

Chronische Myeloische Leukämie

Ratgeber für Patienten



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

**Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen
zur Unterstützung von Erwachsenen mit
Leukämien und Lymphomen e.V.**



Herausgeber:

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn
Tel.: 0228 33889-200
Fax: 0228 33889-222
E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de
Home: www.leukaemie-hilfe.de

Spendenkonto:

Sparkasse KölnBonn
IBAN DE06 3705 0198 0000 0771 31
SWIFT-BIC COLSDE33
Stichwort Broschuere

10. Auflage, August 2026

Wissenschaftliche Beratung:

Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Prof. Dr. Susanne Sauße
CML-Studiengruppe, Jena und Mannheim
in Kooperation mit der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe
(DLH e.V.)

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem steten Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Es wurde größte Sorgfalt darauf verwendet, dass der Inhalt dem heutigen Wissensstand entspricht. Diese Broschüre kann und soll das Gespräch mit dem behandelnden Arzt nicht ersetzen.

Wir danken dem BKK Dachverband e.V. für seine finanzielle Unterstützung.

Schutzgebühr: 4,95 Euro



Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	5
2	Was ist „Leukämie“?	7
3	Verbreitung und Ursachen	8
4	Symptome	10
5	Diagnose	10
6	Krankheitsverlauf	14
7	Therapie	16
7.1	Ansprechkriterien und Verlaufskontrolle	16
7.2	Behandlungsmöglichkeiten	19
	Erstlinie / Erstbehandlung	19
	Imatinib	20
	Dasatinib	22
	Nilotinib	23
	Bosutinib	24
	Generika	25
	Asciminib	25
	Noch nicht zugelassene TKI	26
	Therapieerfolg bei Erstlinientherapie	27
	Versagen der Erstlinientherapie	27
	Ponatinib	27
	Asciminib bei T315I-Mutation	28
	Versagen der Erstlinientherapie ohne Mutationen oder bei Intoleranz	28
	Versagen des dritten TKI	28
	Interferon alpha	29



Chemotherapie	29
Hydroxyurea	30
Busulfan.....	30
Sonstige Chemotherapeutika	31
Therapiestopp / Therapiefreie Remission (TFR).....	31
Allogene Stammzelltransplantation	35
 8 Bedeutung der Therapietreue	37
 9 Zeugungsfähigkeit, Schwangerschaft	38
 10 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	39
 Anhang.....	40
 Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH e.V.)	43
 INFONETZ KREBS	44



1 Vorwort

Die Chronische Myeloische Leukämie (abgekürzt: CML) ist eine Erkrankung, die sich auf die Blutbildung im Knochenmark auswirkt. Für die Betroffenen ist diese Diagnose in der Regel mit einem Schock verbunden. Doch schon sehr bald beginnt die Suche nach Antworten zu den Fragen:

- Wie wird die Erkrankung mein weiteres Leben beeinflussen?
- Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?
- Wo gibt es Experten für meine Erkrankung?

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH e.V.), die in Kooperation mit der Deutschen CML-Studiengruppe diesen Ratgeber erstellt hat, sieht eine ihrer Hauptaufgaben in der sachkundigen Information und Beratung von Betroffenen und Angehörigen.

Durch die Entwicklung neuartiger Medikamente zu Beginn des Jahrtausends und immer bessere Diagnostik-Techniken hat sich die Prognose bei CML sehr positiv verändert. In den westlichen Industrienationen entspricht die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit CML heute nahezu derjenigen der Allgemeinbevölkerung. Die CML hat sich von einer tödlichen in eine zumeist gut behandelbare, chronische Erkrankung verwandelt.

Es ist deshalb wichtig, bereits am Anfang der Erkrankung die richtigen Weichen zu stellen und in Zusammenarbeit mit einem hämatologischen Zentrum ein umfassendes langfristiges Konzept zur Therapie und den Verlaufskontrollen aufzustellen. Hier ist die Zusammenarbeit zwischen Patient, Hausarzt, niedergelassenem Hämatologen/Onkologen und spezialisierten hämatologischen Zentren besonders wichtig. Intensive Beratungsgespräche unter Einbeziehung der Ergebnisse aktueller Studien bringen mehr Entscheidungssicherheit und Verständnis über den weiteren Krankheitsverlauf.



