundenen Nebenwirkungen sind in der Regel weder lebensbedrohlich noch lebensverkürzend und umfassen Flüssigkeitseinlagerungen, Muskelkrämpfe sowie

gastrointestinale Toxizität – hauptsächlich in Form von Durchfall [44, 3]. Allerdings ist die Lebensqualität unter Imatinib, insbesondere bei jüngeren Pat., deutlich beeinträchtigt [139]. Zudem ist Imatinib deutlich weniger wirksam als die TKI der zweiten Generation (2G-TKIs), was zu höheren Raten von Therapieversagen, Resistenz, Übergang in die BP sowie schlechteren tiefen molekularen Remissionen führt – ein entscheidendes Kriterium für die Eignung zur TFR [39, 38].

6.4.1.5 Nilotinib

Nilotinib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der *BCR::ABL1*-Kinase *in vitro*, und hemmt auch die *PDGFR* und *KIT*. Es wird oral appliziert. In der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie führte es in der Dosierung von 2x300 mg/Tag gegenüber Imatinib 400 mg/Tag zu einer signifikanten Verbesserung der CCyR und der MMR ohne Verlängerung der Überlebenszeit.

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Nilotinib sind Hyperglykämie sowie vaskuläre Komplikationen im Langzeitverlauf, auch bei Framingham-Niedrigrisiko-Pat. [39]. Nilotinib soll auf nüchternen Magen eingenommen werden, in der Regel sind zwei Tagesdosen erforderlich.

6.4.1.6 Olverembatinib

Olverembatinib, ein neuer ATP-Kompetitor mit spezifischer Aktivität gegen *T315I*, ist in China für die Anwendung in der dritten und nachfolgenden Linie sowie bei *T315I*-Mutationen zugelassen. In den Phase-I/II-Studien bei 127 Pat. in chronischer Phase betrugen die kumulativen Inzidenzen von CCyR, MMR, MR^4 und $MR^{4.5}$ nach 3 Jahren 69%, 56%, 44% bzw. 39 %. Die besten Ansprechraten wurden bei Pat. mit einer solitären *T315I*-Mutation beobachtet. Zu den Nebenwirkungen gehörten Hyperpigmentierung, Hypertriglyceridämie, Proteinurie und Thrombozytopenie. Die Inzidenzen kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt und von Grad 3/4 betrugen 32% bzw. 11,5%, was eine weitere Beobachtung in laufenden Phase-III-Studien erforderlich macht [140, 141].

6.4.1.7 Ponatinib

Ponatinib ist ein TKI der dritten Generation (3G-TKI) und hemmt sowohl das unmutierte als auch das mutierte *BCR::ABL1*-Fusionsprotein, einschl. der Resistenzmutation T315I. Ponatinib führte bei Pat. in CP nach 5 Jahren zu einer MMR-Rate von 46% [142].

Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Thrombozytopenie, Erhöhung der Lipase, Hautausschlag und Pankreatitis. Sowohl in der Zulassungsstudie [143] als auch in einer vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie [53] wurden schwere arterielle Gefäßkomplikationen beobachtet mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

6.4.2 Chemotherapie

6.4.2.1 Cytosin-Arabinosid

Cytosin-Arabinosid (Synonym: Cytarabin) ist ein Isomer von Cytidin und hemmt die DNS-Replikation. Es wird intravenös oder subkutan injiziert. Hoch oder intermediär dosiertes Cytarabin gehört zum Standard in der Chemotherapie der AML und wird deshalb in der myeloischen BP eingesetzt. In Kombination mit IFN alpha führte niedrig dosiertes Cytarabin in einer Dosis von 20 mg/m^2 subkutan zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber IFN alpha als

Monotherapie. Nebenwirkungen von Cytosin-Arabinosid sind vor allem hämatologisch und gastrointestinal, Nebenwirkungen vom Grad 3/4 sind selten.

6.4.2.2 Daunorubicin

Daunorubicin ist ein natürliches Glycosid und Antibiotikum aus der Gruppe der Anthracycline. Es wird als Zytostatikum im Rahmen der Kombinationschemotherapie von akuten Leukämien verwendet. Daunorubicin ist ein DNA-Interkalator. Die planare Struktur bedingt die Interkalation zwischen den Nukleinbasen der DNA. Dies blockiert die Transkription der DNA zur Synthese von RNA bzw. die Replikation der DNA im Rahmen der Zellteilung. Diese Wirkung wird auch durch Inhibition der Topoisomerase II vermittelt.

6.4.2.3 Hydroxyurea

Hydroxyurea (Synonyme: Hydroxyharnstoff, Hydroxycarbamid) ist ein Inhibitor der Ribonukleotidreduktase. Es wird oral appliziert. Hydroxyurea wurde seit den 70er Jahren in der Therapie der CML eingesetzt. Die Rate kompletter hämatologischer Remissionen lag bei 30-35%, zytogenetische Remissionen waren selten. In einer randomisierten Studie der Deutschen CML-Studiengruppe aus den 80er und dem Beginn der 90er Jahre führte es gegenüber dem bisher als Standard geltenden Busulfan zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit [144]. Später zeigte sich Unterlegenheit gegenüber IFN alpha [145]. Nebenwirkungen von Hydroxyurea sind vor allem gastrointestinal, kutan und hämatologisch, Nebenwirkungen Grad 3/4 sind selten.

