

Patientenfreundliche Fassung der Leitlinie für CML- Patientenvertreter

basierend auf den ELN-Empfehlungen 2025 zur
Behandlung der Chronischen Myeloischen
Leukämie (CML), deutsch.

Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit CML

Eine patientenfreundliche Zusammenfassung der Empfehlungen des European LeukemiaNet aus dem Jahr 2025 zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie

Veröffentlicht vom



CML Advocates Network

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	2
Vorwort der Arbeitsgruppe	3
Einleitung	5
Diagnose	5
Krankheitsklassifizierung	6
Prognose	6
Definitionen des Ansprechens	7
Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung	8
Meilensteine des Ansprechens	9
Aktuelle Behandlungen für CML	10
Erstlinienbehandlung	10
Zweitlinienbehandlung	11
Behandlung über die Zweitlinienbehandlung hinaus	13
Resistenz und <i>BCR::ABL1</i> -Mutationen	15
Behandlung der CML im fortgeschrittenen Stadium	15
Stammzelltransplantation	15
Behandlungsfreie Remission	16
Elternschaft	17
Unerwünschte Ereignisse	19
Glossar	21
Danksagungen	25

Abkürzungsverzeichnis

ACA	zusätzliche Chromosomenanomalien
allo-SCT	allogene Stammzelltransplantation
AP	akzelerierte Phase
<i>ABL1</i>	Gen
<i>BCR::ABL1</i>	Gen
<i>BCR</i>	Gen
BP	Blastenphase
CBA	Chromosomenbandenanalyse
CCyR	vollständige zytogenetische Remission
CHR	vollständiges hämatologisches Ansprechen oder vollständige hämatologische Remission
CML	chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
DMR	tiefe molekulare Remission
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	EUTOS-Langzeitüberlebens-Score
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
<i>GUSB</i>	Gen
IFN	Interferon
IS	Internationale Skala
mg	Milligramm
MMR	signifikante molekulare Remission
MR	molekulare Remission
MRD	minimale Resterkrankung
NGS	Next-Generation-Sequenzierung
PCyR	partielle zytogenetische Remission
Ph	Philadelphia-Chromosom
PCR	Polymerasekettenreaktion
SCT	Stammzelltransplantation
TFR	behandlungsfreie Remission
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

Vorwort der Arbeitsgruppe

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine seltene Krebserkrankung des Blutes und des Knochenmarks, die in den Stammzellen des Knochenmarks entsteht. Stammzellen reifen normalerweise zu einer der drei Hauptlinien von Blutzellen heran: den weißen Blutkörperchen (Leukozyten), den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) oder den Blutplättchen (Thrombozyten). Wenn sich Stammzellen krankhaft verändern und insbesondere zu viele weiße Blutkörperchen bilden, entsteht eine CML. Mit fortschreitender Erkrankung ersetzen CML-Zellen die normalen Zellen im Knochenmark. Dies hindert das Knochenmark schließlich daran, ausreichend gesunde Blutzellen zu bilden und die Anzahl der gesunden weißen Blutkörperchen nimmt ab. Die heute verfügbaren Medikamente können diesen Prozess durch gezielte Hemmung der leukämischen Vorläuferzellen im Knochenmark zurückdrehen und damit die krankheitsassoziierten Symptome aufheben und bei regelmäßiger Einnahme in den meisten Fällen auch das natürliche Fortschreiten der CML in fortgeschrittene Krankheitsphasen verhindern.

Normalerweise enthält die menschliche Zelle 22 Chromosomenpaare und zwei Geschlechtschromosomen (XX oder XY). Jedes Chromosom trägt tausende Gene in sich. Die Chronische Myeloische Leukämie (CML) entsteht durch eine zufällige Veränderung bei der Teilung von Blutstammzellen. Dabei brechen zwei Chromosomen – die Erbgutträger Nummer 9 und Nummer 22 – versehentlich auf und tauschen fälschlicherweise Stücke miteinander aus. Dadurch entsteht ein verändertes Chromosom, das sogenannte **Philadelphia-Chromosom**. Durch diesen Tausch verschmelzen auch zwei Gene (*BCR* und *ABL1*) zu einem neuen, fehlerhaften Gen (*BCR::ABL1*) (siehe Abbildung 1).

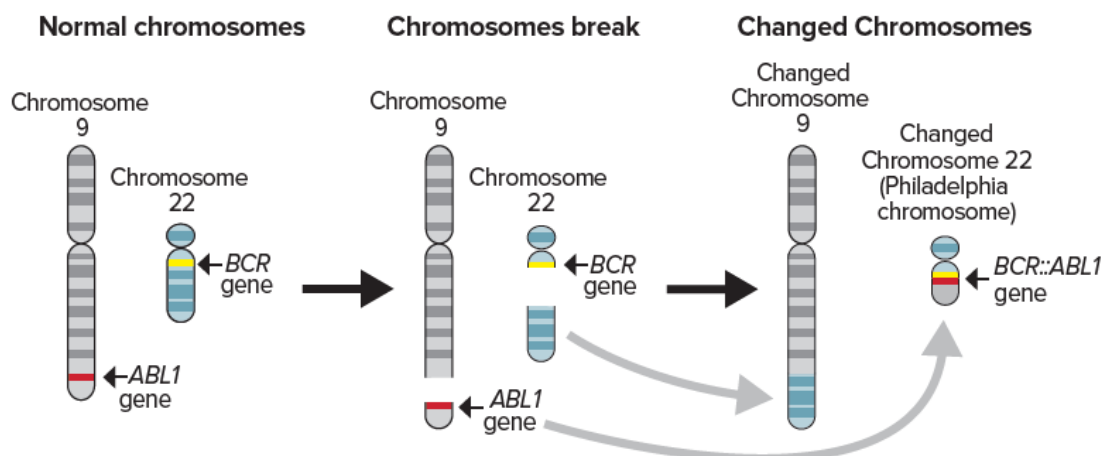


Abbildung 1. Translokation der Chromosomen 9 und 22

Bild verwendet mit Genehmigung von Blood Cancer United, ehemals The Leukemia & Lymphoma Society (*Chronische myeloische Leukämie: im Detail*, 2025).

Das *BCR::ABL1*-Gen steuert die Produktion eines Proteins, das die enzymatische Funktion einer Tyrosinkinase besitzt. Tyrosinkinasen tragen durch Aktivierung der intrazellulären Signalübertragung normalerweise zur Teilung und Vermehrung von Zellen bei und sind deshalb streng in Ihrer Funktion reguliert. Durch das krankhafte *BCR::ABL1*-Gen kommt es jedoch zur Bildung einer überaktiven, kontinuierlich aktiven Tyrosinkinase in den leukämischen Stammzellen des Knochenmarks und damit zu einer überschießenden Bildung vor allem der weißen Blutkörperchen.

Die Behandlung der CML zielt dementsprechend darauf ab, die abnormale Tyrosinkinaseaktivität von *BCR::ABL1* gezielt zu reduzieren und damit die Vermehrung der CML-Zellen zu verhindern. Dies wird mit Medikamenten erreicht, die als Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) bezeichnet werden. TKIs sind hochwirksam und können die Krankheit auf ein Minimum reduzieren und so die Gesundheit

weitestgehend wieder herstellen.

Das **European LeukemiaNet (ELN)**, ein internationales gemeinnütziges Forschungsnetzwerk, veröffentlichte erstmals im Jahr 2006 Empfehlungen zur Behandlung der CML bei erwachsenen Patienten. Es folgten mehrere Aktualisierungen. In dieser 5. Version befassen sich 38 CML-Experten aus Europa, Nordamerika, Asien und Australien mit wichtigen Änderungen in der Behandlung der CML. Die Änderungen basieren auf wissenschaftlichen Daten, die seit den letzten Empfehlungen aus dem Jahr 2020 verfügbar geworden sind. Das ELN erstellt diese Empfehlungen für Ärzte und Patienten, um das Verständnis und die Behandlung der CML zu verbessern. Die jüngsten Aktualisierungen tragen dazu bei, die Versorgung individueller zu gestalten, mit dem Ziel, bessere Behandlungsergebnisse und eine höhere Lebensqualität zu erreichen.

Was ist neu in den Empfehlungen von 2025?

- Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht nun davon aus, dass CML zwei statt drei Phasen umfasst.
- Frühere Begriffe zur Beschreibung von Meilensteinen des Ansprechens wie „optimal“, „Warnung“ und „Versagen“ werden nun als „günstig“, „Warnung“ und „ungünstig“ bezeichnet, um dem Risiko der Entwicklung einer Resistenz gegen die Behandlung besser Rechnung zu tragen.
- Es stehen neue TKI zur Verfügung, die mehr Flexibilität bei der Auswahl eines Medikaments ermöglichen, das den individuellen Bedürfnissen des Patienten entspricht.
- Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion der Umstellung auf ein anderes Medikament vorzuziehen sein.
- Medizinische Fortschritte haben Stammzelltransplantationen sicherer gemacht und ermöglichen sie für mehr Patienten, bei denen durch eine TKI-Therapie keine langfristige Krankheitskontrolle erreicht wird.
- Für geeignete Patienten, die eine Beendigung der medikamentösen Behandlung versuchen möchten, werden aktualisierte Leitlinien bereitgestellt.
- Frauen und Männern stehen jetzt umfassendere Ratschläge für die Familienplanung zur Verfügung.

Eine Arbeitsgruppe aus Patientenvertretern hat für Sie eine **Zusammenfassung der ELN-Empfehlungen 2025 zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie** erstellt. Sie können diese Zusammenfassung nutzen, um Ihre Erkrankung und Ihre Bedürfnisse mit Ihrem Arzt zu besprechen und gemeinsam die besten Behandlungsentscheidungen zu treffen.

Zu den Mitgliedern der Arbeitsgruppe gehörten:

- **Denis Costello**, Vorsitzender der Arbeitsgruppe, CML Advocates Network
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israelische CML-Patientenorganisation, Israel
- **Jana Pelouchová**, Leukämiediagnose, Tschechische Republik
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italien
- **Nigel Deekes**, CML UK, Vereinigtes Königreich

Das CML Advocates Network bedankt sich für die Durchsicht dieser Zusammenfassung bei

- **Prof. Jane F. Apperley**, Imperial College, London, Vereinigtes Königreich

Wir danken Tim H. Brümmendorf für die fachliche Prüfung der deutschen Fassung der Leitlinie.

