

Diplomarbeit

**Das Outcome von PatientInnen mit chronisch
myeloischer Leukämie unter Therapie mit
Tyrosinkinaseinhibitoren**

eingereicht von

Veronika Schmidt

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Hämatologie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr.med.univ. Albert Wölfler

Graz, 07.07.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.07.2017

Veronika Schmidt eh

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. Albert Wölfler, für seine großartige und kompetente Unterstützung bedanken. Sein fachliches Wissen und seine umfassenden Erklärungen waren mir eine große Hilfe beim Erstellen dieser Arbeit. Auch für seine unendliche Geduld und stets freundlichen Umgang möchte ich ihm meinen Dank aussprechen.

Des Weiteren gilt ein großer Dank meinen Freunden, vor allem meinen Mädels, die mir schon seit so vielen Jahren zur Seite stehen. Sie sorgten für viele unterhaltsame Stunden, unvergessliche Erlebnisse und für die nötige Ablenkung während stressiger Lernphasen. Ihre liebevollen, motivierenden Worte haben mir in so manch schwierigen Situationen wieder zu neuem Mut verholfen.

Mein größter Dank gilt aber meiner Familie, allen voran meiner Mama. Dank ihrer selbstlosen und aufopfernden Art hat sie mir mein Medizinstudium ermöglicht und dafür selbst auf so vieles verzichtet. Auch danke ich ihr dafür, dass ich in sämtlichen Lebenslagen stets auf ihre Unterstützung vertrauen kann und sie mir immer wieder neue Perspektiven aufzeigt.

Zusammenfassung

Einleitung: Mit Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zur Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) hat sich das Überleben der betroffenen PatientInnen dramatisch verbessert. Untersucht wurde das Outcome der PatientInnen mit CML unter Therapie mit TKI an der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz und deren Vergleich mit Daten aus internationalen Studien.

Methoden: In die Studie wurden alle PatientInnen mit BCR-ABL positiver CML eingeschlossen, die im Zeitraum von Jänner 2001 bis Dezember 2015 neu diagnostiziert wurden und mit mindestens einem TKI therapiert wurden. Erhoben wurden dabei demografische PatientInnendaten, Risikoscores, Komorbiditäten und das individuelle Therapiesetting. Anhand der BCR-ABL Transkriptzahlen wurde das molekulare Ansprechen zu verschiedenen Zeitpunkten erfasst.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 107 PatientInnen mit neudiagnostizierter, BCR-ABL positiver CML eingeschlossen, 104 davon in chronischer, 3 in akzelerierter Phase. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 53 Jahren. 6 PatientInnen zeigten eine Progression der Krankheit. Bei einem medianen Follow-up von 72 Monaten lag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei 90,6%, nach 10 Jahren bei 83,1%. Ein höheres Erkrankungsalter, Hochrisiko-Sokal- und ELTS-Scores, sowie ein höherer Charlson Comorbidity Index korrelierten mit einem schlechteren Outcome. Der Anteil an *major molecular response* (MMR) lag nach 12 Monaten bei 52,6%, nach 24 Monaten bei 70,1%. Zum Zeitpunkt des Letztkontaktes zeigten 92% der PatientInnen eine MMR, zwei Drittel davon eine MR4.0 oder tiefer. Unter Berücksichtigung der EuroSKI Absetzkriterien würde die Hälfte der PatientInnen für einen Therapiestopp infrage kommen.

Schlussfolgerungen: Die Gesamtüberlebensraten der PatientInnen lagen im oberen Bereich im Vergleich mit internationalen Studien. Ebenfalls zeigte sich ein vergleichsweise hoher Anteil an MMR innerhalb der ersten 24 Monate. Das Alter bei Diagnose, sowie der Grad an Komorbiditäten stellten zudem zwei überaus wichtige prognostische Faktoren dar. In Anbetracht der Anzahl an potentiellen KandidatInnen und mit Vorliegen weiterer Studienergebnisse wird das Absetzen der TKI-Therapie auch bei den PatientInnen an der Klinischen Abteilung für Hämatologie in Graz in nächster Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Abstract:

Introduction: The availability of tyrosine kinase inhibitors (TKI) for treatment of chronic myeloid leukaemia (CML) has improved survival of patients suffering from this disease dramatically. Aim of this study was to determine the outcome of patients with CML treated with TKIs at the Division of Haematology at the Medical University of Graz, to identify possible risk factors for an adverse disease course in this patient cohort and to compare such data from a real life setting with results obtained from international clinical trials.

Methods: All patients diagnosed with BCR-ABL positive CML between January 2001 and December 2015 and treated with at least one TKI were included. Clinical as well as treatment data were retrieved from (digital) medical records. In addition, cytogenetic and molecular genetic response data were recorded for each patient, when available.

Results: In total, 107 patients diagnosed with BCR-ABL positive CML were included in this study. Median age at diagnosis was 53 years and all except three patients were diagnosed in chronic phase. Six of these patients showed progression of disease to accelerated phase or blast crisis. With a median follow-up of 72 months the estimated overall survival for the total cohort was 90,1% at 5 years and 81,1% at 10 years. Increasing age, higher Sokal as well as ELTS score and a higher Charlson Comorbidity Index were associated with adverse outcome. The rate of major molecular response (MMR) at 12 months was 52,6%, and 70.1% at 24 months. At the last date of follow-up 92% of patients were in MMR and two-thirds of patients had a MR4.0 or higher. Applying criteria of the EuroSKI study for cessation of TKI treatment were fulfilled in exactly 50% of all patients alive at last follow-up.

Discussion: Overall survival of CML patients treated with TKIs at the Division of Haematology of the Medical University of Graz as well as molecular response data compare very well with data obtained from international clinical trials. In this real life setting risk factors identified in clinical studies, such as age, higher Sokal or ELTS risk scores and a higher Charlson Comorbidity Index were confirmed. Given the fact that half of patients in this cohort fulfil criteria for therapy cessation, management of TKI discontinuation will be a common challenge in the clinical care of CML patients at the Division of Haematology in Graz in the future.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Philadelphia-Chromosoms bzw. des BCR-ABL Fusionsgens [13].....	3
Abbildung 2: Relative Überlebensraten der Kalenderperioden zu Diagnosezeitpunkt [86].....	25
Abbildung 3: Verlust an Lebensjahren bei PatientInnen mit CML in Schweden, bezogen auf Diagnosejahr, Alter und Geschlecht [80]	26
Abbildung 4: Darstellung der Verteilung der TKIs bei Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie, sowie die aktuelle Medikation	35
Abbildung 5: Darstellung der Gründe für den Wechsel auf Zweit- bzw. Drittlinientherapie	36
Abbildung 6: Darstellung der Korrelation zwischen den BCR-ABL/G6-PDH und %IS Werten, inklusive der Funktionsgleichung.....	37
Abbildung 7: Darstellung des Therapieansprechens der PatientInnen im zeitlichen Verlauf	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum GesamtpatientInnenkollektiv 41	
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Altersgruppen ≤ 60 und > 60 Jahre	41
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Sokal-Score mit low und intermediate/high risk	42
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum ELTS-Score mit low und intermediate/high risk	42
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Charlson Comorbidity Index (CCI) ≤ 4 und > 4	43
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Charlson Comorbidity Index (CCI) ≤ 2 , 3-4, 5-6 und ≥ 7	43
Abbildung 14: Prozent der CML-PatientInnen, die EuroSKI Absetzkriterien erfüllen	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO/ELN Definitionen der akzelerierten Phase und Blastentkrise (modifiziert nach [16]).....	4
Tabelle 2: Definition der zytogenetischen Remission - <i>cytogenetic response CR</i> .	7
Tabelle 3: Definition der molekulargenetischen Remission - <i>molecular response MR</i>	8
Tabelle 4: Differentialdiagnosen der CML [1,2].....	11
Tabelle 5: ELN Empfehlungen zur Behandlung (modifiziert nach [58])	17
Tabelle 6: ELN Definitionen des Therapieansprechens bei Erstlinientherapie (modifiziert nach [58]).....	19
Tabelle 7: ELN Definitionen des Therapieansprechens bei TKI-Zweitlinientherapie (modifiziert nach [58]).....	20
Tabelle 8: Kriterien zur PatientInnenauswahl für Therapieabsetzversuch (modifiziert nach [37]).....	29
Tabelle 9: Demografische Daten und PatientInnenkollektiv.....	33
Tabelle 10: Verteilung der Risikogruppen der einzelnen Scores	33
Tabelle 11: Verteilung der TKIs bei Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie	34
Tabelle 12: Grund für den Wechsel auf Zweit- bzw. Drittlinientherapie	36
Tabelle 13: Verlaufskontrolle der molecular response zu 3, 12 und 24 Monaten	39

Glossar und Abkürzungen

CCI	Charlson Comorbidity Index
CCR/CCyR	Englisch: complete cytogenetic response; komplettes zytogenetisches Ansprechen
CHR	Englisch: complete haematological response; komplettes hämatologisches Ansprechen
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CR/CyR	Englisch: cytogenetic response; zytogenetische Antwort
ELN	Englisch: European Leukemia Net
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G6-PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HU	Hydroxyurea
INF- α	Interferon- α
IS	Englisch: International Scale; Internationale Skala
JÜR	Jahresüberlebensrate
kD	Kilodalton
KM	Knochenmark
LAP	Englisch: leukocyte alkaline phosphatase; alkalische Leukozytenphosphatase
MCR/MCyR	Englisch: major cytogenetic response großes zytogenetisches Ansprechen
MMR	Englisch: major molecular response großes molekulares Ansprechen
MR	Englisch: molecular response; molekulares Ansprechen

mRNA	Englisch: messenger RNA
PCyR	Englisch: partial cytogenetic response; partiell zytogenetisches Ansprechen
Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
Ph-	Philadelphia-Chromosom negativ
RT-PCR	Englisch: reverse transcript-polymerase chain reaction; Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SZT	Stammzelltransplantation
TFR	therapiefreie Remission
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung: Chronisch myeloische Leukämie	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Pathogenese.....	1
1.4 Klinisches Erscheinungsbild.....	3
1.5 Diagnostik	5
1.5.1 Peripheres Blutbild	5
1.5.2 Knochenmark	6
1.5.3 Zytogenetik	6
1.5.4 Molekulargenetik.....	7
1.7 Differentialdiagnosen.....	11
1.8 Therapie	12
1.8.1 Therapie vor Einführung der TKIs.....	12
1.8.2 TKI der ersten Generation – Imatinib	13
1.8.3 TKI der zweiten Generation	14
1.8.4 TKI der dritten Generation.....	16
1.8.5 Erstlinientherapie.....	16
1.8.6 Beurteilung des Therapieansprechens	19
1.8.7 Monitoring	19
1.8.8 Zweitlinientherapie.....	20
1.8.9 Therapie in akzelerierter Phase	22
1.8.10 Therapie in Blastenkrise.....	23
1.8.11 Therapie in der Schwangerschaft.....	24
1.9 Prognose und Überleben.....	24
1.10 Mögliches Absetzen der TKI-Therapie	27
1.11 Fragestellung und Ziel dieser Studie	29
2.1 PatientInnen.....	30
2.2 Datensammlung	30
2.3 Statistik	31
2.4 Ethische Aspekte	31
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Demografische Daten und PatientInnenkollektiv	32
3.2 Therapiesetting.....	34

3.3 Therapieansprechen	37
3.4 Überleben.....	40
3.5 Mögliches Absetzen der TKI-Therapie	44
4 Diskussion	45
5 Literaturverzeichnis	49

1 Einleitung: Chronisch myeloische Leukämie

1.1 Definition

Unter chronisch myeloischer Leukämie (CML) versteht man eine maligne neoplastische Erkrankung der pluripotenten Stammzelle des Knochenmarks, bei der es zu einer dysregulierten Produktion und unkontrollierten Proliferation von Granulozyten kommt. Diese vorwiegend neutrophilen Granulozyten zeigen eine normale Differenzierung und sind funktionstüchtig, im Gegensatz zu den unreifzelligen Blasten bei akuten Leukämie-Formen [1,2].

1.2 Epidemiologie

Die CML macht etwa 15 bis 20 Prozent aller Leukämien im Erwachsenenalter aus [3], die Inzidenz liegt dabei bei 1 bis 2 Fällen pro 100 000 Einwohner. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen 50 und 60 Jahren, Männer sind leicht häufiger betroffen als Frauen [4,5]. Die Prävalenz ist aufgrund der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) in den westlichen Ländern konstant steigend. Waren im Jahre 2010 in den USA noch 70 000 Menschen an CML erkrankt, werden es laut Vorhersagen 2020 etwa 112 000, und 2050 über 180 000 sein [6].

1.3 Pathogenese

Bei der klassischen CML findet sich auf molekulargenetischer Ebene eine typische Aberration, das sogenannte BCR-ABL Fusionsgen, auch Philadelphia-Chromosom genannt nach dem Ort seiner Entdeckung. Dieses Philadelphia-Chromosom ist eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen von Chromosom 9 und 22, $t(9:22)(q34;q11)$. Dabei kommt es zu einer Translokation des *Abelson* (ABL) Protoonkogens, lokalisiert auf dem langen Arm von Chromosom 9, an die *breakpoint cluster region* (BCR) auf Chromosom 22 [7].

Der DNA-Bruch des ABL Gens erfolgt dabei oberhalb von Exon a2 gleichzeitig mit einem Bruch in der *major breakpoint cluster region* Exon e13 oder e14 des BCR-Gens. Folge dessen positionieren sich der 5' Anteil von BCR und der 3' Anteil von ABL nebeneinander an das verkürzte Chromosom 22 (Abbildung 1). Diese beiden Hybridgene codieren für ein 210 kD Onkoprotein, genannt p210^{BCR-ABL}, das bei der CML mit Abstand am häufigsten auftritt. Weitere Fusionsproteine sind p190^{BCR-ABL} und p230^{BCR-ABL}. Sie unterscheiden sich jeweils in den verschiedenen *breakpoint* Regionen des BCR-Gens: Das Fusionsprotein p190^{BCR-ABL} (e1a2) ist bei einer kleinen Anzahl an CML-PatientInnen vorhanden, tritt aber wesentlich häufiger bei PatientInnen mit einer Ph-positiven akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) auf. p230^{BCR-ABL} (e19a2) tritt bei CML-Erkrankten sehr selten auf (<1 Prozent) [2,8].

Die ABL-Region codiert für eine Tyrosinkinase, deren Aktivität normalerweise genau reguliert wird. Im Gegensatz dazu verursachen jedoch jegliche der oben genannten BCR-ABL Fusionsgene eine erhöhte Aktivität der Kinase. Die erhöhte Aktivität führt einerseits zu einer gesteigerten Proliferation an hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen, sowie zu einer verminderten Apoptose dieser Zellen, andererseits zu einer vorzeitigen Freisetzung an unreifen myeloischen Zellen in das Blut. Zudem führt die genetische Instabilität der Mutation über einen gewissen Zeitraum hinweg zu einer Progression der Erkrankung [9]. Diese genetische Instabilität sorgt dafür, dass über 80 Prozent aller PatientInnen in akzelerierter Phase oder in einer Blastenkrise zusätzliche zytogenetische Veränderungen zeigen, die häufigsten dabei sind Trisomie 8, Trisomie 19, Verdoppelung des Ph-Chromosoms und Isochromosom 17q [10]. Diese Mutationen können in jeglicher Kombination, zusätzlich zum BCR-ABL Gen, auftreten und sind mit einer schlechteren Prognose verbunden. Außerdem werden bei 7 Prozent der neudiagnostizierten CML-PatientInnen bereits solche zytogenetischen Veränderungen oder Punktmutationen erkannt, die zudem mit einem schlechteren Ansprechen auf TKIs assoziiert sind [11,12].

85 Prozent der CML-PatientInnen besitzen die typische t(9;22) Mutation. Die restlichen 15 Prozent zeigen unterschiedliche genetische Varianten, teilweise mit einer Beteiligung anderer Chromosomen, oder versteckte Translokationen. Diese PatientInnen präsentieren sich Ph-negativ und können nicht anhand von zytogenetischen Routineuntersuchungen erkannt werden, sondern benötigen

entweder eine FISH-Analyse, um das BCR-ABL Fusionsgen identifizieren zu können, oder eine RT-PCR, um die BCR-ABL mRNA nachweisen zu können (siehe 1.5.3) [2].

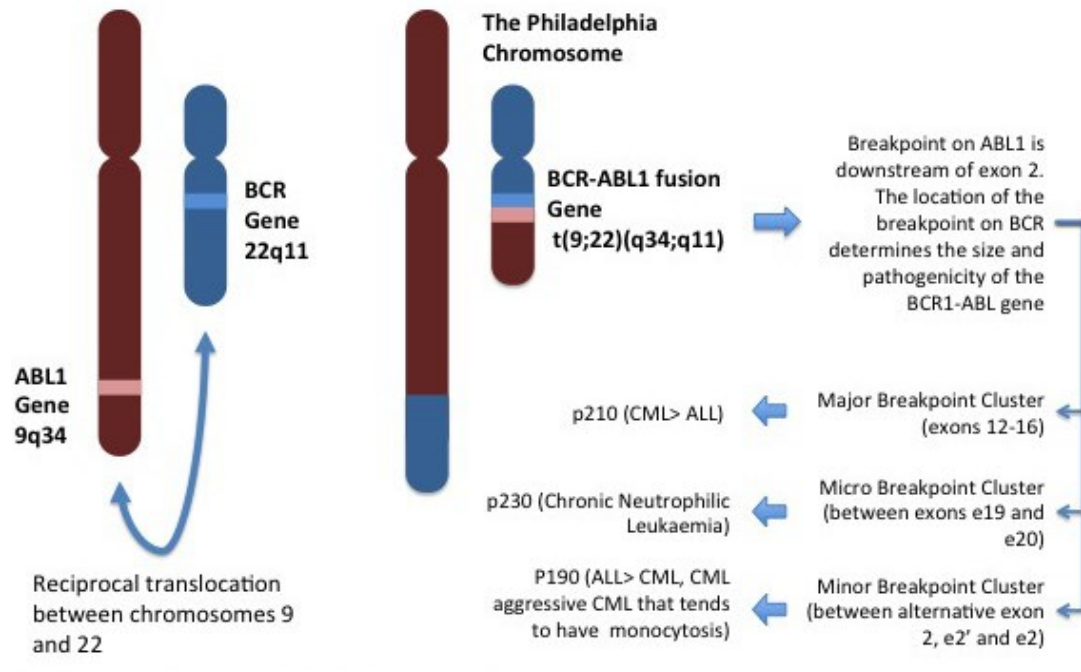


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Philadelphia-Chromosoms bzw. des BCR-ABL Fusionsgens [13]

1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Grundsätzlich lässt sich die CML in drei Krankheitsphasen einteilen [1,14]:

1. Chronische Phase:

Die chronische Phase der CML ist gekennzeichnet durch einen schleichenden Beginn, präsentiert sich aber über einen Zeitraum von vier bis sechs Jahren stabil.

