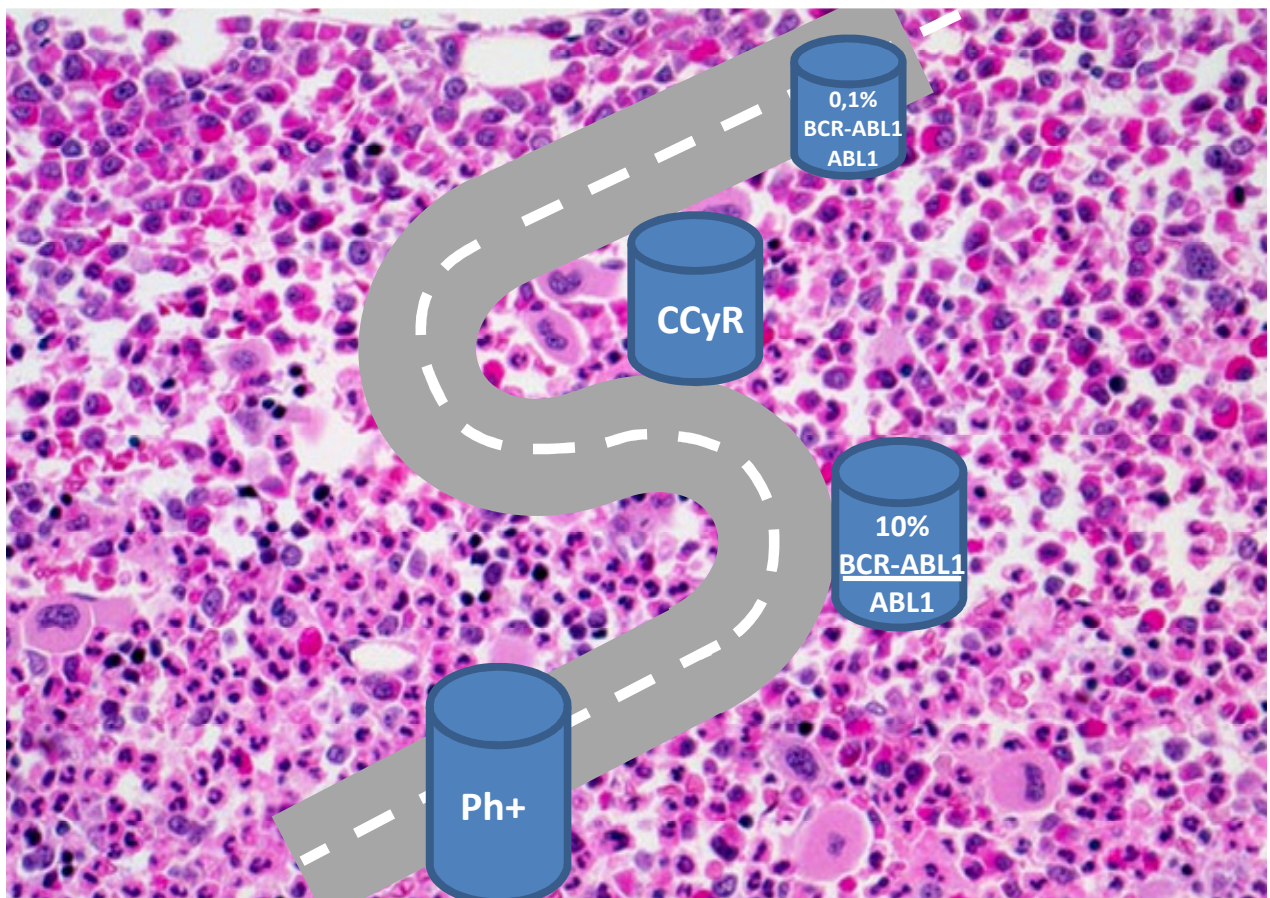


Leitfaden zur Diagnostik und Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter

Meinolf Suttorp



Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Meinolf Suttorp
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstr. 74
D-01307 Dresden

Tel.: +49 (0)351 458 3522

Fax: +49 (0) 351 458 5864

e-mail: meinolf.suttorp@uniklinikum-dresden.de

Wissenschaftlicher Stand: November 2013

Wichtiger Hinweis:

Die Benutzer dieser Leitlinie sind angehalten, die Angaben zum Management der CML und von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere zur Dosierung und Applikation von Arzneimitteln) selbst zu prüfen. Die vorliegenden Empfehlungen wurden mit großer Sorgfalt und nach dem Stand des Wissens vom November 2013 verfasst. Verantwortlich für die Behandlung der Patienten sind ausschließlich die behandelnden Ärzte/Innen.

Zielsetzung und Zusammenfassung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Kindes- und Jugendalter ist eine relativ seltene Leukämieform. Ihre Inzidenz steigt altersabhängig. Es mehren sich Hinweise, dass die molekulare Basis dieser Erkrankung in den ersten Lebensdekaden einige Unterschiede zum fortgeschrittenen Erwachsenenalter aufweist. Bedeutende Fortschritte bei der zielgerichteten Therapie mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sind auch bei Kindern erreicht worden. Die minimale Resterkrankung (MRD) kann mit standardisierten PCR-Techniken gemessen werden. Durch ein regelmäßiges Monitoring und ein zunehmendes Verständnis der prognostischen Bedeutung des Unterschreitens von Response-Schwellwerte zu definierten Zeitpunkten hat die frühere Behandlung mittels allogener Stammzelltransplantation ihre Rolle als primär kurative Behandlungsoption verloren. Ziel der CML-Behandlung ist heute eine individualisierte Therapieoptimierung mittels unterschiedlicher TKI. Dabei spannt sich der Bogen von refraktären Verläufen - bedingt durch Resistenzentwicklung gegenüber einer TKI-Behandlung bei einem Teil der Patienten, welche dann doch zu transplantieren sind - bis hin zu einer nach Jahren möglichen Beendigung der TKI-Einnahme bei anderen Patienten, ohne dass eine MRD wieder nachweisbar wird. Ob letztere Situation einer definitiven Heilung entspricht, ist gegenwärtig noch unklar. Die Bewertungen der während der Behandlung mit TKI auftretenden altersspezifischen Nebenwirkungen, welche im Besonderen den Knochenstoffwechsel, das Längenwachstum und andere organspezifische Spätfolgen betreffen und deren pathophysiologisches Verständnis noch am Anfang steht, stellen eine gemeinsam zu bewältigende besondere Herausforderung in der Pädiatrie und internistischen Hämato-Onkologie dar.

Im Folgenden werden Vorschläge zum Management von Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren mit CML dargelegt (Suttorp, 2012). Diese basieren - wo immer möglich - auf pädiatrischen Daten, sind innerhalb des Konsortiums der I-BFM CML-Working Party abgestimmt und beinhalten die Übersetzung der internationalen Leitlinie (de la Fuente, 2013) hier in ungekürzter Fassung. Die Empfehlungen stützen sich aber zwangsläufig hauptsächlich auf Daten aus Studien bei Erwachsenen (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2013; Hochhaus, 2013). Es ist das Ziel dieses Leitfadens eine einheitliche Vorgehensweise für klinische Situationen aufzuzeigen, in welcher vorhandene Therapiealternativen zu prüfen sind - bevorzugt im Kontext international etablierter pädiatrischer klinischer Studien.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	7
2. Diagnostische Prozeduren und therapeutische Maßnahmen bei Diagnose	9
2.1. Sicherung der Diagnose	9
2.2. Festlegung des Leukämiestadiums (CML-CP, CML-AP, CML-BC)	10
2.3. Erstmaßnahmen	10
2.3.1 Leukapherese und Kryokonservierung autologer Zellen	11
2.3.2 Kryokonservierung von Spermata und Oozyten	12
3. Langfristige Behandlung der CML	13
3.1. Behandlungsoptionen	14
3.1.1 Imatinib	14
3.1.1.1 Dosierung und Verabreichung	16
3.1.1.2 Management von Toxizität und Nebenwirkungen	16
3.1.1.3 Monitoring	18
3.1.1.4 "Meilensteine" des Response	19
3.1.1.4.1 Bedeutung von Veränderungen in der Höhe der Transkript-Spiegel	20
3.1.1.4.2 Management bei schlechter Compliance	21
3.1.2 Behandlung mit Zweitgenerations-TKI (2G TKI)	22
3.1.2.1 Dosis und Verabreichung von 2G TKI	22
3.1.2.2 Meilensteine und Response unter Zweitgenerations-TKI (2G TKI)	23
3.1.3. Allogene Stammzelltransplantation	23
3.2 Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne	24
3.2.1 Häufigkeit und Hintergrund	24
3.2.2 Monitoring bei bekannter Mutation	24
3.2.3 Management von Mutationen bei Patienten unter Imatinib	26
4. Behandlungs-Algorithmus entsprechend der Krankheitsphase	27
4.1 Behandlung in chronischer Phase	27
4.2 Behandlung in akzelerierter Phase	28
4.3 Behandlung der Blastenkrise	29
5. Mögliche Beendigung der TKI-Therapie bei PCR-Negativität	31
6. Einfluss von Imatinib auf die Fertilität und Teratogenität in der Schwangerschaft	33
7. Literatur	35
8. Anhang	45
A: Verzeichnis der Abkürzungen	45
B: Imatinib Interaktionen mit anderen Medikamenten	48
C: Prognostische Scoring Systeme, welche bei erwachsenen Patienten mit CML in chronischer Phase eingesetzt werden	49

1. Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) umfasst circa 2-3% der Leukämien bei Kindern und Jugendlichen mit einer Inzidenz von 0,6 - 1,2 pro Million Kinder pro Jahr. Die Inzidenz steigt mit dem Alter: Im Säuglingsalter ist eine CML extrem selten, bei Kindern im Alter von 1 bis 14 Jahren beträgt die Inzidenz 0,7 pro Million Kinder pro Jahr und steigt bei Adoleszenten auf 1,2 pro Million pro Jahr an. So wie bei Erwachsenen ist die Prävalenz beim männlichen Geschlecht erhöht (1,2 : 1). Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 11 Jahre. Kinder werden mit höheren medianen Leukozytenzahlen von $242 \times 10^9/L$ als Erwachsene diagnostiziert (Millot, 2005). Bei etwa 10% aller Fälle besteht bereits eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Suttorp, 2010).

Es existieren erste Hinweise, dass der molekulargenetische Hintergrund der CML bei Kindern sich von Erwachsenen unterscheidet (Krumbholz, 2012). Wie bei Erwachsenen findet sich aber das klassische Philadelphia Chromosom (Ph^+) bei 90 - 95% der CML Fälle im Kindesalter (Cwynarski, 2003; Millot, 2005). Bereits auf hämatopoetischer Stammzellebene zeigt sich die charakteristische reziproke Translokation $t(9;22)(q34;q11)$, welche zu der Bildung des BCR-ABL1 Fusionsgens und Proteins führt. Etwa die Hälfte der zytogenetisch unauffälligen Patienten weist das BCR-ABL1 Fusionsgen kryptisch auf. Dieses ist dann mittels der PCR-Technologie amplifizierbar. Die CML ist eine der wenigen malignen Erkrankungen, deren Proliferation durch ein einzelnes Onkogen aufrecht erhalten wird (Chen, 2010; Rumpold, 2011) und deren klinische Krankheitszeichen durch medikamentöse Blockade dieses Fusionsgens mittels eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI; zum Beispiel Imatinib) komplett aufgelöst werden können (Druker, 2006).

Die einzige bekannte ätiologische Ursache der CML ist eine ionisierende Bestrahlung in der Vorgeschichte der Patienten (Undolina, 2012). Diese spielt im Kindesalter keine erkennbare Rolle. Ebenso fehlen Hinweise zu einer familiären Prädisposition oder Assoziation mit einer Immunsuppression. Allerdings wurden einzelne Fallberichte von CML im Kindesalter bei Zwillingen (Kosenow, 1969), bei Morbus Down (Cawein, 1965), nach Nierentransplantation (Sanz, 1996) und im Zusammenhang mit einer HIV Infektion (Setty, 2009) beschrieben, ohne dass eine statistisch signifikante Erhöhung des Auftretens einer CML in diesen Situationen bewiesen werden konnte.

Vor dem Jahr 2000 hatten Erwachsene mit CML unter Hydroxyurea- oder Interferon-Therapie und ohne Behandlung mit einem TKI eine mediane Überlebenserwartung von etwa 5 Jahren und eine 10 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 5% (Hehlmann, 1994). Die mediane Dauer der chronischen Phase (CP) in hämatologischer Remission ohne TKI Behandlung betrug 4 Jahre (Ozer, 1993). Sobald sich eine akzelerierte Krankheitsphase (AP) entwickelt hatte, betrug die mediane Zeit bis zur Transformation in die Blastenkrise (BC) noch 6 - 18 Monate mit einem dann medianen Überleben von nur 3 - 9 Monaten (Abb. 1) Der Anteil der Patienten mit Transformation in CML-BC beträgt schätzungsweise 20 - 35% pro Jahr unter Behandlung mit Hydroxyurea oder Busulfan, 10 - 20% unter $IFN-\alpha$, aber lediglich 1 - 1,5% pro Jahr unter Imatinib (Silver, 1999; Druker, 2006). Das Risiko einer Transformation unter Imatinib hat eine kumulative Inzidenz von 5% (Hehlmann, 2011). Es ist abhängig von der benötigten Zeitdauer für das Erreichen des Ansprechens (Response) sowie der erreichten Tiefe des Absinkens der nachweisbaren Zahl an Leukämiezellen. Es gibt bisher keine Hinweise, dass der natürliche Krankheitsverlauf bei Kindern sich signifikant von dem bei Erwachsenen unterscheidet, obwohl die hierzu publizierten Studien naturgemäß nur kleine Fallzahlen aufweisen (Champagne, 2004; Millot, 2005; Millot, 2011).