Einleitung

Seit mehr als 20 Jahren arbeitet das ELN gemeinsam mit anderen Gruppen weltweit daran, Behandlungsstandards für Menschen mit CML festzulegen. Bislang lag der Schwerpunkt darauf, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und den Betroffenen ein längeres Leben zu ermöglichen. Dadurch konnten die meisten Patienten mit CML im chronischen Stadium gut auf die Behandlung ansprechen und eine normale Lebenserwartung erreichen. Bei einigen Patienten ist das Ansprechen so tiefgreifend, dass sie die Behandlung beenden und ihr Leben ohne Medikamente fortsetzen können. Dies wird als behandlungsfreie Remission (TFR) bezeichnet. Während die TFR für Patienten mit Zugang zu wirksamen Medikamenten und einer hochwertigen Überwachung ein erstrebenswertes Ziel sein mag, benötigen die meisten betroffenen Patienten dennoch eine lebenslange Medikamenteneinnahme. Für diese Patienten ist es ebenso wichtig sicherzustellen, dass die Behandlung gut wirkt, schädliche Nebenwirkungen der Therapie möglichst ausbleiben und eine gute Lebensqualität unterstützt wird.

In diesem Update teilt das ELN die neuesten Erkenntnisse mit, die für die Patientenversorgung am wichtigsten sind und den Weg zu einer personalisierteren Behandlung ebnen. Diese Empfehlungen gelten nur für Erwachsene und konzentrieren sich auf neue Daten, die seit der letzten Version verfügbar geworden sind.

Diagnose

Zur Bestätigung einer CML werden verschiedene Tests und Untersuchungen durchgeführt. Dazu gehören:

- **Körperliche Untersuchung** – Ihr Arzt untersucht Sie, insbesondere die Größe Ihrer Milz und Ihrer Leber. Wenn Sie an CML leiden, ist Ihre Milz möglicherweise vergrößert.
- **Bluttests**
 - **Großes Blutbild** – Es wird Blut aus einer Armvene entnommen, um die Anzahl und die Arten der Blutzellen zu bestimmen. Bei CML ist die Anzahl einer bestimmten Art weißer (myeloischer) Blutzellen erhöht.
 - **Biochemisches Blutbild** – Anhand einer Blutprobe werden Standarduntersuchungen durchgeführt, um die Funktion Ihrer Organe zu beurteilen. Die Ergebnisse werden anschließend mit den Normalwerten verglichen.
- **Zytogenetische Untersuchung** – Mit einer Hohlnadel wird eine Knochenmarkprobe (**Knochenmarkaspirat**) aus dem Inneren eines Knochens entnommen. Dieser Test ermöglicht es dem Arzt, Ihr Knochenmark auf Krebszellen zu untersuchen und das Stadium Ihrer CML zu bestimmen. Möglicherweise entnimmt Ihr Arzt auch ein kleines Stück Knochen (**Knochenmarkbiopsie**). Das Vorhandensein einer übermäßigen Anzahl von Blastenzellen im Knochenmark deutet darauf hin, dass möglicherweise ein höheres Risiko zur Verschlimmerung besteht. Die Knochenmarkszellen werden anhand der folgenden zytogenetischen Untersuchungen ausgewertet:
 - **Chromosomenbandenanalyse (CBA)** des Knochenmarks wird empfohlen, um das charakteristische Philadelphia-Chromosom nachzuweisen. Außerdem werden durch diese Untersuchung weitere, zusätzliche Chromosomenanomalien (ACA) erkannt, die auf ein erhöhtes Risiko hinweisen.
 - **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)** wird an einer Blutprobe durchgeführt, wenn das CML-Gen *BCR::ABL1* identifiziert wurde, das Philadelphia-Chromosom jedoch nicht nachweisbar ist und/oder wenn die Polymerasekettenreaktion (PCR) (siehe unten) nicht verfügbar ist.
- **Molekulare Tests**
 - **PCR** – Dieser hochempfindliche Test weist das Vorhandensein oder Fehlen von *BCR::ABL1* in Ihrem Blut oder Knochenmark nach und wird zum Zeitpunkt der CML-

Diagnose empfohlen. Danach dienen die Ergebnisse der quantitativen PCR als Referenzwerte und werden verwendet, um Veränderungen der *BCR::ABL1*-Menge zu bewerten und so Ihr Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auch bitten, sich weiteren diagnostischen Verfahren zu unterziehen. Dies hängt von Ihren individuellen Patientenmerkmalen, Ihrer Krankengeschichte, dem Stadium Ihrer CML, dem Vorliegen weiterer genetischer Veränderungen (Mutationen) bei der Diagnose sowie von etwaigen weiteren Erkrankungen ab.

Eine Mutationsuntersuchung auf *BCR::ABL1*-Mutationen oder genetische Veränderungen, die nicht vererbt werden (sogenannte somatische Mutationen), wird bei der Diagnose in der chronischen Phase nicht routinemäßig empfohlen (siehe unten). Dagegen sollten *BCR::ABL1*-Mutationen und genetische Veränderungen dann untersucht werden, wenn sich der Patient in oder am Übergang zur Blastenphase befindet. Idealerweise sollte ein Test namens Next-Generation-Sequencing (NGS) verwendet werden.

Krankheitsklassifizierung

Die ELN beschreibt CML in der Regel als eine Krankheit mit drei Phasen:

- **Chronische Phase (CP)** – Dies ist das Anfangsstadium, in dem der Körper zu viele weiße Blutkörperchen produziert. Diese Phase kann Monate bis viele Jahre andauern. Wenn Symptome auftreten, sind sie wahrscheinlich mild und in der Regel gut zu behandeln. Häufig wird die Erkrankung in CP auch im asymptomatischen Zustand z.B. im Rahmen von Routineblutuntersuchungen oder bei arbeitmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen, quasi als Zufallsbefund erstdiagnostiziert
- **Beschleunigte Phase (AP)** – Bleibt die CML unbehandelt, können die CML-Zellen weitere genetische Veränderungen durchlaufen und die Krankheit kann in ein fortgeschrittenes Stadium übergehen. Diese Phase wurde in der neuen WHO Klassifikation nicht mehr als separates Krankheitsstadium aufgeführt
- **Blastenphase (BP)** – In dieser Phase befinden sich 30 % oder mehr unreife Krebszellen, sogenannte Blasten, im Blut oder Knochenmark; die Krankheit verschlimmert sich und der Patient fühlt sich in der Regel unwohl.

Im Jahr 2022 stufte die WHO die CML jedoch neu ein und legte nur noch zwei Phasen fest: **die chronische Phase** mit weniger als 20 % Blasten und **die Blastenphase** mit 20 % oder mehr Blasten im Blut oder Knochenmark. Nach dieser Klassifizierung existiert die akzelerierte Phase nicht mehr (s.o.).

Die Klassifikationen von ELN und WHO bestehen parallel nebeneinander. Beide erkennen an, dass manche Patienten Anzeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung zeigen können. Sie sind sich auch einig, dass eine Veränderung oder Verschlechterung des Zustands eines Patienten im Laufe der Zeit ein Zeichen dafür ist, dass die Erkrankung fortschreitet.

Prognose

Der voraussichtliche Ausgang oder Verlauf einer Erkrankung für einen Patienten wird als Prognose bezeichnet. Eine Prognose basiert in der Regel auf vielen Faktoren, die bei der Diagnose beurteilt werden sollten, bevor Sie mit einer medikamentösen Behandlung beginnen. Ihr Alter, die Größe Ihrer Milz und andere Messwerte wie Blut- und Blastenwerte können beeinflussen, wie Sie auf eine Behandlung mit TKIs ansprechen. Diese Faktoren werden zur Berechnung Ihres Risikoscores herangezogen und helfen bei der Auswahl der besten Behandlung.

Heute ist der EUTOS-Langzeitüberlebens-Score (ELTS) der bevorzugte Score zur Vorhersage des Progressionsrisikos und der Wahrscheinlichkeit, an CML zu sterben. Der ELTS-Score wird anhand von Alter, Milzgröße, Blastenanteil und Thrombozytenzahl bei der Diagnose berechnet. Der daraus

resultierende Risikoscore gibt dann an, ob ein Patient ein niedriges, mittleres oder hohes Risiko hat, in die Blastenphase überzugehen. Die meisten Menschen, bei denen heute eine CML neu diagnostiziert und die mit TKIs behandelt werden, haben eine mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbaren, normale Lebenserwartung und ein geringes Risiko an ihrer CML zu versterben. Bei Menschen mit einem hohen Progressionsrisiko bei Diagnosestellung ist dieses Risiko erhöht. Es ist wichtig, Patienten zu erkennen, die möglicherweise eine schlechtere Prognose haben, da sie anders behandelt werden könnten. Ältere Risikobewertungssysteme als der ELTS sollten nicht mehr verwendet werden.

Andere prognostische Faktoren zum Zeitpunkt Ihrer Diagnose, können den Krankheitsverlauf ebenfalls beeinflussen und sollten sorgfältig überwacht werden. Zu diesen Faktoren gehören zusätzliche Chromosomenanomalien (auch als Aberrationen, sprich: sogenannte ACA bezeichnet) in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom. Bei einigen Patienten können auch Mutationen in anderen Genen als *BCR::ABL1* vorliegen, insbesondere bei CML im fortgeschrittenen Stadium. Diese genetischen Veränderungen können mit einem Fortschreiten der Erkrankung und einem schlechteren Ansprechen auf die Behandlung verbunden sein, haben jedoch nach aktueller Datenlage keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Definitionen des Ansprechens

Das Ziel einer TKI-Behandlung ist es, eine Remission der Erkrankung zu erreichen. Bei der CML verwenden Ärzte die Begriffe „Remission“ und „Ansprechen“ oft synonym. Das Ansprechen auf die Behandlung bzw. die Remission wird durch die Messung der Anzahl der Kopien des *BCR::ABL1*-Gens (auch Transkripte genannt) bewertet. Es gibt verschiedene Stufen des Ansprechens:

- **Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)** – Die Blutwerte haben sich normalisiert. Blutuntersuchungen zeigen keine unreifen weißen Blutkörperchen. Auch die Milz hat, falls sie ursprünglich vergrößert war, wieder ihre normale Größe erreicht.
- **Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR)** – Die zytogenetische Analyse der Knochenmarkszellen zeigt keine Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom, wenn mindestens 20 Zellen in der Metaphase (die Metaphase ist ein Stadium während der Zellteilung) sichtbar gemacht werden. Dies entspricht einem *BCR::ABL1*-Wert von 1 % oder weniger im quantitativen PCR-Test.
- **Major Molecular Response (MMR)** – Der quantitative PCR-Test kann das Vorhandensein von *BCR::ABL1* noch nachweisen, jedoch in geringerem Ausmaß (unter 0,1 %). Dies gilt als ausgezeichnetes Ansprechen. MMR wird oft als MR³ bezeichnet.
- **Tiefe molekulare Remission (DMR) = MR⁴, MR^{4.5} oder MR⁵** – Der PCR-Test kann *BCR::ABL1* zwar noch nachweisen, jedoch in sehr geringer Konzentration (*BCR::ABL1* unter 0,01 % bei MR⁴ und unter 0,0032 % bei MR^{4.5}). Einige Labore, die *BCR::ABL1* bei diesen niedrigen Werten nicht nachweisen können, bezeichnen die Erkrankung als molekular nicht nachweisbar. Die untersuchenden Labore sollten die Sensitivität ihres PCR-Tests angeben. *BCR::ABL1*-Werte von bis zu ≤ 0,001 % können nachgewiesen werden (siehe Tabelle 1).