2. Akzelerierte Phase:

Diese Phase ist gekennzeichnet durch eine verminderte Differenzierung der neutrophilen Granulozyten und einer noch weiter gesteigerten Anzahl an Leukozyten, die therapeutisch schwer zu kontrollieren ist.

3. Blastenkrise:

Ähnlich wie bei einer akuten Leukämie kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation und Ausschwemmung an myeloiden (50% der Fälle), lymphatischen (25%) oder gemischten (25%) Blasten.

Zur Klassifikation einer akzelerierten Phase und Blastenkrise existieren zwei Definitionen: die Kriterien der *World Health Organization* (WHO) und jene des *European Leukemia Net* (ELN). Beide Definitionen finden im klinischen Alltag Verwendung, jedoch beziehen sich Studien zur CML hauptsächlich auf die ELN-Kriterien. Die beiden Definitionen sind in Tabelle 1 beschrieben [15].

	WHO Kriterien	ELN Kriterien
Akzelerierte Phase		
Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark	10-19 %	15-29 %, oder Blasten plus Promyelozyten im peripheren Blut oder Knochenmark >30% mit Blasten <30%
Basophile im peripheren Blut	≥20%	≥20%
Thrombozyten	<100x10 ⁹ /l nicht zurückzuführen auf eine Therapie, oder >1000x10 ⁹ /l unbeeinflusst durch eine Therapie	<100x10 ⁹ /l nicht zurückzuführen auf eine Therapie
Zusätzliche chromosomale Abberationen	Auftretend unter Therapie	Auftretend unter Therapie
Leukozyten und Milzgröße	Zunehmend und unkontrolliert unter Therapie	-
Blastenkrise		
Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark	≥20%	≥30%
Blastenproliferation	Extramedullär, ausgenommen Milz	Extramedullär, ausgenommen Milz
Große Blastenherde	In Knochenmark oder Milz	-

Tabelle 1: WHO/ELN Definitionen der akzelerierten Phase und Blastentkrise (modifiziert nach [16])

Je nach Krankheitsphase zeigen die PatientInnen eine typische Symptomatik, 85 Prozent von ihnen werden aber in der chronischen Phase diagnostiziert. Erfolgt keine Therapieintervention, kommt es zu einer Progression der Erkrankung und somit im Endstadium zu einer Blastenkrise. Als Leitsymptome der Erkrankung in der Frühphase gelten eine Leukozytose und eine Splenomegalie. 20 bis 50 Prozent aller PatientInnen sind zu Diagnosezeitpunkt jedoch asymptomatisch und

werden nur aufgrund eines auffälligen Befundes in Routineblutuntersuchungen vorstellig [17].

Sind PatientInnen bereits symptomatisch, zeigen sie häufig folgende Anzeichen: Müdigkeit (34%), verlängerte Blutungszeit (21%), Gewichtsverlust (20%), Nachtschweiß (15%), abdominelles Druckgefühl (15%) und Übelkeit (3%) [18].

Häufig berichten PatientInnen über ein Druckgefühl und Schmerzen im linken Oberbauch, als Hinweis auf die Splenomegalie, sowie über ein frühes Sättigungsgefühl und Druckschmerzen über dem Sternum, aufgrund des sich ausweiternden Knochenmarks. Lymphknotenbeteiligungen und Infiltrationen von Haut und Bindegewebe sind meist ein Hinweis auf einen bereits fortgeschrittenen Krankheitsverlauf [17,18].

1.5 Diagnostik

1.5.1 Peripheres Blutbild

Im peripheren Blutbild zeigt sich typischerweise eine Leukozytose mit einer Erhöhung der neutrophilen Granulozyten. Im Blutaussstrich zeigen sich alle Zellen der neutrophilen Zellreihe mit erhöhten Werten an Myelozyten und segmentkernigen neutrophilen Granulozyten. Klassisch ist auch ein höherer Prozentsatz an Myelozyten als an Metamyelozyten, zudem findet sich häufig eine Basophilie oder Eosinophilie. In der chronischen Phase der CML präsentieren sich die Granulozyten zwar morphologisch unauffällig, jedoch sind sie auf zytogenetischer Ebene verändert: die sogenannte alkalische Leukozytenphosphatase (LAP) findet sich in reifen, neutrophilen Granulozyten und erweist sich hilfreich in der Differentialdiagnostik der CML. Ein erniedrigter Wert kann dabei hinweisend auf eine CML sein, ein erhöhter Wert an LAP dabei auf eine Infektion oder Polycythaemia vera. Morphologische Dysplasien entstehen vor allem im weiteren Krankheitsverlauf, der akzelerierten Phase. Die Thrombozytenzahl kann sowohl im Normbereich, als auch erhöht sein. Bei 45 bis 60 Prozent der PatientInnen zeigt sich zu Diagnosezeitpunkt eine normochrome, normozytäre Anämie [19–21].

1.5.2 Knochenmark

Im zytologischen Ausstrich findet man ein hyperzelluläres Knochenmark mit einer Reduktion des Fettmarkanteils, über ein Drittel der PatientInnen zeigt zu Krankheitsbeginn auch bereits ein verdichtetes Retikulinfasernetz. Die Granulozytopoese ist linksverschoben und deutlich gesteigert, die Ausreifung zu morphologisch unauffälligen Granulozyten ist jedoch erhalten. Es zeigt sich zudem eine Verbreiterung der paratrabekulären und perivaskulären, granulopoetischen Reifungszonen. Der Anteil an Megakaryozyten ist meist gesteigert, oftmals kommen vermehrt hypobulierte Megakaryozyten (Mikromegakaryozyten) vor. In vielen Fällen lassen sich Histozyten und Pseudo-Gaucher-Zellen nachweisen. Das Auftreten dieser Pseudo-Gaucher-Zellen gilt als prognostisch günstig. Beträgt der Blastenanteil in der chronischen Phase noch unter 5 Prozent, so zeigt sich bei Akzeleration eine verstärkte Linksverschiebung und ein 10 bis 29 prozentiger Anteil an Blasten und Promyelozyten mit einer Basophilie und Eosinophilie. Hinweisend auf eine Akzeleration sind zudem auch eine Zunahme der Mikromegakaryozytopoese, sowie eine Zunahme der Retikulinfasern und einer damit verbundenen Markraumfibrose. Ab einem Blastenanteil von über 30 Prozent im Knochenmark oder peripheren Blut spricht man von einer Blastenkrise entsprechend der ELN-Kriterien [1,14,16].

1.5.3 Zytogenetik

An zytogenetischen Untersuchungen stehen einerseits die Karyotypisierung, andererseits die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zur Verfügung. Die Karyotypisierung wird anhand von Metaphasenkernen aus dem Knochenmark oder peripheren Blut durchgeführt. Diese Untersuchung benötigt eine in vitro Kultur, ist zeitintensiv und hat ein Sensitivitätslimit von 5 Prozent an Ph-positiven Zellen innerhalb einer Gruppe von normalen Zellen. Zudem kann es zu falsch negativen Ergebnissen bei komplexen chromosomalen Veränderungen kommen, da diese durch eine Karyotypisierung nicht erkannt werden. Daher hat sich im Laufe der letzten Jahre die FISH als ebenso aussagekräftige Untersuchung etabliert.

Mithilfe der FISH kann die chromosomale BCR-ABL Position anhand der Metaphasen von Knochenmarks- oder peripheren Blutzellen direkt erkannt werden, dadurch können auch komplexe chromosomale Veränderungen, die eine t(9;22) Translokation maskieren, identifiziert werden. Die FISH kann auch an Interphasenkernen durchgeführt werden, jedoch ist die Spezifität hierbei deutlich niedriger als bei Metaphasenkernen [22].

Grad an Remission	Erklärung
<i>Cytogenetic response</i> – CR oder CyR	jegliche Reduktion der Ph+ Zellen ausgehend vom Anfangswert
<i>Major/Partial cytogenetic response</i> – MCR oder MCyR/PCyR	≤35% aber >0% Ph+ Zellen im Knochenmark nachweisbar
<i>Complete cytogenetic response</i> – CCR oder CCyR	keine Ph+ Zellen mittels Karyogramm oder FISH nachweisbar (PCR kann positiv sein)

Tabelle 2: Definition der zytogenetischen Remission - *cytogenetic response CR*

1.5.4 Molekulargenetik

Die reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (*reverse-transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) ist eine hochsensitive Untersuchungsart zur Diagnostik einer CML. Je nach Kombination an verschiedenen Primern können die unterschiedlichen Fusionsgene (siehe 1.3) detektiert werden. Diese Primerkombinationen ermöglichen eine enorm hohe Sensitivität, dadurch kann eine einzelne Ph+ Zelle aus bis zu einer Million normalen Zellen erkannt werden [23]. Aufgrund dieser hohen Sensitivität und schnellen, kostengünstigen Durchführbarkeit etablierte sich dieses Verfahren zur Untersuchung der Wahl, sowohl bei der Diagnostik, als auch bei der Verlaufskontrolle (siehe 1.8.6) [24].

Es existiert eine Vielzahl an Referenzgenen, an denen die BCR-ABL Transkriptzahl gemessen werden kann. Als internationaler Standard wird jedoch ABL1 als Referenzgen verwendet und die Ergebnisse anhand der *International Scale* (IS) beurteilt und in %IS angegeben. Die IS erlaubt somit einen direkten Vergleich an PatientInnenenergebnissen von verschiedenen Laboratorien und klinischen Studien [25].

BCR-ABL %IS	MR	log Reduktion
≤ 0,1	MR3 oder MMR	log3 Reduktion eines standardisierten Grundwertes von 100% für unbehandelte PatientInnen
≤ 0,01	MR4	log4 Reduktion
≤ 0,0032	MR4.5	log4,5 Reduktion
≤ 0,001	MR5	log5 Reduktion

Tabelle 3: Definition der molekulargenetischen Remission - *molecular response MR*

1.6 Risikoscores

Um das Outcome der PatientInnen bereits zu Diagnosezeitpunkt gewissermaßen berechnen und einschätzen zu können, wurden im Laufe der Zeit verschiedene prognostische Scores entwickelt.

Sokal Score:

Der Sokal-Score verwendet folgende vier Variablen zur Berechnung des relativen Risikos: Milzgröße, Prozent an peripheren Blasten, PatientInnenalter und Thrombozytenzahl >700.000/μl. Mit Anstieg der ersten drei Variablen ist eine schlechtere Prognose verbunden. Die Gruppen reichen von *low*, über *intermediate* zu *high risk* [26].

Hasford/Euro Score:

Der Hasford bzw. Euro-Score verwendet zur Berechnung, zusätzlich zu den Variablen des Sokal-Scores, die Prozent an peripheren eosinophilen und basophilen Granulozyten. Ebenfalls erfolgt die Einteilung in *low*, *intermediate* und *high risk* Gruppen. Der Hasford-Score wurde speziell für PatientInnen entwickelt, die eine Therapie mit INF-a erhalten [27,28].

EUTOS Score:

Da sowohl Sokal, als auch Hasford-Score vor Einführung der TKIs entwickelt wurden gilt der EUTOS-Score als bessere und zuverlässigere prognostische Risikoberechnung unter TKI-Behandlung. Er wurde, stützend auf klinische Daten von über 2000 PatientInnen in prospektiven Imatinib-Studien, entwickelt und gilt daher als aussagekräftiger [29]. Der EUTOS-Score prognostiziert die Wahrscheinlichkeit einer kompletten zytogenetischen Remission (CCyR) 18 Monate nach TKI-Therapiebeginn und liefert somit eine wichtige Prognose zum weiteren Verlauf der Krankheit. Zur Berechnung werden die Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen und die Prozent an basophilen Granulozyten im peripheren Blut verwendet: $7 \times \% \text{ Basophile} + 4 \times \text{Milz in cm unter Rippenbogen}$.

Die PatientInnen werden hierbei anhand ihrer berechneten Punkte in eine *low* (≤ 87) und eine *high risk* Gruppe (> 87) unterteilt. PatientInnen der *high risk* Gruppe haben demnach ein hohes Risiko, keine zytogenetische Vollremission innerhalb von 18 Monaten zu erreichen, zudem besteht bei diesen PatientInnen eine Chance von einem Drittel auf ein Versagen der Imatinibtherapie [29–31].

ELTS Score:

Der *EUTOS long-term survival score* (ELTS) gibt eine Prognose über das Gesamtüberleben und die Wahrscheinlichkeit ab, an der neu diagnostizierten CML zu versterben. Der Score basiert auf Daten von rund 2900 PatientInnen, die bei Imatinib-Erstlinientherapie eine Gesamtüberlebensrate von 89 Prozent erreichten. Bei 44 Prozent dieser 208 verstorbenen PatientInnen war die Todesursache auf eine Progression der CML zurückzuführen. Folgende Variablen konnten anhand der Ergebnisse identifiziert werden, diese korrelieren signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, an CML zu versterben: höheres Alter, höhere Anzahl an peripheren Blasten, eine vergrößerte Milz und niedrige Anzahl an Thrombozyten.

Anhand von Berechnungen aus diesen vier Eigenschaften ergeben sich die *low*, *intermediate* und *high risk* Prognosegruppe. Die *intermediate* und *high risk* Gruppe zeigen ein signifikant höheres Risiko an der CML zu versterben als die *low risk*. Eine unabhängige Studie mit 1120 PatientInnen bestätigte die Berechnungen des

ELTS-Scores, außerdem erzielte er eine genauere Aussagekraft als die bisherigen Scores Sokal, Hasford und EUTOS in Bezug auf das Langzeitüberleben. Mithilfe des neuen ELTS-Scores können somit PatientInnen mit *intermediate* oder *high risk* identifiziert werden und hinsichtlich ihres weiteren Therapiesettings risikoadaptiert behandelt werden [32].

Die verschiedenen Scores-Rechner stehen online auf der Homepage des *European Leukemia Net* zur Verfügung: www.leukemia-net.org

1.7 Differentialdiagnosen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der CML sind mit einer Auflistung der wesentlichsten Unterschiede in Tabelle 4 überblicksmäßig zusammengefasst.

Differentialdiagnose	klinisches Erscheinungsbild	Unterschiede zur CML
Leukämoide Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose • Neutrophilie mit Linksverschiebung • toxische Granulation 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vorhandenes Infektgeschehen ➤ Absinken der Leukozyten nach Behandlung des Infektes
Chronisch neutrophile Leukämie (CNL)	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferation reifer Neutrophilen • häufig Infiltration anderer Organe (Hepatosplenomegalie) • häufig toxische Granulation • erhöhte LAP 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ph-, keine BCR-ABL Transkripte
Atypische CML	<ul style="list-style-type: none"> • myelodysplastische & myeloproliferative Neoplasie • Neutrophilie • meist Anämie od. Thrombozytopenie • häufig ältere PatientInnen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ph-, keine BCR-ABL Transkripte ➤ Neutrophilen-Dysplasie ➤ keine erhöhter Blastenanteil im KM
Chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)	<ul style="list-style-type: none"> • myelodysplastische & myeloproliferative Neoplasie • Monozytose • häufig Anämie od. Thrombozytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ph-, keine BCR-ABL Transkripte ➤ dysplastische Veränderungen in mind. 2 myeloiden Zelllinien
Essentielle Thrombozythämie	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytose • ev. neutrophile Leukozytose 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ph-, keine BCR-ABL Transkripte ➤ JAK2-Genmutation
Polycythaemia vera (PV)	<ul style="list-style-type: none"> • Erythrozytose • Thrombozytose • Leukozytose • erhöhter LAP Wert 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ph-, keine BCR-ABL Transkripte ➤ JAK2-Genmutation

Tabelle 4: Differentialdiagnosen der CML [1,2]

1.8 Therapie

1.8.1 Therapie vor Einführung der TKIs

Vor Einführung der TKIs im Jahr 2001 gab es für CML-PatientInnen im Wesentlichen folgende Therapiemöglichkeiten:

Interferon-Alpha (INF-a):

INF-a stellte die bevorzugte Alternative für jene PatientInnen dar, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kamen. Unter INF-a Therapie erreichte die Mehrzahl der PatientInnen zwar eine hämatologische Remission, eine zytogenetische Remission wurde aber nur von maximal einem Viertel der Betroffenen erreicht. Wurde außerdem nicht innerhalb des ersten Jahres eine zytogenetische Remission erreicht, war es unwahrscheinlich, diese im weiteren Verlauf der Therapie noch zu erlangen. Präsentierten sich PatientInnen auf zytogenetischer Ebene BCR-ABL negativ, so waren dennoch mithilfe von sensitiveren Untersuchungsmethoden, wie der PCR, Reaktionsprodukte nachweisbar. Aufgrund des breiten Spektrums an Nebenwirkungen wurde die Therapie von vielen PatientInnen außerdem nicht toleriert und es kam meist nach kurzer Zeit zu Dosisreduktionen. Seit Einführung der TKIs ist die Behandlung mit INF-a obsolet und findet initial keine Anwendung mehr [33,34].