6.4.2.4 6-Mercaptopurin

6-Mercaptopurin ist ein Zytostatikum sud der Gruppe der Purinanaloga und findet Einsatz als orale Chemotherapie bei der lymphatischen BP, ggf. als Erhaltungstherapie in Kombination mit TKI.

6.4.2.5 Vincristin

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

6.4.3 Glukokortikoide

6.4.3.1 Dexamethason

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

6.4.4 Antikörper

6.4.4.1 Blinatumomab

Blinatumomab ist ein bispezifischer, gegen CD19 gerichteter Antikörper, der CD3-positive T-Zellen aktiviert. Blinatumomab ist zur Behandlung von rezidivierter oder refraktärer Vorläufer-B-Zell-ALL zugelassen, die Ph-positiv oder Ph-negativ ist. Der Einsatz bei lymphatische BP der CML ist sinnvoll, erfordert aber eine Antragstellung. Blinatumomab wird wegen seiner kurzen Halbwertszeit als 4-Wochen-Dauerinfusion appliziert und bei zytologischem Rezidiv zunächst mit einer niedrigeren Dosis gestartet, um ein Zytokin-Release-Syndrome zu vermeiden.

6.4.5 Zytokine

6.4.5.1 Interferon alpha

Interferon alpha (IFN-α; früher Typ-I-Interferon) ist ein Protein aus 166 Aminosäuren mit antitumoraler und antiviraler Aktivität. Es gibt 23 bekannte Varianten, die meisten davon sind nicht glykosyliert. Die Bindung der alpha-Interferone an ihren spezifischen Rezeptor bewirkt eine Aktivierung der Rezeptor-assoziierten Januskinasen durch Phosphorylierung, welche nachfolgend die „signal transducer and activator of transcription“ STAT-Proteine phosphorylieren und damit aktivieren (JAK-STAT-Signalweg). Aktivierte STAT-Proteine dimerisieren (Homo- oder Heterodimer), translozieren in den Zellkern und aktivieren die Genexpression von „Interferon-stimulierten Genen“, indem sie an bestimmte Erkennungssequenzen dieser Gene binden.

Therapeutisch kam ein gentechnisch hergestelltes IFN (IFN alpha-2a oder IFN alpha-2b) zum Einsatz, das ursprünglich dreimal pro Woche subkutan injiziert werden musste. Seit 2000 sind leicht veränderte, sogenannte pegylierte Interferone (Peginterferon α) erhältlich, die aufgrund einer längeren Halbwertszeit nur einmal pro Woche oder seltener verabreicht werden müssen. Rekombinante nicht-pegylierte Interferone sind nicht mehr verfügbar. Marktfähig, aber nicht für die CML zugelassen, sind pegyliertes IFN alpha 2a und Ropeg-IFN. Außer als überbrückende Therapie in der Schwangerschaft wird kein Einsatz bei der CML empfohlen.

6.4.6 Puffersubstanzen

6.4.6.1 Natriumbicarbonat

Zur verbesserten Harnsäureclearance bei Therapiebeginn wird die Urinalkalisierung (pH 6,4 – 6,8) mit Natriumbicarbonat oral (2x1 g/Tag) oder intravenös (z.B. 250 ml einer 4,2%igen Infusion/Tag) empfohlen.

8 Status der Zulassungen

Asciminib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML in der CP.

- ist unwirksam bei Pat. mit e1a3, e13a3 und e14a3-*BCR::ABL1*-Transkripten.

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit

- neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP.

- Ph+ CML in der CP, AP und BP, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Dasatinib ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Pat. mit:

- neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP.
- CML in der CP oder AP oder BP mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib.

Dasatinib ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit:

- neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP oder Ph+ CML in der CP mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie einschließlich Imatinib.

Daruph ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Pat. mit

- neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP.
- CML in der CP oder AP oder BP mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib.

Daruph ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit:

- neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP oder Ph+ CML in der CP mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie einschließlich Imatinib.

Hydroxyurea ist angezeigt für die Behandlung von Pat. mit CML in der CP oder AP der Krankheit.

Imatinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (*BCR::ABL1*)-positiver (Ph+) CML, für die eine Knochenmark-transplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird sowie bei Erwachsenen und Kindern mit Ph+ CML in der CP nach Versagen einer IFN alpha-Therapie oder in der AP oder in der BP.

Nilotinib ist angezeigt für die Behandlung von:

- erwachsenen Pat., Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP,
- erwachsenen Pat. mit Ph+ CML in der CP oder AP mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib. Wirksamkeitsdaten zu Pat. mit CML in der BP liegen nicht vor,
- Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML in der CP mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib.