Das molekulare Ansprechen wird mittels eines PCR-Tests gemessen, um zu bestimmen, wie viel *BCR::ABL1* im Blut vorhanden ist. Die Ergebnisse sollten auf der Internationalen Skala (IS) angegeben werden, damit Ergebnisse verschiedener Labore verglichen werden können. Um das Ausmaß des Ansprechens zu bestimmen, muss die Blutprobe von hoher Qualität sein. Die Qualität wird anhand der Anzahl der Kopien des Referenzgens (wie *ABL1* oder *GUSB*) bewertet. Für jeden Ansprechgrad ist eine Mindestanzahl an Referenzgenkopien in der Probe erforderlich, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1.

Begriffe und Abkürzungen	<i>BCR::ABL1</i> ^{IS}	Mindestanzahl an Referenzgenkopien in der Probe
--------------------------	--------------------------------	---

Vollständige zytogenetische Remission (CCyR)	$\leq 1 \%$	10.000 <i>ABL1</i> oder 24.000 <i>GUSB</i>
Signifikantes molekulares Ansprechen (MMR)	$\leq 0,1 \%$	10.000 <i>ABL1</i> oder 24.000 <i>GUSB</i>
MR ⁴	$\leq 0,01 \%$	10.000 <i>ABL1</i> oder 24.000 <i>GUSB</i>
MR ^{4,5}	$\leq 0,0032 \%$	32.000 <i>ABL1</i> oder 77.000 <i>GUSB</i>
MR ⁵	$\leq 0,001 \%$	100.000 <i>ABL1</i> oder 240.000 <i>GUSB</i>

$\leq$ bedeutet kleiner oder gleich

Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung

Ihr Arzt wird das Ansprechen auf Ihre Behandlung mit einem TKI anhand der in Tabelle 2 aufgeführten Tests überwachen. Tritt ein Ansprechen ein, wird die Behandlung fortgesetzt. Bei manchen Patienten wirkt die Behandlung nicht gut genug oder sie entwickeln möglicherweise eine Resistenz, was dazu führt, dass sie nicht mehr auf ihren TKI ansprechen. Bei ihnen kann eine Dosisanpassung oder ein Wechsel des TKIs erforderlich sein. Schließlich kann bei einigen Patienten eine Änderung der Behandlung erforderlich werden, weil sie ihr Medikament nicht vertragen.

In vielen Ländern stehen hochwertige molekulare PCR-Tests zur Verfügung. Zytogenetische Tests zur Überwachung des Ansprechens sind nicht mehr erforderlich, wenn eine vollständige zytogenetische Remission und/oder ein PCR-Wert $<1 \%$ erreicht wurde. Zur Bestimmung der *BCR::ABL1*-Menge im Blut sollte nach Möglichkeit eine quantitative PCR durchgeführt werden.

Tabelle 2.

Blutuntersuchungen	Alle 2 Wochen, bis ein vollständiges hämatologisches Ansprechen erreicht ist. In bestimmten Fällen können häufigere Untersuchungen erforderlich sein. Blutuntersuchungen werden während der Erstlinienbehandlung und nach einem TKI-Wechsel durchgeführt.
Molekulare Untersuchungen	Quantitative PCR: Mindestens alle 3 Monate, auch nachdem die "majore" (gute) molekulare Remission (MMR) erreicht und bestätigt wurde. Eine Untersuchung alle 4 bis 6 Monate kann ausreichend sein, wenn die Patienten eine stabile MMR oder ein noch besseres Ansprechen aufweisen. In bestimmten Fällen können häufigere Untersuchungen oder personalisierte PCR-Tests erforderlich sein.
Zytogenetische Untersuchung	Chromosomenbandenanalyse (CBA): Wird nur empfohlen - zur Nachsorge von Patienten mit seltenen Formen von <i>BCR::ABL1</i>, die nicht mittels quantitativer PCR gemessen werden können, - um zusätzliche Chromosomenanomalien und ein Fortschreiten der Erkrankung bei behandlungsresistenten Patienten auszuschließen, - zur Überwachung von Patienten, die in die Blastenphase übergehen. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH): - Kann bei Patienten mit seltenen oder ungewöhnlichen Formen von <i>BCR::ABL1</i>-Genen erforderlich sein.

Eine MMR ist ein hervorragendes Ansprechen auf die Behandlung und kann bei vielen Patienten erreicht werden. Eine Remission ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer Heilung. Selbst wenn Tests keine Spuren von CML in Ihren Zellen nachweisen können (tiefe molekulare Remission), ist die Krankheit weiterhin vorhanden, allerdings in nicht mehr diagnostisch nachweisbaren Mengen. Weil sich dieser Zustand jedoch auch wieder ändern kann, sind eine fortlaufende Behandlung und regelmäßige Überwachung grundsätzlich sehr wichtig

Meilensteine des Ansprechens

Anhand der folgenden Kontrollzeitpunkte wird beurteilt, ob Ihre Behandlung wirksam ist oder ob ein Wechsel des Medikaments ratsam sein könnte, um ein besseres Ansprechen zu erzielen:

- **Ein günstiges Ansprechen** bedeutet, dass Ihre Behandlung zu einer Verringerung der *BCR::ABL1*-Menge führt, wie in Tabelle 3 dargestellt. *BCR::ABL1* ist innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf $\leq 0,1$ % (MMR) gesunken. Die Entwicklung einer Resistenz ist unwahrscheinlich. Ihre derzeitige Behandlung sollte fortgesetzt werden.
- **Warnzeichen** deuten darauf hin, dass Ihre Erkrankung nicht so gut auf die Behandlung anspricht wie bei einem Patienten in der Kategorie „günstiges Ansprechen“, jedoch kann mit der Zeit dennoch ein gutes Ansprechen erzielt werden. Die Entwicklung einer Resistenz ist möglich. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise häufiger untersuchen, um zu entscheiden, ob Sie Ihr TKI wechseln müssen.
- **Ein ungünstiges Ansprechen** bedeutet, dass Ihre Behandlung wahrscheinlich nicht ausreichend wirksam ist. Die Entwicklung einer Resistenz ist sehr wahrscheinlich. Sie und Ihr Arzt sollten einen Wechsel Ihres TKI besprechen.

Die bisherigen Begriffe „optimal“, „Warnung“ und „Versagen“ wurden ersetzt, die Definition der Meilensteine bleibt jedoch unverändert.

Tabelle 3 zeigt die Meilensteine des Ansprechens bei CML, gemessen anhand von PCR-Tests. Die Meilensteine sind für die Erst-, Zweit- und Drittlinienbehandlung identisch.

Tabelle 3.

Zeit	 Günstiges Ansprechen (Wechsel der Therapie nicht erforderlich)	 Warnung (Behandlungswechsel kann erforderlich werden)	 Ungünstiges Ansprechen (Wechsel der Behandlung empfohlen)
Bei der Diagnose	Trifft in diesem Stadium nicht zu	Zusätzliche Chromosomenanomalien mit hohem Risiko in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom, hoher ELTS-Score	Trifft in diesem Stadium nicht zu
Nach 3 Monaten	$BCR::ABL1^{IS} \leq 10$ %	$BCR::ABL1^{IS} > 10$ %	$BCR::ABL1^{IS} > 10$ % sofern innerhalb von 1–3 Monaten bestätigt
Nach 6 Monaten	$BCR::ABL1^{IS} \leq 1$ %	$BCR::ABL1^{IS} > 1–10$ %	$BCR::ABL1^{IS} > 10$ %
Nach 12 Monaten	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1$ %	$BCR::ABL1^{IS} > 0,1–1$ %	$BCR::ABL1^{IS} > 1$ % (1–10 %, siehe unten für weitere Überlegungen)
Zu jedem Zeitpunkt	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1$ %	$BCR::ABL1^{IS} > 0,1–1$ % Verlust der MMR ($> 0,1$ %)	Verlust des Ansprechens oder vorheriges Ansprechen, Resistenz gegen <i>BCR::ABL1</i> -Mutationen, zusätzliche Hochrisiko-Chromosomenanomalien in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom

Die bisherige Empfehlung, bei Nichterreichen dieser molekularen Meilensteine die Behandlung zu wechseln, wurde geändert. Die Entscheidung für einen Wechsel sollte nun individuell auf jeden Patienten zugeschnitten werden, abhängig von den jeweiligen Umständen.

- Ein Wechsel sollte nicht allein auf einem einzelnen PCR-Ergebnis basieren. Stattdessen sollten die Ergebnisse zusammen mit früheren Ergebnissen und individuellen Patientenfaktoren berücksichtigt werden. Beispielsweise können PCR-Ergebnisse ansteigen, weil Patienten ihre Medikamente nicht wie verschrieben einnehmen.

- Bei einigen Patienten kann das Ansprechen verzögert sein, weil sie das Medikament nicht vertragen oder eine Dosisreduktion erfahren haben.
- Einige Patienten mit *BCR::ABL1^{IS}*-Ergebnissen in der Kategorie „ungünstig“ sind älter und/oder leiden an weiteren Erkrankungen. Für sie kann ein Wechsel zu einem wirksameren Medikament (das potentiell mit mehr Nebenwirkungen verbunden ist) im Einzelfall mehr schaden als nützen. Ein Wechsel wird bei Patienten bevorzugt, bei denen davon auszugehen ist, dass sie unabhängig vom Alter einen wirksameren TKI auch gut vertragen.