Die Teilnahme an einer klinischen Studie ermöglicht eine intensive ärztliche Betreuung einschließlich konsequenter Diagnostik und therapiebegleitender Verlaufskontrollen nach den neuesten Erkenntnissen der Wissenschaft und den Zugang zu neuen, noch nicht zugelassenen Medikamenten. Ihr behandelnder Arzt wird Sie über die Möglichkeit, an einer Studie teilzunehmen, beraten. Weitere Informationen über klinische Studien erhalten Sie über die DLH, die Deutsche CML-Allianz und die CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena.

Dieser Ratgeber soll dazu beitragen, grundlegende Informationen über die Erkrankung, ihre Diagnostik und Therapiemöglichkeiten zu erhalten. Hinweise auf weiterführende Informationen und Kontaktadressen befinden sich im Anhang.

Prof. Dr. Andreas Hochhaus
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. Susanne Saußele
III. Medizinische Klinik
Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg



2 Was ist „Leukämie“?

Bei allen Leukämien kommt es zu einer Überproduktion bestimmter weißer Blutkörperchen [Leukämie bedeutet wörtlich: „weißes Blut“]. Bei den lymphatischen Leukämien sind Lymphozyten entartet, während bei den myeloischen Leukämien die myeloischen Zellen aller Reifungsstufen (segmentkernige und stabkernige Granulozyten, Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten) betroffen sind. Myeloisch bedeutet, dass diese Zellen im Knochenmark gebildet werden.

Die Leukämien werden in vier Haupttypen unterteilt:

- Akute Myeloische Leukämie (AML)
- Akute Lymphatische Leukämie (ALL)
- Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)
- Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Da bei den akuten Leukämien der Krankheitsverlauf schneller fortschreitet, treten die Symptome innerhalb kurzer Zeit auf. Anders ist der Verlauf bei den chronischen Leukämien: Sie beginnen schleichend und werden oftmals zufällig entdeckt, z.B. im Rahmen einer Routine-Blutuntersuchung.

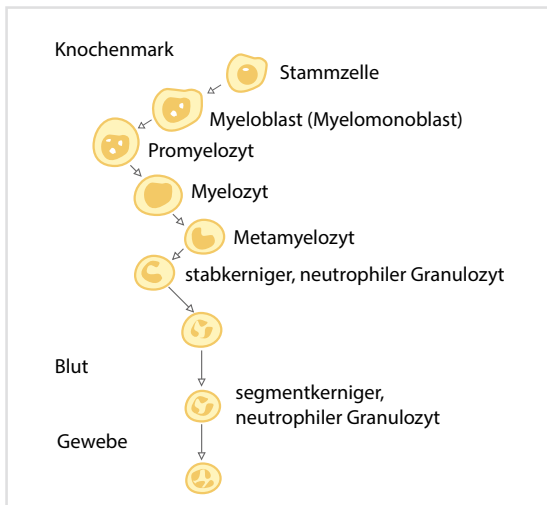


Abb.: Stammzelle mit den sich daraus entwickelnden Leukozyten-Arten



3 Verbreitung und Ursachen

Die CML zählt mit etwa 1–2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr zu den seltenen Erkrankungen und macht ca. 15–20% aller Leukämiefälle bei Erwachsenen aus.

Sie tritt in allen Altersstufen mit einem Häufigkeitsgipfel im sechsten Lebensjahrzehnt auf. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Kinder erkranken nur selten daran.