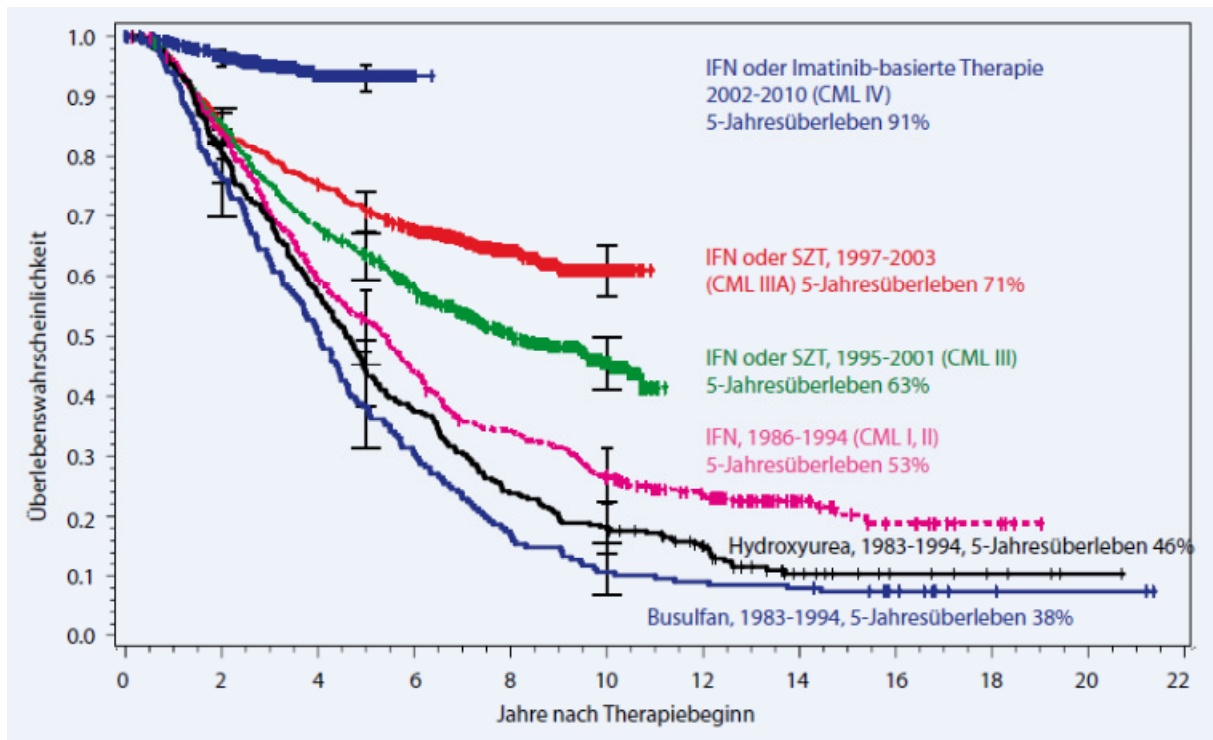


Abbildung 1: Kontinuierliche Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit von erwachsenen Patienten in den internistischen deutschen CML Studien während der letzten 30 Jahre. Beachte den deutlichen Anstieg ab dem Jahr 2002 nach Einführung der Behandlung mittels TKI (entnommen aus: Leitner, 2011)

2. Diagnostische Prozeduren und therapeutische Maßnahmen bei Diagnose

2.1. Sicherung der Diagnose

Blutbild mit Differenzialblutbild	Leukozyten, Thrombozyten, Hb, HK, %Basophile, %Eosinophile, %Monozyten, %Blasten, %Promyelozyten, %Metamyelozyten, %Stabkernige, %Segmentkernige
Knochenmark	
Punktion/Aspirat:	Myelogram (%Basophile, %Eosinophile, %Monozyten, %Blasten, %Promyelozyten, %Metamyelozyten, %Stabkernige, %Segmentkernige; %Erythropoese; Quotient Granulopoese : Erythropoese)
Zytogenetik:	konventionell (Giemsa-Bänderung) zum Nachweis des Ph ⁺ und/oder anderer klonaler Abnormalitäten FISH-Technik, falls die konventionelle Zytogenetik versagt (keine Mitosen, schlechte Metaphasenqualität)
Beckenkammstanze:	Nachweis von Fibrose, Zellularität, fokale Blastenherde
Immunphänotypisierung:	nur bei Blastenvermehrung erforderlich
Asservierung:	DNA, RNA, mononukleäre Zellen für Forschungsfragestellungen
Weitere Untersuchungen	
RT-PCR:	zum Nachweis von BCR-ABL1 (zur Bestimmung des Fusionsgens bei Ph ⁺ Fällen für das spätere Monitoring; bei seltenen Ph ⁻ Fällen zur Bestätigung der molekularen Diagnose). Die Methodik sollte sich an den international abgestimmten Empfehlungen zum Nachweis von BCR-ABL1 orientieren (Hughes, 2006; White 2013).
ABL1-Mutationsanalyse:	zum Diagnosezeitpunkt nur indiziert bei CML in AP/BC
HLA Typisierung :	(hochauflösend) Patient und Geschwister
Blutgruppe:	bei Transfusionspflichtigkeit
Virologie:	CMV, Hepatitis B/C, HIV, VZV, EBV
Biochemie:	Harnstoff, Elektrolyte, Calcium, Phosphat, Kreatinin, Harnsäure, Lebertransaminasen
Gerinnung:	PT (Thromboplastinzeit, Quick-Test), aPTT, TZ, Fibrinogen
Milzgröße:	Messung in cm (nicht Fingerbreite!) unter dem Rippenbogen
Körpergröße, -gewicht:	Interpretation anhand altersbezogener Perzentilenkurven
Pubertätsstadium:	Klassifikation des Tanner Stadiums
Prognose Score:	Sokal-, Hasford-, Eutos-Score (vergl. Anhang B)

2.2 Festlegung des Leukämiestadiums (CML-CP, CML-AP, CML-BC)

Neben der korrekten Diagnosestellung basiert die Therapie der CML auf dem zum Diagnosezeitpunkt bestehenden Krankheitsstadium (Krankheitsphase). Die WHO und das European Leukaemia Net (ELN) verwenden leicht unterschiedliche Kriterien (Tabelle 1), wobei die des ELN in den kürzlich publizierten Studien häufiger verwendet werden (Baccarani, 2006; Baccarani 2013).

Tabelle 1: ELN-Kriterien zur Festlegung des CML-Stadiums (Baccarani, 2006)

Chronische Phase (CML-CP)	Akzelerierte Phase (CML-AP)	Blasten-Phase/Blastenkrise (CML-BC)
Keines der Kriterien für CML-AP oder CML-BP werden erfüllt	15-29% Blasten im PB oder KM	≥30% Blasten im PB oder KM
	Summe aus: %Blasten + %Promyelozyten im PB oder KM >30%, dabei Blastenanteil der Summe <30%	Extramedullärer Nachweis von Blasten (z.B. Chlorom, Lymphknoteninfiltrat, Knocheninfiltrat)
	Basophile im PB >20%	
	Nicht therapiebedingte persistierende Thrombozytopenie (<100 x 10 ⁹ /L)	

2.3. Erstmaßnahmen

Behandlung von eventuellen Blutungen. Eine Blutung bei deutlicher Thrombozytose ist häufig mit einem erworbenen von Willebrand-Syndrom assoziiert (Erniedrigung des vW-Faktors durch Bindung an die Thrombozyten).

Leukapherese bei Hinweisen auf rheologische Probleme (siehe Abschnitt 2.3.1).

Allopurinol (10 mg/kg; max 300 mg täglich) bei guter Hydrierung (2,5 l/qm/Tag).

Falls erforderlich Beginn der Behandlung mit Hydroxyurea (25-50 mg/kg als Einzeldosis täglich; Tabletten oder Saft bei kleinen Kindern) bis die Diagnose der CML bestätigt ist.

Imatinib nach Sicherung der Diagnose (BCR-ABL1 positiv).

2.3.1 Leukapherese und Kryokonservierung autologer Zellen

Es gibt wenige Daten (sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen), welche spezifisch Stellung beziehen zur Indikation einer Leukapherese bei CML. Wie bei allen Leukämien sollten klinische Hinweise auf eine Leukostase und nicht allein die üblicherweise sehr hohe Leukozytenzahl (die mediane Leukozytenzahl bei Kinder und Jugendlichen mit CML beträgt bei Diagnose 242 000/ μ l; vergl. Abb. 2) zur Entscheidung herangezogen werden. Anders als bei akuten Leukämien stellen rheologische Probleme - auch bei exzessiv hohen Leukozytenzahlen von über 200 000/ μ l - aufgrund der guten Verformbarkeit der ausgereiften Granulopoese eher eine Ausnahme dar. Eine therapeutische Leukapherese sollte nur bei Patienten mit Leukostase und folgenden Störungen als Notfallmaßnahme erfolgen:

- respiratorische Störungen aufgrund pulmonaler Infiltrate
- Priapismus
- schwere Retinopathie /Papillenödem
- Hörstörungen



R. Virchow (1845):
Weisses Blut.
Frorieps Notizen.
36:151-156

Prägung des Begriffs „Leukämie“ aufgrund der typischerweise bestehenden extremen Leukozytose

Weißes Blut.

Wenn ich daher von weißem Blut spreche, so meine ich in der That ein Blut, in welchem die Proportion zwischen den rothen und farblosen (in Rasse weißen) Blutkörperchen eine umgekehrte ist

Außer sehr wenig rothen Blutkörperchen bestand der ungleich größere Theil aus denselben farblosen oder weißen Körpern, die auch im normalen Blut vorkommen, nämlich Keimen, nicht ganz regelmäßigen Proteinmolekülen, größeren, körnigen, fetthaltigen, kernlosen Körperchen und granulierten Zellen mit einem rundlichen, hufeisenförmigen oder streklartartigen oder mit mehreren napfförmigen, distincten Kernen. Die größeren dieser Zellen hatten ein leicht gelbliches Aussehen. Das Verhältnis zwischen den farbigen und farblosen Blutkörperchen stellt ich hier ungefähr umgekehrt, wie im normalen Blut, indem die farblosen die Regel, die farbigen eine Art von Ausnahme zu bilden schienen. Wenn ich daher von weißem Blute spreche, so meine ich in der That ein Blut, in welchem die Proportion zwischen den rothen und farblosen (in Rasse weißen) Blutkörperchen eine umgekehrte ist, ohne daß eine Beimischung fremdartiger Gemischer oder morphologischer Elemente zu bemerken wäre.



Plasma

Leukozyten

Erythrozyten

würde mich glücklich schätzen, der Wissenschaft dadurch zu einer neuen und, wie es mir scheint, nicht unwichtigen Tatsache verholfen zu haben. —

Dr. Virchow.

Abbildung 2: Die bei pädiatrischen Patienten mit CML typischerweise zum Diagnosezeitpunkt bestehende exzessive Leukozytose kann bei gleichzeitig bestehender Anämie zu einer gräulichen Verfärbung des Blutes führen; hierfür prägte Virchow den Begriff „Leukämie“.

Eine Leukapherese bei Diagnose ist nicht erforderlich, um autologe Stammzellen als Sicherheitsmaßnahme im Zusammenhang mit einer geplanten allogenen Transplantation (SZT) zu asservieren. Kryokonservierte autologe Knochenmark-Stammzellen können zwar nützlich sein, um den Risiken eines allogenen Transplantatversagens oder einer Zytopenie nach Spenderlymphozyten-Infusion (DLI) zu begegnen. Dies betrifft maximal <5% der allogenen SZT vom Geschwisterspender, <10% der unverwandten SZT und bis zu 20% der DLI, falls letztere erst im hämatologischen Rezidiv der CML erfolgt. Somit können kryokonservierte autologe Stammzellen nützlich sein, aber eine Knochenmark- oder periphere Blutstammzell-Asservierung sollte erst erfolgen, wenn ein ausreichendes Therapieansprechen ("major molecular response", MMR) oder - falls möglich - eine komplette molekulare Remission (CMR) erreicht und dokumentiert wurde (Bashir, 2010). Deshalb sollte die autologe Stammzellsammlung vor einer allogenen SZT erst dann erwogen werden, wenn der beste Response auf die Behandlung erreicht wurde.

2.3.2 Kryokonservierung von Sperma und Oozyten

Dieses Thema kann aufgrund fehlender Daten bisher nicht definitiv beurteilt werden. Bei Jungen in einem geeigneten Alter kann eine Spermakonservierung bei Diagnose erfolgen. Bei Männern wird das Risiko für teratogene Schäden unter Imatinib aber als sehr gering eingeschätzt und Erwachsenen mit CML wird gegenwärtig geraten, im Zeitraum der Zeugung eines Kindes Imatinib nicht abzusetzen (Apperley, 2009; vergl. Abschnitt 6). Es gibt jedoch noch keine Daten zu Zweitgenerations-Inhibitoren (2G TKI). Weiterhin besteht ein definiertes Risiko, dass ein Patient auf die Behandlung mit Imatinib nicht anspricht und deshalb 2G TKI erhält oder sogar transplantiert wird; letzteres ist bei konventioneller Konditionierung mit einem Fertilitätsverlust verbunden. Aus Tierexperimenten bei männlichen Ratten wurde gefolgert, dass eine Langzeit-Exposition mit Imatinib zu einer Verringerung der Hodenvolumina und der Spermatozyten-Mobilität führt (Nurmio, 2007). Demgegenüber zeigten eigene Untersuchungen an juvenilen männlichen Ratten und bei 13 männlichen Teenagern unter langfristiger Imatinib-Exposition keine verminderten Testosteronwerte und keine verminderten Inhibin-B Spiegel im Serum (Ulmer, 2012). Wenn der Entschluss zur Spermakonservierung gefasst wird, sollte diese aber sicherheitshalber vor Behandlungsbeginn, besonders vor dem Einsatz von Hydroxyurea erfolgen. Falls dieses nicht möglich ist, kann eine Sperma-Asservierung unter der Imatinib-Therapie erfolgen, wobei sicherheitshalber ein Abstand von mindestens drei Monaten zur letzten Einnahme von Hydroxyurea eingehalten werden sollte. Eine Gewinnung und Kryokonservierung von Oocyten kann bei postpubertären weiblichen Teenagern in Betracht gezogen werden, sobald eine Transplantation geplant wird.

3. Langfristige Behandlung der CML

Das Management der CML basiert auf der bei Diagnose vorliegenden Krankheitsphase und der zu definierten Zeitpunkten mit Methoden unterschiedlicher Sensitivität erfassten erzielten Abnahme der Leukämiezellzahl (Tabelle 2). Diese messbaren Parameter sind frühe Surrogatmarker für das Überleben bei Erwachsenen (Baccarani, 2006). Als sogenannten "Meilensteine" des Therapieansprechens im zeitlichen Verlauf definieren sie Response-Schwellwerte, welche in Abhängigkeit von dem eingesetzten TKI (Imatinib oder 2G TKI) zu definierten Zeitpunkten erreicht werden sollten. Die für einen jeweiligen TKI spezifischen Meilensteine werden in den entsprechenden Textabschnitten diskutiert.

Die Kombination von komplettem zytogenetischen Response (CCyR) und partiellem zytogenetischen Response (PCyR) bildet den Major zytogenetischen Response (MCyR). Das Monitoring sollte ausschließlich in zertifizierten Laboratorien unter Einsatz einer etablierten Referenzmethodik erfolgen (Hughes, 2006; Müller, 2009; White 2013). Es sollten die standardisierten Definitionen für den molekularen Response benutzt werden (Cross, 2012; vergl. auch Abschnitt 5).

Tabelle 2: Definitionen der Response-Schwellenwerte für das Monitoring während der Behandlung der CML (Baccarani, 2006).

Hämatologischer Response (HR)	Zytogenetischer Response (CyR)		Molekularer Response (MR)
Komplett (CHR): Leukozyten $<10 \times 10^9/L$ Basophile $<5\%$ Thrombozyten $<450 \times 10^9/L$ Differenzial-Blutbild: keine Myelozyten, Promyelozyten oder Blasten Milz: nicht palpabel		Ph⁺ Metaphasen	Komplett (CMR): BCR-ABL1 Transkript nicht nachweisbar in zwei konsekutiven Bestimmungen (Sensitivität $>10^{-4}$) * Major (MMR): Verhältnis BCR-ABL1/ABL1 $<0,1\%$ (internationale Skala)*
	Major: Komplett (CCyR)	0%	
	Partiell (PCyR)	1 – 35%	
	Minor:	36 – 65%	
	Minimal:	66 – 95%	

* vergleiche bezüglich einer neuen, exakteren Nomenklatur des molekularen Response auch Abschnitt 5, S. 24).

3.1. Behandlungsoptionen

3.1.1 Imatinib

Imatinib ist der TKI der ersten Wahl bei Behandlungsbeginn, da für dieses Medikament vor allem im Rahmen der Erstlinientherapie die meisten Daten - einschließlich für pädiatrische Patienten - vorliegen. Hierdurch sind Prognosefaktoren anwendbar, welche als sogenannte "Meilensteine" bestimmte Zeitpunkte definieren, um den Behandlungserfolg (Response) zu evaluieren. Falls zeitgerecht ein kompletter zytogenetischer Response (CCyR) erreicht wird, verlieren bei erwachsenen Patienten die prätherapeutisch erhobenen Risiko-Scores (vergl. Anhang B) ihre Aussagekraft für die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens. Weiterhin beeinflusst eine Vorbehandlung mit Imatinib das Ergebnis der allogenen SZT nicht negativ (Lee, 2008).