Ein Wechsel bei einem Patienten mit ungünstigem Ansprechen sollte nicht durch den Wunsch motiviert sein, eine tiefe molekulare Remission (MR⁴ oder besser) zu erreichen und eine TFR anzustreben. Patienten, die in den ersten 12 Monaten die Meilensteine eines günstigen Ansprechens nicht erreichen, haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine TFR zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Eine weitere molekulare Überwachung kann erforderlich sein, wenn die Testergebnisse unklar sind oder wenn Patienten ihre Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten nicht wie verschrieben einnehmen können. Patienten mit einem ungünstigen Ansprechen oder einer Warnung nach einem oder mehreren TKIs sollten auf Mutationen untersucht werden. Eine schlechte Therapietreue kann ebenfalls ein Grund dafür sein, dass Patienten kein günstiges Ansprechen erzielen.

Anmerkung des Übersetzers: Grundsätzlich handelt es sich aber bei Therapiewechsel benso wie -einleitung immer um Einzelfallentscheidungen, die partizipativ, dass heißt auf Augenhöhe zwischen den für die Behandlung der CML ausgewiesenen Ärzten und den betroffenen Patienten getroffen werden sollten (sog. shared decision making (SDM)-Prinzip).

Aktuelle Behandlungen für CML

Die Behandlung der CML basiert hauptsächlich auf der Einnahme von TKIs, die die CML von einer lebensbedrohlichen Krebserkrankung zu einer behandelbaren, enn auch in den meisten Fällen chronischen Erkrankung gemacht haben. Seit der letzten Fassung dieser Empfehlungen sind weitere TKIs zur Zulassung (und Erstattung) gekommen, und weitere vielversprechende neue Substanzen werden auch an den dafür ausgewiesene Zentren im deutschsprachigen Raum derzeit in klinischen Studien getestet. Die Auswahl zwischen den verschiedenen Medikamenten ermöglicht es, die besten Behandlungsergebnisse für die Patienten zu erzielen, doch eine größere Auswahl an Medikamenten kann die Behandlungsentscheidungen erschweren. Zudem sind nicht alle TKIs in allen Ländern zugelassen.

CML-Behandlungen werden nach der Reihenfolge definiert, in der sie üblicherweise verschrieben werden: Erstlinientherapie (als erste Behandlungslinie nach der Diagnose), Zweitlinientherapie, Drittlinientherapie und so weiter.

Erstlinienbehandlung

Derzeit sind sechs TKIs für die Erstlinienbehandlung der CML zugelassen: **Imatinib (Glivec® oder Gleevec®)**, **Dasatinib (Sprycel®)**, **Nilotinib (Tasigna®)** und **Bosutinib (Bosulif®)** in vielen Ländern, **Asciminib (Scemblix®)** nur in einigen Ländern sowie **Radotinib (Supect®)** in Südkorea. Imatinib war der erste TKI, der zur Behandlung der CML eingesetzt wurde. Deshalb wird er als TKI der ersten Generation bezeichnet. Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib sind Medikamente der zweiten Generation, und Asciminib ist ein TKI der vierten Generation (auch STAMP-Inhibitor genannt). Das Medikament der dritten Generation, Ponatinib, wird aufgrund eines höheren Risikos für insbesondere gefäßassoziierte Nebenwirkungen nicht in der Erstlinienbehandlung eingesetzt. Imatinib und die Medikamente der zweiten Generation sind mittlerweile überwiegend und weit verbreitet auch als Generika erhältlich. Seit den letzten CML-Empfehlungen im Jahr 2022 wurden verschiedene klinische Studien durchgeführt, in denen TKIs für die Erstlinienbehandlung verglichen wurden; die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst.

TKIs der zweiten Generation führten im Vergleich zu Imatinib zu schnelleren Ansprechraten und einem besseren Schutz vor dem Fortschreiten in die akzellerierte Phase oder in die Blastenphase. Das Gesamtüberleben war jedoch nicht besser als unter Imatinib. Eine japanische Studie zum direkten

Vergleich von Nilotinib und Dasatinib deutete darauf hin, dass beide TKIs bei der Erstlinienbehandlung gleich wirksam sind.

In einer weiteren klinischen Studie wurde Asciminib mit einem jeweils von einem Studienarzt patientenindividuell ausgewählten TKI verglichen. Nach 1 und 2 Jahren Behandlung erreichten mehr mit Asciminib behandelte Patienten eine MMR als mit dem ausgewählten TKI. Es wurden auch weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Asciminib berichtet als unter Imatinib oder TKIs der zweiten Generation. Obwohl noch keine Langzeitüberlebensdaten vorliegen, wurde Asciminib in den USA für die Erstlinienbehandlung zugelassen und könnte, abhängig vom Preis, auch in anderen Ländern eine vielversprechende Option sein.

Vor der Einführung von Imatinib war Interferon alpha (IFN) die beste verfügbare Behandlung für CML-Patienten, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kam. In klinischen Studien wurden mehrere Kombinationen von IFN mit einem TKI untersucht, doch die Ergebnisse zeigten keinen Nutzen durch die Zugabe von IFN zu einem TKI.

Die zugelassene tägliche Anfangsdosis der TKIs beträgt: Imatinib 400 mg, Dasatinib 100 mg, Bosutinib 400 mg und Nilotinib 600 mg (letzte Substanz in zwei Dosen und abhängig von der Nahrungseinnahme). Einige Ärzte haben kürzlich in klinischen Studien versucht, die TKI-Behandlung mit niedrigeren Dosen als den Standarddosen zu beginnen. Diese Ansätze sind jedoch experimentell und wurden noch nicht offiziell zugelassen. Das Ziel besteht darin, Nebenwirkungen zu reduzieren, die Therapietreue zu verbessern und die Abbruchrate zu senken, während gleichzeitig ein gutes Ansprechen aufrechterhalten wird. Studien mit Dasatinib und Bosutinib haben gezeigt, dass Patienten zu Beginn der Behandlung von niedrigeren Dosen profitieren könnten. Die Dosis kann je nach Ansprechen auf die Behandlung erhöht werden.

Welchen TKI für die Erstlinienbehandlung? Die ELN betont, dass die Entscheidung individuell und zwischen Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden sollte, wobei folgende Punkte zu berücksichtigen sind:

- Was sind die Behandlungsziele – Gesamtüberleben oder TFR?
Für einige ältere Patienten könnte das Überleben das Hauptziel der Behandlung sein. Für jüngere Patienten, die eine lebenslange Behandlung benötigen, könnte das Erreichen und Aufrechterhalten der TFR das gewünschte Ziel sein. Daten zur Lebensqualität zeigten, dass ein Abbruch der Behandlung für Patienten, die zum Zeitpunkt des Abbruchs unter 60 Jahre alt waren, einen größeren Nutzen brachte als für diejenigen über 60.
 - Was sind die individuellen prognostischen Faktoren bei der Diagnose?
Patienten mit hohenELTS-Werten können von einem wirksameren TKI profitieren.
 - Bestehen zum Zeitpunkt der Diagnose andere Erkrankungen, die die Wahl der Behandlung beeinflussen könnten?
 - Patienten mit Lungenerkrankungen sollten Dasatinib eher nicht anwenden.
 - Patienten mit Magen-, Darm-, Nieren- oder Leberproblemen sollten möglicherweise andere TKIs anstelle von Bosutinib bevorzugen.
 - Patienten mit Diabetes mellitus, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko, einschließlich früherer Gefäßverschlüsse oder einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse, sollten Nilotinib meiden.
- Welche TKIs sind verfügbar und erschwinglich?
Die Wahl des richtigen TKI hängt auch von dessen Verfügbarkeit und Kosten ab. Generika sind kostengünstige Erstbehandlungen für die chronische Phase der CML.

Zweitlinienbehandlung

Die Zweitlinienbehandlung ist die Behandlung einer Krankheit oder eines Leidens nach der Erstbehandlung (Erstlinienbehandlung). Sie und Ihr Arzt können entscheiden, von Ihrem ursprünglichen Erstlinien-TKI auf ein Zweitlinien-TKI umzustellen. Dies geschieht bei etwa 30–40 % der Patienten aufgrund von Unverträglichkeit oder Resistenz.

Studien zeigen, dass Patienten, die zumindest eine MMR-Remission erreichen und Nebenwirkungen erleben, eher von einer Dosisreduktion als von einem TKI-Wechsel profitieren können. Imatinib kann von 400 mg auf 100–300 mg täglich reduziert werden; Dasatinib von 100 mg täglich auf 20–50 mg täglich und Nilotinib von 300 mg zweimal täglich auf 150–200 mg zweimal täglich oder sogar 150–200 mg einmal täglich. Wichtig ist, dass Patienten die Dosis nicht ohne Rücksprache mit ihrem Arzt reduzieren. Jede Dosisreduktion muss mit dem Arzt abgestimmt und individuell beurteilt werden. Nach einer Dosisreduktion wird eine engmaschige Überwachung des Ansprechniveaus empfohlen.

Ein Wechsel des TKI ist jedoch erforderlich, wenn bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten und gegebenenfalls (z.B. bei reversiblen Nebenwirkungen) auch Dosisanpassungen oder vorübergehende Therapiepausen gemäß Fachinformation oder Leitlinien (z.B. Onkopedia) nicht zu einem Verschwinden der Nebenwirkungen führen. Dazu gehören Flüssigkeitsansammlungen um die Lunge (Pleuraergüsse) trotz Dosisreduktion, Bluthochdruck in den Lungengefäßen (pulmonale Hypertonie), Verstopfungen der Venen oder Arterien (venöse oder arterielle Verschlussereignisse), Entzündungen des Dün- und Dickdarms (Enterokolitis), schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Demenz, Parkinson) sowie durch das Immunsystem verursachte Entzündungen des Herzmuskels (Myokarditis), der Leber (Hepatitis) oder der Nieren (Nephritis). Sie sollten mit Ihrem Arzt besprechen, welcher TKI für Sie am besten geeignet ist.

Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib und in einigen Ländern Asciminib können nach einer Erstlinienbehandlung mit Imatinib als Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden. Es gelten dieselben Definitionen für das Ansprechen auf die Behandlung. Es liegen keine Studien vor, die die TKI untereinander vergleichen, und die Wahl des TKI hängt vom jeweiligen Patienten ab. Daher empfiehlt die ELN in der Zweitlinienbehandlung keinen bestimmten TKI, es sei denn, der Patient weist eine *BCR::ABL1*-Mutation auf.

Zur Behandlung von Resistenzen gegen einen TKI der zweiten Generation in der Erstlinienbehandlung bei Patienten ohne spezifische *BCR::ABL1*-Mutationen sollte ein frühzeitiger Wechsel zu Ponatinib oder Asciminib (sofern für die Zweitlinienbehandlung zugelassen) in Betracht gezogen werden. Beide TKIs werden im nächsten Abschnitt näher beschrieben.

Behandlung über die Zweitlinienbehandlung hinaus

Für Patienten, die nicht mehr von der Erst- und Zweitlinienbehandlung profitieren, stehen weitere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Patienten, die zwei oder mehr vorherige TKIs nicht vertragen haben, können versuchen, einen anderen TKI der zweiten Generation einzusetzen und möglicherweise mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen, die bei Bedarf erhöht werden kann.

Für Patienten, die gegenüber ihrem TKI der zweiten Linie resistent sind, sind Asciminib oder Ponatinib die bevorzugten Behandlungen. Sowohl Asciminib als auch Ponatinib haben eine stärkere Wirkung als TKIs der ersten und zweiten Generation. Die Wahl hängt von den *BCR::ABL1*-Mutationen des Patienten und anderen Erkrankungen ab.

Ponatinib (*Iclusig*®) ist ein TKI der dritten Generation, den Sie als Drittlinienbehandlung erhalten können, wenn Sie auf zwei andere TKIs nicht angesprochen haben. Ponatinib kann Ihnen auch verordnet werden, wenn Sie die genetische Mutation T315I oder andere Mutationen aufweisen. Die T315I-Mutation kann eine Resistenz gegen andere Medikamente verursachen. Allerdings könnten Sie und Ihr Arzt zu dem Schluss kommen, dass Ponatinib für Sie nicht geeignet ist, wenn Sie Herz-Kreislauf-Probleme haben.

Die zugelassene Anfangsdosis von Ponatinib beträgt 45 mg einmal täglich. Ein Beginn der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von 30 mg oder 15 mg kann ratsam sein, wenn bei den Patienten andere Erkrankungen vorliegen, insbesondere kardiovaskuläre Risiken. Bei Patienten mit einer *BCR::ABL1*-Mutation, insbesondere T315I, oder bei Patienten mit *BCR::ABL1*^{IS} >10 % sollte die Behandlung mit Ponatinib mit einer Dosis von 45 mg begonnen werden. Sobald die Patienten ein Ansprechen auf die Behandlung gezeigt haben, kann die Tagesdosis auf 15 mg reduziert werden.

Asciminib (*Scemblix*®) ist ein neuartiger TKI, der auf eine andere Stelle des *BCR::ABL1*-Proteins abzielt als die anderen TKIs. Dieser neuartige Wirkmechanismus führt zu höheren Ansprechraten und einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zu herkömmlichen TKIs.

Asciminib kann Ihnen als Drittlinienbehandlung verabreicht werden, wenn Sie die Behandlung mit einem oder zwei oder mehr früheren TKIs nicht vertragen haben oder darauf nicht angesprochen haben. Wie Ponatinib kann Asciminib Patienten mit oder ohne T315I-Mutation verabreicht werden.

Die zugelassene Anfangsdosis von Asciminib beträgt 40 mg zweimal täglich. Einige Patienten erhielten in klinischen Studien Dosen von bis zu 200 mg zweimal täglich und erzielten gute Ansprechraten. Asciminib wurde im Allgemeinen gut vertragen. Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen zählten Bluthochdruck und Anomalien der Enzyme, die mit der Funktion der Bauchspeicheldrüse in Verbindung stehen (Amylase und Lipase).

Asciminib ist aufgrund des zugrunde liegenden Wirkmechanismus bei bestimmten seltenen Subgruppen des *BCR::ABL1*-Transkripts (*sprich: bei Fehlen des Exons a2 (z.B. e13a3- oder e14a3-BCR::ABL1)*) nicht wirksam und sollte bei deren Vorliegen unabhängig von der Therapielinie nicht eingesetzt werden.

Bei Patienten, die gegenüber Ponatinib und/oder Asciminib resistent sind, sollte eine Stammzelltransplantation als Behandlungsmöglichkeit in Betracht gezogen werden.

Olverembatinib ist nur in China für die dritte und weitere Behandlungslinien und/oder für Patienten mit T315I-Mutationen zugelassen.

Eine Übersicht über die Auswahl von TKIs bei CML in der chronischen Phase ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4.

Behandlungslinie	Welche Patienten?	Welche Behandlung?
1. Linie (erste Behandlung nach der Diagnose)	Alle Patienten	• Imatinib 400 mg einmal täglich oder weniger, wenn eine maximale tolerierte Dosis (MMR) erreicht wurde; 300 mg einmal täglich bei schlechter Verträglichkeit • Dasatinib 100 mg einmal täglich oder an 5 Tagen pro Woche, bei Patienten ab 70 Jahren möglicherweise eine Dosis von nur 50 mg einmal täglich oder noch niedriger. • Nilotinib 300 mg zweimal täglich • Bosutinib 400 mg einmal täglich oder eine niedrigere Dosis, falls nicht vertragen • Radotinib 300 mg zweimal täglich (nur in Südkorea) • Asciminib 80 mg einmal täglich oder 40 mg zweimal täglich (nur in einigen Ländern)
2. Linie (zuvor mit einem TKI behandelt)	Patienten mit Unverträglichkeit und Nebenwirkungen	• Jeder TKI der 2. Generation, der nicht in der 1. Linie eingesetzt wurde; die Wahl hängt vom Patienten und dem Ansprechen auf die Behandlung ab. Die Dosierung muss möglicherweise angepasst werden. • Dosisreduktion statt TKI-Wechsel bei Patienten mit mindestens MMR. Bestimmte Nebenwirkungen erfordern einen TKI-Wechsel.
	Patienten mit Resistenz gegen Imatinib	• Jeder TKI der 2. Generation bei Patienten ohne spezifische <i>BCR::ABL1</i>-Mutationen. Bei Patienten mit Mutationen ist der geeignete TKI auszuwählen.
	Patienten mit Resistenz gegen TKIs der zweiten Generation	• Ponatinib oder Asciminib (sofern für die 2. Linie verfügbar) bei Patienten, die in der 1. Linie nicht auf TKIs der 2. Generation ansprechen
3. Linie und spätere Linien (zuvor mit zwei oder mehr TKIs behandelt)	Patienten mit Unverträglichkeit	• Jeder TKI der 2. Generation, der nicht in der 1. oder 2. Linie eingesetzt wurde, möglicherweise in einer niedrigeren Dosis, die erhöht werden kann
	Patienten mit Resistenz gegen TKI der zweiten Generation	• Abhängig von anderen Erkrankungen und <i>BCR::ABL1</i>-Mutationen: Ponatinib 45 mg einmal täglich oder bei Bedarf eine niedrigere Dosis; niedrigere Dosis nach anfänglichem Ansprechen oder Asciminib 40 mg zweimal täglich oder 200 mg zweimal täglich, wenn T315I nachgewiesen wird • Olverembatinib bei Patienten mit T315I-Mutation (nur in China) • Stammzelltransplantation in Betracht ziehen
	Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber allen verfügbaren TKIs und/oder mit Resistenz gegenüber Ponatinib und/oder Asciminib	• Stammzelltransplantation in Betracht ziehen

Resistenz und *BCR::ABL1*-Mutationen

Erfahrungen mit der Erstlinienbehandlung bei CML zeigen, dass 15–20 % der Patienten auf ihre erste TKI-Behandlung unzureichend ansprechen. In späteren Behandlungslinien tritt ein ungünstiges Ansprechen bei bis zu 50 % der Patienten auf. Ein Ausbleiben des Ansprechens kann auch darauf zurückzuführen sein, dass Patienten ihre Medikamente nicht wie verordnet einnehmen. Das Vorliegen spezifischer *BCR::ABL1*-Mutationen kann ebenfalls ein Grund dafür sein, dass Patienten nicht auf den TKI ansprechen.

Bei Patienten, die resistent sind oder Anzeichen einer Resistenz gegen einen oder mehrere TKI zeigen, oder bei denen eine Progression in die Blastenphase eintritt oder bereits vorliegt, sollte eine Mutationsuntersuchung durchgeführt werden. Eine Mutationsuntersuchung wird auch bei einigen Patienten empfohlen, die nach einer Stammzelltransplantation einen Rückfall erleiden. *BCR::ABL1*-Mutationen werden bei der Diagnose in der chronischen Phase sehr selten nachgewiesen, weshalb eine Untersuchung zu diesem Zeitpunkt nicht erforderlich ist.

Die beste Methode zur Suche nach *BCR::ABL1*-Mutationen ist ein Test namens Next-Generation-Sequencing (NGS). Wenn dieser Test nicht verfügbar ist, kann stattdessen eine andere Methode namens Sanger-Sequenzierung verwendet werden. In einigen Fällen können auch spezielle PCR-Tests durchgeführt werden, um auf bestimmte Mutationen zu prüfen.

Wird eine *BCR::ABL1*-Mutation festgestellt, sollte der TKI gewechselt werden. TKIs, bei denen eine Wirksamkeit unwahrscheinlich ist, werden nicht eingesetzt. Ihr Arzt kann die Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen.

Behandlung der CML im fortgeschrittenen Stadium

In Ländern mit hohen diagnostischen Standards entwickelt sich nur bei sehr wenigen Patienten das fortgeschrittene Stadium der CML. In Ländern, in denen die Diagnostik eingeschränkt ist, ist das fortgeschrittene Stadium der CML jedoch häufiger anzutreffen. Ihr Arzt kann die ELN- oder die WHO-Klassifikation verwenden, um das Stadium Ihrer Erkrankung zu bestimmen. Beide Klassifikationen erkennen Anzeichen für ein hohes Risiko eines Fortschreitens in das fortgeschrittene Stadium bei Patienten mit CML im chronischen Stadium.

Es ist wichtig, Patienten zu identifizieren, die sich im fortgeschrittenen Stadium der CML befinden oder dorthin übergehen, da sie anders behandelt werden als Patienten im chronischen Stadium. Patienten, die sich bei der Diagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium befinden, scheinen eine bessere Prognose zu haben als diejenigen, die aus dem chronischen Stadium übergehen.