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) stellt die einzige kurative Therapie der CML dar. Vor Einführung der TKIs bei CML-PatientInnen stellte sie die bestmögliche Therapie dar und zeigte innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung das beste Outcome [35]. Mit Durchbruch der TKI-Therapie nahm die Zahl der SZT bei CML-PatientInnen jedoch konstant ab. Die mit der Transplantation verbundene Mortalität und Komplikationen waren der Grund, dass die SZT heutzutage nur mehr als Zweit- bzw. Drittlinientherapie, oder bei Progression der Krankheit, zutragen kommt. An die Möglichkeit einer SZT sollte insbesondere auch bei multiplen TKI-Therapieversagen gedacht werden [16].

Hydroxyurea

Hydroxycarbamid bzw. Hydroxyurea ist ein Zytostatikum, das besonders vor sicherer Diagnosestellung der CML als erstes Therapeutikum Verwendung findet. Es kommt zum Einsatz zur Reduktion einer Leukozytose, bei PatientInnen mit Splenomegalie oder systemischen Symptomen [36].

1.8.2 TKI der ersten Generation – Imatinib

Die Entwicklung der spezifischen TKI-Therapie der CML gilt als ein Paradebeispiel der modernen Medizin [37]. Mit der Entdeckung der molekularen Veränderungen konnte nach einem individuellen Wirkstoff gesucht werden, der direkt an das mutierte Protein ansetzt. Der erste TKI, der entwickelt wurde, ist Imatinib, ein 2-Phenylaminopyrimidin-Derivat, das die Kinaseaktivität des BCR-ABL Onkoproteins durch kompetitive Bindung an diese hemmt. Erstmals kam Imatinib bereits 1998 bei PatientInnen zum Einsatz, bei denen die INF- α Therapie versagte. Der Erfolg dieser initialen Studie zum Einsatz von Imatinib bei später chronischer Phase führte zur Umsetzung der wahrscheinlich bedeutendste Studie zur CML: die IRIS-Studie - *International Randomized Study of Interferon versus STI571 (Imatinib)* [38].

In dieser 2003 veröffentlichten Studie im *New England Journal of Medicine* wurden 1106 PatientInnen hinsichtlich ihrer Therapie bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase verglichen [39]. Die eine Hälfte der PatientInnen (n=553) erhielt die bisherige Standardtherapie mit INF- α und niedrig dosiertem Cytarabin, die andere Hälfte (n=553) erhielt den neu entwickelten Wirkstoff Imatinib. Bereits nach einer Therapiedauer von nur 18 Monaten zeigte sich die Effektivität der neuen Therapie: von den PatientInnen, die mit Imatinib behandelt wurden, erreichten rund 87,1% eine MCyR und 76,2% eine CCyR. In der Vergleichsgruppe mit der Interferon-Cytarabin-Therapie erreichten nur 34,7% eine MCyR, 14,5% eine CCyR ($p < 0,001$). Auch in Bezug auf die Progressionsfreiheit konnte der neue Wirkstoff überzeugen: von den PatientInnen mit der Imatinib-Therapie waren 96,7% ohne Progression in eine akzelerierte Phase oder Blastenkrise, bei den Interferon-PatientInnen 91,5% ($p < 0,001$). Die Therapie mit Imatinib wurde außerdem von den PatientInnen besser toleriert, die Nebenwirkungen fielen

deutlich milder aus als bei der Vergleichsgruppe. Die Behandlung der CML änderte sich von Grund auf und Imatinib wurde zum Goldstandard in der Therapie [16].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Imatinib zählen: Übelkeit, Ödeme, vor allem Lidödeme, Gewichtszunahme, Diarrhoe, Knochenschmerzen, Ausschläge und eine gestörte Leberfunktion, unter anderem kann es auch zu einer ausgeprägten Zytopenie kommen [40].

1.8.3 TKI der zweiten Generation

Zur Zweitgeneration der TKIs werden die Wirkstoffe Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib gezählt.

Dasatinib:

Dasatinib (Sprycel®, *Bristol-Myers Squibb*) unterscheidet sich zwar strukturell von Imatinib, jedoch haben beide Wirkstoffe eine ähnliche Bindungsstelle an die ABL-Kinase, somit ist ihr Spektrum an hemmenden Kinasen überlappend. Dasatinib bindet aber, im Unterschied zu Imatinib, sowohl an die aktive, als auch inaktive Konformation der ABL-Kinase [41]. In vitro zeigt Dasatinib zudem eine 325 Mal höhere Potenz gegenüber unmutierten BCR-ABL Kinasen, ebenfalls ist es wirksam bei der Mehrzahl der Imatinib resistenten Mutationen, ausgenommen hierbei die T315I Mutation [42]. Dasatinib hemmt unter anderem auch Tyrosinkinasen der Src-Familie, c-Kit, EPH *receptor* A2 und PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) [43].

Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Thrombozytopenien, Neutropenien, Flüssigkeitsretentionen (Pleuraergüsse), Dyspnoe, gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge, Müdigkeit und Kopfschmerzen [44].

Dasatinib ist seit 2006 zugelassen, seit 2010 ist der Wirkstoff auch als Erstlinientherapie bei CML zugelassen.

Nilotinib:

Nilotinib (Tasigna®, *Novartis*) ist ein Derivat des Wirkstoffs Imatinib und diesem daher strukturell sehr ähnlich. Es bindet ebenfalls an die inaktive Konformation der BCR-ABL Kinase und bewirkt somit eine Hemmung dieser [45]. Aufgrund der veränderten Molekülstruktur konnte Nilotinib in präklinischen Studien eine 30 Mal höhere Potenz aufweisen, außerdem kam es bei 32 von 33 Imatinib resistenten BCR-ABL Mutationen zu einem Therapieansprechen. Nilotinib zeigt zudem eine hohe Selektivität gegenüber c-KIT und PDGFR, bei Tyrosinkinase der Src-Familie besteht keine Wirkung [46].

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Nilotinib sind Zytopenien (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie), erhöhte Leberparameter mit einer transienten indirekten Hyperbilirubinämie, sowie Hautausschläge mit Pruritus, Übelkeit, Kopfschmerzen, Myalgien und Müdigkeit. Zudem kam es zum gehäuftem Auftreten von kardiovaskulären Nebenwirkungen [47].

Bosutinib:

Bosutinib (Bosulif®, *Pfizer*) ist ein weiterer Wirkstoff der zweiten Generation. Er ist sowohl ein wirksamer Inhibitor der ABL, als auch der Src-Tyrosinkinase. Gegen c-KIT und PDGFR zeigt er nur eine geringe Wirkung [48]. In Studien konnte gezeigt werden, dass auch Bosutinib bei vielen Imatinib resistenten BCR-ABL Mutationen effektiv ist, ausgenommen hierbei ist wiederum die T315I Mutation [49].

Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zählen: gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe, Hautausschläge, Anämie, Thrombozytopenie und erhöhte Lebertransaminasen [50].

1.8.4 TKI der dritten Generation

Ponatinib:

Ponatinib (Iclusig®, *Ariad*) ist ein TKI der dritten Generation und wirksam gegenüber der klassischen BCR-ABL Kinase, als auch Mutationen dieser. Es ist zudem der einzige Wirkstoff, der auch bei einer T315I Mutation eine Wirkung zeigt [51,52]. Eine Therapie mit Ponatinib ist indiziert bei erwachsenen PatientInnen mit einer T315I-positiven CML, bei vorherigen TKI-Versagen und Kontraindikationen gegenüber anderen TKIs. Bei Ponatinib ist auf eine strenge Indikationsstellung zu achten, da Studien ein deutlich erhöhtes Risiko an arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen gezeigt haben [53–55]. PatientInnen sollten daher vorab eine genaue Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses und eine Evaluierung ihres vaskulären Status erhalten.

Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren unter anderem Pankreatitiden, erhöhte Pankreasenzyme, Thrombozytopenien, Hautausschläge, trockene Haut und Abdominalschmerzen [53,55].

1.8.5 Erstlinientherapie

Das Therapiesetting bei neudiagnostizierter CML orientiert sich an den *European Leukemia Net Recommendations*, die von Baccarani et al 2006 erstmals veröffentlicht und zuletzt 2013 aktualisiert wurden [15,56,57]. Diese Empfehlungen umfassen die Therapie mit TKIs, das Monitoring, die Beurteilung des Therapieansprechens und Vorgehen bei Therapieversagen. Die Tabellen 5 bis 7 geben einen Überblick über die aktuellen ELN-Guidelines, einzelne Punkte werden zudem noch ausführlicher erläutert.

Als Standardtherapie der CML in der chronischen Phase hat sich Imatinib in einer Dosis von 400 mg täglich etabliert. Auch TKIs der zweiten Generation werden mittlerweile als Erstlinientherapie eingesetzt. Die Entscheidung, welcher TKI primär zum Einsatz kommt, sollte anhand der PatientInnencharakteristika (Alter, Komorbiditäten) und Risikoscores entschieden werden.

line	Event	TKI, Standarddosierung ¹					Transplantation				
Chronische Phase											
		Imatinib 400mg/d	Nilotinib 300 mg/2xd	Dasatinib 100mg/d	Bosutinib 500 mg/d	Ponatinib 45mg/d	Suche		SZT		Chemotherapie
							HLA Typisierung & Geschwister	Fremdspender	erwägen	empfohlen	
1st	Therapiebeginn	X	X	X			X ²				
2nd	Intoleranz 1st TKI	anderer 1st line geeigneter TKI									
	Failure 1st line von	Imatinib	X ⁸	X	X	X	X				
		Dasatinib	X ⁸		X	X	X	X	X	X	
3rd	Intoleranz/failure von 2 TKI	jeder verbleibende TKI								X	
	T315I Mutation					X	X	X	X		
Akzelerierte Phase oder Blastenkrise											
neu-diagnostiziert	Beginn mit	X ³		X ⁴			X	X			
	kein optimales Ansprechen, BK									X ⁷	X ⁵
TKI vortherautierte PatientInnen		jeder andere TKI				X ⁶				X ⁷	X ⁵

¹TKI Wahl anhand PatientInnencharakteristik, ²nur bei warnings (high risk, Mutationen), ³400mg/2xd, ⁴70mg/2xd oder 140mg/2xd, ⁵eventuell notwendig vor SZT, ⁶bei T315I Mutation, ⁷nur bei SZT geeigneten PatientInnen, nicht bei resistenter od. unkontrollierter BK, ⁸400mg/2xd bei failure

Tabelle 5: ELN Empfehlungen zur Behandlung (modifiziert nach [58])

Mehrere Studien verglichen das Therapieansprechen von Imatinib als Erstlinientherapie mit einem TKI der zweiten Generation als Erstlinie. In der *ENESTnd* Studie wurde Nilotinib 2x300 mg/d mit Imatinib 400 mg/d verglichen [59–61]. Jene PatientInnen, die die Nilotinib-Erstlinientherapie erhielten, erreichten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer CCyR sowohl nach 1 Jahr (80% vs. 65%) als auch nach 2 Jahren (87% vs. 77%). Ebenfalls wurde eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf eine MMR nach 1 Jahr (50% vs 27%) und nach 3 Jahren (73% vs. 53%), sowie auf eine MR4.5 nach 3 Jahren (32% vs. 15%) beobachtet.

Die *DASISION* Studie konnte ähnliche Ergebnisse erzielen [47,62]. Dabei wurde das Therapieansprechen von Dasatinib 100 mg/d mit dem von Imatinib 400 mg/d verglichen. PatientInnen mit Dasatinib erreichten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf eine CCyR nach 1 Jahr (83% vs. 72%), eine MMR nach 1

Jahr (46% vs. 23%) und nach 3 Jahren (68% vs. 55%), sowie eine MR4.5 nach 3 Jahren (22% vs. 12%).

Bei der BELA Studie wurden Bosutinib 500 mg/d und Imatinib 400 mg/d miteinander verglichen [63]. Beide PatientInnengruppen erreichten dabei eine ähnliche Quote an CCyR (70% vs. 68%), die Bosutinibgruppe erlangte aber eine signifikant höhere Rate an MMR nach 1 Jahr (41% vs. 27%).

Die unterschiedlichen Studien zeigten durchwegs ein besseres Abschneiden der Zweitgenerationen-TKIs als Erstlinientherapie im Vergleich zu Imatinib, in Bezug auf ihre Potenz und ihrer rascheren Wirksamkeit, jedoch zeigte sich bei einem Follow-up nach 3 Jahren bei Imatinib, Nilotinib und Dasatinib ein ähnliches Gesamtüberleben [61,62], ebenfalls nach 1 Jahr bei Bosutinib und Imatinib [63].

PatientInnen mit einem *low risk* Score erhalten üblicherweise die Standardtherapie mit Imatinib 400 mg/d. Aufgrund der gut dokumentierten Wirkung und langjährigen Erfahrung mit diesem Medikament, sowie das Fehlen schwerer Nebenwirkungen, kommt es nach wie vor am häufigsten als Erstlinientherapie zum Einsatz. Zudem spielt auch der Kostenfaktor eine wichtige Rolle, nachdem 2016 das Patent von Glivec® ausgelaufen ist und nunmehr mehrere Generika zur Verfügung stehen.

Für PatientInnen mit einem *high risk* empfiehlt sich die Erstlinientherapie mit einem Zweitgenerationen-TKI, da diese aufgrund ihrer gesteigerten Wirksamkeit höhere Raten an *early molecular response* (EMR) und MMR erreichen [64].

1.8.6 Beurteilung des Therapieansprechens

Zeitpunkt	Optimales Ansprechen	Warnung	Versagen
Therapiebeginn		high risk CCA/Ph+	
3 Monate	BCR-ABL ^{IS} ≤10% Ph+ ≤35% (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} >10% Ph+ 36-95%	keine CHR Ph+ >95%
6 Monate	BCR-ABL ^{IS} <1% Ph+ 0% (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1-10% Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10% Ph+ >35%
12 Monate	BCR-ABL ^{IS} <0,1% (MMR)	BCR-ABL ^{IS} 0,1-1%	BCR-ABL ^{IS} >1% Ph+ >0%
weiterer Verlauf	MMR oder besser	CCA/Ph-	Verlust CHR/CCyR/MMR bestätigte Mutationen CCA/Ph+
CCA: clonal chromosome abnormalities (chromosomale Aberrationen), CCA/Ph+: CCA in Ph+ Zellen die bei Neuaufreten ein failure zeigen, CHR: complete hematological response (komplette hämatologische Remission)			

Tabelle 6: ELN Definitionen des Therapieansprechens bei Erstlinientherapie (modifiziert nach [58])

Das Ansprechen der Therapie ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren im weiteren Verlauf der CML. Der Therapieerfolg kann einerseits als ein optimales Ansprechen - *optimal response*, andererseits als ein Therapieversagen - *failure* definiert werden. Ein optimales Ansprechen ist mit dem besten Langzeitüberleben assoziiert und entspricht weitgehend dem der Normalbevölkerung. Wird ein Versagen der aktuellen Therapie bemerkt, sollte der/die PatientIn auf eine andere umgestellt werden, um das Risiko einer Progression zu limitieren. Zwischen *optimal response* und *failure* kann auch ein suboptimales Ansprechen - *suboptimal response* auftreten. Diese Warnung stellt zwar noch keine Indikation zum Therapiewechsel dar, jedoch zu engmaschigeren Kontrollen, um bei Versagen ehestmöglich eingreifen zu können [15].

1.8.7 Monitoring

Vor Therapiebeginn werden bei CML-PatientInnen hämatologische, molekulargenetische und zytogenetische Untersuchungen durchgeführt (siehe 1.5). Zum weiteren Monitoring findet hauptsächlich die PCR-Untersuchung Verwendung.

Dabei wird die Anzahl der BCR-ABL Transkripte, bezogen auf das Referenzgen ABL1, gemessen und in %IS angegeben.

Die PCR Untersuchung sollte alle drei Monate erfolgen bis zum Erreichen einer MMR (MR3 oder tiefer). Wird dieser Remissionsgrad erreicht, erfolgen die weiteren Untersuchungen in Abständen von drei bis sechs Monaten.

Zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks können ebenfalls zur Verlaufskontrolle herangezogen werden, sind aber im klinischen Alltag aufgrund der vielen Vorteile der PCR eine Seltenheit.

Im Falle eines suboptimalen Ansprechens wird die Wiederholung aller zu Therapiebeginn durchgeführten Untersuchungen in engmaschigen, regelmäßigen Abständen (4 bis 6 Wochen) empfohlen.

Im Falle eines Therapieversagens oder einer Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise sollte zusätzlich zu den oben genannten Untersuchungen eine Genmutationsanalyse erfolgen [15].