Ponatinib wird angewendet bei erwachsenen Pat. mit CML in der CP, AP oder BP, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertra-

gen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

9 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland für 2019 / 2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html
2. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP et al.: European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia. Leukemia. 39(8):1797-1813, 2025. DOI:10.1038/s41375-025-02664-w
3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F et al.: Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 376(10):917-927, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1609324
4. Huang X, Cortes J, Kantarjian H: Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer 118(12): 3123-3127, 2012. DOI:10.1002/cncr.26679
5. Suttorp M, Millot F, Sembill S et al.: Definition, Epidemiology, Pathophysiology, and Essential Criteria for Diagnosis of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. Cancers (Basel) 13(4):798, 2021. DOI:10.3390/cancers13040798
6. Cross NCP, Ernst T, Branford S et al.: European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia 37(11):2150-2167, 2023. DOI:10.1038/s41375-023-02048-y
7. Hehlmann R, Lauseker M, Voskanyan A et al.: Impact of emerging ACA on survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia 36(10):2544-2547, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01681-3
8. Schäfer V, White HE, Gerrard G et al.: Assessment of individual molecular response in chronic myeloid leukemia patients with atypical BCR-ABL1 fusion transcripts: recommendations by the EUTOS cooperative network. J Cancer Res Clin Oncol 147(10):3081-3089, 2021. DOI:10.1007/s00432-021-03569-8
9. Shelton DN, Bhagavatula P, Sepulveda N et al.: Performance characteristics of the first Food and Drug Administration (FDA)-cleared digital droplet PCR (ddPCR) assay for BCR::ABL1 monitoring in chronic myelogenous leukemia. PLoS One 17(3):e0265278, 2022. DOI:10.1371/journal.pone.0265278
10. Hughes TP, Kaeda J, Branford S et al.: Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 349(15):1423-1432, 2003. DOI:10.1056/NEJMoa030513
11. Soverini S: Resistance mutations in CML and how we approach them. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2023(1):469-475, 2023. DOI:10.1182/hematology.2023000447
12. Soverini S: Hochhaus A, Nicolini FE et al.: 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 118(5):1208-1215, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-12-326405
13. Branford S, Kim DDH, Apperley JF et al.: Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. Leukemia 33(8):1835-1850, 2019. DOI:10.1038/s41375-019-0512-y
14. Schönfeld L, Rinke J, Hinze A et al.: ASXL1 mutations predict inferior molecular response to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia. Leukemia 36(9):2242-2249, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01648-4

15. Ernst T, Busch M, Rinke J et al.: Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. Leukemia 32(9):2046-2049, 2018. DOI:10.1038/s41375-018-0157-2

16. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36(7):1703-1719, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1

17. Radich JP, Dai H, Mao M et al.: Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 103(8):2794-1799, 2006. DOI:10.1073/pnas.0510423103

18. Lauseker M, Bachl K, Turkina A et al.: Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and hemoglobin. Am J Hematol 94(11):1236-1243, 2019. DOI:10.1002/ajh.25628

19. Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M et al.: High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. Leukemia 34(8):2074-2086, 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0826-9

20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127(20):2391-2405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544

21. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 140(11):1200-1228, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015850

22. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al.: European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 34(4):966-984, 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0776-2

23. Lauseker M, Hoffmann VS, Pfirrmann M: Prognostic scoring systems in chronic myeloid leukaemia. Leukemia 39(5):1046-1052, 2025. DOI:10.1038/s41375-025-02606-6

24. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al.: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 63(4):789-799, 1984. PMID:6584184

25. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R et al.: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 90(11):850-858, 1998. DOI:10.1093/jnci/90.11.850

26. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W et al.: The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. Leukemia 34(8):2138-2149, 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0931-9

27. Millot F, Guilhot J, Suttorp M et al.: Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. Haematologica 102(10):1704-1708, 2017. DOI:10.3324/haematol.2017.170035

28. Brioli A, Lomaia E, Fabisch C et al.: Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era - analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry. Leukemia 38(5):1072-1080, 2024. DOI:10.1038/s41375-024-02204-y

29. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A et al.: Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. Blood 118(26):6760-6768, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-08-373902

30. Fabarius A, Kalmanti C, Dietz CT et al.: Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. Ann Hematol 94(12):2015-2024, 2015. DOI:10.1007/s00277-015-2494-9

31. Alhuraiji A, Kantarjian H, Boddu P et al.: Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol 93(1):84-90, 2018. DOI:10.1002/ajh.24943

32. Wang W, Cortes JE, Tang G et al.: Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood 127(22):2742-2750, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-01-690230

33. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M et al.: The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. Am J Hematol 92(8):797-805, 2017. DOI:10.1002/ajh.24774

34. Hanfstein B, Lauseker M, Hehlmann R et al.: Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. Haematologica 99(9):1441-1447, 2014. DOI:10.3324/haematol.2013.096537

35. Lucas CM, Harris RJ, Giannoudis A et al.: Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. Haematologica 94(10):1362-1367, 2009. DOI:10.3324/haematol.2009.009134