Ursache ist eine genetische Veränderung in einer blutbildenden Stammzelle. Das für diese Erkrankung charakteristische Merkmal stellt das 1960 nach seinem Entdeckungsort benannte Philadelphia-Chromosom dar. Der Begriff bezeichnet ein verkleinertes Chromosom Nr. 22 im Kern einer blutbildenden Zelle, das durch einen Austausch bestimmter Genabschnitte mit Chromosom Nr. 9 entsteht. Man bezeichnet diesen Vorgang als „Translokation“. Durch diese Translokation werden zwei Abschnitte des menschlichen Erbguts (das Gen BCR und das Gen ABL1), die normalerweise nicht nebeneinander liegen, zusammengefügt, und es entsteht ein neues Gen namens BCR::ABL1¹. Man spricht hierbei auch von einer genetischen Rearrangierung. Gene sind Baupläne für bestimmte Eiweiße (Proteine), die im Organismus die vielfältigsten Aufgaben zu erfüllen haben. Bei der Blutbildung haben die Eiweiße die Aufgabe, die Zellteilung zu steuern. Die Blutstammzelle mit dem neu gebildeten Gen BCR::ABL1 bewirkt die Produktion eines Eiweißes, welches normalerweise nicht in dieser Form im Organismus vorkommt. Dieses Protein, als Tyrosinkinase bezeichnet, löst eine unregulierte Zellteilung und somit eine massive Überproduktion weißer Blutzellen aus. Diese Blutzellen tragen aufgrund der Entstehung durch Zellteilung ebenfalls das BCR::ABL1-Gen in sich. Der Körper ist nicht in der Lage,

¹ Die Schreibweise mit zwei Doppelpunkten wird in der Molekulargenetik und Hämatologie verwendet, um die Verschmelzung zweier unterschiedlicher Gene zu einem Fusionsgen darzustellen.



diesem unkontrollierten Wachstum entgegenzuwirken, sodass es zur Entstehung des klinischen Bildes der CML kommt.

Ionisierende Strahlen sind ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung einer CML. Bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan wurde als Folge der ionisierenden Strahlung eine erhöhte CML-Häufigkeit festgestellt.

Benzol wurde für Maler, Lackierer, in der chemischen Industrie und in der Druckindustrie als ein Risikofaktor für CML identifiziert. Es kann im Einzelfall eine Anerkennung als Berufserkrankung erfolgen. Bemerkenswerterweise ist aber gemäß einer Untersuchung der amerikanischen Umweltbehörde die Exposition am Arbeitsplatz nur für ca. 1% der Benzol-Belastung verantwortlich. Hauptquelle ist mit 55% das Zigarettenrauchen.

Einiges spricht dafür, dass neben dem „klassischen“ Risikofaktor Benzol auch weitere organische Lösungsmittel ein Risiko für die Entwicklung einer CML darstellen. Seit 2016 ist Butadien als weitere potenzielle berufskrankheitsverursachende Substanz akzeptiert.

Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse geht man nicht von einer Vererblichkeit der Leukämie aus.



4 Symptome

Betroffene mit CML haben bei Diagnosestellung oftmals gar keine Symptome. Die Symptome können aber auch so unspezifisch sein, dass sie zunächst nicht mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Dabei handelt es sich z.B. um:

- Abgeschlagenheit
- Leistungsminderung
- Oberbauchbeschwerden (durch eine vergrößerte Milz)
- Blässe
- Kurzatmigkeit
- Gewichtsabnahme
- Appetitverlust
- Fieber (ohne Nachweis einer Infektion)
- Nachtschweiß
- Depressive Verstimmung

5 Diagnose

Blutbild

Um die Verdachtsdiagnose einer Leukämie zu sichern und andere Ursachen auszuschließen (z.B. Infekt oder Entzündung), wird zunächst das Blut untersucht. Bei Vorliegen einer CML können im Differential-Blutbild (auch „großes Blutbild“ genannt) folgende Veränderungen festgestellt werden:

- Erhöhung der Gesamtzahl an weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Auftreten unreifer Vorstufen der knochenmarkständigen weißen Blutkörperchen (Granulopoese) bis hin zu sehr unreifen weißen Blutzellen (Blasten)
- Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie)



- Erhöhung oder Verminderung der Gesamtzahl an Blutplättchen (Thrombozytose bzw. Thrombozytopenie)

Andere Werte, wie z.B. der Harnsäure-Spiegel oder die LDH-Aktivität (LDH = Laktatdehydrogenase), sind oftmals bei einer CML erhöht.