Zusammengefasst ergab die Behandlung mit Imatinib folgende Resultate bei Erwachsenen: Mit einem Follow-up von 7 Jahren zeigte die IRIS Datenauswertung, dass 5% der Patienten die Imatinib-Therapie aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen, 15% der Patienten aufgrund von Wirksamkeitsverlust und 20% der Patienten aus anderen Gründen beendet hatten. 83% der Patienten, welche einen CCyR erreichten behielten diesen bei (Hughes, 2010). Das 6-Jahre ereignisfreie Überleben (EFS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) betrug jeweils 83%, 93% und 88% (95% falls nur Todesfälle aufgrund der CML berücksichtigt wurden). Ein Plateau stabilisierte sich nach dem 4. Behandlungsjahr mit einer Ereignisrate von 0,3 - 2,0% (Hochhaus, 2009). Patienten, welche einen MMR nach 18 Monaten erreichten, zeigten zu 100% keine Progression in CML-AP oder CML-BC und einen EFS nach 7 Jahren von 95% mit nur 3% Wahrscheinlichkeit den CCyR zu verlieren (Abb. 3). Diese verhinderte Progression der CML fand sich nur bei 26% der Patienten, die zwar einen CCyR aber keinen MMR erreichten (Hughes, 2010). Die Konsensus-Stellungnahme des ELN und weitere Analysen konnten zeigen, dass mit einer Erhöhung der Imatinib-Dosis kein Unterschied im molekularen Response zum Zeitpunkt 12 Monate verbunden war, auch wenn der Response mit einer höheren Dosis schneller erreicht wurde (Baccarani, 2009). Ein "partial cytogenetic response" (PCyR = 1% - 35% Ph⁺ Metaphasen) zum Zeitpunkt 12 Monate hat einen signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben (de Lavallade, 2008).

Pädiatrische Daten: Die Behandlung der CML im Kindes- und Jugendalter mit Imatinib als Primärtherapie hat in verschiedenen Studien (kumulativ >150 Patienten) gezeigt, dass bei CML in CP 96% der Patienten einen CHR nach 3 Monaten und 69% der Patienten einen CCyR zum Zeitpunkt 12 Monate erreichen. Die französische CML IV Studie (n=44) erzielte bei 86% der Patienten einen CHR zum Monat 3 und bei 62% einen CCyR zum Monat 12. 31% der Patienten erreichten in Monat 12 einen MMR und mit einem medianen Follow-up von 31 Monaten betrug der PFS in dieser Kohorte 98%. Allerdings beendeten 20% der Patienten die Imatinib-Behandlung; hauptsächlich aufgrund eines suboptimalen Response. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie und Muskel- oder Knochenschmerzen (Millot, 2011).

Mit Imatinib behandelte Patienten zeigen einen biphasischen molekularen Response (Abb. 4). Zumeist erfolgt initial ein schneller Abfall der BCR-ABL1/ABL1 Transkript-Rate, welche die Elimination mehr ausdifferenzierter CML-Vorläuferzellen widerspiegelt. Es folgt in der Regel eine zweite Phase mit einem flacheren Gradienten, welche die allmähliche Elimination des weniger sensitiven Ph⁺ Granulozyten-Makrophagen Vorläuferzellpools abbildet, der gegenüber Imatinib relativ resistent ist (Roeder, 2006). Eine Beendigung der Imatinib-Therapie bei Patienten mit einem über mindestens 2 Jahre stabilen CMR erscheint möglich. Ob damit eine tatsächliche langfristige Heilung der CML verbunden ist, ist gegenwärtig noch unklar. Imatinib abzusetzen kann gegenwärtig nur bei Einschluss des Patienten in eine klinische Studie empfohlen werden (vergl. Abschnitt 5).

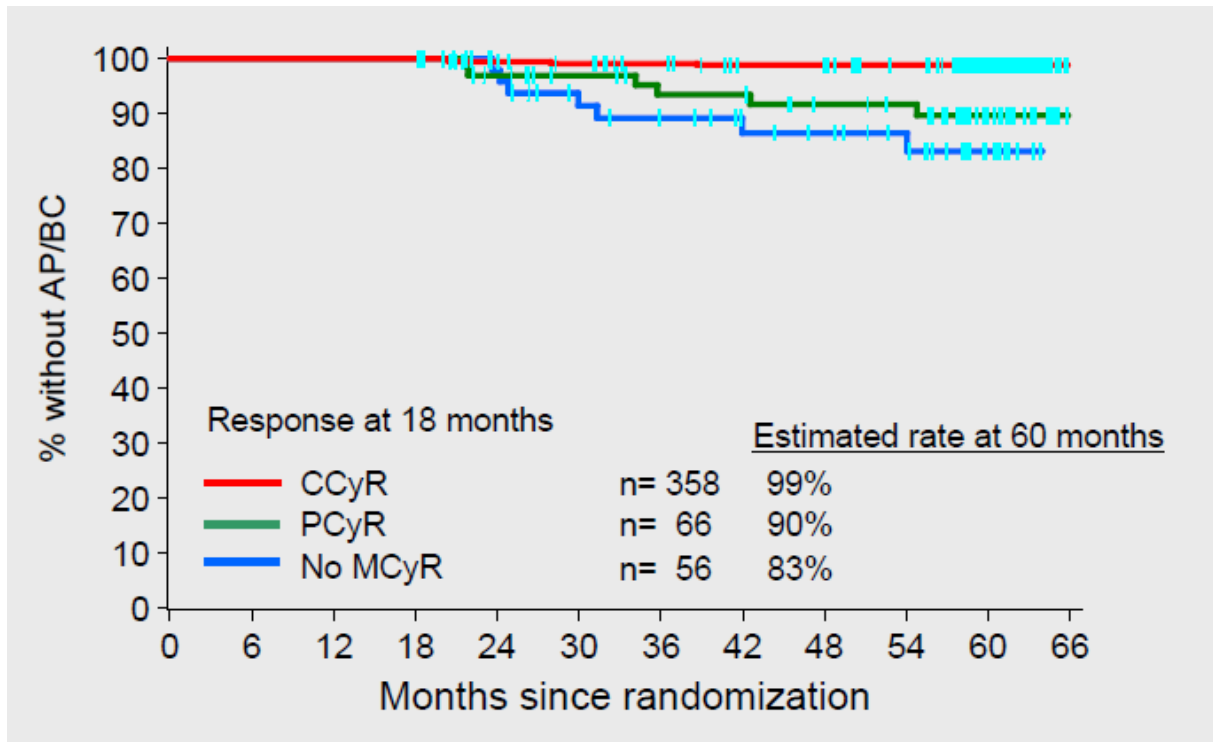


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit des Verbleibens in CML-CP in Abhängigkeit von der Qualität des erreichten zytogenetischen Therapieansprechens zum Zeitpunkt Monat 18 bei erwachsenen Patienten der IRIS Studie (entnommen aus: Druker, 2006).

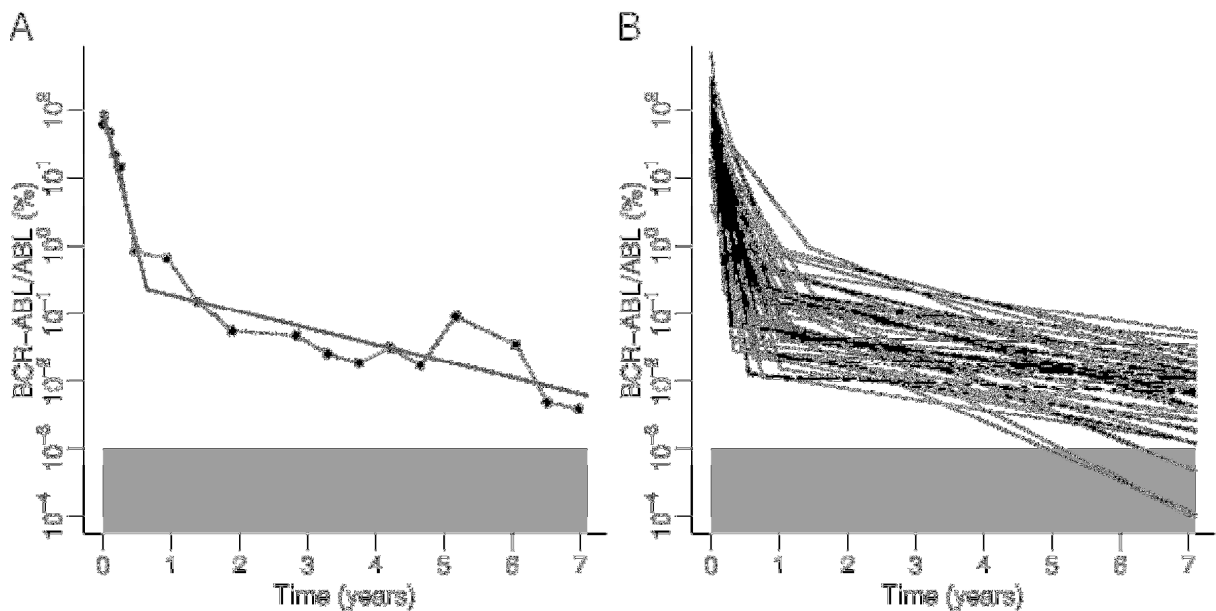


Abbildung 4: Mathematische Modellierung des Abfalls der Ratio BCR-ABL1/ABL1 anhand klinischer Daten bei erwachsenen Patienten der IRIS-Studie (entnommen aus Horn, 2013). In A) ist der Verlauf der PCR-Meßwerte eines individuellen Patienten als durch Linien verbundene Punkte und der zugehörige modellierte Verlauf als biphasische Regressionsgeraden dargestellt. Der grau schraffierte Bereich kennzeichnet das Detektionslimit der PCR. In B) sind die modellierten typisch biphasischen Regressionsgeraden von 51 erwachsenen Patienten abgebildet.

3.1.1.1 Dosierung und Verabreichung

Mit der Gabe von 260 - 340 mg/m² Imatinib oral einmal täglich werden Blut-Medikamentenspiegel erzielt, welche der 400 - 600 mg Erwachsenen-Dosis (diese wird üblicherweise bei Erwachsenen nicht Körperoberflächen-bezogen berechnet) entsprechen. Imatinib wird meistens morgens mit dem Frühstück eingenommen, obwohl einige Patienten es bevorzugen die Tablette vor dem Schlafengehen einzunehmen, um die Übelkeit nicht wahrzunehmen. Imatinib wirkt lokal Gewebe-irritierend und sollte deshalb in sitzender Position mit einem großen Glas Wasser oder Apfelsaft (mindestens 100 mL) eingenommen werden. Die Tabletten können in Wasser oder Apfelsaft aufgelöst werden, wobei 50 mL für eine 100 mg Tablette und 200 mL für eine 400 mg Tablette verwendet werden sollten. Die Suspension muss gerührt werden, bis eine weitgehende Löslichkeit erreicht wurde und sollte sofort getrunken werden. Für Kinder im Alter <3 Jahre wird empfohlen, dass wenigstens 120 mL Wasser zur Lösung oder besser eine ähnliche Menge Joghurt oder Apfelmus mit der zermörserten Tablette verrührt werden, um eine Oesophagus-Irritation zu vermeiden.

Die Anfangsdosis beträgt stadienabhängig:

- CML-CP: 260 - 340 mg/m² (maximale Dosis absolut 400 mg) *
- CML-AP: 400 mg/m² (maximale Dosis absolut 600 mg) *
- CML-BC: 500 mg/m² (maximale Dosis absolut 800 mg) **

* einmal täglich, die Dosis soll nicht geteilt werden, um ausreichende Wirkspiegel zu erreichen

** kann - um Nebenwirkungen abzumildern - auf zwei Dosen täglich alle 12 h geteilt werden

Die Dosis sollte individuell berechnet werden und auf die nächstliegende - idealerweise höhere - 100 mg Stufe gerundet werden, da 100 mg der Stärke der kleinsten Tablette entspricht. Falls es toleriert wird, sind etwas höhere Dosierungen sinnvoll, da aktive Metabolite bei Kindern eine kürzere Plasma-Halbwertszeit als bei Erwachsenen haben und weil Patienten mit niedrigen Plasmaspiegeln mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine CCyR erreichen (Picard, 2007). Weibliche Teenager müssen aufgeklärt werden, eine Schwangerschaft unter Imatinib-Behandlung aufgrund der Teratogenität unbedingt zu vermeiden; die Häufigkeit fetaler Fehlbildungen ist erhöht (Apperley, 2009; vergl. Abschnitt 6).

Eine Hydroxyurea-Behandlung sollte beendet werden, sobald eine hämatologische Kontrolle - nicht Normalisierung - erreicht wurde. Imatinib und Hydroxyurea können parallel gegeben werden, wobei mit Imatinib begonnen werden sollte, sobald die Diagnose der CML bestätigt wurde. Allopurinol sollte nur notwendig sein, solange die Leukozytenzahlen $20 \times 10^9/L$ übersteigen. Die Leukozytenzahl fällt üblicherweise frühestens 1 - 2 Wochen nach Behandlungsbeginn und normalisiert sich nach circa 6 Wochen. Die Plättchenzahl normalisiert sich üblicherweise nach 1 - 3 Wochen; aber dieses kann 3 - 6 Wochen dauern, wenn bei Diagnose die Plättchenzahl höher als $700 \times 10^9/L$ war.

3.1.1.2 Management von Toxizität und Nebenwirkungen

Imatinib Nebenwirkungen sind häufig, aber ihr Ausprägungsgrad ist üblicherweise mild bis mäßig. Nebenwirkungen treten bei Kindern mit gleicher oder selteneren Häufigkeit auf als bei Erwachsenen (Bond, 2008; Mauro, 2009). In der bisher größten publizierten Kohorte (Millot, 2006) traten am häufigsten eine Neutropenie und Thrombozytopenie auf; eine nicht-hämatologische Toxizität wurde bei 50% der Patienten beobachtet und beinhaltete zumeist Infektionen, Hautausschläge, Übelkeit und Erbrechen.

Bei CML in CP trat eine Myelosuppression bei einem Viertel der Patienten auf (bei 50% in AP), insbesondere in den ersten 6 Wochen der Behandlung. Diese Nebenwirkung ist häufiger als bei Er-

wachsenen beschrieben. Jeweils 27%, 5% und 2,5% der pädiatrischen Patienten entwickelten eine Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie mit Schweregrad 3 oder 4 (Millot, 2011). Das Management dieser Nebenwirkung kann schwierig sein und sollte mit erfahrenen Kollegen diskutiert werden: Eine Dosisreduktion kann einerseits die Chance für einen CCyR vermindern; andererseits kann eine Veränderung der Blutzellzahlen auch auf einen Progress der Leukämie oder auf Medikamenten-Wechselwirkungen hinweisen.

Hämatologische Nebenwirkungen:

- Anämie: Transfusionen (oder Erythropoietin) sind einer Imatinib-Dosisreduktion vorzuziehen.
- Neutrophilenzahl $<1,0 \times 10^9/L$: Therapieunterbrechung für bis zu 2 Wochen; Wiederaufnahme sobald die Neutrophilenzahl $1,0 \times 10^9/L$ übersteigt. Zusätzlich ist - solange eine CML-CP vorliegt - die Gabe von G-CSF erwägen, falls die Neutropenie persistiert. Fortführung von Imatinib in voller Dosis, falls die Neutropenie kürzer als 2 Wochen besteht, anderenfalls Dosisreduktion um 20%.
- Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9/L$: Therapieunterbrechung, Wiederaufnahme sobald die Thrombozytenzahl $>100 \times 10^9/L$.

Gastrointestinale Symptome: Diese sind üblich; es tritt hauptsächlich Übelkeit in den ersten Wochen der Therapie auf. Strategien diese zu kontrollieren beinhalten die zusätzliche Gabe eines Antiemetikums (z. B. Ondansetron) und die Einnahme von Imatinib vor dem Schlafengehen. Die intestinale Resorption von Imatinib wird nicht signifikant durch die Einnahme von Nahrungsmitteln beeinflusst. Eine Ausnahme bildet Grapefruit(saft); hier können höhere Blutspiegel und eventuell eine gesteigerte Toxizität auftreten, da der enzymatische Abbau von Imatinib gehemmt wird.