Die ELN-Experten empfehlen, dass Patienten in der Blastenphase eine intensive Kombinationschemotherapie mit einem TKI erhalten sollten, vorzugsweise mit Dasatinib oder Ponatinib, sofern dies möglich ist. Darauf sollte, sofern möglich, eine Stammzelltransplantation folgen. Derzeit werden weitere neuartige Behandlungsmethoden untersucht.

Stammzelltransplantation

Wenn keines der für CML empfohlenen Medikamente wirksam oder verfügbar ist, schlägt Ihr Arzt Ihnen möglicherweise vor, Stammzellen von einem gesunden Spender zu erhalten. Dieses Verfahren wird als allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT) bezeichnet und kann eine Heilung bewirken.

Eine Stammzelltransplantation ist auch eine Möglichkeit für CML-Patienten in der chronischen Phase, bei denen mit einer TKI-Behandlung keine langfristige Krankheitskontrolle erreicht wird oder die alle verfügbaren TKIs nicht vertragen. Eine Stammzelltransplantation bleibt auch als Möglichkeit für Patienten in der Blastenphase oder solche, die in die Blastenphase übergehen.

Dank medizinischer Fortschritte ist die Stammzelltransplantation sicherer geworden und kann mehr Patienten angeboten werden, darunter auch älteren Menschen oder solchen mit anderen Erkrankungen. Zudem kann nun ein breiteres Spektrum von Personen als Spender in Betracht

gezogen werden.

Wann immer möglich, sollte eine Stammzelltransplantation in der chronischen Phase durchgeführt werden, da die Erfolgsaussichten dort deutlich besser sind als in fortgeschrittenen Phasen. In der resistenten Blastenphase wird eine Stammzelltransplantation außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Behandlungsfreie Remission

Patienten, die gut auf die Behandlung mit TKIs angesprochen haben und über einen langen Zeitraum eine tiefe molekulare Remission (DMR) aufrechterhalten konnten, benötigen möglicherweise keine lebenslange TKI-Behandlung mehr. Einige dieser Patienten kommen möglicherweise für einen Versuch der Behandlungsunterbrechung unter ärztlicher Aufsicht mit dem Ziel des Erreichens einer dauerhaften Therapiefreiheit in Frage. Ein solcher Behandlungsabbruch wird als behandlungsfreie Remission (TFR) bezeichnet. Der Versuch einer TFR ist in der Regel sicher, wenn die Patienten bestimmte Kriterien erfüllen und Zugang zu einer hochwertigen molekularen Überwachung haben. Eine TFR ohne Überwachung und Betreuung durch ein erfahrenes klinisches Team sollte nicht unternommen werden. Einige Patienten, die für eine TFR in Frage kommen, ziehen es trotzdem vor, die Behandlung fortzusetzen.

Tabelle 5.

Leitlinien für den Versuch eines Behandlungsabbruchs
Gemäß den Empfehlungen der ELN müssen vor dem Absetzen der Behandlung die folgenden Kriterien erfüllt sein: • Der Patient befindet sich in der ersten chronischen Phase der CML. • Der Patient ist motiviert, die Behandlung abubrechen, gut aufgeklärt und kommuniziert gut. • Der Patient hat Zugang zu einer hochwertigen molekularen Überwachung, deren Testergebnisse schnell verfügbar sind. • Der Patient stimmt einer häufigeren Überwachung nach Beendigung der Behandlung zu.
Ein Abbruch ist zulässig, wenn zudem die folgenden Mindestkriterien erfüllt sind: • Der Patient nimmt derzeit ein TKI als Erst- oder Zweitlinientherapie ein, sofern die Gründe für den Wechsel eine Unverträglichkeit oder eine Resistenz aufgrund einer Mutation waren, die auf ein anderes TKI anspricht. • Der Patient erhält seit mehr als 5 Jahren eine TKI-Therapie (bzw. seit mehr als 4 Jahren eine TKI-Therapie der zweiten Generation). • Der Patient befindet sich seit mehr als 2 Jahren im DMR (MR⁴ oder besser).
Ein Absetzen der Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn die folgenden optimalen Kriterien erfüllt sind: • Der Patient erhält seit mehr als 5 Jahren eine TKI-Behandlung. • Der Patient befindet sich seit mehr als 3 Jahren in DMR, wenn MR⁴. • Der Patient befindet sich seit mehr als 2 Jahren im DMR, wenn MR^{4,5}.
Maßnahmen nach Beendigung: • Molekulare Überwachung alle 6 bis 8 Wochen in den ersten 6 Monaten, alle 2 Monate in den Monaten 6–12 und danach alle 3 Monate. Eine häufigere Überwachung kann erforderlich sein, wenn die Anzahl der BCR::ABL1-Transkripte ansteigt. • Die TKI-Behandlung ist wieder aufzunehmen, wenn die MMR verloren geht. • Wird die TKI-Behandlung wieder aufgenommen, sollte alle 4 bis 6 Wochen eine Kontrolle erfolgen, bis die MMR wieder erreicht ist, und anschließend alle 3 Monate, bis die MR⁴ wieder erreicht ist.

Einige hochmotivierte Patienten haben möglicherweise den starken Wunsch, einen TFR-Versuch zu unternehmen, obwohl sie sich noch nicht im DMR befinden. Dies kann bei jüngeren Patienten oder Frauen der Fall sein, die ein Kind bekommen möchten. Diese Patienten können einen Wechsel zu

einem wirksameren TKI in Betracht ziehen. Es liegen jedoch keine Daten vor, die belegen, dass dieser Ansatz zu besseren TFR-Ergebnissen führt.

Nicht alle Patienten sind in der Lage, die TFR nach Absetzen der Behandlung aufrechtzuerhalten, selbst wenn alle oben genannten Kriterien erfüllt sind. In klinischen Studien trat bei etwa 50–60 % der Patienten nach Absetzen der TKI ein Rezidiv auf, meist innerhalb der ersten 6–8 Monate. Aus diesem Grund sind häufige molekulare Untersuchungen im ersten Jahr nach Absetzen der Behandlung sehr wichtig. Bei bis zu 14 % der Patienten kehrt die CML nach mehr als 2 Jahren in TFR zurück. Die Patienten sollten daher lebenslang alle 3 Monate überwacht werden, um zu verhindern, dass die Krankheit unbemerkt fortschreitet. Patienten mit einem Krankheitsrezidiv können die TKI-Behandlung in der Regel wieder aufnehmen. Die meisten dieser Patienten (90–95 %) erreichen dann erneut nicht nachweisbare Krankheitswerte. Das Risiko, dass die CML direkt in die Blastenphase zurückfällt, ist sehr gering (weniger als 0,1 %).

Patienten, bei denen ein erster Versuch, die Behandlung abubrechen, erfolglos war, können einen zweiten Versuch unternehmen. Patienten mit ungewöhnlichen Verbindungen zwischen BCR und ABL1 auf Chromosom 22, die als atypische *BCR::ABL1*-Transkripte bezeichnet werden, können einen Abbruch der Behandlung in Betracht ziehen, wenn sie Zugang zu Laboren haben, die selbst geringste Mengen an Transkripten zuverlässig messen können.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie einen TFR-Versuch in Betracht ziehen. Ihr Arzt sollte die Risiken und Vorteile mit Ihnen besprechen. Die endgültige Entscheidung, die TKI-Behandlung abubrechen, sollte gemeinsam von Ihnen und Ihrem Arzt getroffen werden.

Elternschaft

Möglicherweise befinden Sie sich in einer Phase, in der Sie planen, eine Familie zu gründen. Und vielleicht möchten Sie wissen, wie sich Ihre Erkrankung und die Behandlung auf diese Pläne auswirken könnten. Es gibt mittlerweile mehr Informationen über Schwangerschaft und Elternschaft während der Behandlung, diese sind jedoch immer noch begrenzt.

Männliche Patienten

Bislang gibt es keine eindeutigen Hinweise darauf, dass Männer, die TKI einnehmen, weniger fruchtbar sind oder dass die TKI-Einnahme während der Zeugung die Schwangerschaft ihrer Partnerin oder die Gesundheit ihrer Kinder beeinträchtigen. Daher können nach heutigem Kenntnisstand betroffene Männer, die planen, Vater zu werden, die Einnahme ihres TKI fortsetzen.

Weibliche Patientinnen

Je nach TKI können unterschiedliche Mengen des Wirkstoffs die Plazenta passieren und das sich entwickelnde Kind schädigen, insbesondere zwischen der 2. und 16. Schwangerschaftswoche, wenn sich die Organe bilden. Aus diesem Grund empfehlen die Hersteller aller bei CML eingesetzten TKIs weiterhin, die Behandlung während der Schwangerschaft abubrechen. Es wurden Fehlbildungen bei Kindern von Frauen beobachtet, die Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib einnahmen. Für andere TKIs liegen nur wenige Daten vor. In den letzten Jahren wurden insgesamt weniger Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Einnahme von TKIs gemeldet. Dies könnte daran liegen, dass Patienten und Ärzte sich der Risiken stärker bewusst sind und Schwangerschaften besser begleiten können.

Die Erfahrungen über Frauen mit CML, die sich während der Schwangerschaft an ihren Arzt wenden, sind begrenzt. Die Behandlung hängt von den Blutwerten bei der Diagnose und dem Risikoscore ab. Bei CML-Patientinnen mit einem niedrigem Risikoscore ist es unwahrscheinlich, dass die CML während der Schwangerschaft fortschreitet. Diese Frauen benötigen möglicherweise keine Behandlung. Andere Frauen erhalten während der Schwangerschaft IFN. TKIs können bei Bedarf nach der 16. Schwangerschaftswoche (wieder) begonnen werden. Bei Patientinnen mit sehr hohen Leukozytenzahlen bei der Diagnose kann ein mechanisches Verfahren zur Reduzierung der Leukozytenzahl, die sogenannte Leukapherese, angewandt werden.