36. Salmon M, White HE, Zizkova H et al.: Impact of BCR::ABL1 transcript type on RT-qPCR amplification performance and molecular response to therapy. Leukemia 36(7):1879-1886, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01612-2

37. Bernardi S, Cavalleri A, Mutti S et al., Digital PCR (dPCR) is able to anticipate the achievement of stable deep molecular response in adult chronic myeloid leukemia patients: results of the DEMONSTRATE study. Ann Hematol 104(1):207-217, 2025. DOI:10.1007/s00277-024-06100-4

38. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al.: Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol 34(20):2333-2340, 2016. DOI:10.1200/jco.2015.64.8899

39. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al.: Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia 35(2):440-453, 2021. DOI:10.1038/s41375-020-01111-2

40. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D et al.: Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia 36(7):1825-1833, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01589-y

41. Geissler J, Sharf G, Cugurovic J et al.: Chronic myeloid leukemia patients call for quality and consistency when generics are introduced to treat their cancer. Leukemia 30(12):2396-2397, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.220

42. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al.: Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 23(6):1054-1061, 2009. DOI:10.1038/leu.2009.38

43. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 355(23):2408-2417, 2006. DOI:10.1056/NEJMoa062867

44. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 348(11):994-1004, 2003. DOI:10.1056/NEJMoa022457

45. Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S et al.: Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia 31(11):2398-2406, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.253

46. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M et al.: Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. Leukemia 29(5):1123-1132, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.36

47. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M et al.: Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. J Clin Oncol 32(5):415-423, 2014. DOI:10.1200/jco.2013.49.9020

48. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP et al.: Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 30(5):1044-1054, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.5

49. Matsumura I, Ohtake S, Atsuta Y et al.: Nilotinib vs dasatinib in achieving MR4.5 for de novo chronic myeloid leukemia: the randomized JALSG CML212 study. Blood Adv 8(20):5237-5247, 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2024012655

50. Hochhaus A, Wang J, Kim DW et al.: Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 391(10):885-898, 2024. DOI:10.1056/NEJMoa2400858

51. Cortes JE: Asciminib Demonstrates Highly Superior Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in ASC4FIRST. Blood, 2025.

52. La Rosée P, Pfirrmann M, Fabisch C et al.: Improved tolerability with dasatinib 5 days compared to 7 days per week in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Final results oft he DasaHit trial. EHA Library 422276:S172, 2024.

53. Lipton JA, Chuah C, Guerci-Bresler A et al.: Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17(5):612-621, 2016. DOI:10.1016/s1470-2045(16)00080-2

54. Cortes J, Apperley J, Lomaia E et al.: Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood 138(21):2042-2050, 2021. DOI:10.1182/blood.2021012082

55. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA et al.: Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 121(18):3703-3708, 2013. DOI:10.1182/blood-2012-04-423418

56. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP et al.: Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 26(10):2197-2203, 2012. DOI:10.1038/leu.2012.134

57. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G et al.: Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol 12(9):841-851, 2011. DOI:10.1016/s1470-2045(11)70201-7

58. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362(24):2251-2259, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa0912614

59. Hughes TP , Saglio G, Quintás-Cardama A et al.: BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. Leukemia 29(9):1832-1838, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.168

60. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G et al.: Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 123(4):494-500, 2014. DOI:10.1182/blood-2013-06-511592

61. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al.: Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 119(5):1123-1129, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-08-376087

62. Kantarjian HM, Shah NP, Hochhaus A et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362(24):2260-2270, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1002315

63. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA et al.: Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. Br J Haematol 168(1):69-81, 2015. DOI:10.1111/bjh.13108

64. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH et al.: Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol 89(10):947-953, 2014. DOI:10.1002/ajh.23788

65. Cortes JE, 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 30(28):3486-3492, 2012. DOI:10.1200/jco.2011.38.7522

66. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al.: Patient-reported outcomes in the phase 3 BFORE trial of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol 145(6):1589-1599, 2019. DOI:10.1007/s00432-019-02894-3

67. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al.: Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol 36(3):231-237, 2018. DOI:10.1200/jco.2017.74.7162

68. Isfort S, Manz K, Teichmann LL et al.: Step-in dosing of bosutinib in pts with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) after second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: results of the Bosutinib Dose Optimization (BODO) Study. Ann Hematol 102(10):2741-2752, 2023. DOI:10.1007/s00277-023-05394-0

69. Mita A, Abumiya M, Miura M et al.: Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. Exp Hematol Oncol 7:9, 2018. DOI:10.1186/s40164-018-0101-1

70. Hochhaus A, Mahon FX, Brümmendorf TH et al.: Primary endpoint results of the phase 3b ASC4START trial of asciminib (ASC) vs nilotinib (NIL) in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Time to treatment discontinuation due to adverse events (TTDAE). J Clin Oncol 43(16_suppl):6501-6501, 2025. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6501

71. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE et al.: Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 363(26):2511-2521, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1004095