Häufige andere Nebenwirkungen:

- Ödeme: wahlweise orale Diuretika, bei schweren Pleuraergüssen (selten) Thorakozentese und kurzfristig Steroide
- Muskelkrämpfe: supportive Maßnahmen, eventuell Calcium/Magnesium-Substitution
- Knochenschmerzen: bei 10% der Kinder; diese nehmen im Verlauf der Therapie nach 3 - 6 Monaten ab; Behandlung mit nicht-steroidalen anti-entzündlichen Medikamenten
- Hautausschlag (juckend /makulopapulös): zunächst abwarten, bei stärkerer Ausprägung topisch Steroide
- Durchfall
- Lethargie
- Gewichtszunahme

Seltenere andere Nebenwirkungen:

- erhöhte Leberwerte (gelegentlich schwere Hepatotoxizität): Kontrollieren, falls eine zeitgleiche Therapie mit Paracetamol erfolgt
- Knochenschmerzen nach längerer (mehr als 1 Jahr) Imatinib-Einnahme: avaskuläre Osteonekrose durch Röntgenaufnahme und/oder MRT ausschließen

Medikamenten-Interaktionen:

Aufgrund eines möglicherweise bestehenden Risikos einer Aktivitätsminderung oder aber auch gesteigerten Toxizität der TKI durch eine Begleitmedikation sollten Medikamente, die bekanntermaßen mit denselben CYP450 Isoenzymen (2D6 und 3A4) wie Imatinib interagieren mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Anhang B).

Knochenmetabolismus und Längenwachstum:

Daten aus Tierversuchen (Vandyke, 2009), klinische Fallberichte (Schmid, 2009; Millot, 2009) und retro- und prospektive Studien (Millot 2009; Shima 2011; Giona, 2012) belegen, dass Imatinib das

Knochenremodelling dysreguliert (Vandyke, 2010). Bei Erwachsenen verursacht Imatinib bekanntermaßen eine Hypokalzämie und eine Hypophosphatämie. Es gibt aber inzwischen hinreichende Belege, dass die bei Kindern auftretenden Störungen im Knochenstoffwechsel sich davon unterscheiden (Fitter, 2008; Jaeger, 2012). Vor allem bei präpubertärem Beginn der Therapie ist bei Kindern das Risiko für eine Störung des Knochenremodelling - möglicherweise durch alternative "off-target" Hemmung von c-KIT und PDGFR durch Imatinib - gesteigert, so dass eine Verlangsamung oder ein Stillstand des Längenwachstums resultieren kann (Suttorp, 2010). Regelmäßige Messungen der Körperlänge zeigen eine hochsignifikante Verminderung der altersbezogenen z-Scores (Bansal, 2012; Millot 2009; Shima 2011). Ebenfalls existieren als eine weitere mögliche Ursache für die Längenwachstumsstörung kürzlich publizierte Hinweise auf einen erworbenen Wachstumshormonmangel bei Kindern unter Imatinib-Therapie (Hobornicht, 2011; Narayanan, 2013; Ulmer, 2013). Die beste Therapie für Kinder, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, ist noch nicht definiert. Eine Entscheidung die TKI-Behandlung zu stoppen, sollte jedoch nur in kontrollierten Studien getroffen werden (Millot 2013; Moser, 2013).

Mögliche Kardiotoxizität:

Imatinib birgt das Potential für eine mögliche Kardiotoxizität durch Inhibition der Tyrosinkinase ABL im Herzmuskelgewebe. In Tierversuchen zeigte sich eine schädigende Wirkung auf die Lebensdauer der Kardiomyozyten, aber in großen Kohorten älterer Patienten scheint diese Nebenwirkung nur selten klinische Probleme zu verursachen (Kerkelä, 2006). Obwohl es gegenwärtig keine Hinweise gibt, dass die Datenlage für Imatinib bei älteren Patienten klinische Entscheidungen für oder gegen eine Therapie beeinflusst (Breccia 2010), ist bei Kindern nicht auszuschließen, dass die Langzeit-Wirkung von Imatinib auf das wachsende Herz möglicherweise von Bedeutung sein könnte.

3.1.1.3 Monitoring

Zur Erfassung von Imatinib-Toxizität:

- Großes Blutbild, Retikulozyten; Serum: Harnstoff und Elektrolyte, Kreatinin, Transaminasen, Calcium, Phosphat und Magnesium:
 - in den ersten vier Wochen: wöchentlich
 - im 2. und 3. Monat: alle zwei Wochen
 - im 4. bis 6. Monat: alle vier Wochen
 - im 7. bis 12. Monat: alle sechs Wochen
 - nach 1 Jahr: alle drei Monate
- Körperlänge und Gewicht: alle drei Monate
- Jährlich:
 - Echokardiographie
 - Vitamin D
 - Parathormon
- alle 5 Jahre:
 - Knochendichte mittels DEXA (dual-energy X-ray Absorptiometrie) Scan

Zur Erfassung des Therapie-Response:

- Zytogenetik aus Knochenmark-Aspirat mittels hochauflösender Giemsa-Bänderungstechnik (die FISH-Technik zum Nachweis von BCR-ABL1 kann eingesetzt werden, wenn es nicht möglich ist die Giemsa-Bänderungstechnik anzuwenden): alle 3 Monate bis zum Erreichen des CCyR, danach nur bei Verlust des Response oder bei myelodysplastischen Veränderungen
- Quantitative PCR zum Nachweis von BCR-ABL1 Transkripten aus peripherem Blut alle 3 Monate

3.1.1.4 "Meilensteine" des Response

Die umfangreichen bisherigen Erfahrungen mit Imatinib bei Erwachsenen haben gezeigt, dass das Unterschreiten spezifischer Schwellenwerte beim Response zu definierten Zeitpunkten nach Therapiebeginn unter der andauernden Behandlung die noch vorhandene Zahl an Leukämie-Zellen repräsentiert und das Langzeit-Ergebnis der Behandlung prädiziert. Diese sogenannten Meilensteine wurden vom ELN bei Erwachsenen definiert (Baccarani, 2009) und auch inzwischen modifiziert, um neuere Erkenntnisse beim Einsatz von 2G TKI und Daten des molekularen und nicht nur des zytogenetischen Response zu berücksichtigen (Tabelle 3). Dabei meint "Optimaler Response", dass ein Therapiewechsel die Überlebens-Wahrscheinlichkeit nicht verbessert. Beim Vorliegen einer CP zum Diagnosezeitpunkt und mit Imatinib als Erstlinien-Therapie ist nach 6 - 7 Jahren diese Wahrscheinlichkeit mit 100% anzusetzen. "Therapie-Versagen" (engl.: "failure") meint, dass ein spezifischer Schwellenwerte beim Response zu einem definierten Zeitpunkt als suboptimal oder unzureichend einzustufen ist und einen Therapiewechsel bedingen sollte.

Die ELN Kriterien wurden inzwischen von unabhängigen Untersuchern bei Erwachsenen validiert. Der Anteil an Patienten mit suboptimalem Response (suboptimal plus failure) beträgt 3,7% zum Zeitpunkt Monat 3 (steigt aber auf 25%, wenn das Kriterium Transkript-Ratio BCR-ABL1/ABL1 <10% eingeschlossen wird, was nicht Bestandteil der initial benutzten Kriterien war); 12,9% zum Monat 6; 20,8% zum Monat 12; und 42,1% zum Monat 18 (Marin, 2008).

Vergleichbare Daten für Kinder gibt es bisher nicht, die laufenden Studien zeigen aber ähnliche Daten aus ersten Zwischenauswertungen (Suttorp, 2013). Die deutsche CML-PAED II Studie (n=133; bei Diagnose n=123 Patienten in CML-CP) ergab, dass von den Patienten, welche in CP in die Studie eingeschlossen wurden, in Monat 3 insgesamt 4% (124/129) keinen CHR erreichten; 10% (9/81) erreichten keinen CCyR in Monat 12 und 33% (25/75) zeigten einen suboptimalen molekularen Response in Monat 18. Insgesamt wurde die Behandlung bei 15% der Patienten aufgrund eines Therapieversagens ("failure") abgebrochen (von 10% der Patienten aufgrund eines unzureichenden Ansprechens und von 5% aufgrund von Toxizität). 10 % der Patienten erreichten einen CMR innerhalb von 9 bis 33 Monaten nach Therapiebeginn. Allerdings stammen diese Daten aus einer Zwischenauswertung mit kurzem Follow-up. Die Daten der französischen pädiatrischen Studie CML-IV zeigen bei neu diagnostizierten Patienten in CP (medianes Follow-up 33 Monate) eine substantiell höhere Rate an suboptimalem Response (CHR in Monat 3 bei nur 86% der Patienten, CCyR in Monat 12 bei 61%) und einer im Vergleich zu Erwachsenen ähnlichen Rate von 57% MMR (welche nicht notwendigerweise dem Response in Monat 18 entsprechen muss). 30% der Patienten setzten Imatinib ab, darunter weniger als 5% aufgrund von Toxizität (Millot, 2011).

Nach den voneinander unabhängigen Erfahrungen zweier Gruppen bei erwachsenen Patienten zeigt bereits der molekulare Response nach Monat 3 das Langzeitergebnis an (Marin, 2012; Hanfstein, 2012). Das Nicht-Erreichen des "Meilensteins" Transkript Rate BCR-ABL1/ABL1 <10% identifiziert eine Hochrisikogruppe mit signifikant niedrigerer Wahrscheinlichkeit für den OS und PFS.

Klonale zytogenetische Abnormalitäten in Ph⁺ Zellen (CCA/Ph⁺) gelten als Warnzeichen bei Diagnose. Bekannte zusätzliche zytogenetische Abnormalitäten (wie z. B. ein zweites Ph⁺ pro Zelle, Trisomie 8, Isochromosom 17q oder Trisomie 19) beeinflussen das Überleben und das progressionsfreie Überleben negativ (Fabarius, 2011). Die Prognose von Patienten mit klonalen zytogenetischen Abnormalitäten in Ph⁻ Zellen (CCA/Ph⁻) wird durch den Response auf Imatinib bestimmt, solange keine morphologischen Hinweise für ein MDS vorliegen. Sie gelten deshalb als ein Warnzeichen, welches eher ein regelmäßiges Monitoring mit wiederholten dreimonatigen KM-Aspirationen erfordert, als dass dieses ein Kriterium für einen Behandlungswechsel darstellt (Deininger, 2007).

Tabelle 3: Definitionen der Meilensteine für einen optimalen Response unter Imatinib Therapie bei CML entsprechend den modifizierte ELN Empfehlungen (Baccarani, 2013).

Zeitpunkt	Optimaler Response	Suboptimaler Response	Versagen	Warnung
Diagnose	entfällt	entfällt	entfällt	CCA/Ph ⁺ ^a
3 Monate	CHR BCR-ABL1/ABL1 <10%	Kein CyR, BCR-ABL1/ABL1 >10%	weniger als CHR	entfällt
6 Monate	wenigstens PCyR	weniger als PCyR	kein CyR	entfällt
12 Monate	CCyR	PCyR	weniger als PCyR	weniger als MMR
18 Monate	MMR	weniger als MMR	weniger als CCyR	entfällt
jederzeit	Stabiler oder sich verbessernder MMR	Verlust des MMR, Mutationen ^b	Verlust des CHR, Verlust des CCyR, Mutationen ^c , CCA/Ph ⁺ ^a	Anstieg der Transkript-Rate ≥0,05%, CCA/Ph ⁻ ^d

Abkürzungen der Definitionen der Response-Schwellenwert vergl. Tabelle 2.

^a CCA/Ph⁺ = complex cytogenetic aberrations = komplexe zytogenetische Aberrationen in einer Zelle, die das Philadelphia-Chromosom trägt. Diese sind ein "Warnfaktor" bei Diagnose, während das Auftreten solcher Veränderungen - zum Beispiel als klonale Progression - während der Therapie einen Hinweis auf das Versagen der Behandlung gibt. Zwei aufeinander folgende Chromosomenanalysen sind notwendig und müssen dieselben Aberrationen in mindestens zwei Ph⁺ Zellen zeigen.

^b Mutationen der Tyrosinkinase-Domäne, welche auf Imatinib noch sensitiv reagieren.

^c Mutationen der Tyrosinkinase-Domäne, welche auf Imatinib kaum sensitiv reagieren.

^d CCA/Ph⁻ = complex cytogenetic aberrations = komplexe zytogenetische Aberrationen in einer Zelle, die nicht das Philadelphia-Chromosom trägt. Der Stellenwert dieser Veränderungen bei Kindern ist noch unklar. Verlaufskontrollen während der Therapie sind anzuraten.

3.1.1.4.1 Bedeutung von Veränderungen in der Höhe der Transkript-Spiegel

Fluktuationen in den BCR-ABL1 Transkript-Blutspiegeln müssen nicht notwendigerweise auch klinische Implikationen nach sich ziehen und / oder einen Verlust des Imatinib-Response bedeuten. Im niedrigen Bereich liegen Schwankungen um das zwei- bis fünffache (0,02% bis 0,05%) innerhalb der Variabilität der Nachweisttechnik (Kantarjian, 2008) und können im Bereich sehr niedriger Spiegel auch durch die Entnahmetechnik oder sportliche Aktivität bedingt sein (Jönsson, 2011). Jedoch ist bei Werten <0,1% ein Anstieg um mehr als 0,05% immer ernst zu nehmen, da er mit einem höheren Risiko einer TKD-Mutation und Resistenzentwicklung assoziiert sein kann (Soverini, 2005). Nach einem Monat ist deshalb eine erneute Untersuchung zur Bestätigung notwendig. Noch besser ist es, einen ansteigenden Trend basierend auf zwei hintereinander folgenden Untersuchungen zu erfassen. Wenn der Anstieg größer als 0,05% beträgt, ohne dass bereits ein Verlust des MMR vorliegt, sollte

eine Mutationsanalyse veranlasst werden. Ein Anstieg der BCR-ABL1 Transkript-Spiegel bei Patienten, welche gleichzeitig den MMR verlieren impliziert dagegen eine in mehreren Studien reproduzierte Vorhersage für den drohenden Verlust des CCyR. Dieser Anstieg ist als suboptimaler Response einzustufen (Marin, 2009; Kantarjian, 2009). Ebenfalls gilt, dass die Inzidenzrate eines zytogenetischen Relapse bei Patienten höher ist, welche nie einen MMR erreichten und einen 10-fachen Anstieg der Transkriptspiegel zeigen (Cortes, 2005).

3.1.1.4.2 Management bei schlechter Compliance

Unzureichende Compliance allein ist der häufigste Faktor für den Verlust des CCyR bei mit Imatinib langfristig behandelten Patienten (Ibrahim, 2011) (Abb. 5). Hierauf ist bei jedem Patientenkontakt sorgfältig einzugehen, vor allem wenn es sich um Adoleszente handelt (Millot, 2013).

Die Serum-Halbwertszeit von Imatinib beträgt circa 18 Stunden; deshalb wird bei fehlender Compliance innerhalb einer Woche das Medikament vollständig aus dem Blut eliminiert (Cortes, 2009). Fehlende Therapietreue als möglicher Grund für das Therapieversagen oder suboptimalen Response ist in der Altersgruppe der Teenager von besonderer Relevanz (Millot, 2013). Bei langfristig mit Imatinib behandelten erwachsenen Patienten hat eine schlechte Compliance sich als der einzige häufigste gemeinsame Faktor für den suboptimalen Response, für den Verlust des CCyR und für das Nichterreichen eines molekularen Response herausgestellt (Noens, 2009; Marin, 2010; Ibrahim, 2011). Bevor Therapieentscheidungen getroffen werden, sollte zunächst die Compliance im Rahmen der Anamneseerhebung gründlich abgeklärt werden. Falls möglich sollten Imatinib-Blutspiegel anlässlich der regelmäßigen Untersuchungen bestimmt und überprüft werden. Die Imatinib-Konzentration liegt idealerweise über 1000 ng/mL. Im Falle eines suboptimalen Response könnte der erste Schritt der Intervention darin bestehen, dieses Ziel zu erreichen (Cortes, 2009).