Patientinnen, die bereits TKI einnehmen und schwanger werden möchten, sollten während der Schwangerschaft keine TKI anwenden. IFN ist die sicherste Behandlungsmethode für Frauen mit CML.

während der Schwangerschaft. Bei Patientinnen in der chronischen Phase, deren CML schwer zu kontrollieren ist oder die kein gutes Ansprechen aufrechterhalten können, könnte ein Absetzen des TKIs dem Kind und der Mutter schaden. Daher sollte die TKI-Einnahme so lange fortgesetzt werden, bis die Schwangerschaft durch einen positiven Schwangerschaftstest 4 Wochen nach der letzten Periode bestätigt ist. Ärzte können empfehlen, die Behandlung mit Imatinib oder Nilotinib nach der 16. Schwangerschaftswoche fortzusetzen bzw. wieder aufzunehmen. Dasatinib sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Frauen sollten während der Stillzeit keine TKIs einnehmen, da geringe Mengen in die Muttermilch übergehen.

Bei fortgeschrittener Erkrankung benötigen Frauen möglicherweise eine sofortige Behandlung mit (hochdosierter) Chemotherapie oder einer Stammzelltransplantation. Wenn diese Patientinnen schwanger werden, sollten die Optionen gemäß SDM Prinzipien sorgfältig mit ihrem Arzt besprochen werden. Die Wünsche der Patientin und ihrer Familie sollten stets respektiert werden.

Es liegen nun detaillierte Leitlinien für Frauen mit CML vor, die ein Kind planen, für die Betreuung von Schwangerschaften bei Frauen mit etablierter CML sowie für Frauen, bei denen während der Schwangerschaft eine CML bestätigt wird.

Unerwünschte Ereignisse

Die meisten Menschen mit CML nehmen über viele Jahre hinweg TKIs ein. Heute gibt es eine größere Auswahl von TKIs, und Ärzte verfügen mittlerweile über ein besseres Verständnis zur Sicherheit dieser Medikamente. Die Vorbeugung und/oder Verringerung von Nebenwirkungen sowie die Unterstützung der Patienten bei der Erlangung der bestmöglichen Lebensqualität spielen eine wichtige Rolle in der Patientenversorgung.

Wie bei allen Medikamenten kann die Behandlung mit TKIs zu Nebenwirkungen und Komplikationen führen, die auch als unerwünschte Ereignisse bezeichnet werden, dies kann auch nach Jahren der fortgesetzten TKI-Therapie erstmalig geschehen (z.B. erstmaliges Auftreten von Pleuraergüssen nach langjährig erfolgreicher Dasatinib- oder Bosutinib-Therapie, Auftreten von Gefäßnebenwirkungen als Spätkomplikation unter Nilotinib). Im Gegensatz zu Nebenwirkungen, die direkt durch ein Medikament verursacht werden (sogenannte Toxizitäten), können unerwünschte Ereignisse mit anderen Gesundheitszuständen, anderen Medikamenten oder dem Alterungsprozess zusammenhängen. Manche Nebenwirkungen treten möglicherweise erst nach jahrelanger Einnahme erstmals auf, selbst wenn das Medikament als sehr sicher gilt. Einige können Ihre Gesundheit beeinträchtigen oder Ihre Lebensqualität mindern. Deshalb sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen und Tests vor und während der TKI-Behandlung wichtig. Möglicherweise leiden Sie neben der CML auch an anderen Erkrankungen, die ebenfalls behandelt werden sollten.

Bei der Auswahl eines für Sie geeigneten TKIs wird Ihr Arzt Ihre Krankengeschichte, Ihre derzeitigen Medikamente und Ihren allgemeinen Gesundheitszustand sorgfältig prüfen. Das Ziel ist es, ein TKI zu wählen, das gut wirkt und für Sie sicher ist.

Bestimmte Nebenwirkungen sind schwerwiegend und können es erforderlich machen, dass Sie einen anderen TKI einnehmen müssen. Ihr Arzt kann mit Ihnen die beste Wahl besprechen. Eine bevorzugte Option kann darin bestehen, die Dosis zu senken, wenn Nebenwirkungen auftreten, anstatt den TKI zu wechseln. Wenn Ihre CML nicht mehr auf die Behandlung anspricht, könnten Sie und Ihr Arzt ein anderes, wirksameres Medikament in Betracht ziehen. Generell sollten Sie Ihrem Arzt alle gesundheitlichen Probleme mitteilen und Ihre CML-Behandlung mit Ihrem Behandlungsteam besprechen.

Tabelle 6 zeigt einige wichtige Nebenwirkungen, die bei in verschiedenen Ländern zugelassenen TKIs häufiger auftreten können.

Tabelle 6.

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
Nebenwirkungen, die die Blutgefäße betreffen						
Blutgerinnsel in den Arterien (arterielle thrombotische Ereignisse)	0	(+)	+	0	++	0
Bluthochdruck in den Arterien (arterielle Hypertonie)	0	(+)	+	0	++	(+)
Andere Nebenwirkungen						
Hautentzündung (Dermatitis)	+	+	++	+	+	(+)
Wasseransammlung um die Lunge (Pleuraerguss)*	(+)	++	(+)	+	(+)	(+)
Geschwollene Augen (periorbitales Ödem)	++	0	0	0	0	0
Durchfall	+	(+)	0	+++**	0	0
Muskelkrämpfe	++	0	0	0	0	0

Diese Liste enthält einige, aber nicht alle Nebenwirkungen, die bei der TKI-Behandlung von CML auftreten. Viele weitere, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfung und Muskelschmerzen (Myalgie), treten ebenfalls häufig auf.
0 sehr selten oder nicht beschrieben, (+) selten, + nicht selten, ++ häufig, +++ sehr häufig.

* Kann spät auftreten.

** Oft kurzzeitig.

Zusammenfassend unterstreicht die vorliegende Aktualisierung die Notwendigkeit, die CML-Behandlung individuell auf jeden einzelnen Patienten abzustimmen. Jede Entscheidung über die Wahl oder Änderung der Behandlung sollte gemeinsam mit Ihrem Arzt und anderen medizinischen Fachkräften getroffen werden.

Glossar

Akzelerierte Phase (AP) = Entwicklungsstadium der CML zwischen der chronischen Phase und der Blastenphase. Unbehandelt kann die Erkrankung in ein fortgeschrittenes Stadium übergehen.

Allogene Stammzelltransplantation = Behandlung, bei der ein Patient Stammzellen von einem gesunden Spender erhält, um beschädigte oder zerstörte Stammzellen durch gesunde zu ersetzen. Eine allogene Stammzelltransplantation kann Menschen mit Blutkrebs die Chance auf Heilung bieten.

BCR::ABL1 = abnormales Fusionsgen, das typischerweise bei Menschen mit CML vorkommt. Es entsteht, wenn sich ein Teil eines Gens namens ABL1, das normalerweise auf Chromosom 9 zu finden ist, mit einem Teil eines Gens namens BCR auf Chromosom 22 verbindet. Das Ergebnis ist ein Leukämie verursachendes Fusionsgen namens *BCR::ABL1* auf Chromosom 22.

Blasten = Unreife Blutzellen, die im Knochenmark gebildet werden. Auch als Myeloblasten bezeichnet.

Blastenphase = Entwicklungsstadium der CML nach der chronischen Phase und der akzelerierten Phase. Es ist durch das Vorhandensein einer zunehmenden Anzahl unreifer Blutzellen, sogenannter Blasten, im Blut und im Knochenmark gekennzeichnet. Die Krankheit verschlimmert sich, und der Patient fühlt sich in der Regel unwohl.

Blastenzellen = Siehe Blasten.

Chromosomen = Fadenartige Strukturen im Inneren von Zellen, die die genetische Information (DNA) tragen, welche Merkmale bestimmt und dem Körper vorgibt, wie er wachsen und sich entwickeln soll. Ein Chromosom enthält Hunderte bis Tausende von Genen. Normale menschliche Zellen haben 23 Chromosomenpaare.

Chromosomenbänderungsanalyse (CBA) = Methode der zytogenetischen Untersuchung. Mit Hilfe eines Mikroskops werden das Philadelphia-Chromosom und weitere Chromosomenanomalien in Knochenmarkszellen nachgewiesen.

Chronische Phase = Das anfängliche, stabilste Stadium der CML. Wenn Symptome auftreten, sind diese meist mild und leicht zu übersehen.

Knochenmarkaspiration = Verfahren, bei dem mit einer Hohlnadel eine Flüssigkeitsprobe des Knochenmarks aus dem Inneren eines Knochens entnommen wird.

Knochenmarkbiopsie = Verfahren, bei dem mit einer Hohlnadel ein kleines Stück Knochen, das Knochenmark enthält, entnommen wird.

Tiefe molekulare Remission (DMR) = Siehe tiefe molekulare Remission.

Vollständige hämatologische Remission (CHR) = Siehe Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR).

Vollständige hämatologische Remission (CHR) = Das Blutbild hat sich normalisiert. Blutuntersuchungen zeigen keine unreifen weißen Blutkörperchen. Auch die Milz hat, falls sie anfangs vergrößert war, wieder ihre normale Größe erreicht.

Vollständige zytogenetische Remission (CCyR) = Siehe Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CHR).

Vollständige zytogenetische Remission (CCyR) = Analyse der Knochenmarkszellen zeigt keine Zellen, die das Philadelphia-Chromosom tragen.

Zytogenetische Untersuchung = Untersuchung, die sich auf die Struktur und Anzahl der Chromosomen in Zellen konzentriert. Zytogenetische Untersuchungen können genutzt werden, um zu überprüfen, ob abnormale Veränderungen in den Chromosomen von Leukämiezellen aufgetreten sind, wie beispielsweise das Philadelphia-Chromosom.

Zusätzliche Chromosomenanomalien (ACA) = Genetische Veränderungen jenseits des Philadelphia-Chromosoms, die im Verlauf der Erkrankung auftreten. Zusätzliche Chromosomenanomalien, auch als zusätzliche Chromosomenaberrationen bezeichnet, sind oft mit

einem hohen Risiko verbunden.

Zusätzliche Chromosomenaberrationen = Siehe Zusätzliche Chromosomenanomalien.

Tiefe molekulare Remission (DMR) = Die Krebszellen sind nach der Behandlung stark zurückgegangen, aber hochsensible Tests können *BCR::ABL1* noch in sehr geringen Mengen nachweisen. Ein *BCR::ABL1*-Spiegel von $\leq 0,01$ % wird oft als MR4 bezeichnet, $BCR::ABL1 \leq 0,0032$ % als MR4,5 und $BCR::ABL1 \leq 0,001$ % als MR5. Das Erreichen und Aufrechterhalten einer tiefen molekularen Remission ist eine Voraussetzung für den Abbruch der Behandlung.