72. Guilhot F, Rigal-Huguet F, Guilhot J et al.: Long-term outcome of imatinib 400 mg compared to imatinib 600 mg or imatinib 400 mg daily in combination with cytarabine or pegylated interferon alpha 2a for chronic myeloid leukaemia: results from the French SPIRIT phase III randomised trial. Leukemia 35(8):2332-2345 2021. DOI:10.1038/s41375-020-01117-w

73. Burchert A, Müller MC, Kostrewa P et al.: Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 28(8):1429-1435, 2010. DOI:10.1200/jco.2009.25.5075

74. Burchert A, Saussele S, Eigendorff E et al.: Interferon alpha 2 maintenance therapy may enable high rates of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia. Leukemia 29(6):1331-1335, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.45

75. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevärn B et al.: Combination of pegylated IFN-α2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. Blood 118(12):3228-3235, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-02-336685

76. Flygt H, Söderlund S, Stentoft J et al.: Long-term tolerability and efficacy after initial PegIFN-α addition to dasatinib in CML-CP: Five-year follow-up of the NordCML007 study. Eur J Haematol 107(6):617-623, 2021. DOI:10.1111/ejh.13699

77. Hochhaus, Burchert, Saußele, et al., S157: Nilotinib vs. Nilotinib + Peg-IFN-α induction and Nilotinib or Peg-IFN-α maintenance therapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. The TIGER trial. HemaSphere 7(Suppl.):e4695659, 2023. DOI:10.1097/01.Hs9.0000967540.46956.59

78. Efficace F, Mahon FX, Richter J et al.: Health-related quality of life and symptoms of chronic myeloid leukemia patients after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: results from the EURO-SKI Trial. Leukemia 38(8):1722-1730, 2024. DOI:10.1038/s41375-024-02341-4

79. Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE et al.: Clinical and prognostic significance of e1a2 BCR-ABL1 transcript subtype in chronic myeloid leukemia. Blood Cancer J 7(7):e583, 2017. DOI:10.1038/bcj.2017.62

80. Abdelmagid MG, Litzow MR, McCullough KB et al.: Chronic phase CML with sole P190 (e1a2) BCR::ABL1: long-term outcome among ten consecutive cases. Blood Cancer J 12(7):103, 2022. DOI:10.1038/s41408-022-00696-4

81. Geissler J, Sharf G, Bombaci F et al.: Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. J Cancer Res Clin Oncol 143(7):1167-1176, 2017. DOI:10.1007/s00432-017-2372-z

82. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia 30(8):1648-1671, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.104

83. Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C et al.: Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. Blood Rev 56:100968, 2022. DOI:10.1016/j.blre.2022.100968

84. Saussele S, Haverkamp W, Lang F et al.: Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia: Recommendations of a German Expert Consensus Panel with Focus on Cardiovascular Management. Acta Haematol 143(3):217-231, 2020. DOI:10.1159/000501927

85. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration: SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J 42(25):2439-2454, 2021. DOI:10.1093/eurheartj/ehab309

86. Jabbour E, Sasaki K, Haddad FG et al.: Low-dose dasatinib 50 mg/day versus standard-dose dasatinib 100 mg/day as frontline therapy in chronic myeloid leukemia in chronic phase: A propensity score analysis. Am J Hematol 97(11):1413-1418, 2022. DOI:10.1002/ajh.26689

87. Hochhaus A, La Rosée P: Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. Leukemia 18(8):1321-1331, 2004. DOI:10.1038/sj.leu.2403426

88. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia 37(3):617-626, 2023. DOI:10.1038/s41375-023-01829-9

89. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V et al.: Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer 115(18):4136-4147, 2009. DOI:10.1002/cncr.24504

90. Jabbour E, Apperley J, Cortes JE et al.: Correction: Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. Leukemia 38(10):2291, 2024. DOI:10.1038/s41375-024-02385-6

91. Cortes JE, Sasaki K, Kim DW et al.: Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. Leukemia 38(7):1522-1533 2024. DOI:10.1038/s41375-024-02278-8

92. Combes FP, Sy SKB, Li YF et al.: Dose Justification for Asciminib in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia with and Without the T315I Mutation. Clin Pharmacokinet 63(9):1301-1312, 2024. DOI:10.1007/s40262-024-01411-1

93. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE et al.: Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. N Engl J Med 381(24):2315-2326, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1902328

94. Hochhaus A, Kim DW, Cortes JE et al.: Asciminib monotherapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase without BCR::ABL1(T315I) treated with at least 2 prior TKIs: Phase 1 final results. Leukemia 39(5):1114-1123, 2025. DOI:10.1038/s41375-025-02578-7

95. Cortes JE, Lang F, Rea D et al.: Asciminib in combination with imatinib, nilotinib, or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase: phase 1 study final results. Leukemia 39(5):1124-1134, 2025. DOI:10.1038/s41375-025-02592-9

96. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood 138(21):2031-2041, 2021. DOI:10.1182/blood.2020009984

97. Jabbour E, Apperley J, Cortes JE et al.: Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. Leukemia 38(3):475-481, 2024. DOI:10.1038/s41375-024-02159-0

98. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G et al.: Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia 34(6):1495-1502, 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0842-9

99. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Abruzzese E et al.: Efficacy and safety of bosutinib in previously treated patients with chronic myeloid leukemia: final results from the BYOND trial. Leukemia 38(10):2162-2170, 2024. DOI:10.1038/s41375-024-02372-x

100. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN et al.: Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood 117(4):1141-1145, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-03-277152

101. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A et al.: Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Leukemia 26(6):1189-1194, 2012. DOI:10.1038/leu.2011.323

102. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al.: Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood 109(6):2303-2309, 2007. DOI:10.1182/blood-2006-09-047266

103. Cortes JE, Rousselot P, Kim DW et al.: Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood 109(8):3207-3213, 2007. DOI:10.1182/blood-2006-09-046888

104. Passweg JR, Baldomero H, Atlija M et al.: The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. Bone Marrow Transplant 60(4):519-528, 2025. DOI:10.1038/s41409-025-02524-2

105. Chalandon Y, Simonetta F, Masouridi-Levrat S: How I approach hematopoietic stem cell transplantation for CML in a TKI world. Blood blood.2024026512, 2025. DOI:10.1182/blood.2024026512

106. Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. Am J Hematol 98(1):112-121, 2023. DOI:10.1002/ajh.26764

107. Radujkovic A, Dietrich S, Blok HJ et al.: Allogeneic Stem Cell Transplantation for Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Retrospective Study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Biol Blood Marrow Transplant 25(10):2008-2016, 2019. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.06.028

108. Niederwieser C, Morozova E, Zubarovskaya L et al.: Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. Bone Marrow Transplant 56(11):2834-2841, 2021. DOI:10.1038/s41409-021-01410-x

109. Copland M, Slade D, McIlroy G et al.: Ponatinib with fludarabine, cytarabine, idarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor chemotherapy for patients with blast-phase chronic myeloid leukaemia (MATCHPOINT): a single-arm, multicentre, phase 1/2 trial. Lancet Haematol 9(2):e121-e132, 2022. DOI:10.1016/s2352-3026(21)00370-7

110. Copland M: Treatment of blast phase chronic myeloid leukaemia: A rare and challenging entity. Br J Haematol 199(5):665-678, 2022. DOI:10.1111/bjh.18370

111. Campiotti L, Suter MB, Guasti L et al.: Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. Eur J Cancer 77:48-56, 2017. DOI:10.1016/j.ejca.2017.02.028

112. Mahon FX, Pfirrmann M, Dulucq S et al.: European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission. J Clin Oncol 42(16):1875-1880, 2024. DOI:10.1200/jco.23.01647

113. Dulucq S, Rigal-Huguet F, Nicolini FE et al.: Efficacy and safety of nilotinib in chronic myeloid leukaemia patients who failed to achieve a treatment-free remission period after imatinib discontinuation: Results of the French Nilo post-STIM study. Br J Haematol 201(6):1116-1124, 2023. DOI:10.1111/bjh.18796

114. Richter J, Lübking A Söderlund S et al.: Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR-final report from AFTER-SKI. Leukemia 35(8):2416-2418, 2021. DOI:10.1038/s41375-021-01173-w

115. Rousselot P, Loiseau C, Delord M et al.: Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. Blood Adv 4(13):3034-3040, 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001772

116. Dulucq S, Nicolini FE, Rea D et al.: Kinetics of early and late molecular recurrences after first-line imatinib cessation in chronic myeloid leukemia: updated results from the STIM2 trial. Haematologica 107(12):2859-2869, 2022. DOI:10.3324/haematol.2022.280811

117. Nicolini FE, Dulucq S, Boureau L et al.: Evaluation of Residual Disease and TKI Duration Are Critical Predictive Factors for Molecular Recurrence after Stopping Imatinib First-line in Chronic Phase CML Patients. Clin Cancer Res 25(22):6606-6613, 2019. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-18-3373

118. Kockerols C, Valk PJM, Janssen JJWM et al.: Prediction of sustained remission after tyrosine kinase inhibitor discontinuation with BCR::ABL1 digital PCR in chronic myeloid leukemia patients. Eur J Haematol 113(5):606-613, 2024. DOI:10.1111/ejh.14271

119. Kockerols C, Valk PJM, Dulucq S et al.: BCR::ABL1 digital PCR for treatment-free remission prediction in chronic myeloid leukemia patients: An individual participant data meta-analysis. Am J Hematol 99(8):1632-1635, 2024. DOI:10.1002/ajh.27359

120. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF et al.: De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol 6(7):e375-e383, 2019. DOI:10.1016/s2352-3026(19)30094-8

121. Nesr G, Claudiani S, Milojkovic D et al.: Effect of tyrosine kinase inhibitors on male fertility in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 65(8):1161-1166, 2024. DOI:10.1080/10428194.2024.2343758

122. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E et al.: The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. Am J Hematol 90(12):1111-1115, 2015. DOI:10.1002/ajh.24186