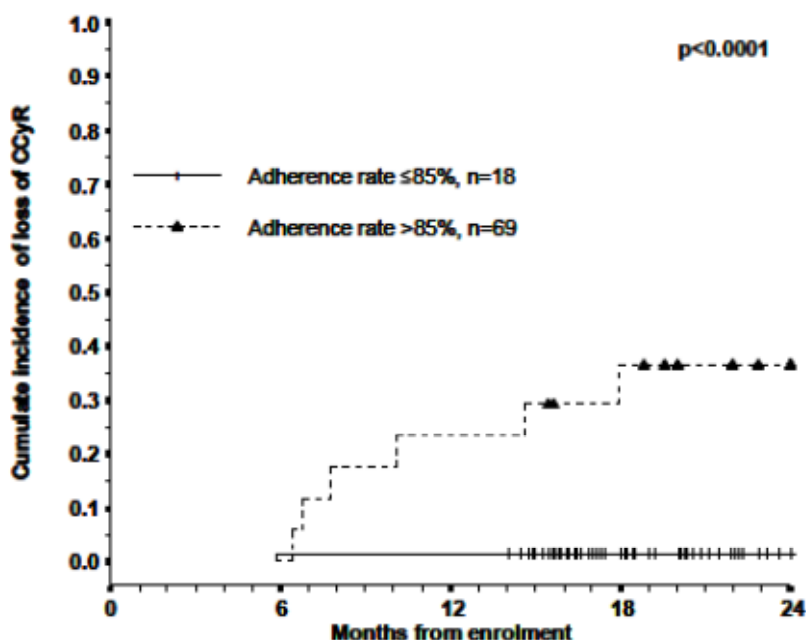


Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des Verlusts des CCyR bei Erwachsenen, deren Therapietreue (Adherence rate) weniger als 85% der verordneten kumulativen Dosis betrug (entnommen aus: Ibrahim, 2011).

3.1.2 Behandlung mit Zweitgenerations-TKI (2G TKI)

In Phase-3 Studien konnte kürzlich im randomisierten Vergleich zu Imatinib die Überlegenheit sowohl von Dasatinib als auch von Nilotinib für das Erreichen des CCyR und MMR gezeigt werden (Kantarjian, 2010 und 2012; Siglo, 2010). Jedoch ist noch unklar, ob diese frühzeitiger erreichten Meilensteine auch ein besseres Langzeit-Überleben und besseres PFS bedingen. Von Bedeutung ist, dass circa 50% der Patienten, welche intolerant oder resistent gegenüber Imatinib sind, mit dem Wechsel auf einen 2G TKI einen CCyR erreichen (Shah, 2010). Die Daten zum Einsatz von Dasatinib bei Kindern sind limitiert; diese Patienten sollten soweit wie möglich in laufende Studien eingeschlossen werden (z. B. in die von Bristol-Meyer Squibb durchgeführte Phase 2 Studie CA180-226). In der Phase 1 dieser Studie zeigten in der Zwischenauswertung alle 8 evaluierbaren pädiatrischen Patienten einen Response, darunter 3 einen CCyR und 3 einen partiellen CyR (Aplenc, 2011). Die Erweiterung der Studie umfasste 20 Patienten mit CML (17 in CML-CP, 3 in CML-AP); 8 der 17 Patienten in CML-CP erreichten einen MMR (Zwaan, 2013).

Die Informationen zum Einsatz von Nilotinib bei Kindern sind noch spärlicher; aus einer laufenden von Novartis durchgeführten Phase 1 Studie werden bald erste Daten erwartet. Unter Dasatinib treten bei Erwachsenen (dies betrifft 30% der über 60jährigen Patienten) gehäuft Pleuraergüsse auf (Latagliata, 2012). Für Nilotinib wird warnend darauf hingewiesen, dass QT-Zeit Verlängerungen und plötzliche Todesfälle möglich sind. Ebenfalls wurde eine Pankreatitis beim Einsatz von Nilotinib beschrieben.

Mit Dasatinib wurde in CML-BC eine Phase-3 Studie durchgeführt (Saglio, 2010). In myeloischer BC erreichten 25% der erwachsenen Patienten einen MCyR im Median nach 2,9 Monaten, welcher im Median 7,7 Monate anhielt. In lymphoider BC erreichten 50% der Patienten einen MCyR nach einer medianen Behandlungsdauer von 1,4 Monaten, welcher im Median 4 Monate anhielt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren betrug 24 - 28% für Patienten in myeloischer BC und 16 - 21% für Patienten mit lymphatischer BC. Dasatinib überwindet die Blut-Hirn-Schranke und vermag einen lang anhaltenden Response bei Ph⁺-ZNS Befall zu induzieren (Porkka, 2008).

3.1.2.1 Dosis und Verabreichung von 2G TKI

Dasatinib: Die Dosis für Dasatinib beträgt 60 - 80 mg/m² pro Tag (übliche Dosierung bei Erwachsenen 100 mg einmal täglich). Für Patienten mit CML in CP und suboptimalem Response auf Imatinib beträgt die Dosis 60 mg/m² einmal täglich. Für Patienten in AP/BC beträgt die Tagesdosis 80 mg/m² verteilt auf zwei gleiche Dosen (maximale absolute Tagesdosis bei Erwachsenen: 140 mg verteilt auf zweimal täglich). Die Tabletten können über 20 min in 30 ml Limonade, Apfelsaft oder Orangensaft ohne Konservierungsmittel gelöst werden. Nach Einnahme sollte das Glas noch mit 15 ml der gewählten Flüssigkeit nachgespült und diese Menge ebenfalls getrunken werden.

Nilotinib: Die für Kinder geeigneten Dosierungen von Nilotinib müssen noch definiert werden (Phase 1 Studie wurde begonnen).

3.1.2.2 Meilensteine und Response 2G TKI

Auch für die 2G TKI wurde der Response zu definierten Zeitpunkten ("Meilensteine") von dem ELN publiziert (vergl. Tabelle 4); dieser unterscheidet sich von den für Imatinib angegebenen Zeitpunkten (Baccarani, 2009).

Tabelle 4: Definitionen der Meilensteine für einen optimalen Response unter Therapie der CML mit einem Zweitgenerations-TKIs entsprechend den ELN Empfehlungen (Baccarani 2013).

Zeitpunkt	Optimaler Response	Suboptimaler Response	Versagen ("Failure")	Warnung
bei Therapiebeginn	entfällt	entfällt	entfällt	CCA/Ph ⁺ ^a ; Mutationen
3 Monate	CHR; Wenigstens PCyR	Minor CyR	Kein CyR; Neue Mutationen	Minimaler CyR
6 Monate	CCyR	PCyR	Minimaler CyR; Neue Mutationen	Minor CyR
12 Monate	MMR	Weniger als MMR	Weniger als PCyR	entfällt

^a Definitionen siehe Tabelle 3

3.1.3. Allogene Stammzelltransplantation

Das Überleben liegt im Bereich von 60 - 80% mit besseren Resultaten bei HLA gematchten Geschwistern im Vergleich zu 59% bei gematchten unverwandten Spendern. Trotz der Bedeutung des "Graft versus Leukämie-Effekts" ist die Transplantations-bezogene Mortalität bei Geschwisterspendern niedriger (Abb. 6). Die besten Ergebnisse zeigen sich, wenn keine GvHD Grad II-IV auftritt (Überlebensrate von 91% für Geschwister- bzw. 69% für unverwandte Spender; Cwynarski, 2003; Suttorp 2009). Keine signifikanten Unterschiede sowohl für die Transplantation von verwandten als auch unverwandten Spendern zeigten sich beim Vergleich der Konditionierungen mittels Ganzkörperbestrahlung versus Busulfan / Cyclophosphamid (Suttorp, 2009). Wegen der höheren Rate an Spätfolgen sollte deshalb auf die Ganzkörperbestrahlung bei pädiatrischen Patienten wenn immer möglich verzichtet werden. Wenn durch vorausgehende Imatinib Behandlung ein MCyR bis zum Zeitpunkt der SZT erreicht wurde, ergab sich eine sehr gute 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 81,9% auch bei der unverwandten SZT (Muramatsu, 2010).

Patienten, die in AP vom Geschwisterspender transplantiert wurden hatten in der retrospektiven EBMT Analyse eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 46%, ein ereignisfreies Überleben von 35% und eine Rückfallrate von 49%. Für die SZT vom unverwandten Spender betragen diese Zahlen entsprechend 39%, 34%, und 20%. Die Transplantations-bezogene Mortalität betrug 16% für die SZT vom Geschwisterspender und 46% für die unverwandte SZT (Cwynarski, 2003).

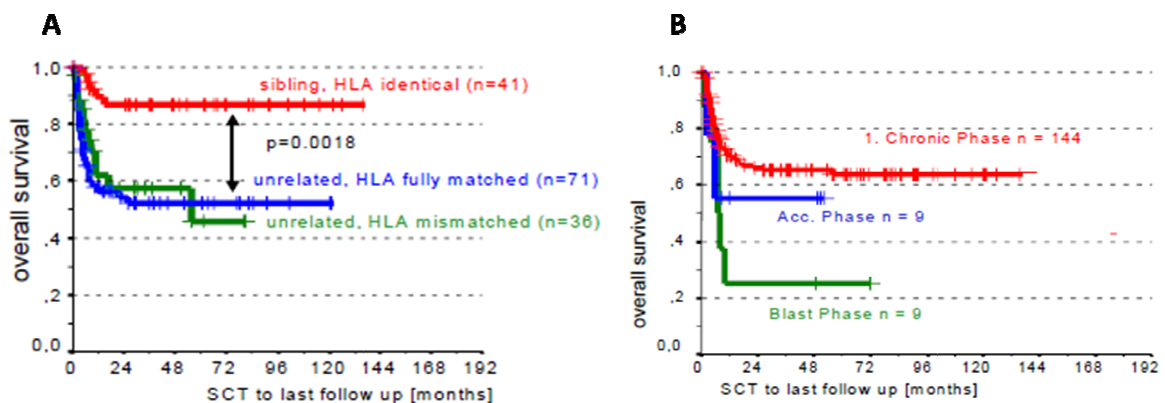


Abbildung 6: Gesamtüberleben pädiatrischer Patienten der Studie CML-PAED I (1994 – 2003) ohne TKI-Vorbehandlung nach Stammzelltransplantation in Abhängigkeit (A) vom Spender und (B) vom Krankheitsstadium (Suttorp, 2009).

Als Konditionierungsregime ist neben der klassischen myeloablativen Konditionierung mit Busulfan bzw. Busulfex in Kombination mit Cyclophosphamid zunehmend auch eine nicht-myeloablativ Dosis-reduzierte Konditionierung (RIC) bei der CML in Betracht zu ziehen. Es konnte bei erwachsenen Patienten überzeugend demonstriert werden, dass mit der RIC eine niedrigere Organtoxizität assoziiert ist, (Topcuoglu, 2012; Warlick, 2012). Für pädiatrische Patienten ist hierbei von besonderer Bedeutung, dass - wie in Einzelfällen bisher gezeigt - die Fertilität erhalten werden konnte (P. Sedlacek, Prag, CZ; A. Balduzzi, Monza, I; persönliche Mitteilungen). Das Risiko für eine Transplantatabstossung ist bei der RIC allerdings erhöht, so dass gegebenenfalls Donor-Lymphozyten-Infusionen erforderlich werden können (Faber, 2007; Ho, 2010). Da die Rezidivrate bei dieser Konditionierung ebenfalls erhöht ist, kann unter engmaschigem Monitoring nach SZT und bei bekanntem Resistenzprofil der CML frühzeitig die Gabe eines TKI indiziert sein. Eine pädiatrische Studie zur Prüfung des Stellenwerts der RIC bei CML ist aktiviert (S. Matthes-Martin, Wien, A).

3.2 Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne (TKD)

3.2.1. Häufigkeit und Hintergrund

Inzwischen wurden über 90 verschiedene TKD-Mutationen identifiziert, welche verschiedene Aminosäuren betreffen, von denen allerdings nur ein Teil ein Therapieversagen bei TKI-Behandlung bedingt. BCR-ABL1 Mutationen in der Kinase-Domäne werden nicht induziert, sondern entstehen unabhängig und werden unter TKI-Behandlung selektioniert (Roche-Lestienne, 2002). Sie können bereits vor Behandlungsbeginn vorliegen und sind dann nach Untersuchungen an Imatinib-naiven Erwachsenen zum Diagnosezeitpunkt mit fortgeschrittenen Krankheitsphasen assoziiert (Willis, 2005).

3.2.2 Monitoring bei bekannter Mutation

Da weniger als 3% aller Patienten in CML-CP eine Mutation entwickeln (Khorashad, 2008), kann ein routinemäßiges Monitoring auf Mutationen in CP mit optimalem Response während der Therapie nicht empfohlen werden. Eine TKD Mutationsanalyse bleibt deshalb der Situation des Behandlungsversagens oder des suboptimalen Response vorbehalten. Die Entwicklung einer Mutation ist

prädiktiv für den Verlust des CCyR. Insgesamt findet sich bei über einem Drittel der Patienten mit Imatinib-Versagen und bei 16% mit suboptimalem Response eine Mutation (Baccarani, 2006). Diese Situation sollte eine unmittelbare Therapieänderung nach sich ziehen (vergl. Abb. 7).

Die Sensitivität zum Nachweis einer Mutation mittels direkter c-DNA Sequenzierung ist relativ gering und gelingt nur, wenn 15 - 25% der Zellen die Mutation tragen. Sie kann mittels Einsatz des Verfahrens der denaturierenden HPLC auf 1-10% gesteigert werden (Deininger, 2004). Diese methodischen Unterschiede sind allerdings nicht von großer Bedeutung: Nach Stand des Wissens kann für Mutationen, welche nur in einem Teil der Zellen auftreten (<20%) nicht gezeigt werden, dass diese klinisch auch relevant sind, um eine Resistenzentwicklung oder ein Fortschreiten der Erkrankung vorherzusagen. Mutationen, die nur vereinzelt in Ph⁺ Zellen auftreten, werden nicht notwendigerweise auch selektioniert und tragen wohl nicht zur langfristigen Proliferation des malignen Leukämiekklons bei (Sherbenou, 2007; Soverini, 2011).

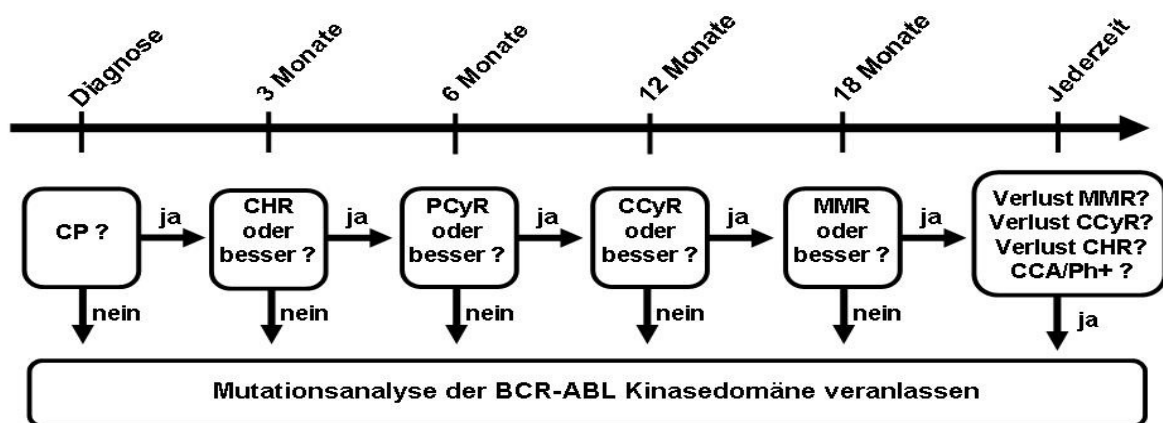


Abbildung 7: Algorithmus für die Notwendigkeit der Durchführung einer Mutationsanalyse unter Imatinib Therapie (Soverini, 2011). Abkürzungen siehe Tabelle 2.