1.8.8 Zweitlinientherapie

Zeitpunkt	Optimales Ansprechen	Warnung	Versagen
Therapiebeginn		keine CHR Verlust CHR unter Imatinib keine CyR bei 1st line TKI high risk	
3 Monate	BCR-ABL ^{IS} ≤10% Ph+ <65%	BCR-ABL ^{IS} >10% Ph+ 65-95%	keine CHR, oder Ph+ >95%, oder neue Mutationen
6 Monate	BCR-ABL ^{IS} ≤10% Ph+ <35% (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} ≤10% Ph+ 35-65%	BCR-ABL ^{IS} >10% Ph+ >65% neue Mutationen
12 Monate	BCR-ABL ^{IS} <1% Ph+ 0 (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1-10% Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10% Ph+ >35% neue Mutationen
weiterer Verlauf	MMR oder besser	CCA/Ph- oder BCR-ABL ^{IS} >0,1%	Verlust von CHR/CCyR/MMR neue Mutationen CCA/Ph+

Tabelle 7: ELN Definitionen des Therapieansprechens bei TKI-Zweitlinientherapie (modifiziert nach [58])

Erreicht ein/eine PatientIn die vorgegebenen Therapieziele nicht, so spricht man von einem *failure*, einer Therapieresistenz. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer primären und einer sekundären Therapieresistenz. Eine primäre liegt vor, wenn es unter der TKI-Therapie zu keinem gewünschten Ansprechen kommt. Dies trifft auf bis zu 15 Prozent aller PatientInnen in chronischer Phase zu, die mit Imatinib als Erstlinie therapiert werden [15]. Von einer sekundären Resistenz spricht man, wenn es zu einem Rezidiv nach initial erfolgreichem Therapieansprechen kommt. Schätzungen zeigen, dass bis zu 8 Prozent der Chronischen-Phase-PatientInnen nach zweijähriger Imatinib-Therapie davon betroffen sind [65–67].

Bei Vorliegen einer Therapieresistenz bzw. eines Versagens wird der/die PatientIn wiederholt molekular- und zytogenetisch untersucht, außerdem sollte eine Mutationsanalyse stattfinden (siehe 1.8.7). Grundsätzlich wird bei Imatinibversagen auf einen TKI der Zweitgeneration gewechselt: Dasatinib, Nilotinb oder Bosutinib. Bei der Hälfte der betroffenen PatientInnen zeigt diese Maßnahme Erfolg, sie erreichen eine dauerhafte CCyR [68]. Vor Einführung der Zweitgeneration an TKIs war es üblich, bei unzureichendem Ansprechen die Tagesdosis an Imatinib auf 600 bzw. 800 mg zu erhöhen. Studien ergaben jedoch, dass der Therapiewechsel auf einen Zweitgenerationen-TKI signifikant höhere Ansprechraten erreichte als die dosisgesteigerte Imatinibtherapie, deswegen sehen die Empfehlungen heutzutage einen Therapiewechsel vor [69,70]. Die Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens der Zweitlinientherapie sind in Tabelle 7 dargestellt.

Bei Vorliegen eines Therapieversagens sollte jedenfalls auch immer der Frage nach der Compliance der PatientInnen und der korrekten Medikamenteneinnahme nachgegangen werden.

1.8.9 Therapie in akzelerierter Phase

10 bis 15 Prozent aller CML-PatientInnen werden in akzelerierter Phase oder bereits in einer Blastenkrise diagnostiziert [17]. Die Herausforderung in diesen Phasen besteht darin, dass sich ihre Behandlung deutlich schwieriger gestaltet als bei Vorliegen einer chronischen Phase. Den PatientInnen, die in einer akzelerierten Phase diagnostiziert werden, stehen im Wesentlichen zwei Therapieoptionen zur Auswahl: die Therapie mit einem TKI oder eine SZT. Vorab muss differenziert werden, ob der/die Betroffene überhaupt für eine SZT geeignet ist. PatientInnen in chronischer Phase, die unter TKI-Therapie eine Progression erleiden, sowie PatientInnen in akzelerierter Phase, die kein TKI-Ansprechen zeigen, sollten in diesen Fällen eine BCR-ABL Mutationsanalyse erhalten [71].

PatientInnen, die für eine SZT geeignet sind:

Die Empfehlungen besagen, dass initial eine TKI-Therapie stattfinden sollte, gefolgt von einer SZT. Eine primäre SZT wird nicht empfohlen, da sich als wichtigster, prognostischer Faktor für das Überleben herausgestellt hat, in welcher Krankheitsphase die Transplantation stattfindet. Die 4-Jahresüberlebensrate lag demnach bei PatientInnen mit SZT in chronischer Phase bei 80 Prozent, in akzelerierter Phase nur bei der Hälfte [72,73]. Deshalb versucht man, mithilfe eines TKIs, vorab die akzelerierten PatientInnen in eine chronische Phase zu bringen. Ergebnisse von mehreren retrospektiven Studien zeigten, dass bis zu 90 Prozent eine CCyR erreichen [74]. Wann schließlich der beste Zeitpunkt für eine Transplantation erreicht ist, ist noch nicht klar definiert, da wesentliche Studienergebnisse dazu noch nicht vorliegend sind. Empfohlen wird bis zum jetzigen Zeitpunkt aber eine Transplantation bei maximalem Therapieansprechen des TKIs [75].

PatientInnen, die für eine SZT ungeeignet sind:

Diese PatientInnen erhalten ebenfalls initial eine TKI-Therapie. Die Empfehlungen sprechen sich hierbei für einen TKI der Zweitgeneration aus, da in Studien ein schnelleres und tieferes Ansprechen erwiesen werden konnte als unter Therapie mit Imatinib (siehe 1.8.3 und 1.8.5). Da eine SZT bei diesen PatientInnen keine

Option darstellt, hofft man auf ein möglichst lang andauerndes Ansprechen des Wirkstoffs. Bei Versagen der Erstlinie erfolgen jedenfalls eine Mutationsanalyse und eine Umstellung auf einen anderen verfügbaren Wirkstoff. Bei Vorliegen einer T315I Mutation ist eine Therapie mit Ponatinib indiziert [75].

1.8.10 Therapie in Blastenkrise

Es existieren grundsätzlich zwei verschiedene Arten der Blastenkrise, die sich entweder in Form einer akuten lymphoblastischen (ALL) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML) präsentieren. Eine myeloische Reaktion (50-70%) tritt dabei etwa doppelt so häufig auf wie eine lymphoblastische (25-30%) [75]. Ein geringer Prozentsatz entfällt auf gemischte oder undifferenzierte Formen. Bei Vorliegen einer Blastenkrise sollte unbedingt eine HLA-Typisierung des/der PatientIn erfolgen und eine SZT in Betracht gezogen werden [1,76].

Bei einer myeloischen Blastenkrise stellen TKIs initial die Therapie der Wahl dar, wahlweise auch in Kombination mit Chemotherapeutika. Für AML zugelassene Chemotherapeutika alleine zeigen keine gute Wirksamkeit. Eine SZT sollte im Idealfall, aufgrund der gesteigerten Überlebensraten, erst nach Remission in eine vorhergehende Krankheitsphase erfolgen (siehe 1.8.9).

Kommt es unter bestehender TKI-Therapie zu einer Progression sollte die Umstellung auf ein Chemotherapeutikum und einen potenteren TKI erfolgen.

Im Fall einer lymphatischen Blastenkrise orientiert sich das Therapiesetting anhand der Empfehlungen für Ph+ ALL. Eine Kombination mit TKIs kann zu einer Remission vor einer SZT beitragen. Kommt es unter bestehender Therapie zu einer Progression, sollte die Umstellung auf einen Zweit- oder Drittgenerationen-TKI erfolgen [1,77,78].

1.8.11 Therapie in der Schwangerschaft

Eine Konzeption und Schwangerschaft sind unter TKI-Therapie kontraindiziert, da eine erhöhte Fehlbildungsrate beschrieben wurde [79]. Besteht dennoch ein Kinderwunsch, sollte zunächst eine stabile Remission von zwei Jahren erreicht werden und die TKI-Therapie für den Zeitraum der Schwangerschaft pausiert werden. Die Frauen sollten jedoch ausführlich über die möglichen Folgen eines Therapiestopps aufgeklärt werden und engmaschige Kontrollen erhalten, um ein Ansteigen der BCR-ABL Werte sofort wieder zu erkennen. Zudem kann als Alternative eine Therapie mit INF- α erfolgen [15].

1.9 Prognose und Überleben

Seit Einführung der TKIs haben sich die Prognose und das Überleben der CML-PatientInnen drastisch verbessert [80].

In den IRIS Follow-up Studien erreichten die ProbandInnen ein Gesamtüberleben von 88% bei 6 Jahren [81] und 85% bei 8 Jahren [82]. Weitere Studien zeigten 5-JÜR von 83% [83] bis hin zu 89% bei Erstlinientherapie mit Imatinib 400mg/d [84].

In der *Surveillance, Epidemiology and End Results* Studie (SEER) wurde das Gesamtüberleben von über 5000 neu diagnostizierten CML-PatientInnen vor und nach Einführung der TKIs verglichen [85]. In allen Altersgruppen konnte ein deutlicher Anstieg der Gesamtüberlebensrate gezeigt werden.

Die 5-JÜR von den Jahren 2000 und 2005 präsentierten sich folgendermaßen in den Altersgruppen: 15 bis 44 Jahre 72 versus 86%, 45 bis 64 Jahre 68 versus 76%, 65 bis 74 Jahre 38 versus 51% und 75 bis 84 Jahre 19 versus 36%.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine schwedische Studie, bei der neudiagnostizierte PatientInnen im Zeitraum von 1973 bis 2008 dokumentiert wurden [86]. Vergleicht man die verschiedenen Kalenderperioden miteinander, zeigte sich im Zeitraum von 1994 bis 2000 noch eine relative 5-JÜR von 54% und von 2001 bis 2008 bereits eine von 80% (Abbildung 2). Die Überlebensrate ist in

den darauffolgenden Jahren noch weiter gestiegen, da mit Einführung der Zweitgeneration-TKIs weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung standen. Vergleicht man die verschiedenen Altersgruppen miteinander, so erreichten 2008 die PatientInnen <50 Jahre eine 5-JÜR von rund 90% und jene zwischen 70 und 79 Jahren eine Rate von 75%. Die PatientInnen >79 Jahre kamen auf eine 5-JÜR von nur mehr 25%. Das Alter ist somit, neben dem molekularen Ansprechen, einer der wichtigsten prognostischen Faktoren.

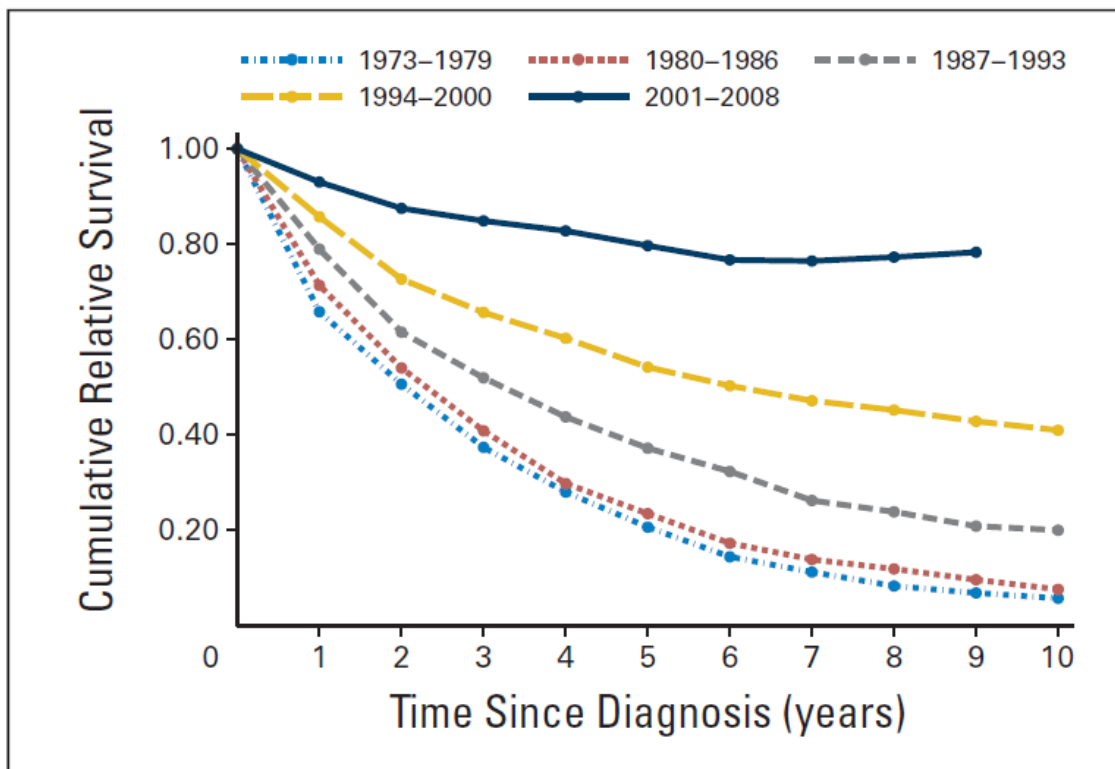


Abbildung 2: Relative Überlebensraten der Kalenderperioden zu Diagnosezeitpunkt [86]

Aktuellsten Ergebnissen zufolge erreichen PatientInnen, dank der umfangreichen Therapiemöglichkeiten, inzwischen sogar annähernd die Lebenserwartung der Durchschnittsbevölkerung. Zudem nahm die Höhe des Verlustes an Lebensjahren (*loss in expectation of life*) in den einzelnen Kalenderperioden stetig ab, die größte Reduktion konnte dabei in der Altersgruppe der 50-Jährigen beobachtet werden (Abbildung 3). PatientInnen jeglichen Alters, die 2013 neudiagnostiziert wurden, werden mittlerweile im Durchschnitt weniger als drei Lebensjahre aufgrund ihrer Erkrankung verlieren [80].

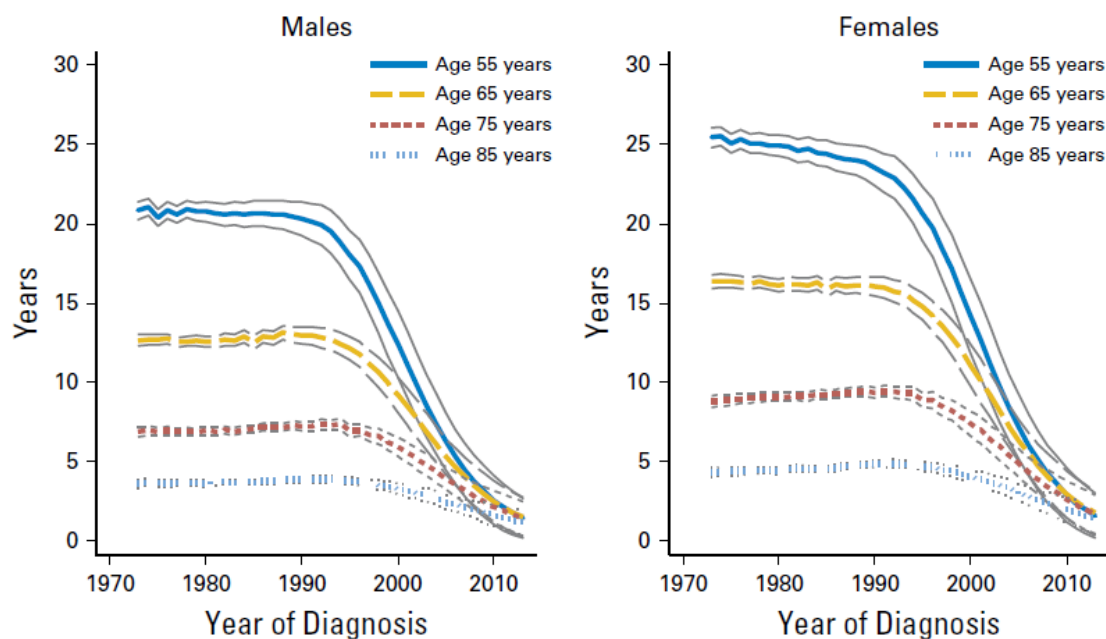


Abbildung 3: Verlust an Lebensjahren bei PatientInnen mit CML in Schweden, bezogen auf Diagnosejahr, Alter und Geschlecht [80]

1.10 Mögliches Absetzen der TKI-Therapie

Ein wichtiger Aspekt in den kommenden Jahren wird das Absetzen der langjährigen TKI-Therapie sein. Aufgrund der steigenden Inzidenz und Prävalenz der CML, sowie aufgrund der konstant zunehmenden Lebenserwartung, sind auch die damit verbundenen Therapiekosten im Steigen. Dies stellt eine finanzielle Belastung, sowohl für die PatientInnen, als auch für das Gesundheitssystem dar. Des Weiteren spielen auch die Nebenwirkungen unter TKI-Therapie eine maßgebliche Rolle, da trotz moderatem Nebenwirkungsspektrum eine Vielzahl der PatientInnen dennoch darunter leidet. Ungeklärt sind bis jetzt auch noch die Langzeitfolgen der jahrelangen TKI-Therapie, diese werden sich in den kommenden Jahren ebenfalls herausstellen [37].

Um für ein Therapieabsetzen infrage zu kommen müssen PatientInnen bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Die bisher durchgeführten Studien beziehen sich auf unterschiedliche Absetzkriterien, Grundvoraussetzungen aller sind aber eine TKI-Therapie über einen längeren Zeitraum, kein Versagen der Erstlinientherapie und eine tiefe, stabile, molekulare Remission.

Das Erreichen einer MMR innerhalb der ersten beiden Jahre ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren, da es mit einer hohen Rate an progressionsfreien Überleben assoziiert ist [87]. Viele PatientInnen erreichen eine MMR bereits nach 6 bis 12 Monaten, mit Weitereinnahme der TKIs erlangen viele von ihnen noch eine weitere Reduktion bis hin zu nicht mehr nachweisbaren Transkripten. Etwa 20 Prozent der ImatinibpatientInnen erreichen innerhalb der ersten 3 Jahre eine MR4.5, nach 5 bis 7 Jahren steigt dies auf etwa 40 Prozent an [88]. Unter Therapie mit den potenteren TKIs Nilotinib und Dasatinib kann zudem eine noch raschere Remission erreicht werden (siehe 1.8.3). Eine längere Dauer der TKI-Therapie konnte in diversen Studien mit einer besseren therapiefreien Remission (TFR) assoziiert werden, jedoch widerlegten andere Studien wiederum einen konkreten Zusammenhang [37].