Ansprechen = Reaktion, Veränderung oder Verbesserung des Zustands eines Patienten, die mit der Behandlung zusammenhängt.

Arzneimittelunverträglichkeit = Arzneimittelunverträglichkeit.

Arzneimittelresistenz = Siehe Resistenz.

Behandlungsfreie Remission (TFR) = Fähigkeit, nach Beendigung der Behandlung über einen längeren Zeitraum eine tiefe molekulare Remission aufrechtzuerhalten und die Krankheit zu kontrollieren.

Drittlinienbehandlung = Behandlung, die durchgeführt wird, wenn sowohl die Erstlinienbehandlung als auch die Folgebehandlung (Zweitlinienbehandlung) nicht anschlagen oder ihre Wirkung verlieren, beispielsweise wenn die Behandlung Nebenwirkungen verursacht hat oder wenn Patienten eine Resistenz entwickelt haben.

Erstlinienbehandlung = initiale Behandlung, die zuvor unbehandelten Patienten verabreicht wird.

European LeukemiaNet (ELN) = internationales, gemeinnütziges Exzellenz-Forschungsnetzwerk für die kooperative Leukämieforschung.

EUTOS-Langzeitüberlebens-Score (ELTS) = bevorzugter Score zur Vorhersage des Progressionsrisikos und der Wahrscheinlichkeit, an CML zu sterben. Der ELTS-Score wird anhand von Alter, Milzgröße, Blastenanteil und Thrombozytenzahl bei der Diagnose berechnet. Der daraus resultierende Risikoscore gibt dann an, ob ein Patient ein niedriges, mittleres oder hohes Risiko hat, in die Blastenphase zu progredieren.

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) = zytogenetisches Untersuchungsverfahren zum Nachweis abnormaler Chromosomen, wie beispielsweise des Philadelphia-Chromosoms.

Gen = Abschnitte der Desoxyribonukleinsäure (DNA), die sich in jeder menschlichen Zelle befinden und die Informationen enthalten, die zur Bestimmung physischer und biologischer Merkmale erforderlich sind. Gene sind in Chromosomen enthalten.

Gentranskripte = Genkopien.

Generikum = Arzneimittel, das so entwickelt wurde, dass es mit einem bereits zugelassenen Markenarzneimittel identisch ist. Das Generikum ist eine kostengünstigere Alternative und wirkt genau auf die gleiche Weise.

Günstiges Ansprechen = Meilenstein des Ansprechens. Günstiges Ansprechen bedeutet, dass die Behandlung zu einer Reduktion der *BCR::ABL1-Menge* auf ≤ 10 % nach 3 Monaten, ≤ 1 % nach 6 Monaten, $\leq 0,1$ % (MMR) nach 12 Monaten oder $\leq 0,1$ % zu einem beliebigen Zeitpunkt führt. Die Entwicklung einer Resistenz ist unwahrscheinlich. Die Behandlung kann fortgesetzt werden.

Internationale Skala (IS) = standardisierte Methode zur Messung von *BCR::ABL1* bei CML-Patienten.

Major Molecular Remission (MMR) = Siehe Major Molecular Response (MMR).

Major Molecular Response (MMR) = *BCR::ABL1*-haltige Zellen sind noch nachweisbar, jedoch in einer Konzentration von $\leq 0,1$ %. Dies gilt als ausgezeichnetes Ansprechen. Major Molecular Response wird oft als MR3 bezeichnet.

Molekulare Untersuchung = Untersuchung zur Feststellung spezifischer genetischer Veränderungen in Leukämiezellen. Diese Untersuchungen können bei der Diagnose und Behandlung helfen und

Informationen zum Krankheitsrisiko liefern. Eine gängige Methode für molekulare Untersuchungen ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Mutation = spontane Veränderung in der Struktur eines Gens oder Chromosoms.

Myeloische Zellen = Blutzellen, die im Knochenmark gebildet werden. Diese Zellen entwickeln sich zu roten Blutkörperchen, Blutplättchen und verschiedenen weißen Blutkörperchen.

Next-Generation-Sequenzierung (NGS) = Moderne Technologie, mit der genetische Mutationen wie *BCR::ABL1* und andere Anomalien schnell nachgewiesen werden können.

Philadelphia-Chromosom (Ph) = Anomalie des Chromosoms 22, die bei fast allen Menschen mit CML auftritt. Sie entsteht, wenn Teile der Chromosomen 9 und 22 nach einem Fehler bei der Zellteilung abbrechen und ihren Standort wechseln. Ein Teil des Chromosoms 9 verbindet sich mit dem Chromosom 22, und ein Teil des Chromosoms 22 verbindet sich mit dem Chromosom 9.

Polymerase-Kettenreaktion (PCR) = hochempfindlicher Test, der zum Nachweis des Vorhandenseins oder Fehlens von *BCR::ABL1* eingesetzt wird. Mit der PCR lassen sich selbst sehr geringe Mengen an Krebszellen nachweisen und deren Anzahl in Blut- oder Gewebeproben genau bestimmen. Sie wird zum Zeitpunkt der CML-Diagnose empfohlen und ist die zuverlässigste Methode, um das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen und Anzeichen eines Fortschreitens der Erkrankung zu erkennen.

Prognose = voraussichtlicher Ausgang oder Verlauf einer Erkrankung.

Remission = Abnahme oder Verschwinden der Anzeichen und Symptome einer Krankheit, meist nach einer Behandlung. Wichtig ist, dass eine Remission nicht gleichbedeutend mit einer Heilung ist. Selbst wenn bei Tests keine Spuren von Krebs in den Blutzellen eines Patienten gefunden werden, kann die Krankheit zurückkehren. Deshalb sind eine fortlaufende Behandlung und regelmäßige Überwachung sehr wichtig.

Resistenz = Fähigkeit von Krebszellen, auch nach einer Behandlung zu überleben, weiter zu wachsen oder sich auszubreiten. Eine Resistenz tritt auf, wenn Krebszellen nicht oder nicht mehr auf Medikamente ansprechen, die sie abtöten oder ihr Wachstum verhindern sollen.

Sanger-Sequenzierung = weit verbreitete Methode zum Nachweis genetischer Mutationen. Die Sanger-Sequenzierung kann zur Überprüfung auf *BCR::ABL1*-Mutationen eingesetzt werden, wenn keine Next-Generation-Sequenzierung verfügbar ist.

Somatische Mutationen = Genetische Veränderungen, die nicht vererbt werden, sondern nach der Empfängnis auftreten. Bei der CML handelt es sich dabei um Veränderungen in anderen Genen als dem *BCR-ABL1*-Gen. Sie treten häufiger im fortgeschrittenen Stadium der CML auf. Diese genetischen Veränderungen können mit einem Fortschreiten der Erkrankung und einem schlechteren Ansprechen auf die Behandlung in Verbindung stehen, haben jedoch nachweislich keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Stammzelltransplantation = Siehe allogene Stammzelltransplantation.

Toxizitäten = Nebenwirkungen, die direkt durch ein Medikament verursacht werden.

Transkripte = Siehe Gentranskripte.

Translokation = Eine genetische Anomalie, bei der ein Teil eines Chromosoms abbricht und sich an ein anderes Chromosom anlagert, was bedeutet, dass der Chromosomenabschnitt seinen Standort wechselt.

Tyrosinkinase = Enzym, das normalerweise das Wachstum und die Teilung von Zellen unterstützt. Bei der CML stimuliert eine abnormale Tyrosinkinase, die vom *BCR::ABL1*-Gen gebildet wird, das Wachstum von Leukämiezellen.

Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) = Medikament, das die Wirkung von Tyrosinkinasen blockiert. Dadurch wird das Knochenmark daran gehindert, weitere Leukämiezellen zu bilden.

Ungünstiges Ansprechen = Meilenstein des Ansprechens. Ein ungünstiges Ansprechen bedeutet,

dass die Behandlung wahrscheinlich nicht wirksam ist. Die Entwicklung einer Resistenz ist sehr wahrscheinlich. Deshalb ist eine sorgfältige Überwachung sehr wichtig. Ein Wechsel der Behandlung sollte besprochen werden.

Unverträglichkeit = Unfähigkeit des Körpers, Nebenwirkungen eines Medikaments zu tolerieren.

Warnung = Meilenstein des Ansprechens. Warnungen sind Anzeichen dafür, dass die Erkrankung nicht günstig auf die Behandlung anspricht. Mit der Zeit können jedoch noch gute Ansprechraten erreicht werden. Die Entwicklung einer Resistenz ist möglich. Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, und ein Behandlungswechsel kann erforderlich werden.

Zweitlinienbehandlung = Behandlung, die durchgeführt wird, wenn die Erstbehandlung nicht wirkt oder ihre Wirkung **verliert**, beispielsweise wenn die Behandlung Nebenwirkungen verursacht hat oder wenn Patienten eine Resistenz entwickelt haben.

Danksagungen

Die Zusammenfassung basiert auf dem Artikel „2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia“, der 2025 in der medizinischen Fachzeitschrift *Leukemia* veröffentlicht wurde (vollständige Referenz: Apperley, J.F., Milojkovic, D., Cross, N.C.P. et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **39**, 1797–1813 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w>. Den Originalartikel können Sie unter <https://www.nature.com/articles/s41375-025-02664-w> abrufen und herunterladen.

Die Arbeitsgruppe dankt Anastasia Goussarova für die Unterstützung beim Projektmanagement und Marion Alzer für die Erstellung und Bearbeitung dieser Zusammenfassung. Wir danken außerdem Cornelia Garnitz von LeukaNET für die Validierung des Dokuments aus Patientensicht sowie Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf für die medizinische Prüfung und Validierung der Endfassung.

Dieses Dokument ist das Ergebnis eines von Patienten geleiteten Projekts. Die volle und endgültige redaktionelle Verantwortung liegt vollständig beim CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), das von der Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Schweiz, betrieben wird.

Das Projekt einschließlich der Übersetzungen wurde durch einen zweckfreien Bildungszuschuss von Pfizer an das CML Advocates Network finanziert.

Die Urheberschaft und das Eigentumsrecht an diesem Dokument liegen ausschließlich beim CML Advocates Network.

Dieses Dokument ist in mehreren Sprachen unter <https://www.cmladvocates.net/new-elnet-recommendations-2025/> verfügbar.

Version: endgültig, 15. April 2026 (v1.0/2026)