Eine Mutationsanalyse sollte bei pädiatrischen Patienten in den folgenden Situationen erfolgen, nachdem zuerst eine unzureichende Compliance - vor allem bei Teenagern - ausgeschlossen wurde:

- Bei Diagnose: nur bei Patienten in AP oder BC
- Unter Erstlinien-Therapie mit Imatinib: Behandlungsversagen ("failure") und suboptimaler Response
- Unter Zweitlinien-Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib: Hämatologisches oder zytogenetisches Behandlungsversagen ("failure")

Bei der Auswahl eines TKI ist zu beachten, dass die einfache Anwendung von Tabellen, in welchen TKD-Mutationen und die zugehörigen IC₅₀ Werte gelistet sind, noch andauernd kontrovers beurteilt wird. Einige Experten glauben, dass der alleinige Nachweis einer Mutation den Arzt nicht leiten sollte anhand von *in vitro* ermittelten IC₅₀ Werten einen TKI auszuwählen (Khorashad, 2006; Redaelli, 2009; Laneuville, 2010; Branford 2011). Die Daten berücksichtigen keine Faktoren, welche *in vivo* relevant

sind wie zum Beispiel die Serum-Eiweißbindung und die Aktivität zellulärer Influx/Efflux-Pumpen oder eine Vielzahl weiterer Faktoren, welche klinisch den Response auf einen 2G TKI beeinflussen. Deshalb ist der individuelle Behandlungs-Response aus solchen Tabellen kaum adäquat vorhersagbar abzuleiten (Bixby, 2011).

Da die Durchführung einer Mutationsanalyse üblicherweise einige Zeit benötigt, ist folgende pragmatische Vorgehensweise zu empfehlen, sobald eine Imatinib-Resistenz basierend auf steigenden BCR-ABL1 Transkript-Werten vermutet wird:

- a) fehlende oder mangelhafte Compliance ist zunächst auszuschließen (Anamnese, Bestimmung von Imatinib-Serumspiegeln falls möglich)
- b) Blutentnahme für die Mutationsanalyse, Knochenmarkaspiration für die Chromosomen-Analyse
- c) Umsetzen der Behandlung auf einen 2G TKI
- d) 4 Wochen später im Blut erneute Bestimmung der BCR-ABL1 Transkript-Spiegel
- e) Interpretation der Ergebnisse von Chromosomen-Analyse und Mutations-Analyse vor dem Hintergrund des BCR-ABL1 *in vivo* Response auf den gewählten 2G TKI.

3.2.3 Management von Mutationen bei Patienten unter Imatinib

Bei den am häufigsten vorkommenden Mutationen (M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, F317L, M351T, E355G, F359V, und H396R/P) haben die klinische Erfahrung und *in vitro* Messungen (IC_{50}) gezeigt, dass eine Fortführung der Imatinib-Behandlung nicht länger anzuraten ist. Jedoch muss immer auch die Möglichkeit von konstitutionellen "single nucleotide polymorphisms" (SNPs) oder auch einer unbeteiligten Mutation ins Kalkül gezogen werden, welche als seltene oder noch nicht beschriebene Mutationen mit unbekannter IC_{50} nicht beurteilbar zu dem Resistenzmechanismus beitragen. Deshalb sollte die Therapie sich am klinisch erzielbaren Response orientieren. Darunter zeigen Imatinib-resistente Patienten mit einer TKD-Mutation eine höhere Wahrscheinlichkeit weitere Mutationen unter dem Selektionsdruck des neu gewählten TKI zu entwickeln: 45% dieser Patienten erreichten zunächst einen Response, aber verloren ihn dann erneut mit dem Nachweis weiterer neu erworbener Mutationen (Soverini, 2009). Deshalb ist bei Mutationsnachweis eine SZT vom Geschwister oder unverwandten Spender indiziert; aber ein Versuch zunächst einen Major CyR oder bestmöglichen Response mit einem 2G TKI zu erreichen, sollte immer angestrebt werden (vergl. Algorithmus, Abschnitt 4).

Die Gruppe von Mutationen, welche sich auch gegenüber einem 2G TKI als resistent erweist, ist zahlenmäßig kleiner. Innerhalb der Gruppe der 2G TKI finden sich Resistenzen nicht überlappend mit Ausnahme der Mutation T315I. Beim Auftreten der unten genannten Mutationen ist die beste verfügbare Behandlung für Patienten ohne einen optimalen verwandten oder unverwandten Spender (Soverini, 2011):

- T315I: SZT auch mit weniger geeigneten Spendern oder eine experimentelle Therapie
- Y253H, E255K/V und F359V/C/I: Dasatinib bevorzugen gegenüber Nilotinib
- V299L, T315A und F317L/V/I/C : Nilotinib bevorzugen gegenüber Dasatinib
- andere Mutationen: Dasatinib und Nilotinib sind vergleichbar effektiv

4. Behandlungs-Algorithmen entsprechend der Krankheitsphase

So wie in den vorherigen Abschnitten geschildert berücksichtigen die an der Krankheitsphase orientierten Behandlungs-Algorithmen sowohl die Daten aus Studien bei Erwachsenen, als auch die Besonderheiten der CML im Kindesalter: Vordringlich muss eine vollständige Heilung, die bewiesenermaßen bisher nur durch eine allogene SZT erreichbar ist, abgewogen werden gegen die langfristige Möglichkeit der leukämischen Stammzelldepletion durch die Anwendung von TKI und /oder neuerer Medikamente (Suttorp, 2011). Da die Inzidenz der CML in der zweiten Lebensdekade ansteigt, ist auch zu berücksichtigen, dass in absehbarer Zukunft neuere Medikamente für Erwachsene zugelassen oder in Studien eingesetzt werden und dass Jugendliche mit Erreichen des Erwachsenenalters hiervon ebenfalls profitieren können.

Entsprechend dem Stand des gegenwärtigen Wissens sollte, wenn gegenwärtig die Behandlung mit einem 2G TKI indiziert ist, Dasatinib gewählt werden, solange nicht eine vorliegende Mutation mit Resistenz gegenüber Dasatinib diese Wahl ausschließt. Diese Empfehlung gründet sich auf die begrenzten Erfahrungen mit Dasatinib aus einer Phase-2 Studie und die nicht publizierten und erst sehr wenige Patienten umfassende Daten aus einer Phase-1 Studie mit Nilotinib (Zwaan, 2013). Es mag Situationen im Kontext einer pädiatrischen CML geben, in denen eine SZT als beste Behandlungsmodalität zu wählen ist, auch wenn dieses ein Abweichen von den vorgeschlagenen Algorithmen bedeutet. Hierzu zählen:

- fehlende Compliance trotz maximaler Unterstützung des Patienten und seiner Angehörigen (Millot 2013; Suttorp 2010)
- ernsthafte Nebenwirkungen unter allen verfügbaren/zugelassenen TKIs
- die Entscheidung des Patienten nach eingehender Aufklärung, die Risiken einer SZT abzuwägen gegen die Wahrscheinlichkeit einer definitiven Heilung (Suttorp, 2011).

4.1 Behandlung in chronischer Phase (CML-CP)

Zentrales Element der Therapie ist das regelmäßige Monitoring der BCR-ABL1 Transkript-Spiegel im peripherem Blut, sobald ein kompletter zytogentischer Response erreicht wurde (Suttorp, 2012). Die Therapie möglicher Nebenwirkungen unter der Imatinib-Behandlung sollte immer vorrangig versucht werden (vergl. Abschnitt 3.1.1.2), bevor ein Umsetzen auf einen 2G TKI aufgrund von Intoleranz erfolgt. Bei suboptimalem Response entsprechend den ELN Kriterien (vergl. Abschnitt 3.1.4) ist bei Teenagern immer zunächst eine mangelhafte Compliance auszuschließen (Millot, 2013). Bei Wirkungsverlust der Therapie aufgrund einer nachgewiesenen Mutation der TK-Domäne steht - mit Ausnahme bei vorliegender Mutation T315I - die allogene SZT als Option noch gleichberechtigt neben dem Einsatz eines 2G TKI, sofern ein geeigneter Spender vorhanden ist (Suttorp, 2011). Die Entscheidungsalgorithmen sind in Abb. 8 skizziert. In der laufenden Studie CML-paed II entschieden sich allerdings über 60% aller Patienten/Eltern in der Situation des Therapie-"Failure" für die Behandlung mit einem 2G TKI (Suttorp, 2013). Auf alle Fälle ist vor einer SZT zunächst eine Absenkung des leukämischen Zellklons - auf mindestens einen MCyR - anzustreben. Patienten, bei denen auch ein 2G TKI nicht ausreichend wirkt, sollten transplantiert oder - falls ein geeigneter Spender fehlt - mittels experimenteller Ansätze behandelt werden, sofern diese für Minderjährige verfügbar sind. Der Drittgenerations-TKI Ponatinib wirkt auch bei vorliegender T315I Mutation und hat im Juli 2013 die Zulassung für Erwachsene erhalten.

Bei der Mehrheit der Patienten wird sich ein MMR erzielen lassen. Dieser ist durch eine konsequente, kontinuierliche Therapie aufrecht zu erhalten. Bei einem geringeren Teil der Patienten wird

dadurch auch PCR-Negativität erreicht. Wenn diese mindestens zwei Jahre aufrecht erhalten wird, kann im Rahmen kontrollierter Studien die TKI-Behandlung beendet werden (Mahon, 2010). Ob damit eine langfristige Heilung der CML verbunden sein wird, ist gegenwärtig Fragestellung nationaler und internationaler Studien (vergl. hierzu Abschnitt 5).

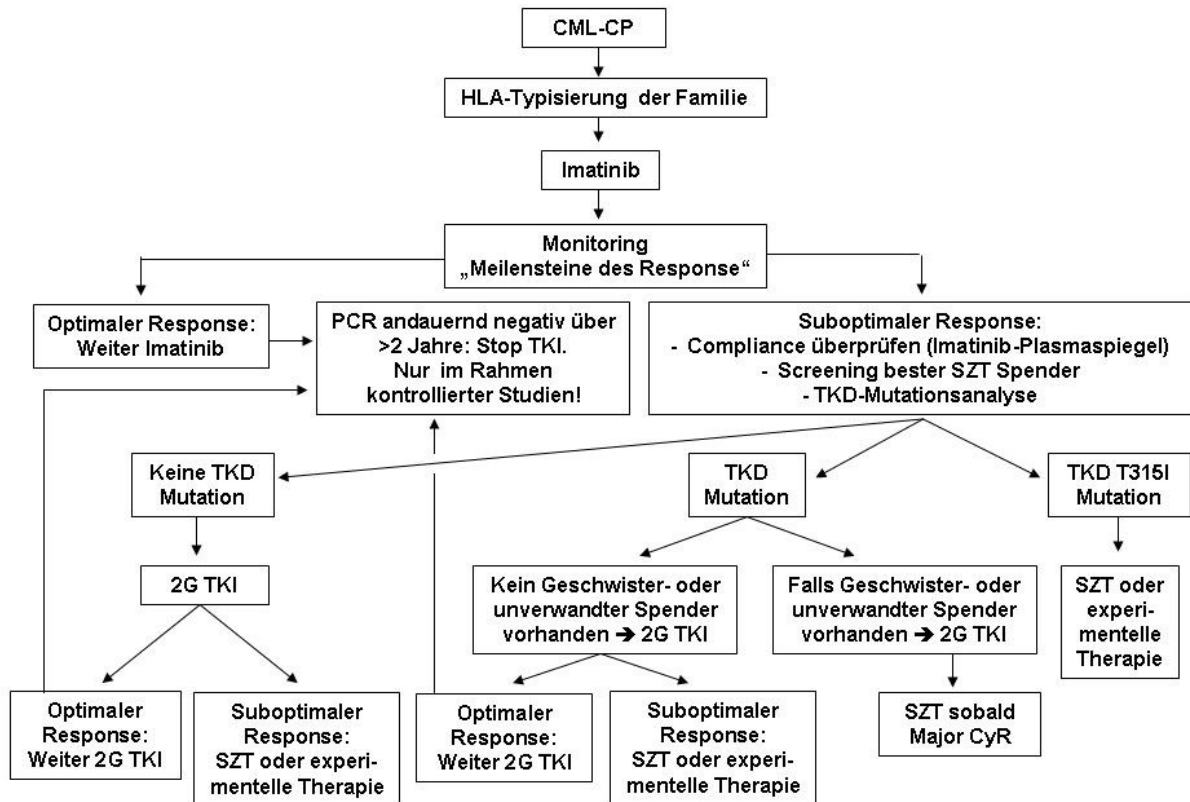


Abbildung 8: Algorithmus zur Therapie der CML-CP.

4.2 Behandlung in akzelerierter Phase

In akzelerierter Phase erscheinen bei Erwachsenen 2G TKI wirksamer als Imatinib, so dass diese nach internationalen Empfehlungen auch bei Kindern sinnvollerweise eingesetzt werden können (Andolina, 2011). Bei vorhandenem Geschwisterspender ist nach Erreichen eines MCyR die allogene SZT indiziert. Die Indikation zur Fremdspender-SZT wird wegen des höheren Risikos einer GvHD mit Zurückhaltung gestellt und ist bei Erreichen und Aufrechterhaltung eines optimalen Response zunächst nicht notwendig. Die Entscheidungsalgorithmen sind in Abb. 9 orientierend skizziert. Patienten, bei denen nur ein suboptimaler Response erzielt wird, sollten transplantiert oder - falls ein geeigneter Spender fehlt - mittels experimenteller Ansätze behandelt werden, sofern diese für Minderjährige verfügbar sind.

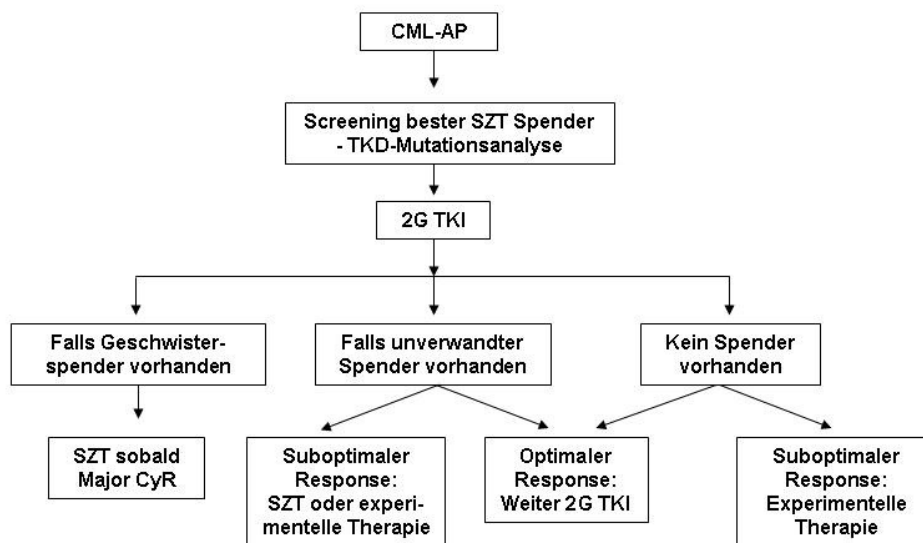


Abbildung 9: Algorithmus zur Therapie der CML-AP.

4.3 Behandlung der Blastenkrise (CML-BC)

Die CML-BC ist immunphänotypisch entweder myeloisch (60 - 80% der Fälle) oder lymphatisch (20 - 30%), aber ein gemischter Linien-Phänotyp (myelo-monozytisch) kann ebenfalls vorkommen. Selten werden Patienten *de novo* in BC ohne eine vorausgehende CP diagnostiziert. Eine Unterscheidung von einer Ph⁺ akuten Leukämie kann dann schwierig bis unmöglich sein. Hilfreich ist möglicherweise in lymphatischer BC der Nachweis des Ph⁺-Chromosoms mittels FISH-Technik in der Granulopoese. Diese ist zumeist in geringem Anteil im Knochenmark auch in BC noch vorhanden und ist als Beweis für eine CML anzusehen, da bei einer primären Ph⁺ALL die Granulopoese Ph⁻ bleibt (Anastasi, 1996; Claviez, 2001).