123. Millot F, Ampatzidou M, Moulik NR et al.: Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase: International pediatric chronic myeloid leukemia expert panel recommendations. Leukemia 39(4):779-791, 2025. DOI:10.1038/s41375-025-02543-4

124. Suttorp M, Schulze P, Glauche I et al.: Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. Leukemia 32(7):1657-1669, 2018. DOI:10.1038/s41375-018-0179-9

125. Brivio E, Pennesi E, Willemse ME et al.: Bosutinib in Resistant and Intolerant Pediatric Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Phase I Part of Study ITCC054/COG AAML1921. J Clin Oncol 42(7):821-831, 2024. DOI:10.1200/JCO.23.00897

126. Volz C, Zerjatke T, Gottschalk A et al.: Continuous therapy response references for BCR::ABL1 monitoring in pediatric chronic myeloid leukemia. Sci Rep 13(1):18199, 2023. DOI:10.1038/s41598-023-45364-0

127. Gupta P, Banothu KK, Haldar P et al.: Effect of Imatinib Mesylate on Growth in Pediatric Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. J Pediatr Hematol Oncol 45(5):227-234, 2023. DOI:10.1097/mph.0000000000002660

128. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C et al.: A phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with CML: long-term update on growth retardation and safety. Blood Adv 5(14):2925-2934, 2021. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003759

129. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C et al.: The long-term efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with CML: a 5-year update of the DIALOG study. Blood Adv 7(23):7279-7289, 2023. DOI:10.1182/bloodadvances.2023010122

130. Tan BK, Bee PC, Chua SS et al.: Monitoring and Improving Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review. Patient Prefer Adherence 15:2563-2575, 2021. DOI:10.2147/ppa.S269355

131. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A et al.: Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. J Pediatr 159(4):676-681, 2011. DOI:10.1016/j.jpeds.2011.03.046

132. Shima H, Kada A, Tanizawa A et al.: Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in pediatric chronic myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer 69(8):e29699, 2022. DOI:10.1002/pbc.29699

133. Sembill S, Ampatzidou M, Chaudhury S et al.: Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in blast phase: International pediatric CML expert panel recommendations. Leukemia 37(3):505-517, 2023. DOI:10.1038/s41375-023-01822-2

134. Chaudhury S, Sparapani R, Hu ZH et al.: Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Chronic Myeloid Leukemia: A CIBMTR Cohort Analysis. Biol Blood Marrow Transplant 22(6):1056-1064, 2016. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.02.015

135. Hafez HA, Abdallah A, Hammad M et al.: Outcomes of allogenic hematopoietic cell transplantation for childhood chronic myeloid leukemia: Single-center experience. Pediatr Transplant 24(4):e13664, 2020. DOI:10.1111/petr.13664

136. Pichler H, Sedlacek P, Meisel R et al.: Haematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia: A prospective multicentre trial of the I-BFM Study Group. Br J Haematol 205(1):268-279, 2024. DOI:10.1111/bjh.19535

137. Leske IB, Hantschel O: The e13a3 (b2a3) and e14a3 (b3a3) BCR::ABL1 isoforms are resistant to asciminib. Leukemia 38(9):2041-2045, 2024. DOI:10.1038/s41375-024-02314-7

138. Hofmann J, Bartůněk A, Hauser T et al.: Dasatinib anhydrate containing oral formulation improves variability and bioavailability in humans. Leukemia 37(12):2486-2492, 2023. DOI:10.1038/s41375-023-02045-1

139. Efficace F, Baccarani M, Breccia M et al.: Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. Blood 118(17):4554-4560, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-04-347575

140. Jiang Q, Li Z, Qin Y et al.: Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. J Hematol Oncol 15(1):113, 2022. DOI:10.1186/s13045-022-01334-z

141. Jabbour E, Oehler VG, Koller PB et al.: Olverembatinib After Failure of Tyrosine Kinase Inhibitors, Including Ponatinib or Asciminib: A Phase 1b Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 11(1):28-35, 2025. DOI:10.1001/jamaoncol.2024.5157

142. Cortés JE, Deininger MW, Apperley J et al.: 5-Year Follow-up of the Phase 2 Optic Study in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy, Safety, and First End-of-Treatment Mutational Results. Blood 144(Suppl. 1):3148, 2024. DOI:10.1182/blood-2024-207634

143. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 132(4):393-404, 2018. DOI:10.1182/blood-2016-09-739086

144. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J et al.: Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. Blood 82(2):398-407, 1993. PMID:8329700

145. Hasford J, Baccarani M, Hehlmann R et al.: Interferon-alpha and hydroxyurea in early chronic myeloid leukemia: a comparative analysis of the Italian and German chronic myeloid leukemia trials with interferon-alpha. Blood 87(12):5384-5391, 1996. PMID:8652857

146. Ernst P, Lohse C, Lauseker M et al. Treatment Expectations and Goals among Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Germany: A Patient-Centered Perspective. Leukemia 39:2025, in press.