Einige Studien konnten bereits erste Ergebnisse des Therapieabsetzens berichten. Die französische *Stop Imatinib Studie* (STIM) untersuchte die TFR bei 100 ProbandInnen mit einer *complete molecular response* (CMR, \cong MR5.0) von über 2 Jahren [89]. Eingeschlossen wurden sowohl PatientInnen mit einer reinen Imatinib Therapie, als auch mit einer INF-a Vorbehandlung. Dabei zeigten nach einem Zeitraum von 60 Monaten nach Therapiestopp rund 40 Prozent der PatientInnen immer noch eine TFR mit einer CMR. Die restlichen 60 Prozent zeigten nach Absetzen der Therapie einen Verlust der CMR bereits nach einer medianen Zeitdauer von 2,5 Monaten. Beim Großteil dieser PatientInnen wurde eine erneute TKI-Therapie eingeleitet, sie erreichten schon nach durchschnittlich 4 Monaten wieder eine MR5.

In der Follow-up Studie *A-STIM* wurden ebenfalls ProbandInnen mit reiner Imatinib und Imatinib-INF-a-Therapie untersucht [90]. Dabei wurde als Absetzkriterium wiederum eine CMR über 2 Jahre festgelegt, jedoch wurden die PatientInnen bis zum Verlust einer MMR nur engmaschig beobachtet und die Wiedereinleitung der Therapie erfolgte erst danach. Bei knapp 30 Prozent der PatientInnen kam es nach durchschnittlich 4 Monaten zu einem MMR Verlust. Nach Wiedereinleiten der TKI-Therapie wurde eine CMR nach durchschnittlich 7,3 Monaten wieder erreicht. Eine TFR konnte 3 Jahre nach Therapiestopp bei rund 60 Prozent der PatientInnen beobachtet werden.

Weitere Ergebnisse werden auch von der *European Stop Kinase Inhibitor Studie* (EuroSKI) erwartet. Die Absetzkriterien hierbei sind, im Vergleich zu den oben genannten Studien, gelockert, ein Absetzversuch wird bereits bei einer MR4.0 über 12 Monate gestartet, eine erneute Therapieeinleitung erfolgt ebenfalls erst bei Verlust einer MMR. Zudem waren auch Dasatinib und Nilotinib als TKI-Therapie zugelassen, vorausgesetzt ein Versagen hat nicht stattgefunden. Bei einem ersten Follow-up nach 6 Monaten konnten ähnliche Ergebnisse wie bei der A-STIM Studie erzielt werden [91].

Tabelle 8 gibt einen Überblick und eine Hilfestellung zur Entscheidung darüber, ob ein/eine PatientIn für einen Absetzversuch geeignet ist. Ein Absetzen der Therapie sollte, zusätzlich zu den CML spezifischen Kriterien, auch nur erfolgen, wenn folgende Punkte gewährleistet werden können: regelmäßige Kontroll-

untersuchungen müssen sowohl von der Klinik, als auch von dem/der PatientIn aus möglich sein. Außerdem müssen BCR-ABL Transkripte in %IS gemessen werden können und die Untersuchungsmöglichkeit stetig gegeben sein [37].

Kriterien	grün	gelb	rot
Absetzkriterien erfüllt	ja	-	nein
Sokal-Score bei Diagnose	low/intermediate	high	-
BCR-ABL Transkripte bei Diagnose	typische – b2a2 (e13a2) od. b3a2 (e14a2)	atypisch, aber quantifizierbar	nicht quantifizierbar
Krankheitsphase in der Vergangenheit	nur CP	Resistenz oder Kinasemutationen	vorhergehende AP oder BK
Therapieansprechen der TKI-Erstlinientherapie	optimal	warning	failure
TKI-Therapiedauer	> 8 Jahre	3-8 Jahre	< 3 Jahre
Tiefe des molekularen Ansprechens	MR4.5	MR4.0	keine MR4.0
Dauer des tiefen molekularen Ansprechens	> 2 Jahre	1-2 Jahre	< 1 Jahr
<p><u>Alles grüne Punkte:</u> deutliche Empfehlung einen Absetzversuch zu erwägen <u>jedliche gelbe Punkte:</u> Erwägung eines Absetzversuches nur unter dringlichen Umständen (z.B. signifikante Toxizität oder Schwangerschaft) <u>jedliche rote Punkte:</u> ein Absetzversuch ist nicht empfohlen außer innerhalb von klinischen Studien</p>			

Tabelle 8: Kriterien zur PatientInnenauswahl für Therapieabsetzversuch (modifiziert nach [37])

1.11 Fragestellung und Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie war es nun, das Outcome aller, an der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Universitätsklinik Graz, mit einem TKI behandelten CML-PatientInnen retrospektiv zu erfassen, um die, in der Literatur beschriebenen Daten, aus klinischen Studien mit PatientInnendaten aus der allgemeinen klinischen Praxis zu vergleichen. CML-Risikoscores, sowie das Vorliegen von Komorbiditäten wurden für diese Analysen herangezogen. Ein besonderes Augenmerk wurde aufgrund der Aktualität auf die Erfassung jener PatientInnen gelegt, bei denen die grundsätzlichen Kriterien für das Absetzen einer TKI-Therapie erfüllt sind. Derzeit ist nämlich unbekannt, wie viele PatientInnen in klinischer Praxis für einen solchen Absetzversuch infrage kommen.

2 PatientInnen und Methoden

2.1 PatientInnen

In diese retrospektive Studie wurden sämtliche PatientInnen mit der Diagnose BCR-ABL positive CML (n=107) eingeschlossen, die im Zeitraum von Jänner 2001 bis Dezember 2015 diagnostiziert und an der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz behandelt wurden. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte bis einschließlich August 2016.

2.2 Datensammlung

Die Sammlung der Daten erfolgte einerseits mithilfe von PatientInnenakten von der hämatologischen Ambulanz der Abteilung, andererseits mithilfe der elektronischen Datenbank MEDOCS. Erhoben wurden folgende Daten zum Diagnosezeitpunkt: Alter, Geschlecht, Blutbefund (Differenzialblutbild, peripherer Blutaussstrich), klinische CML-Risikoscores (Sokal, Hasford/Euro, EUTOS, ELTS) und Komorbiditäten mithilfe des Charlson-Comorbidity-Index (CCI). Zum Diagnosezeitpunkt bzw. vor Therapiebeginn wurden außerdem die BCR-ABL Transkripte ermittelt, die dann im Verlauf der Behandlung als Parameter für das Ansprechen der Therapie verwendet wurden. Die Transkriptanzahl wurde dabei drei, zwölf und 24 Monate nach TKI-Therapiebeginn erhoben. Es erfolgte zudem eine genaue Dokumentation des individuellen Therapieplans für jeden/jede PatientIn, einschließlich der TKIs, Dosis und eventuellen Änderungen an der Medikation.

Als Abschluss der Dokumentation wurde jeweils der BCR-ABL Transkriptstatus zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes bzw. des Todes ermittelt. Als Endzeitpunkt der Dokumentation für den Letztkontakt wurde der 31. August 2016 gewählt. Die Anonymisierung der PatientInnen wurde durch die Zuordnung von Identifikationsnummern vorgenommen. Die den Identifikationsnummern zugehörigen Personennamen wurden getrennt in einer Microsoft Excel Datei abgespeichert.

2.3 Statistik

Die Auswertung der PatientInnenendaten erfolgte mithilfe des Statistikprogrammes SPSS. Das PatientInnenkollektiv wurde anhand deskriptiver Statistikverfahren näher untersucht, dabei wurden Subgruppen in Bezug auf ihre unterschiedlichen Merkmale miteinander verglichen. Die Überlebensraten wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven analysiert, zur Berechnung der Signifikanz kam hierbei ein log-rank Test zur Verwendung.

2.4 Ethische Aspekte

Die Durchführung dieser Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz befürwortet (Votum 28-385 ex 15/16) und erfolgte entsprechend der Vorgaben von guter klinischer Praxis und der Deklaration von Helsinki.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten und PatientInnenkollektiv

Tabelle 9 beschreibt die demografischen Merkmale der PatientInnen. Erfasst wurden alle 107 neudiagnostizierten, BCR-ABL positiven CML-PatientInnen im Zeitraum von 01. Jänner 2001 bis 31. August 2016, die sich in Behandlung an der Klinischen Abteilung für Hämatologie des Universitätsklinikums Graz befanden.

Bei der Geschlechterverteilung ist ein leichter Überhang an Männern zu beobachten. Im besagten Zeitraum wurden 59 (55,1%) Männer und 48 (44,9%) Frauen neudiagnostiziert.

Das Erkrankungsalter präsentiert sich normalverteilt. Das mittlere, sowie mediane, Erkrankungsalter lag bei 53 Jahren, die jüngste Patientin war 19 Jahre alt, die älteste 89.

Von den insgesamt 107 PatientInnen wurden 104 in chronischer Phase diagnostiziert, 3 weitere in akzelerierter Phase und niemand in einer Blastenkrise.

Im Aufzeichnungszeitraum zeigten 6 PatientInnen eine Progression in eine akzelerierte Phase, 3 davon weiter in eine Blastenkrise. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 6 Jahren entspricht das einer Progressionsrate von rund 1% pro Jahr bei PatientInnen in chronischer Phase. Von den 3 PatientInnen, die in der akzelerierten Phase verblieben, wies einer die T315I Mutation auf. Nach Therapie mit Ponatinib zeigte dieser Patient eine Remission. Eine weitere Patientin geriet aufgrund mangelnder Compliance und selbstständiger Therapiepausen in eine akzelerierte Phase. Nach Wiedereinnahme erreichte auch sie wieder eine Remission. Der dritte Patient wies spezifische Mutationen in BCR-ABL auf (E255V und K247R) und zeigte unter TKI-Therapie eine Progression. Er verstarb vor einer neuerlichen Therapieadaptation in der akzelerierten Phase.

Zum Endpunkt des Beobachtungszeitraumes waren 92 (86%) PatientInnen am Leben und in Behandlung an der hiesigen Abteilung, 14 (13%) verstorben und ein Patient hatte an eine andere Klinik gewechselt.

Unter den Verstorbenen waren auch die 3 besagten PatientInnen, die eine Blastenkrise erlitten. Sie sind im Rahmen dieser verstorben, als weitere Todesursachen wurden bei ihnen ein Myokardinfarkt und eine Sepsis dokumentiert.

Parameter	PatientInnen, n=107 (%)
Geschlecht	
männlich	59 (55,1)
weiblich	48 (44,9)
Altersverteilung	
< 60 Jahre	71 (66,4)
> 60 Jahre	36 (33,6)
Mittleres Erkrankungsalter in Jahren	53,58
Medianes Erkrankungsalter in Jahren	53
Krankheitsphase bei Diagnose	
chronisch	104 (97,2)
akzeleriert	3 (2,8)
Blastenkrise	0
PatientInnenstatus	
am Leben	92 (86)
verstorben	14 (13)
gewechselt	1 (1)
Progression	
Akzelerierte Phase	3 (2,8)
Akzelerierte Phase/Blastenkrise	3 (2,8)
Komorbiditäten nach Charlson Comorbidity Index CCI	
CCI ≤4	62 (57,9)
CCI >4	45 (42,1)

Tabelle 9: Demografische Daten und PatientInnenkollektiv

Scores (n=98)	low risk (%)	intermediate risk (%)	high risk (%)
Sokal Score	64 (65,3)	27 (27,6)	7 (7,1)
Euro Score	93 (94,9)	2 (2,0)	3 (3,1)
EUTOS Score	97 (99,0)	-	1 (1,0)
ELTS Score	65 (66,3)	24 (24,5)	9 (9,2)

Tabelle 10: Verteilung der Risikogruppen der einzelnen Scores

3.2 Therapiesetting

Von den 107 PatientInnen erhielten initial 101 (94,4%) PatientInnen Imatinib (Glivec®) als Erstlinientherapie, 1 Patientin Dasatinib (Sprycel®) und 5 PatientInnen Nilotinib (Tasigna®). Rund 80% der Imatinib-PatientInnen erhielten dabei die Standarddosierung mit 400 mg/täglich. Eine Vortherapie, grostenteils in Form von INF-a, erhielten von den 107 PatientInnen insgesamt 11. Diese wurden aber alle auf eine TKI-Therapie umgestellt.

	Erstlinie (%)	Zweitlinie (%)	Drittlinie (%)	Aktuelle Medikation (%)
PatientInnenanzahl	n=107	n=33 (30,8)	n=15 (14)	n=92 (86)
Imatinib (Glivec®)	101 (94,4)	1 (3)	3 (19,9)	58 (63)
Dasatinib (Sprycel®)	1 (0,9)	22 (66,7)	4 (26,7)	18 (19,6)
Nilotinib (Tasigna®)	5 (4,7)	9 (27,3)	4 (26,7)	4 (4,3)
Bosutinib (Bosulif®)	0	1 (3)	4 (26,7)	6 (6,5)
Ponatinib (Iclusig®)	0	0	0	1 (1,1)
keine Medikation	-	-	-	5 (5,4)

Tabelle 11: Verteilung der TKIs bei Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie

Bei 33 (30,8%) PatientInnen erfolgte der Wechsel auf eine Zweitlinientherapie, 14 (13,1%) von ihnen zeigten ein unzureichendes Ansprechen der Erstlinientherapie. Dieses Versagen trat in allen Fällen bei Erstlinientherapie mit Imatinib auf. Weitere 2 PatientInnen wurden in Medikamentenstudien eingeschleust und erhielten aufgrund dessen einen TKI-Wechsel (in Tabelle 12 als *andere Gründe* beschrieben).

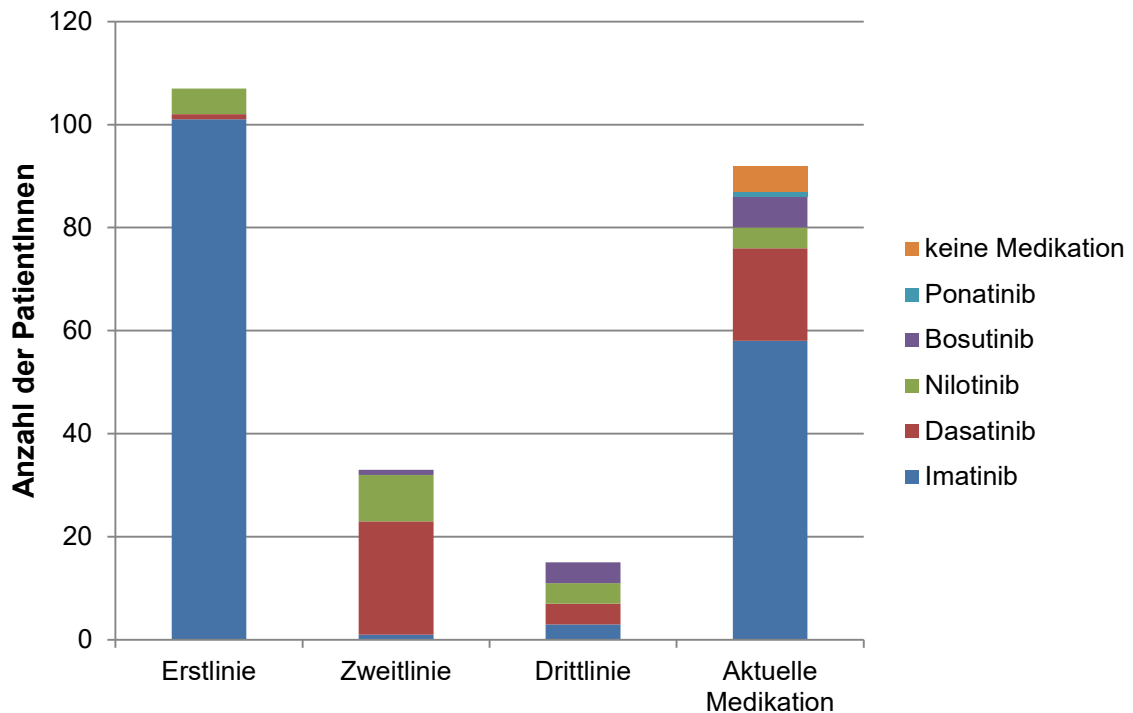


Abbildung 4: Darstellung der Verteilung der TKIs bei Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie, sowie die aktuelle Medikation

Bei 17 PatientInnen waren die ausgeprägten Nebenwirkungen der Grund für einen Wechsel, 15 von ihnen erhielten als Erstlinie Imatinib, 2 von ihnen Nilotinib.

Am häufigsten genannt wurden unter Imatinib-Therapie vermehrte Ödemneigung, hierbei vor allem ausgeprägte Lidödeme, gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen, Übelkeit oder Diarrhoe, sowie Hautreaktionen. Weitere Nebenwirkungen waren unter anderem eine Thrombopenie, neutropenisches Fieber, Arthralgien und eine zunehmende pulmonaltoxische Wirkung.

Eine Verschlechterung der vaskulären Situation bei bestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) stellte den Grund für den Wechsel bei den beiden Nilotinib Patienten dar.

15 (14%) der 107 PatientInnen erhielten darüber hinaus eine Drittlinientherapie. Bei 3 von ihnen war ein unzureichendes Therapieansprechen zu beobachten, die restlichen zeigten ausgeprägte therapiebedingte Nebenwirkungen.