Die Behandlung sollte aus einem 2G TKI entsprechend der vorliegenden TKD Mutation in Kombination mit einer Chemotherapie bestehen (Abb. 10). Eine allogene SZT sollte so schnell wie möglich - spätestens innerhalb von drei Monaten - geplant werden (Hehlmann, 2012). Die meisten der Langzeit-Überlebenden nach BC haben eine allogene SZT erhalten - idealerweise nachdem eine CP erreicht wurde (Saussele, 2009), da eine niedrige Leukämiezellzahl für das Überleben der wichtigste prognostische Faktor ist (Wadhwa, 2002). ALL- und AML-Induktionsblöcke entsprechend dem Phänotyp der BC sind hierfür geeignete Chemotherapie-Regime (Hehlmann, 2012). Im Falle einer lymphatischen BC ist auch die Applikation von sechs prophylaktischen Dosen intrathekaler Chemotherapie notwendig.

Nach der SZT kann der Patient - vorausgesetzt das Engraftment ist adäquat - erneut einen 2G TKI bereits ab Tag +30 erhalten. Diese Behandlung sollte für einen längeren Zeitraum beibehalten werden (Klyuchnikov, 2009). Die BCR-ABL1 Transkript Spiegel sollten alle 3 Monate gemessen werden und anschließend in halbjährlichen Abständen bestimmt werden, bis diese nicht mehr nachweisbar sind (Hehlmann, 2012). Danach scheinen jährliche Untersuchungen sinnvoll, weil auch viele Jahre nach einer SZT noch Rezidive auftreten können.

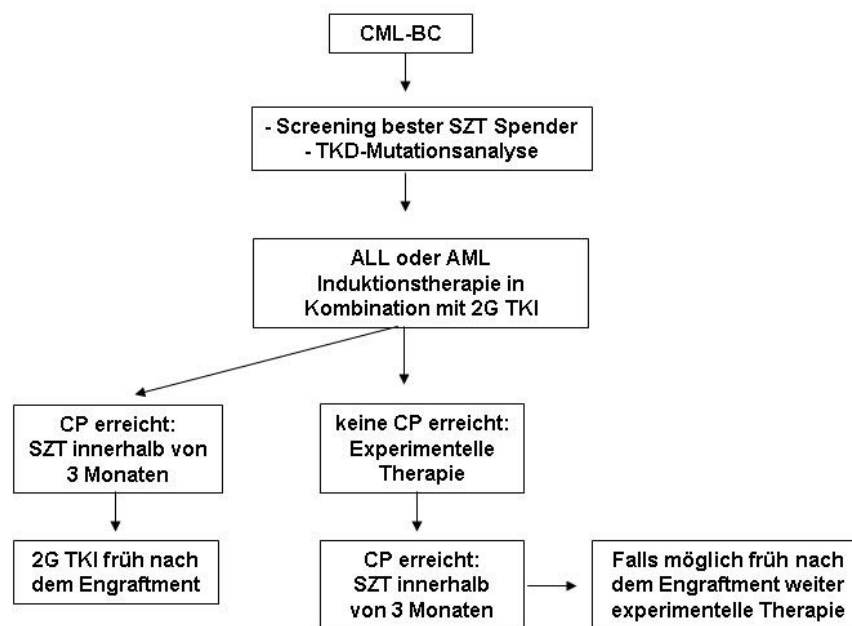


Abbildung 10: Algorithmus zur Behandlung der CML-BC.

5. Mögliche Beendigung der TKI-Therapie bei andauernder PCR-Negativität

Ob ein Absetzen des TKI bei lang anhaltender kompletter molekularer Remission möglich erscheint, wurde als Fragestellung in der STop-Imatinib (STIM)-Studie in 19 französischen Zentren bei Erwachsenen untersucht (Mahon, 2010). Wenn eine mehr als 2-jährige Negativität in der RT-PCR andauernd vorlag, wurde Imatinib abgesetzt. Von 69 Patienten erlitten innerhalb der mindestens 12-monatigen Nachbeobachtungszeit 42 Patienten (61%) ein molekulares Rezidiv. Die Rezidive traten früh nach einem medianen Intervall von 4 Monaten auf, wobei ein längerer Zeitraum (>6 Monate) ungewöhnlich war, aber in Einzelfällen vorkommen kann. Auf die dann wieder begonnene Gabe von Imatinib reagierten alle Patienten mit absinkender Ratio BCR-ABL1/ABL1; 26 der 42 Patienten erreichten erneut PCR-Negativität.

39% der Patienten konnten somit die Imatinib-Therapie beenden und verblieben mit einer bisher publizierten Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren in molekularer Remission. Dies scheint besonders in jener Untergruppe möglich, die vor dem Absetzen von Imatinib hohe Zahlen an zytotoxischen Lymphozyten im Blut aufweist, woraus möglicherweise ein niedrigeres Rückfallrisiko resultiert. Diese Ergebnisse wurden inzwischen bei anderen erwachsenen Patienten bestätigt (Yhim, 2012). Eine Therapie mit niedrig dosiertem Interferon-alpha ist dabei in der Lage, molekulare Remissionen zu erhalten oder zu verbessern. Zwei pädiatrische Patienten aus der laufenden Studie CML-PAED II verblieben inzwischen mehr als 14 bzw. 46 Monate ohne Therapie in anhaltender CMR (Moser, 2013).

Das Auftreten einer anhaltend molekularen Remission nach Absetzen von Imatinib ist ein vielversprechender Schritt auf dem Weg zur (operationalen) Heilung der CML bei einem Teil der Patienten. Die hohe Rezidivrate (circa 60%) belegt allerdings das Vorhandensein von residuellen leukämischen Stammzellen mit der Fähigkeit zur Replikation bei der Mehrzahl der PCR-negativen Patienten. Untersuchungen mit hochempfindlichen Methoden, welche nicht auf der üblichen quantitativen Bestimmung der BCR-ABL1 Transkript-Spiegel basieren (quant. RT-PCR), sondern stattdessen DNA-basiert (orientiert am genomischen BCR-ABL1 Bruchpunkt) die minimale Resterkrankung mit individual-spezifischen Sonden und Primern detektieren, konnten in kleinen Kohorten bestätigen, dass fast alle "PCR-negativen" Patienten noch Tumorzellen beherbergen (Ross, 2010; Ross 2012, Moser, 2013). Warum diese Zellen nicht proliferieren oder unter immunologischer Kontrolle auf einem Niveau unterhalb der Nachweisgrenze der RT-PCR verbleiben, ist gegenwärtig unklar. Die notwendige TKI-Therapiedauer, die Dauer der PCR-"Negativität" und die Tiefe der molekularen Remission müssen deshalb in zukünftigen Studien untersucht und definiert werden. Die STIM-Studie bildet die Grundlage für weitere Untersuchungen, die bei erwachsenen Patienten die Stabilität der molekularen Remission nach rascherem und tieferem Ansprechen mit 2G TKI untersuchen (Stop Kinase Inhibitor, "Euro-SKI"; A. Hochhaus, Jena, D).

Imatinib in individuellen Fällen einfach abzusetzen, kann aus obengenannten Gründen ausserhalb einer klinischen Studie nicht empfohlen werden (Millot, 2013). Eine internationale pädiatrische STOPImaPED Studie ist gegenwärtig in den Niederlanden bereits aktiviert und in anderen EU-Ländern in Vorbereitung, um die Frage des Stellenwerts der Therapiebeendigung bei pädiatrischen Patienten in anhaltender CML zu adressieren (E. de Bont, Groningen, NL).

Von aktueller Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass innerhalb Deutschlands und zunehmend auch im europäischen Konsens bei Erwachsenen der Begriff der "kompletten" molekularen Remission (CMR) nicht mehr verwendet wird. Da eine "negative PCR" unter TKI-Therapie lediglich bedeutet, dass die Resterkrankung technisch mit den üblichen PCR-Methoden nicht mehr messbar ist (obwohl noch wenige Leukämienstammzellen vorhanden sind), wird **als Ersatz eine neue, exaktere Nomenklatur** verwendet (Abb. 11). Diese gibt an, welches Resterkrankungsniveau die BCR-ABL1 Transkriptrate in Abhängigkeit der technischen Messgrenze der verwendeten PCR unterschreitet: So bedeutet "MR3" eine molekulare Remission mit Reduktion um mindestens 3 Zehnerpotenzen (BCR-ABL1/ABL1 kleiner als 0,1% auf der internationalen Skala), MR4 eine Reduktion um 4 Logstufen (kleiner als 0,01%) und MR4.5 um 4,5 Logstufen (kleiner als 0,032%). Dies schafft klare Zieldefinition in laufenden und kommenden klinischen Studien (Müller, 2009; Baccarani 2013; White, 2013).

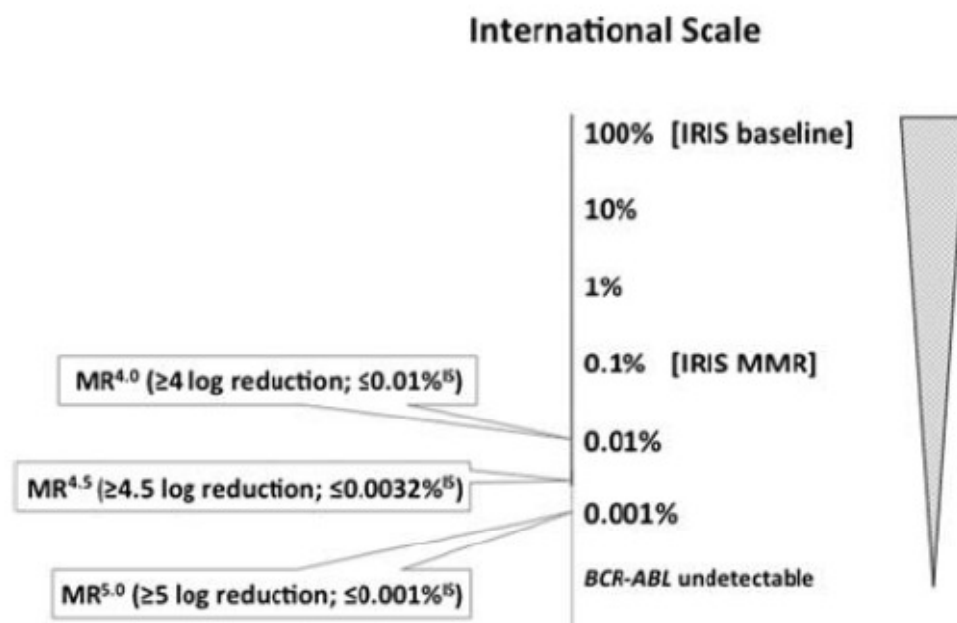


Abbildung 11: Vergleichende Gegenüberstellung der PCR-Schwellenwerte der Internationalen Skala IS und der logarithmischen Reduktion der Ausgangstumorlast (entnommen aus: Cross, 2012).

6. Einfluss von Imatinib auf die Fertilität und Teratogenität in der Schwangerschaft

Daten aus Tierversuchen zeigen, dass Imatinib unter Standarddosierung die Fertilität sowohl bei Männern als auch bei Frauen wahrscheinlich nicht beeinträchtigt (Schultheis, 2011). Allerdings ist die Datenlage bei Patienten und insbesondere Jugendlichen noch sehr beschränkt (Ulmer, 2012). Kinder, welche von Männern unter Imatinib gezeugt wurden, scheinen gesund zu sein. Gegenwärtig wird Männern mit CML nicht empfohlen die Imatinib-Therapie bei Kinderwunsch zu unterbrechen. Anders verhält sich die Datenlage bei Frauen, die unter der Imatinib-Behandlung schwanger wurden (Apperley, 2009). In einer Datenauswertung gebaren nur 50% (63 von 125) der mit Imatinib behandelten Frauen gesunde Kinder (Pye, 2008). Zwölf Neonaten, welche im ersten Trimenon Imatinib exponiert waren wiesen angeborene Fehlbildungen auf, vor allem an Nieren, Skelett, Herz, Gehirn und Darm.

Deshalb wird für Frauen mit Kinderwunsch und mit erreichtem, lang währendem MMR der Ersatz des TKI durch Interferon-alpha empfohlen (Ali, 2004; Burchert, 2010). Interferon-alpha passiert die Plazentabarriere nicht. Für Patientinnen mit einem schlechteren Response empfiehlt sich, die Planung einer Schwangerschaft zu verschieben oder den TKI nur im ersten Trimenon durch Interferon-alpha zu ersetzen und im zweiten oder dritten Trimenon wieder mit der TKI Behandlung fortzufahren (Brenner, 2012). Der Effekt einer Unterbrechung der Imatinib Therapie bei erst kurzfristig bestehendem MMR auf die Leukämie wird noch geprüft; die meisten Studien berichten aber über einen Rückfall nach dem Absetzen von Imatinib und nur ein Teil der Patientinnen erreichte eine CMR nach Wiederaufnahme der Therapie (Ault, 2006). Für die 2G TKIs ist die Datenlage noch viel zu begrenzt, um konkrete Empfehlungen aussprechen zu können; Dasatinib scheint ebenfalls teratogen zu wirken (Cortes, 2008).

7. Literatur

Anastasi J, Feng J, Dickstein JI, et al. Lineage involvement by *BeR/ABL* in Ph+ lymphoblastic leukemias: chronic myelogenous leukemia presenting in lymphoid blast phase vs Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1996; 10:795-802

Ali R, Ozkalemkaş F, Ozkocaman V, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:215-7.

Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood* 2012; 19:1821-30.

Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol* 2011; 29:839-44.

Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22:455-74.

Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:1050-8.

Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006;24:1204-8.

Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108:1809-20.

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122:872-84.

Bansal D, Shava U, Varma N, et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:481-4.

Bashir Q, De Lima MJ, McMannis JD, et al. Hematopoietic progenitor cell collection in patients with chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic remission after imatinib mesylate therapy. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1478-84.

Bixby D, Talpaz M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; 25:7-22.

Bond M, Bernstein ML, Pappo A, et al. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:254-8.

Branford S, Hughes TP. Mutational analysis in chronic myeloid leukemia: when and what to do? *Curr Opin Hematol* 2011; 18:111-6.

Breccia M. Is imatinib related cardiotoxicity still an open issue? *Leuk Res* 2010; 35:34-35.

Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379:580-7.

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* 2010; 28:1429-35.

Cawein M, Lappat EJ, Rackley JW. Down's syndrome and chronic myelogenous leukemia. *Arch Intern Med* 1965; 116:505-8.

Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al, Children's Oncology Group phase 1 study. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004; 104:2655-60.

Chen Y, Peng C, Li D, et al. Molecular and cellular bases of chronic myeloid leukemia. *Protein Cell* 2010; 1:124-32.

Claviez A, Klingebiel T, Peters C, et al. Outcome of transplantation in six children presenting initially as Ph+ ALL and with first relapse as Ph+ CML (Abstract). *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(Suppl. 1): S145

Cortes J, O'Brien S, Ault P, et al. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. *Blood* 2008; 112: abstract 3230.

Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23:1537-44.

Cross NC, White HE, Müller MC, et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26:2172-5.

Cwynarski K, Roberts IAG, Iacobelli S, et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood* 2003; 102:1224-31.

Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer* 2007; 110:1509-19.

de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al, on behalf of the International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. How I manage CML in Children - Guidelines for the management of chronic myeloid leukaemia in children and young people up to the age of 18 years. *Br Journal Haematol* 2013; in press.

de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26:3358-63.

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* 2006; 355:2408-17.

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* 2011; 118:6760-8.

Faber E, Koza V, Vitek A, et al. Czech National Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registry. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia is associated with better overall survival but inferior disease-free survival when compared with myeloablative conditioning - a retrospective study of the Czech National Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registry. *Neoplasma* 2007; 54:443-6.

Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. *Blood* 2008; 111:2538-47.

Giona F, Mariani S, Gnessi L, et al. Bone metabolism, growth rate and pubertal development in children with chronic myeloid leukemia treated with imatinib during puberty. *Haematologica* 2013; 98e:25-27

Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26:2096-102

Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994; 84:4064-77.

Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29:1634-42.

Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012; 120:737-47.