147. Mason B, Russell-Smith A, Hallworth P *et al*. Quantifying Patient Preferences for Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Discrete-Choice Experiment. European Haematology Association 2021. Abstract EP1175.

148. Hirji I, Grinspan J, Flood E et al. Patient Preferences for Chronic Myeloid Leukemia Medication Regimen Attributes and their Potential Impact on Adherence: Results from a Multinational Conjoint Study. J Health Econ Outcomes Res. 2014 Sep 3;2(1):75-86. DOI:10.36469/9890

149. Geissler J, Narbutas S, Radu P et al.: A Multinational Study to Explore Patient Preferences for Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Treatments. Blood.146:2025, Supp 1. Abstract 4425.

10 Aktive Studien

siehe auch Deutsche CML-Allianz, https://www.uniklinikum-jena.de/cml/

Erstlinie

ARTIST: Asciminib Erstlinie, risikoadaptiert. Kombination mit Dasatinib bei klinischer oder genetischer Hochrisiko-Situation (in Vorbereitung).

Resistenz/Intoleranz

ESTIMATION: Asciminib 2x200 mg/Tag bei CML-Pat. mit T315I-Mutation (eingereicht).

ENABLE. Phase Ia/Ib – Studie mit oralem ELVN-001 bei Pat. mit Ph+ CML in der chronischen Phase und Intoleranz oder Resistenz gegenüber vorheriger Therapie oder mit T315I-Mutation. (NCT05304377)

CARDINAL. Eine klinische Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von TERN-701 bei Teilnehmern mit CML. (NCT06163430)

KQB198. Eine Phase-1/1b-Studie mit offenem Design, multizentrisch, zur Dosissteigerung und Dosiserweiterung zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von KQB198 als Monotherapie und in Kombination mit Krebsmedikamenten bei Teilnehmern mit fortgeschrittenen hämatologischen Malignomen. (NCT06645886)

ASCANY-Register. Deutsches prospektives Register für Pat. mit CML, die zuvor mit ≥2 TKI behandelt wurden und auf Asciminib oder einen beliebigen ATP-kompetitiven TKI umgestellt wurden.

Europäisches CML-Blastenphasen-Register. Multizentrische prospektive und retrospektive Registererfassung von Pat. mit CML-Blastenphasen in Deutschland und Europa.

Absetzen

CML-TFR-Register. Register zur prospektiven Erfassung der therapiefreien Remission bei CML mit dem Ziel der Erforschung prognostischer Faktoren.

12 Links

European LeukemiaNet

https://www.leukemia-net.org/leukemias/

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V.

https://www.leukaemie-hilfe.de/

Deutsche CML-Allianz, CML-Studienzentrale

https://www.uniklinikum-jena.de/cml/

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

https://www.kinderkrebsinfo.de

Studienleitung der pädiatrischen CML-Studien

https://www.kinderonkologie.uk-erlangen.de/forschung-und-lehre/cml-studie/formulare-und-downloads/

Patientenselbsthilfe

https://www.leukaemie-online.de/

https://www.cml-bei-kindern.com/

15 Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Annamaria Brioli
Medizinische Hochschule Hannover
Hämatologie, Hämostaseologie,
Onkologie und Stammzelltransplantation
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Brioli.Annamaria@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Tim Henrik Brümmendorf
Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
tbruemmendorf@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Yves Chalandon
Hôpital Universitaire de Genève
Département de médecine
Service d'hématologie
HUG 4 rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève 14
yves.chalandon@hug.ch

Prof. Dr. med. Thomas Ernst
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Am Klinikum 1
07747 Jena
thomas.ernst@med.uni-jena.de

Jan Geissler
LeukaNet e.V. / Leukaemie-Online.de
Am Rothenanger 1b
85521 Riemerling
jan@leukaemie-online.de

Rainer Göbel
Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.
Thomas-Mann-Strasse 40
53111 Bonn
r.goebel@leukaemie-hilfe.de

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie & Onkologie
Am Klinikum 1
07740 Jena
andreas.hochhaus@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Paul Graf La Rosée
Schwarzwald Baar Klinikum
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie/Onkologie/Infektiologie
Klinikstr. 11
78052 Villingen-Schwenningen
paul.larosee@sbk-vs.de

Prof. Dr. med. Philipp le Coutre
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Medizinische Klinik m. S. Hämtologie und Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
philipp.lecoutre@charite.de

Prof. Dr. med. Markus Metzler
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder- und Jugendklinik
Loschgestr. 15
91054 Erlangen
markus.metzler@uk-erlangen.de

Prof. Dr. Markus Pfirrmann
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Medizinische Fakultät der LMU München
Marchioninistraße 15
81377 München
pfi@ibe.med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Susanne Saußele
Universitätsmedizin Mannheim
III. Medizinische Klinik
Hämatologie und Internistische Onkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Meinolf Suttorp
Medizinische Fakultät der TU Dresden
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
meinolf.suttorp@ukdd.de

Prof. Dr. med. Dominik Wolf
Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Innere Medizin V
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
dominik.wolf@i-med.ac.at

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.