	Grund für Zweitlinie (%)	% der PatientInnen gesamt	Grund für Drittlinie (%)	% der PatientInnen gesamt
PatientInnenzahl	33	107	15	107
unzureichendes Ansprechen	14 (42,4)	13,1	3 (20)	2,8
Nebenwirkungen	17 (51,5)	15,9	12 (80)	11,2
andere Gründe	2 (6,1)	1,9	0	0

Tabelle 12: Grund für den Wechsel auf Zweit- bzw. Drittlinientherapie

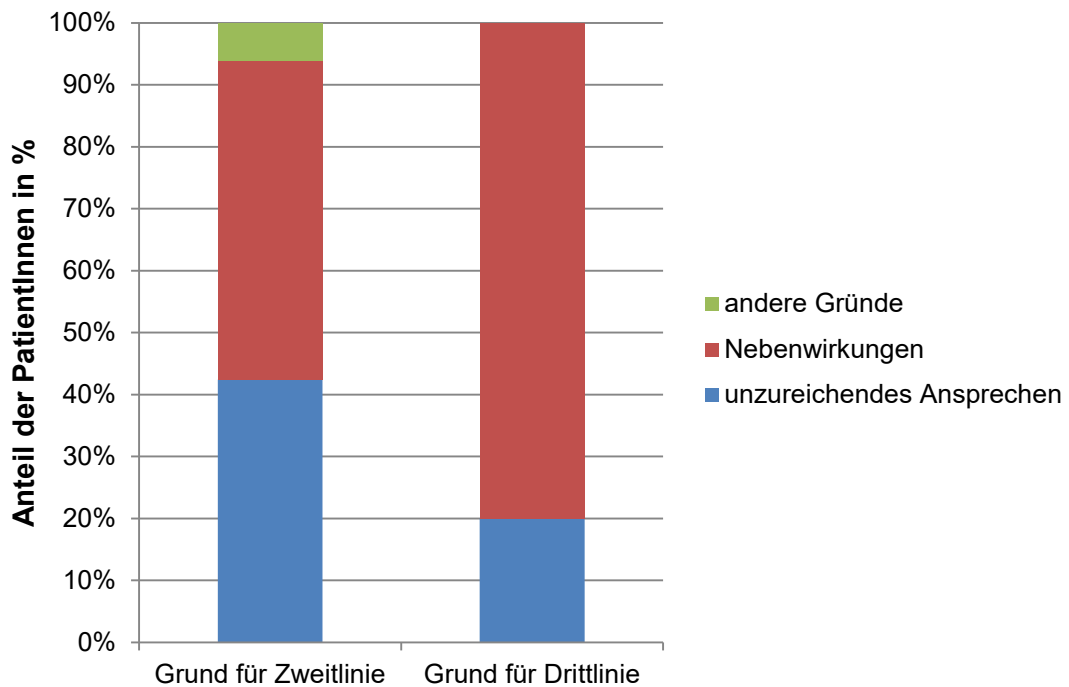


Abbildung 5: Darstellung der Gründe für den Wechsel auf Zweit- bzw. Drittlinientherapie

3.3 Therapieansprechen

Bis zum Jahr 2006 wurden am Universitätsklinikum Graz die BCR-ABL Transkripte nicht quantifiziert, sondern die molekulargenetischen PCR Befunde nur mit „positiv, nicht quantifiziert“ beurteilt. Von 2006 bis etwa 2011 kam es zwar zu einer Quantifizierung der Transkripte, jedoch wurde als Referenzgen Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6-PDH) verwendet, bevor die Umstellung auf das IS System erfolgte. Um einen Vergleich der Transkriptzahlen trotz unterschiedlicher Referenzgene zu ermöglichen, wurden die G6-PDH Werte mithilfe einer Formel in %IS umgerechnet. Diese Formel wurde anhand von Transkriptzahlen, die sowohl für G6-PDH als auch für ABL vorhanden waren, erstellt (Abbildung 6).

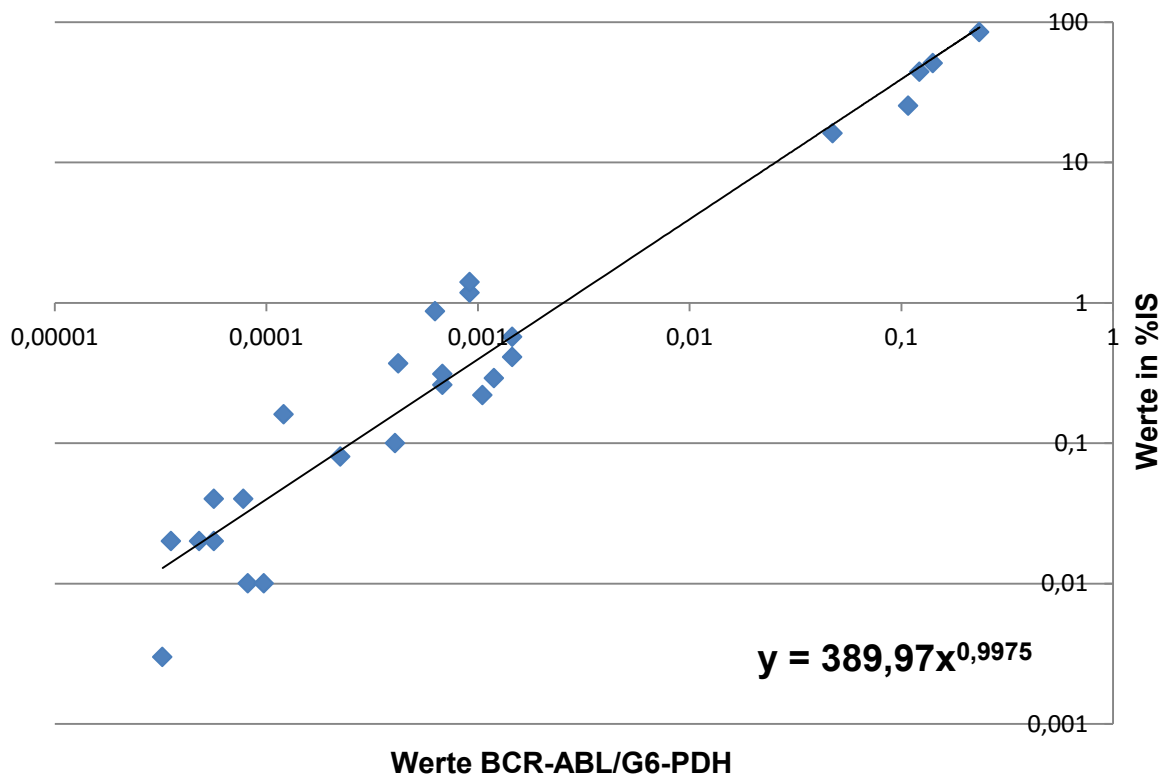


Abbildung 6: Darstellung der Korrelation zwischen den BCR-ABL/G6-PDH und %IS Werten, inklusive der Funktionsgleichung

In die Verlaufskontrollen wurden alle vorhandenen BCR-ABL/G6-PDH Transkriptzahlen – umgerechnet mit der Formel in %IS – und alle standardisiert gemessenen %IS Werte zu den definierten Zeitpunkten einbezogen. Bei manchen PatientInnen fehlen einzelne Monatswerte, da entweder zu diesem Zeitpunkt keine Untersuchung durchgeführt wurde oder sich die Untersuchung nicht im angegebenen Toleranzzeitraum befand. Deshalb unterscheidet sich die Gesamtzahl der PatientInnen zu den einzelnen Messzeitpunkten leicht.

Das Therapieansprechen wurde zu den Zeitpunkten 3, 12 und 24 Monate (± 2 Monate) nach Beginn der TKI-Therapie erhoben (Tabelle 13).

Waren zum Zeitpunkt von 3 Monaten noch 73 (93,6%) von 78 PatientInnen ohne MMR, nimmt die Zahl der PatientInnen ohne MMR bei 12 Monaten auf 47,4% und bei 24 Monaten auf 29,2% ab. Zum Zeitpunkt von 12 Monaten erreichten 40 (52,6%) von 76 PatientInnen eine MMR, 7 (9,2%) darüber hinaus eine MR4.0 und 10 (13,2%) eine MR5.0. Im weiteren Verlauf erreichten 51 (70,1%) von 72 PatientInnen eine MMR bei 24 Monaten, 4 (5,6%) darüber hinaus eine MR4.0, 3 (4,2%) eine MR4.5 und 18 (25%) eine MR5.0.

Die konstant zunehmende Anzahl der PatientInnen mit einer MMR und tiefer im Verlauf ist in der Abbildung 7 dargestellt.

Nach einem medianen Follow-up von 72 Monaten zeigten zum Zeitpunkt des letzten Status 85 (92,4%) von 92 PatientInnen eine MMR. Darüber hinaus erreichten von ihnen 16 (17,4%) eine MR4.0, weitere 16 eine MR4.5 und 29 (31,5%) eine MR5.0. 7 (7,6%) Personen erreichten keine MMR.

	3 Monate (%) n=78	12 Monate (%) n=76	24 Monate (%) n=72
keine MMR	73 (93,6)	36 (47,4)	21 (29,2)
MMR	3 (3,8)	23 (30,3)	26 (36,1)
MR4.0	0	7 (9,2)	4 (5,6)
MR4.5	0	0	3 (4,2)
MR5.0	2 (2,6)	10 (13,2)	18 (25)

Tabelle 13: Verlaufskontrolle der molecular response zu 3, 12 und 24 Monaten

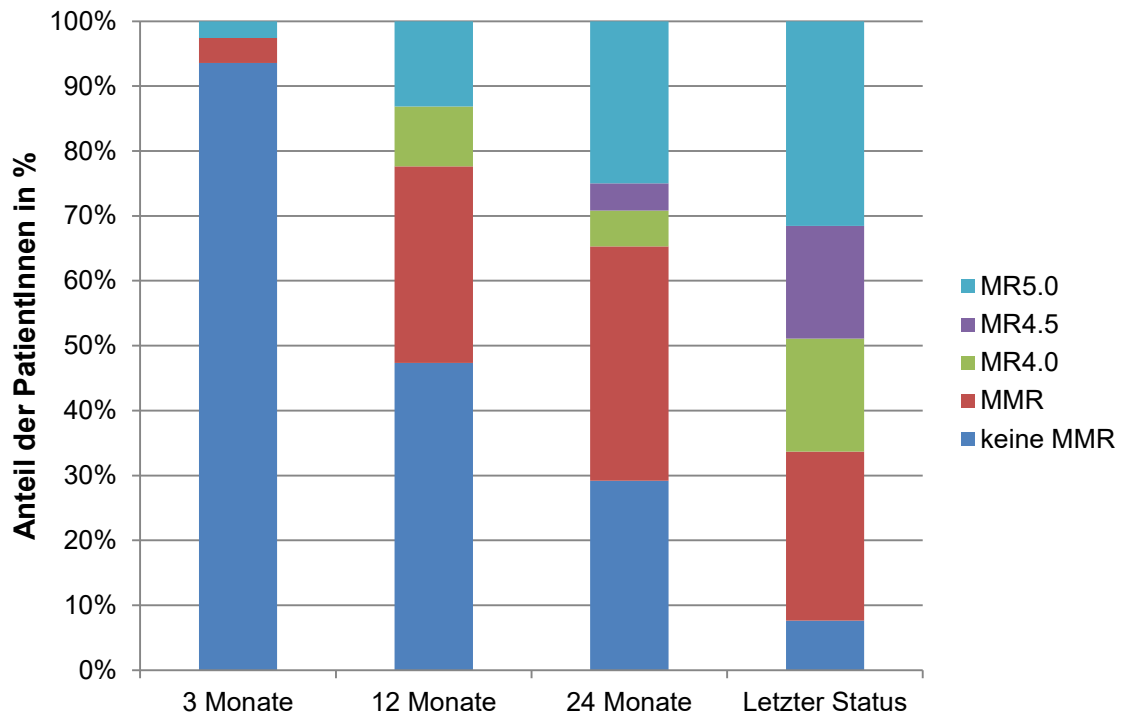


Abbildung 7: Darstellung des Therapieansprechens der PatientInnen im zeitlichen Verlauf

3.4 Überleben

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aller CML-PatientInnen liegt bei 90,6% nach 5 Jahren und bei 83,1% nach 10 Jahren (Abbildung 8).

In der Altersgruppe ≤ 60 Jahre erreichten die PatientInnen eine 5-JÜR von 96% und eine 10-JÜR von 90,3%. Die Altersgruppe >60 Jahre erreichte signifikant niedrigere Werte: 79,9% bei 5 Jahren und 68,1% bei 10 Jahren ($p=0,002$; Abbildung 9).

Das PatientInnenkollektiv wurde hinsichtlich der verschiedenen Risikoscores untersucht. Dabei wurden PatientInnen mit einem *low risk* mit jenen, die ein *intermediate* und *high risk* zeigten, verglichen.

Beim Sokal und ELTS-Score konnten signifikante Unterschiede in den 5- und 10-JÜR gezeigt werden. Die Sokal *low risk* Gruppe erreichte eine 100% 5-JÜR und eine 92% 10-JÜR, die *intermediate/high* Gruppe 83,3% bei 5 und 10 Jahren ($p=0,042$; Abbildung 10). Die PatientInnen mit einem *low risk* ELTS-Score kamen auf eine 5-JÜR von 98% und 10-JÜR von 94,7%, die ELTS *intermediate/high risk* PatientInnen auf 86% bzw. 66,3% ($p=0,004$; Abbildung 11).

Euro und EUTOS Score waren hingegen aufgrund der ungleich verteilten und geringen Ereignisrate nicht aussagekräftig.

Die PatientInnen wurden auch anhand ihres Charlson Comorbidity Index (CCI) in zwei Gruppen unterteilt. PatientInnen mit einem Score ≤ 4 zeigten eine Überlebensrate von 100% bei 5 Jahren und 96,4% bei 10 Jahren. Mit einem CCI Score >4 fielen die Überlebenskurven signifikant niedriger aus: 78,2% bei 5 und 56,5% bei 10 Jahren ($p<0,001$; Abbildung 12).

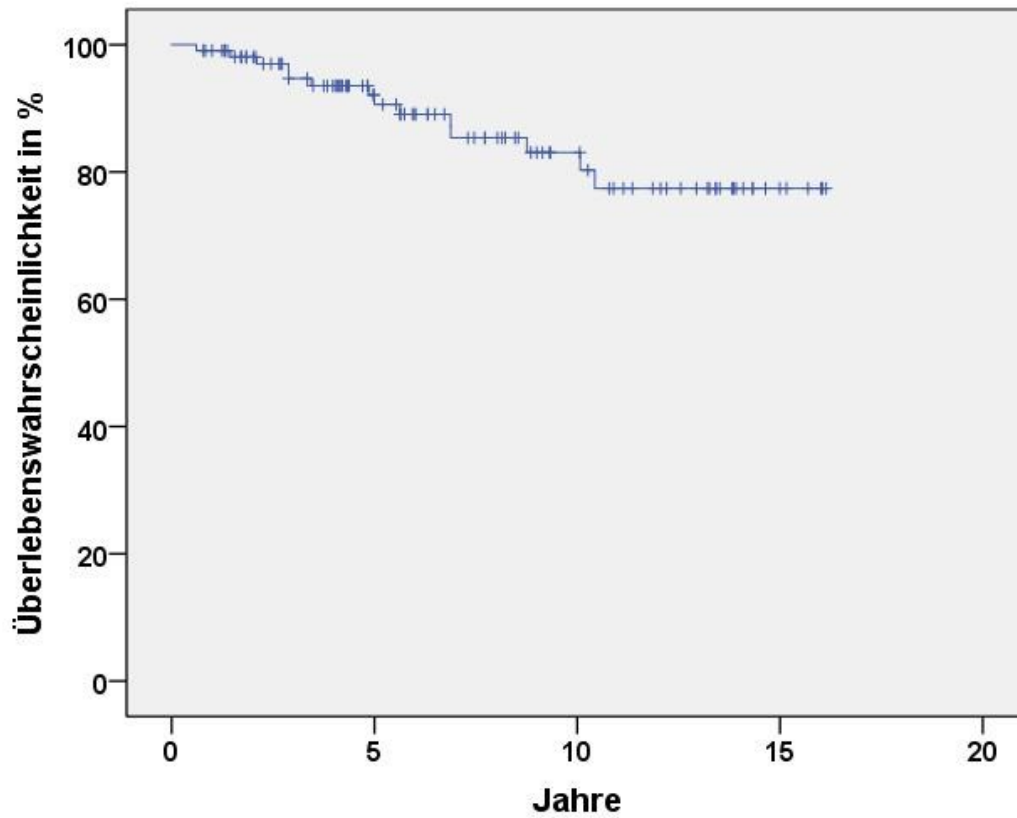


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum GesamtpatientInnenkollektiv

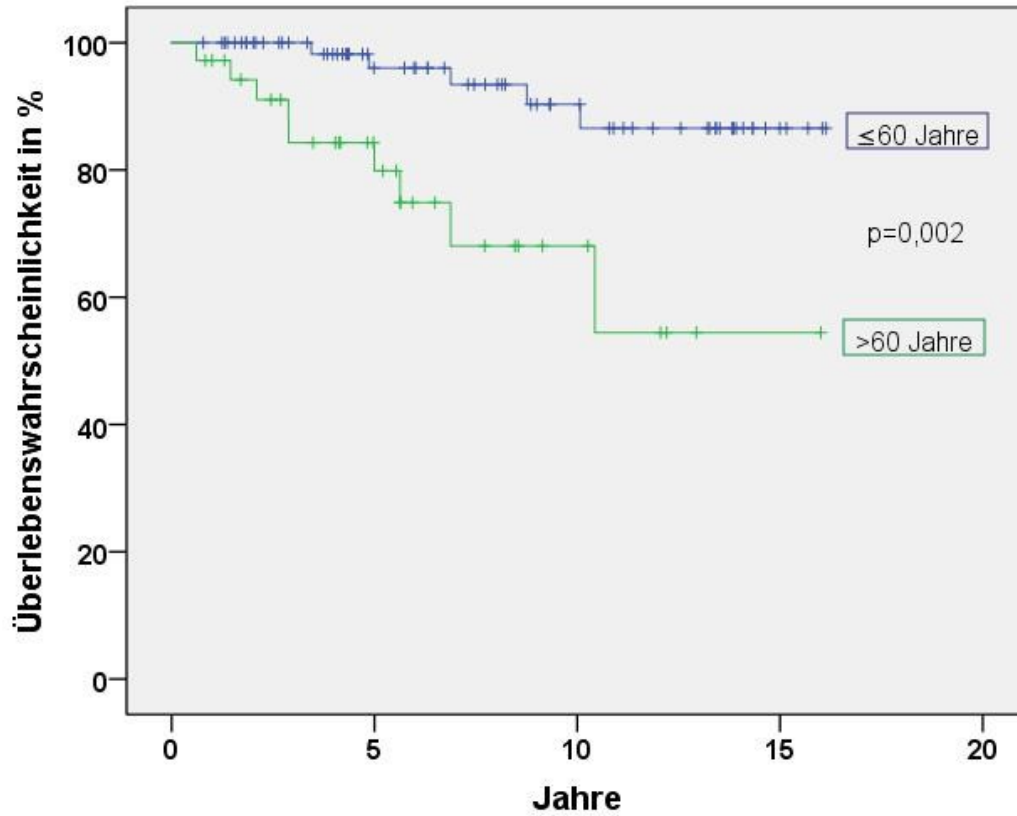


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Altersgruppen ≤60 und >60 Jahre

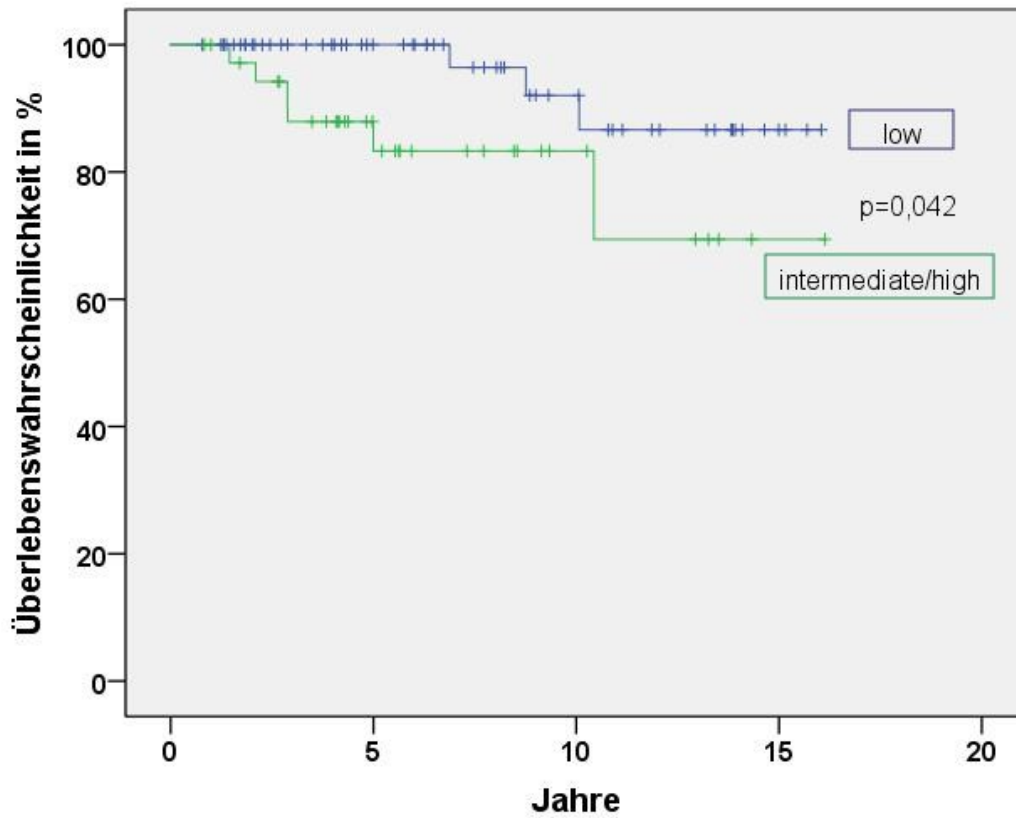


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Sokal-Score mit low und intermediate/high risk

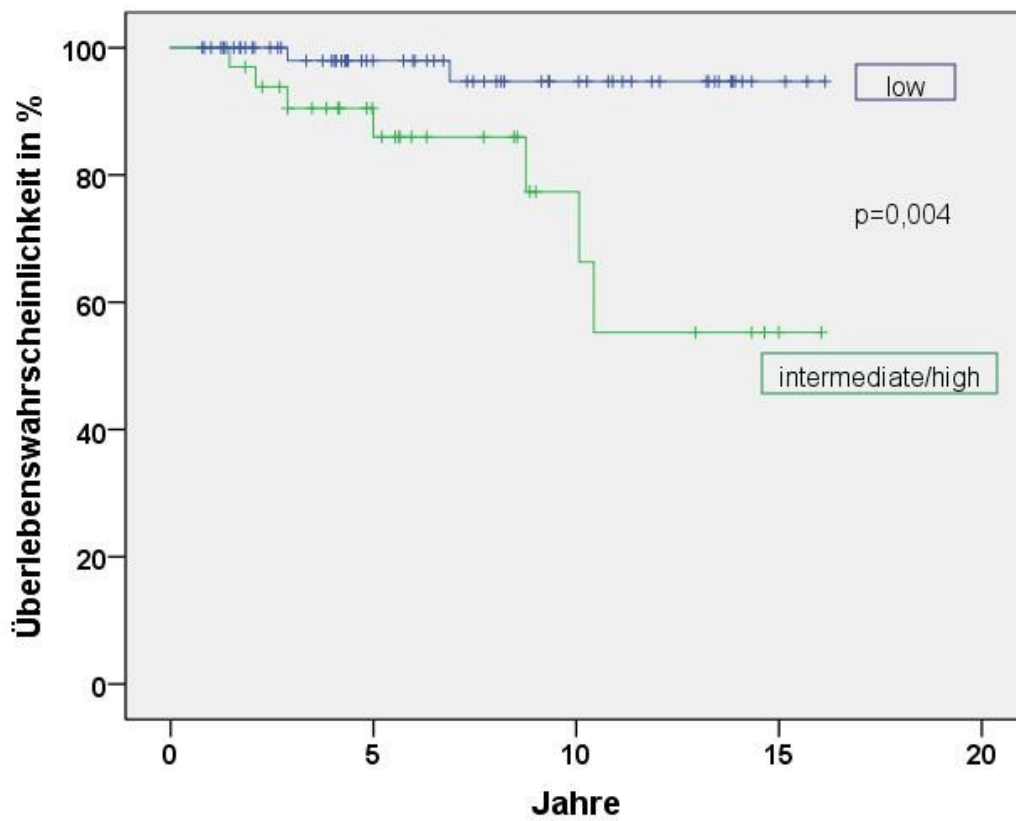


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum ELTS-Score mit low und intermediate/high risk

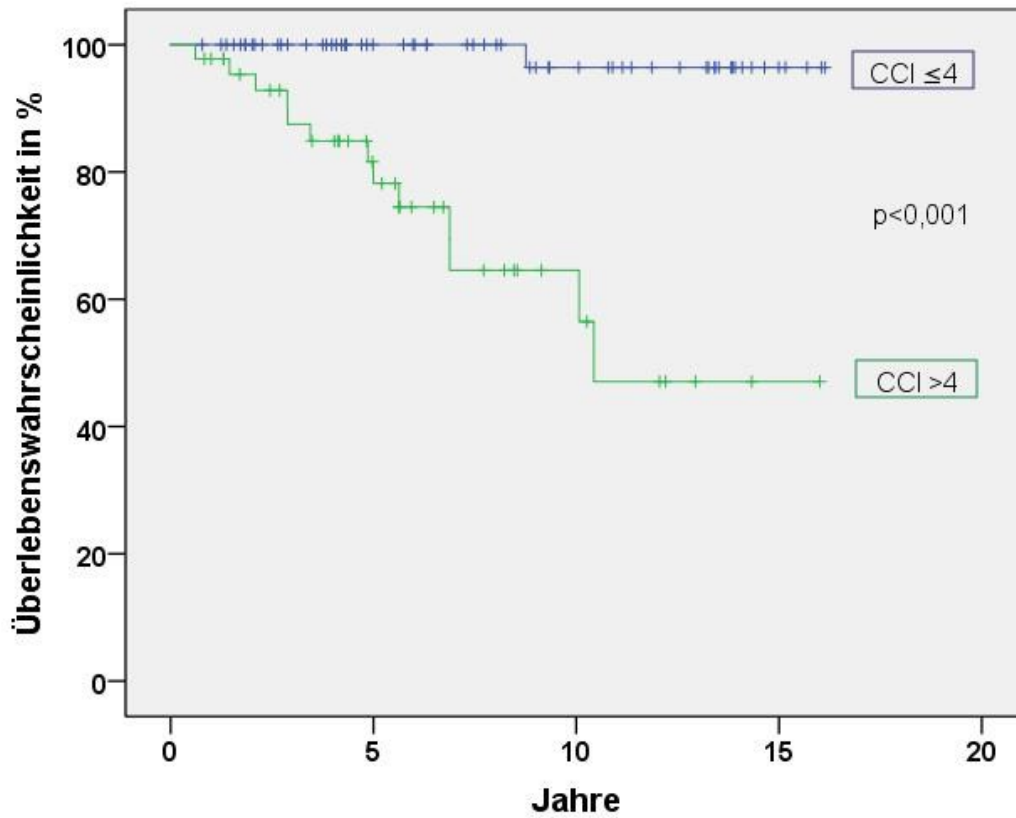


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Charlson Comorbidity Index (CCI) ≤ 4 und > 4

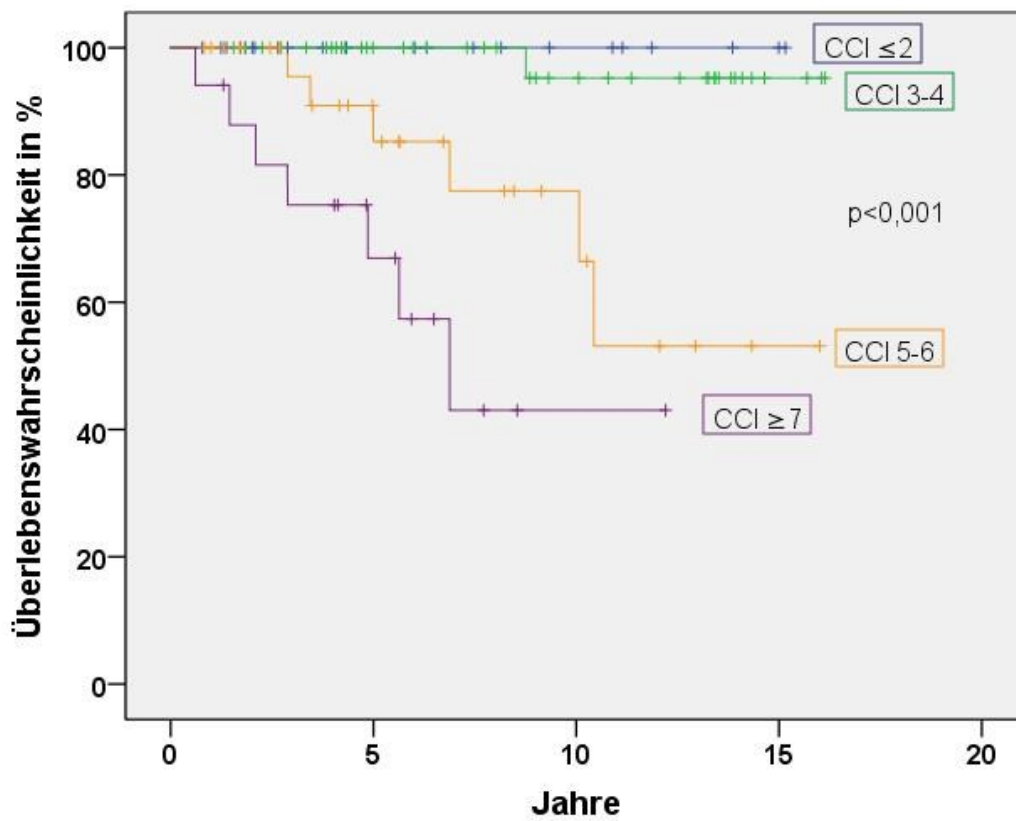


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Charlson Comorbidity Index (CCI) ≤ 2 , 3-4, 5-6 und ≥ 7

3.5 Mögliches Absetzen der TKI-Therapie

Die im August 2016 in Behandlung befindlichen PatientInnen wurden anhand der EuroSKI Absetzkriterien [91] untersucht, ob sie für ein Absetzen der TKI-Therapie infrage kommen. Diese lauten:

- eine TKI-Therapiedauer > 3 Jahre
- kein TKI-Therapieversagen
- mindestens eine MR4 > 1 Jahr

Von den 92 PatientInnen hatten 15 (16%) eine Therapiedauer kürzer als 3 Jahre, weitere 12 (13%) erlitten ein TKI-Therapieversagen. 15 (16%) ProbandInnen erreichten unter Therapie keine MR4 und bei 4 (5%) bestand keine MR4 über mindestens 1 Jahr lang. Die restlichen 46 (50%) PatientInnen erfüllten alle oben genannten Kriterien, bei 4 von ihnen wurde die Therapie bereits abgesetzt (Abbildung 14).

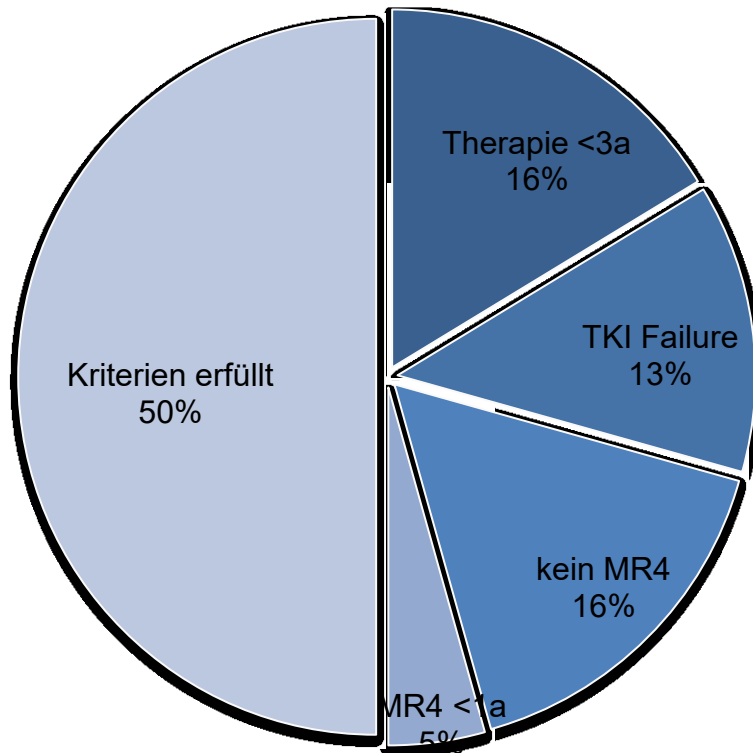


Abbildung 14: Prozent der CML-PatientInnen, die EuroSKI Absetzkriterien erfüllen

4 Diskussion

Seit Einführung der TKI-Therapie zu Beginn des Jahrtausends hat sich das Outcome der PatientInnen mit CML von Grund auf verändert [80].

Als wichtigste prognostische Faktoren für das Outcome konnten im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte folgende Punkte identifiziert werden:

- die Krankheitsphase bei Diagnosestellung
- Risikogruppen bei Prognosescores
- das Alter des/der PatientIn
- die Komorbiditäten des/der PatientIn
- das molekular- und zytogenetische Ansprechen innerhalb der ersten 2 Jahre.

Anhand der statistischen Auswertungen der PatientInnen von der Klinischen Abteilung für Hämatologie am Universitätsklinikum Graz konnte gezeigt werden, dass diese Faktoren auch bei ihnen eine große Rolle spielen.

Bei einer 5-JÜR von 90,6 Prozent und 10-JÜR von 83,1 Prozent liegen die PatientInnen im vorderen Bereich im Vergleich mit internationalen Studien [60,81–84]. All diese Studien beziehen sich auf eine Erstlinientherapie mit Imatinib und sind daher weitgehend mit den Ergebnissen von unseren PatientInnen vergleichbar, da rund 95 Prozent von ihnen ebenfalls Imatinib als Erstlinientherapie erhalten haben.

Von unseren 107 Patientinnen wurden 104 in chronischer Phase und 3 in akzelerierte Phase diagnostiziert. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte hier kein signifikanter Unterschied bezogen auf das Überleben gezeigt werden. Die 3 PatientInnen in akzelerierter Phase wurden von 2001 bis 2003 diagnostiziert und waren zum Zeitpunkt der Letztaufzeichnungen noch immer am Leben. 2 von ihnen zeigten als Letztstatus eine MMR bzw. MR4.5, bei einem konnte über die Jahre hinweg trotz mehrmaliger TKI-Wechsel nie ein adäquates Ansprechen erreicht werden. Er zeigte zuletzt keine MMR.