Hobernicht SL, Schweiger B, Zeitler P, et al. Acquired growth hormone deficiency in a girl with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:671-3.

Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al; IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23:1054-61.

Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, et al. CML-Leitlinie. DGHO-Empfehlungen zur CML. (Stand: Januar 2013). Unter www.dgho-onkopedia.de

Ho VT, Kim HT, Aldridge J, et al. Use of matched unrelated donors compared with matched related donors is associated with lower relapse and superior progression-free survival after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:1196-204.

Horn M, Glauche I, Müller MC, Hehlmann R, Hochhaus A, Loeffler M, Roeder I. Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121:378-84

Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108:28-37.

Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116:3758-65.

Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011; 117:3733-6.

Jaeger BAS, Tauer JT, Kuhlisch E, et al. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment. *Med Sci Monit* 2012; 18:CR721-8.

Jönsson S, Olsson B, Jacobsson S, et al. BCR-ABL1 transcript levels increase in peripheral blood but not in granulocytes after physical exercise in patients with chronic myeloid leukemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71:7-11.

Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008; 111:1774-80.

Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic response. *J Clin Oncol* 2009; 27:3659-3663.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2260-70.

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* 2011; 117:1141-5.

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* 2012; 119:1123-9.

Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12:908-16.

Khorashad JS, Anand M, Marin D, et al. The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. *Leukemia* 2006; 20:658-63.

Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol* 2008; 26:4806-13.

Klyuchnikov E, Kröger N, Brummendorf TH, et al. Current status and perspectives of tyrosine kinase inhibitor treatment in the posttransplant period in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:301-10.

Kosenow W, Pfeiffer RA. [Chronic myeloid leukemia in monozygotic twins]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1969; 94:1170.

Krumbholz M, Karl M, Tauer JT, et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51:1045-53.

Laneuville P, Dilea C, Yin OQ, et al. Comparative In vitro cellular data alone are insufficient to predict clinical responses and guide the choice of BCR-ABL inhibitor for treating imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:e169-71.

Latagliata R, Breccia M, Fava C, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol* 2013; 31:363-9.

Leitner AA, Hehlmann R. Moderne Therapie der chronisch myeloischen Leukämie. *Internist* 2011; 52:209-17

Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029-35.

Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112:4437-44.

Marin D, Khorashad JS, Foroni L, et al. Does a rise in the BCR-ABL1 transcript level identify chronic phase CML patients responding to imatinib who have a high risk of cytogenetic relapse? *Br J Haematol* 2009; 145:373-5.

Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28:2381-8.

Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30:232-8.

Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22:409-29.

Millot F, Traore P, Guilhot J, et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005; 116:140-143.

Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib Is Efficient but Has a Negative Impact On Growth in Children with Previously Untreated chronic Myelogenous Leukaemia (CML) in Early Chronic Phase (CP): Results of the French National Phase IV Trial. *Blood* 2009; 114:863 (Abstract).

Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2827-32.

Millot F, Claviez A, Leverger G, et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatric Blood Cancer* 2013, prepublished online DOI 10.1002/pbc.24521

Moser O, Krumbholz M, Thiede C, et al. Sustained complete molecular remission after imatinib discontinuation in children with chronic myeloid leukaemia. 2013, submitted

Müller MC, Cross NC, Erben P, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009; 23:1957-1963.

Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, et al. Outcome of 125 children with chronic myelogenous leukemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:231-8.

Narayanan KR, Bansal D, Walia R, et al. Growth Failure in children with Chronic Myeloid Leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1148-53

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic myelogenous leukemia. Version 4.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113:5401-11.

Nurmio M, Toppari J, Zaman F, et al. Inhibition of tyrosine kinases PDGFR and C-Kit by imatinib mesylate interferes with postnatal testicular development in the rat. *Int J Androl* 2007; 30:366-76.

Ozer H, George SL, Schiffer CA, et al. Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha 2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia: effect on remission duration and survival: Cancer and Leukemia Group B study 8583. *Blood* 1993; 82:2975-84.

Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109:3496-9.

Porkka K, Koskenvesa P, Landán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008; 112:1005-12.

Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111:5505-8.

Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009; 27:469-71.

Roche-Lestienne C, Soenen-Cornu V, Grardel-Duflos N, et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood* 2002; 100:1014-8.

Roeder I, Horn M, Glauche I, et al. Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications. *Nat Med* 2006; 12:1181-4.

Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia* 2010; 24:1719–24.

Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER Study. *Blood* 2013; prepublished online May 23, 2013; doi:10.1182/blood-2013-02-483750.

Rumpold H, Webersinke G. Molecular pathogenesis of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia - is it all BCR-ABL? *Curr Cancer Drug Targets* 2011; 11:3-19.

Sanz L, Cervantes F, Esteve J, et al. [Chronic myeloid leukemia after renal transplantation: report of a new case and review of the bibliography]. *Sangre (Barc)* 1996; 41:391-3.

Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-9.

Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer* 2010; 116:3852-61.

Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010; 115:1880-5.

Schmid H, Jaeger BA, Lohse J, Suttorp M. Longitudinal growth retardation in a prepuberal girl with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib. *Haematologica* 2009; 94:1177-9.

Schultheis B, Nijmeijer BA, Yin H, et al. Imatinib mesylate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemic mouse model. *Leuk Res* 2012; 36:271-4.

Setty BA, Hayani KC, Sharon BI, Schmidt ML. Prolonged chronic phase of greater than 10 years of chronic myelogenous leukemia in a patient with congenital human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:658-60.

Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010; 95:232-40.

Sherbenou DW, Wong MJ, Humayun A, et al. Mutations of the BCR-ABL-kinase domain occur in a minority of patients with stable complete cytogenetic response to imatinib. *Leukemia* 2007; 21:489-93.

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* 2011; 159:676-81

Silver RT, Woolf S. H, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94:1517-36.

Sokal JE, Baccarani M, Tura S, et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. *Blood* 1985; 66:1352-7.

Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:4100-9.

Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009; 114:2168-71.

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* 2011; 118:1208-15.

Suttorp M, Claviez A, Bader P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr* 2009; 221:351-7.

Suttorp M, Thiede C, Tauer JT, et al. Chronic Myeloid Leukemia in Pediatrics — First Results From Study CML-PAED II. *Blood* 2009; 114:342 (Abstract).

Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:368-76.

Suttorp M, Yaniv I, Schultz K. Controversies in the treatment of CML in children and adolescents: TKI versus BMT? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:S115-22.

Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, Millot F. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Childhood. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7(2): 116-124

Suttorp M, Tauer JT, von Neuhoff N, et al. The role of stem cell transplantation in paediatric patients with CML in the era of tyrosine kinase inhibitors (Abstract). *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(Suppl. 2):S52

Topcuoglu P, Arat M, Ozcan M, et al. Case-matched comparison with standard versus reduced intensity conditioning regimen in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Hematol* 2012; 91:577-86.

Traulsen A, Pacheco JM, Luzzatto L, Dingli D. Somatic mutations and the hierarchy of hematopoiesis. *Bioessays* 2010; 32:1003-8.

Ulmer A, Tauer JT, Suttorp M. Impact of treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) on blood levels of growth hormone, testosterone, and inhibin B in juvenile rats and pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012; 120 (Abstract #3752).

Ulmer A, Tauer JT, Glauche I, et al. Tyrosine kinase inhibitor dependent disruption of the growth hormone axis: clinical observations in children with chronic myeloid leukemia and experimental data from a juvenile rat model. *Klin Pädiatr* 2013; 225:129-36.

Vandyke K, Dewar AL, Fitter S, et al. Imatinib mesylate causes growth plate closure in vivo. *Leukemia* 2009; 23:2155-9.

Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, et al. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood* 2010; 115:766-74.

Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99:2304-9.

Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood* 2012; 119:4083-90.

White HE, Hedges J, Bendit I, et al. Establishment and Validation of Analytical Reference Panels for the Standardization of Quantitative BCR-ABL1 Measurements on the International Scale. *Clin Chem* 2013; Mar 7 [Epub ahead of print]

Willis SG, Lange T, Demehri S, et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood* 2005; 106:2128-37.

Yhim HY, Lee NR, Song EK, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia who have received front-line imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response. *Leukemia Research* 2012; 36:689-93.

Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia; results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the innovative therapies for children with cancer consortium. *J Clin Oncol* 2013; 31g:2460-8

8. Anhang

A) Verzeichnis und Glossar der Abkürzungen

ABL	Abelson
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
AP	akzelerierte Phase
aPTT	activated partial thromboplastin time (aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit)
BC	Blastenkrise
BCR-ABL1	breakpoint cluster region - Abelson Leukemia (virus) 1
CCA/Ph ⁺	complex cytogenetic aberrations = komplexe zytogenetische Aberrationen in einer Zelle, die das Ph ⁺ trägt
CCA/Ph ⁻	complex cytogenetic aberrations = komplexe zytogenetische Aberrationen in einer Zelle, die nicht das Ph ⁺ trägt
CCyR	kompletter zytogenetischer Response
c-DNA	complementary DNA; eine DNA, die mittels des Enzyms Reverse Transkriptase
CHR	kompletter hämatologischer Response aus mRNA synthetisiert wird
c-Kit	transmembranöse Tyrosinkinase (CD117); das Rezeptorprotein für den Stammzellfaktor als Liganden
CML	chronische myeloische Leukämie
CML-AP	chronische myeloische Leukämie in akzelerierter Phase
CML-BC	chronische myeloische Leukämie in Blastenkrise
CML-CP	chronische myeloische Leukämie in chronischer Phase
CMR	kompletter molekularer Response
CMV	Zytomegalie-Virus
CP	chronische Phase
CyR	zytogenetischer Response
DEXA	dual-energy X-ray Absorptiometrie (Knochendichte-Untersuchung)
DLI	Donor Lymphozyten Infusion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation Working Party
EBV	Epstein Barr Virus
EFS	ereignisfreies Überleben
ELN	European Leukemia Net
FISH	Fluorescent in situ Hybridisation

G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GvHD	Graft versus Host Disease
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hk	Hämatokrit
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
I-BFM	Internationale Berlin-Frankfurt-Münster Arbeitsgemeinschaft
IC ₅₀	50% inhibitory concentration; Konzentration eines Inhibitors, die für eine 50% Inhibition <i>in vitro</i> notwendig ist
IFN- α	Interferon-alpha
IRIS	International Randomized Imatinib Study
KM	Knochenmark
MCyR	major zytogenetischer Response
MMR	major molekularer Response
MRD	minimale Resterkrankung
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	overall survival, Gesamtüberleben
PB	peripheres Blut
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PCyR	partieller zytogenetischer Response
PDGFR	platelet derived growth factor receptor
PFS	Progressions-freies Überleben
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom negativ
PT	prothrombin time (Deutsch: Thromboplastinzeit bzw. Quick-Test)
RIC	reduced intensity conditioning
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse Transkriptase PCR
SNP	single nucleotide polymorphism; Austausch einer einzelnen DNA-Base
STIM	Stop Imatinib
SZT	Stammzell-Transplantation
TK	Tyrosinkinase
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TZ	thrombine time, Thrombinzeit

vW-Faktor	von Willebrand Faktor
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
z-Score	Mittels der statistischen Methode der z-Score Berechnung können standardisierte Daten aus verschiedenen Ausgangsgrößen gebildet werden, um Ergebnissen mit unterschiedlichen Maßeinheiten und Darstellungsskalen zu vergleichen. Der z-Score stellt als einheitenlose Zahl im Bereich von -2 bis +2 den Abstand der Messgröße vom Mittelwert aller Messwerte in Standardabweichungen (<i>Sigma</i>) dar. Ein Wert von $z=1$ entspricht genau einer Standardabweichung.
2G TKI	Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor

B) Imatinib Interaktionen mit anderen Medikamenten

Medikamente, von denen bekannt ist, dass diese mit denselben CYP450 Isoenzymen (2D6 und 3A4) wie Imatinib interagieren, sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Besondere Vorsicht gilt für den gleichzeitigen Einsatz von Paracetamol. Prophylaktische Antiemetika sollten beim Auftreten von Grad 1 Nausea oder Erbrechen gegeben werden.

CYP450 Isoenzym	Substrate	Inhibitoren	Induktoren	Marker
CYP2D6	Antidepressiva Neuroleptika Beta-Blocker Antiarrhythmika Codein Dextromethorphan Ethylmorphin Nicotin	Ajmalin Chinoidin Fluoxetin Paroxetin Quinidin Ritonavir	Nicht bekannt	Debrisoquin Dextromethorphan
CYP3A4	Paracetamol Carbamazepin Ciclosporin Digitoxin Diazepam Erythromycin Felodipin Fluoxetin Nifedipin Quinidin Saquinavir Steroide Terfenadin Triazolam Verapamil Warfarin	Clotrimazol Ketoconazol Ritonavir Troleandomycin	Dexamethason Phenytoin Rifampin Troleandomycin	Dapson Erythromycin Ketoconazole Lidocain

C) Prognostische Scoring Systeme, welche bei erwachsenen Patienten mit CML in chronischer Phase eingesetzt werden

Die Scoring Systeme wurden für Erwachsene mit CML etabliert, um das Risiko einer Progression in CML-CP während der nachfolgenden Therapie abzuschätzen. Diese sind nur zum Diagnosezeitpunkt gültig und müssen angewandt werden, bevor irgendeine Behandlung begonnen wurde. (Sokal-Score: Behandlung mit Hydroxyurea; Hasford/Euro-Score: Behandlung mit Interferon-alpha; EUTOS-Score: Behandlung mit Imatinib).

	Sokal Score ^{*,+}	Sokal Score junge Erwachsene ^{*,#}	Hasford/EURO Score ^{§,+}	EUTOS Score ⁺
Variable, Einheiten				
Alter, Jahre	0,0116 x (Alter - 43,4)		0,6666 [falls Alter > 50]	
Milz, cm unter dem Rippenbogen	+ 0,0345 x (Milzgröße - 7,51)	+ 0,0255 (Milzgröße - 8,14)	+ 0,042 x Milzgröße	(4 x Milzgröße)
Plättchenzahl, x 10E+9/L	+ 0,188 x ((Plättchenzahl / 700) ² - 0,563)	+ 0,1025 x ((Plättchenzahl / 700) ² - 0,627)	+ 1,0956 [falls Plättchenzahl > 1 500 000]	
Blasten im Blut, %	+ 0,0887 x (Blasten - 2,1)	+ 0,0324 x (Blasten - 2,22)	+ 0,0584 x Blasten	
Basophile im Blut, %			+ 0,2039 [falls Basophile >3]	+ (7 x Basophile)
Eosinophile im Blut, %			+ 0,0413 x Eosinophile	
Hämatokrit (Hct)		- 0,0173 (Hct - 34,2)		
Geschlecht (männl. = + 1,0; weibl. = + 2,0)		- 0,2682 (Geschlecht - 1,40)		
Relatives Risiko				
Niediges Risiko	<0,8	<0,8	<780	≤87
Intermediäres Risiko	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2	781 - 1 480	
Hohes Risiko	>1,2	>1,2	>1 480	>87

*) Der Sokal Risiko Score ergibt sich als Exponent (e^x) der Summe (x).

#) berechnet aus einer Kohorte von 625 Patienten (25 Patienten jünger als 16 Jahre; 249 Patienten im Alter von 16 - 30 Jahren und 351 Patienten im Alter von 31 – 45 Jahren). Das Überleben betrug 6,0 Jahre für die Niedrig-Risikogruppe; 4,8 Jahre für die intermediäre Gruppe; und 3,0 Jahre für die Hochrisikogruppe (Sokal, 1985).

§) Der Hasford Risiko Score ergibt sich aus der Summe x 1 000.

+) Eine automatische Berechnung ist online möglich unter http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/. Die Hauptunterschiede zwischen dem EURO- und Sokal-Score betreffen das Alter (dieses hat mehr Einfluss bei den Hasford/EURO-Scores als bei dem Sokal-Score), die Milzgröße und dem prozentualen Anteil Blasten im peripheren Blut (mehr gewichtet bei dem Sokal- als bei dem Hasford/EURO-Score).