Die Auswertung der Risikoscores brachte durchaus interessante Ergebnisse. Beim Sokal und ELTS Score konnten signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich der *low risk* Gruppe mit der *intermediate-high risk* Gruppe gezeigt werden [26,32]. Die beiden anderen Scores, Euro und EUTOS, waren aufgrund der geringen Fallzahl und ungleich verteilten Ereignisraten nicht aussagekräftig. Bei einem größeren PatientInnenkollektiv dürfte aber mit ähnlichen Ergebnissen wie beim Sokal und ELTS Score gerechnet werden, da die Tendenz durch die beiden deutlich in diese Richtung zeigt. Die einzelnen Scores konnten zudem nicht bei allen PatientInnen erfasst werden, da bei einigen die Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt nicht dokumentiert wurde.

Betrachtet man den Einfluss des Alters auf das Outcome, so konnte mit einem signifikanten Ergebnis auch dieser Punkt bestätigt werden. Die Überlebensraten von ≤ 60 und > 60 jährigen PatientInnen beträgt bei 5 Jahren 96 bzw. 79,9 Prozent, bei 10 Jahren 90,3 bzw. 68,1 Prozent ($p=0,002$). In einer Vergleichsstudie zeigt sich bei den PatientInnen ≤ 65 Jahre eine 5-JÜR von 89 Prozent, die PatientInnen > 65 Jahre erreichten 75 Prozent [92]. Je jünger die PatientInnen zu Diagnosezeitpunkt sind, desto besser präsentiert sich ihre Prognose. Setzt man den Vergleich bei unseren PatientInnen noch einmal etwas niedriger bei 50 Jahren an, so zeigen diejenigen bis zu dieser Altersgrenze eine 5-JÜR von 97,1 Prozent, jene darüber kommen auf 85,6 Prozent ($p=0,009$). Dieses Gefälle bei zunehmendem Alter konnte in Vergleichsstudien ebenfalls gezeigt werden [85,86].

Mit Einführung der TKI-Therapie hat die Anzahl der durch CML bedingten Todesfälle deutlich abgenommen, jedoch hat gleichzeitig das Spektrum an Komorbiditäten immer mehr an Bedeutung zugenommen. In der *CML Study IV* der deutschen CML-Studiengruppe wurde in einer groß angelegten Studie mit über 1500 PatientInnen der Einfluss von Komorbiditäten auf das Outcome untersucht. Die Begleiterkrankungen wurden anhand des Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet. Die 8-JÜR lagen bei CCI-Werten von ≤ 2 , 3 bis 4, 5 bis 6 und ≥ 7 bei 93,6, 89,4, 77,6 und 46,6 Prozent. In multivariaten Analysen konnte sogar gezeigt werden, dass der CCI den aussagekräftigsten Einflussfaktor für das Gesamtüberleben darstellt. Ein negativer Effekt von höheren CCI-Werten auf Remission und Progression konnte aber nicht erwiesen werden [93].

Bei unseren Auswertungen zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse: die 8-JÜR lagen bei unseren PatientInnen in den oben genannten CCI-Gruppen bei 100, 100, 77,5 und 43 Prozent ($p < 0,001$). Anzumerken hierbei ist auch, dass jene PatientInnen, die in die Gruppe mit einem Score >4 fallen, aufgrund der Berechnungen des CCI bei Diagnose automatisch mindestens 61 Jahre alt waren, da für ein Alter zwischen 61 und 70 Jahre 3 Punkte und für die Diagnose Leukämie 2 Punkte vergeben werden. Auch hier zeigt sich wiederum der deutliche Einfluss des Alters bei Diagnosestellung auf das weitere Outcome.

In der Literatur werden als weitere wichtige prognostische Faktoren das zytogenetische und molekulargenetische Ansprechen innerhalb der ersten 24 Monate beschrieben.

Bei den Grazer PatientInnen wurden durchaus zu Diagnosezeitpunkt zytogenetische Untersuchungen durchgeführt, jedoch fanden die Folgeuntersuchungen in keinen regelmäßigen Abständen statt, bei manchen ProbandInnen wurde bei gutem molekulargenetischen Ansprechen sogar darauf verzichtet. Aufgrund dessen konnten keine Aussagen zum zytogenetischen Verlauf getroffen werden.

Auch die Auswertung des molekulargenetischen Verlaufes war mit Schwierigkeiten behaftet. Bis zum Jahr 2006 wurden am Universitätsklinikum Graz die BCR-ABL Transkripte nicht quantifiziert, sondern die PCR Befunde nur mit „positiv, nicht quantifiziert“ beurteilt. Von 2006 bis etwa 2011 kam es zwar zu einer Quantifizierung der Transkripte, jedoch wurde als Referenzgen Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6-PDH) verwendet. Um 2011 herum erfolgte dann die Umstellung auf das %IS System. Um einen Vergleich der Transkriptzahlen trotz unterschiedlicher Referenzgene zu ermöglichen, wurden die G6-PDH Werte mithilfe einer Formel in %IS umgerechnet. Sämtliche PatientInnen, bei denen kein quantifizierter Wert vorliegend war, flossen daher bei den Monatsverläufen nicht in die Berechnungen mit ein. Außerdem waren nicht bei allen PatientInnen alle Verlaufskontrollwerte vorhanden, deshalb unterscheiden sich die Gesamtzahlen zu den einzelnen Messzeitpunkten leicht.

Nichtsdestotrotz zeigte sich beim überwiegenden Teil des PatientInnenkollektivs eine konstante Abnahme der BCR-ABL Transkripte. Demzufolge hat der Anteil an

MMR und tiefer über den Beobachtungszeitraum stetig zugenommen. Zum Zeitpunkt von 12 Monaten zeigte die Hälfte unserer PatientInnen eine MMR oder tiefer. Vergleichswerte aus Studien reichen dabei von 22 bis 40 Prozent bei Erstlinientherapie mit Imatinib 400mg/d. Die meisten lagen aber um die 30 Prozent an MMR bei 12 Monaten [46,47,59–62,82,94–96]. Zum Zeitpunkt von 24 Monaten berichten Studien über eine MMR Quote zwischen 40 und 50 Prozent [60–62], unsere PatientInnen kamen mit rund 60 Prozent wiederum auf einen höheren Wert.

Bei Letztkontakt und einem medianen Follow-up von 72 Monaten zeigten rund 93 Prozent eine MMR, knapp ein Drittel sogar eine MR5.0.

Einer der momentan wohl wichtigsten Aspekte der CML-Therapie und Inhalt vieler laufender Studien ist die Möglichkeit des Absetzens der TKI-Therapie. Wie unter Punkt 1.10 bereits erwähnt, spielen unter anderem Nebenwirkungen, Langzeitfolgen, Kosten und Finanzierung eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zum Therapieabsetzen. Erste Ergebnisse zu Absetzversuchen konnten bereits berichtet werden [89–91].

Unter den EuroSKI Kriterien zum TKI-Absetzen [91] würde die Hälfte unserer PatientInnen zum jetzigen Zeitpunkt für einen Therapiestopp infrage kommen. Bei 4 dieser PatientInnen kam es bereits zu einem Absetzen. Die Therapiestopps bei 2 von ihnen erfolgten im November 2010 und 2012. Beide sind seitdem BCR-ABL negativ. Die TKI-Therapie bei den beiden anderen Patienten wurde erst im Februar und Juli 2016 abgesetzt, sie waren aber zu Aufzeichnungsende BCR-ABL negativ bzw. in einer MR4.5.

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der statistischen Ergebnisse mit internationalen Studien, dass die PatientInnen an der hiesigen Abteilung ein ausgezeichnetes Langzeitüberleben haben. Es konnten in dieser Kohorte dieselben Risikofaktoren für ein negatives Outcome identifiziert werden, die sich auch in großen internationalen Studien zeigten. Unter Berücksichtigung neuer Studienergebnisse und der hohen Anzahl an potentiellen KandidatInnen für ein mögliches Absetzen der TKI-Therapie wird sich die klinische Praxis an der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Medizinischen Universität Graz in den kommenden Jahren deutlich ändern und die Anzahl der PatientInnen in TFR zunehmen.

5 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Eigenverlag; 2015.
2. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia [Internet]. [zitiert 7. Juni 2017]. Verfügbar unter: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?source=search_result&search=cml&selectedTitle=1%7E136
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA. Cancer J. Clin.* 2017;67:7–30.
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, u. a. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116:3724–34.
5. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer.* 2011;105:1684–92.
6. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk. Lymphoma.* 2013;54:1411–7.
7. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood.* 2008;112:4808–17.
8. Goldman JM, Melo JV. Chronic Myeloid Leukemia — Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:1451–64.
9. Melo JV, Deininger MW. Biology of chronic myelogenous leukemia—signaling pathways of initiation and transformation. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004;18:545–68.
10. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, u. a. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood.* 2003;101:3794–800.
11. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, u. a. 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.
12. Wang W, Cortes JE, Tang G, Khoury JD, Wang S, Bueso-Ramos CE, u. a. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood.* 2016;127:2742–50.
13. p210 | All About Blood [Internet]. [zitiert 17. Juni 2017]. Verfügbar unter: <https://allaboutblood.com/tag/p210/>
14. Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologie. 5. Auflage. München: Elsevier; 2012.

15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, u. a. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872–84.
16. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2015;385:1447–59.
17. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:164–72.
18. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br. J. Haematol.* 1997;96:111–6.
19. Spiers AS, Bain BJ, Turner JE. The peripheral blood in chronic granulocytic leukaemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. *Scand. J. Haematol.* 1977;18:25–38.
20. Melo JV, Myint H, Galton DA, Goldman JM. P190BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? *Leukemia*. 1994;8:208–11.
21. Ravandi F, Cortes J, Albitar M, Arlinghaus R, Qiang Guo J, Talpaz M, u. a. Chronic myelogenous leukaemia with p185(BCR/ABL) expression: characteristics and clinical significance. *Br. J. Haematol.* 1999;107:581–6.
22. Le Gouill S, Talmant P, Milpied N, Daviet A, Ancelot M, Moreau P, u. a. Fluorescence in situ hybridization on peripheral-blood specimens is a reliable method to evaluate cytogenetic response in chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000;18:1533–8.
23. Hughes TP, Ambrosetti A, Barbu V, Bartram C, Battista R, Biondi A, u. a. Clinical value of PCR in diagnosis and follow-up of leukaemia and lymphoma: report of the third Workshop of the Molecular Biology/BMT study group. *Leukemia*. 1991;5:448–51.
24. Goldman JM, Kaeda JS, Cross NC, Hochhaus A, Hehlmann R. Clinical decision making in chronic myeloid leukemia based on polymerase chain reaction analysis of minimal residual disease. *Blood*. 1999;94:1484–6.
25. Cross NCP, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, u. a. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29:999–1003.
26. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, u. a. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63:789–99.
27. Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G, Tiribelli M, Russo D, Trabacchi E, u. a. Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2000;111:587–95.

28. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, u. a. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90:850–8.
29. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, u. a. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011;118:686–92.
30. Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:3944–5.
31. Höglund M, Sandin F, Hellström K, Björemann M, Björkholm M, Brune M, u. a. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood.* 2013;122:1284–92.
32. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, u. a. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016;30:48–56.
33. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, Guilhot F, Guilhot J, Trabacchi E, u. a. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood.* 2001;98:3074–81.
34. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Shan J, Giles FJ, Rios MB, u. a. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer.* 2003;97:1033–41.
35. Biggs JC, Szer J, Crilley P, Atkinson K, Downs K, Dodds A, u. a. Treatment of chronic myeloid leukemia with allogeneic bone marrow transplantation after preparation with BuCy2. *Blood.* 1992;80:1352–7.
36. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood.* 2012;120:1390–7.
37. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128:17–23.
38. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, u. a. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1031–7.
39. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, u. a. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:994–1004.

40. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical Management of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:1637–47.
41. Tokarski JS. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants. *Cancer Res.* 2006;66:5790–7.
42. O'Hare T. In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Res.* 2005;65:4500–5.
43. Brave M, Goodman V, Kaminskas E, Farrell A, Timmer W, Pope S, u. a. Sprycel for Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:352–9.
44. Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim D-W, Cortes JE. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: Practical considerations. *Cancer.* 2009;115:1381–94.
45. Müller MC, Cross NCP, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, u. a. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia.* 2009;23:1957–63.
46. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim D-W, u. a. Phase III, Randomized, Open-Label Study of Daily Imatinib Mesylate 400 mg Versus 800 mg in Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Using Molecular End Points: Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:424–30.
47. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, u. a. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:2260–70.
48. Puttini M, Coluccia AML, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A, u. a. In vitro and In vivo Activity of SKI-606, a Novel Src-Abl Inhibitor, against Imatinib-Resistant Bcr-Abl+ Neoplastic Cells. *Cancer Res.* 2006;66:11314–22.
49. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim D-W, Turkina AG, Shen Z-X, u. a. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood.* 2011;118:4567–76.
50. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim D-W, u. a. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood.* 2012;119:3403–12.
51. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, u. a. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell.* 2009;16:401–12.

52. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistroni V, Perini P, Marega M, u. a. Activity of Bosutinib, Dasatinib, and Nilotinib Against 18 Imatinib-Resistant BCR/ABL Mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:469–71.
53. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, u. a. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:2075–88.
54. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, u. a. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:612–21.
55. Cortes J, Kim D, Pinilla-Ibarz J, leCoutre P, Paquette R, Chuah C, u. a. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013;369:1.
56. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, u. a. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:6041–51.
57. Baccarani M. 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.
58. PocketCard_UPDATE2013_English.pdf [Internet]. [zitiert 17. Juni 2017]. Verfügbar unter: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10432/PocketCard_UPDATE2013_English.pdf
59. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, u. a. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:2251–9.
60. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, u. a. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:841–51.
61. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim D-W, u. a. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26:2197–203.
62. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, u. a. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119:1123–9.

63. Cortes JE, Kim D-W, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, u. a. Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:3486–92.
64. Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? *Blood.* 2015;126:2370–5.
65. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, Farnsworth M, Kurilik G, Hsieh Y-C, u. a. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood.* 2004;103:451–5.
66. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Rios MB, White K, u. a. Prediction of initial cytogenetic response for subsequent major and complete cytogenetic response to imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 2003;97:2225–8.
67. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Bassi S, Amabile M, Poerio A, u. a. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23:4100–9.
68. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, Ibrahim AR, Szydlo R, Bua M, u. a. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood.* 2012;119:1838–43.
69. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'Brien S, Reddy N, u. a. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood.* 2009;113:2154–60.
70. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, u. a. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer.* 2009;115:4136–47.
71. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, u. a. 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.
72. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bryant E, Anasetti C, Bensinger WI, u. a. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1994;84:4368–73.
73. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, u. a. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Lond. Engl.* 1998;352:1087–92.

74. Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, Jabbour E, Abruzzo L, Verstovsek S, u. a. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14:155–162.e1.
75. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase [Internet]. [zitiert 8. Juni 2017]. Verfügbar unter: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase?source=see_link
76. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
77. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, u. a. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood.* 2007;109:3676–8.
78. Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, Fischer T, Ottmann OG, Emmerich B, u. a. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer.* 2007;109:1543–9.
79. Andreesen R, Heimpel H. *Klinische Hämatologie.* 3. Auflage. München: Elsevier; 2009.
80. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J. Clin. Oncol.* 2016;34:2851–7.
81. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, u. a. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009;23:1054–61.
82. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, u. a. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood.* 2015;114:1126.
83. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, u. a. 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.
84. Faber E, Mužík J, Koza V, Demečková E, Voglová J, Demitrovičová L, u. a. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000 - a report from the population-based CAMELIA Registry: CAMELIA Registry report on CML treatment. *Eur. J. Haematol.* 2011;87:157–68.

85. Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, Drapkin BJ, Chen Y-B, Neuberg DS, u. a. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2013;119:2620–9.
86. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J, u. a. Success Story of Targeted Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2008. *J. Clin. Oncol*. 2011;29:2514–20.
87. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, u. a. Frequency of Major Molecular Responses to Imatinib or Interferon Alfa plus Cytarabine in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2003;349:1423–32.
88. Branford S, Seymour JF, Grigg A, Arthur C, Rudzki Z, Lynch K, u. a. BCR-ABL Messenger RNA Levels Continue to Decline in Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib for More Than 5 Years and Approximately Half of All First-Line Treated Patients Have Stable Undetectable BCR-ABL Using Strict Sensitivity Criteria. *Clin. Cancer Res*. 2007;13:7080–5.
89. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, u. a. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2017;35:298–305.
90. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, u. a. Loss of Major Molecular Response As a Trigger for Restarting Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients With Chronic-Phase Chronic Myelogenous Leukemia Who Have Stopped Imatinib After Durable Undetectable Disease. *J. Clin. Oncol*. 2014;32:424–30.
91. Mahon F-X, Richter J, Guilhot J, Muller MC, Dietz C, Porkka K, u. a. Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia : The EURO-SKI study. *Blood*. 2014;124:151.
92. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, Breccia M, Intermesoli T, Capucci A, u. a. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood*. 2011;117:5591–9.
93. Saussele S, Krauss M-P, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, u. a. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Blood*. 2015;126:42–9.
94. Cervantes F, Lopez-Garrido P, Montero M-I, Jonte F, Martinez J, Hernandez-Boluda J-C, u. a. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica*. 2010;95:1317–24.
95. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, u. a. 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.

96. Kim D, Goh HG, Kim S-H, Choi S-Y, Park S-H, Jang E-J, u. a. Comprehensive therapeutic outcomes of frontline imatinib mesylate in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients in Korea: feasibility assessment of current ELN recommendation. *Int. J. Hematol.* 2012;96:47–57.