Körperliche Untersuchung

Bei einer CML kann häufig eine Vergrößerung der Milz (Splénomegalie) ertastet oder im Ultraschall sichtbar gemacht werden. Diese Vergrößerung entsteht, weil sich überschüssige, unreife weiße Blutkörperchen in der Milz ansammeln bzw. gebildet werden.

Untersuchung des Knochenmarks (inkl. Zytogenetik)

Zur Sicherung der Diagnose und zur Abgrenzung gegenüber anderen Bluterkrankungen wird unter örtlicher Betäubung Knochenmark entnommen und untersucht (Knochenmarkpunktion). Bei Vorliegen einer CML lassen sich in der Probe folgende Veränderungen nachweisen:

- Vermehrte Zelldichte des Knochenmarks
- Massive Steigerung der Anzahl von weißen Blutkörperchen (Granulozyten) und deren Vorstufen (Blasten, Promyelozyten, Myelozyten)
- Vermehrung von Vorstufen der Blutplättchen (Megakaryozyten)
- Möglicherweise eine krankhafte Vernarbung oder Verfaserung des Knochenmarks. Bei diesem Prozess wird das gesunde, blutbildende Gewebe im Knochenmark zunehmend durch Bindegewebe ersetzt (Fibrose).

Das charakteristische Merkmal der CML, das oben erwähnte Philadelphia-Chromosom, lässt sich durch eine zytogenetische Untersuchung (zyto = die Zelle betreffend) nachweisen und mengenmäßig bestimmen. Es findet sich bei ca. 90% der Patienten mit CML. Bei den restlichen Patienten ist nur das Fusionsgen BCR::ABL1 (also das „Produkt“ des Philadelphia-Chromosoms) nachweisbar. Zur Durchführung der



zytogenetischen Untersuchung wird Knochenmark benötigt, da hierzu teilbare Zellen gebraucht werden, die nur in seltenen Fällen direkt im Blut vorhanden sind. An den Zellen wird eine sog. Chromosomenanalyse durchgeführt. D.h. die Anzahl und Struktur der Chromosomen werden mikroskopisch untersucht. Es sollten mindestens 20 Zellen untersucht werden (bzw. Metaphasen: Phase, die eine Zelle bei der Kernteilung durchläuft und in der die Chromosomen mit einer speziellen Färbetechnik sichtbar gemacht werden können). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind weniger Zellen ausreichend. Ein normaler Chromosomensatz hat 46 Chromosomen und wird folgendermaßen beschrieben: 46,XX für Frauen und 46,XY für Männer.

Molekularbiologische Untersuchung

Wie oben bereits erwähnt, werden durch die Entstehung des Philadelphia-Chromosoms zwei Abschnitte des menschlichen Erbmateri- als zusammengefügt, die nicht zueinander gehören. Das Ergebnis dieser Translokation ist ein neues Gen, das Fusionsgen „BCR::ABL1“. Zur vollständigen Diagnostik gehört deshalb auch der Nachweis dieses BCR::ABL1-Gens oder seiner Produkte. Dieser Nachweis kann aus dem Knochenmark und/oder aus dem Blut erfolgen und wird mit einer sehr empfindlichen Methode, der sogenannten „Polymerasekettenreaktion“ (engl. polymerase chain reaction, PCR) durchgeführt.

Die PCR kann zum einen als rein qualitative Methode eingesetzt werden, um die Diagnose CML zu stellen oder auszuschließen, d.h. es wird das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms oder des BCR::ABL1-Gens nachgewiesen. Zum anderen ist es möglich, auch eine mengenmäßige (quantitative) Bestimmung des BCR::ABL1-Gens indirekt über den Nachweis der „Transkripte“ dieses Gens durchzuführen. Transkripte sind Kopien eines Gens, die als Bauanleitung für Proteine dienen. In diesem Fall spricht man von einer quantitativen PCR. Der prozentuale Anteil der Transkripte im Blut oder Knochenmark ist ein Maß für die Krankheitsaktivität und wird als Tumorlast bezeichnet. In

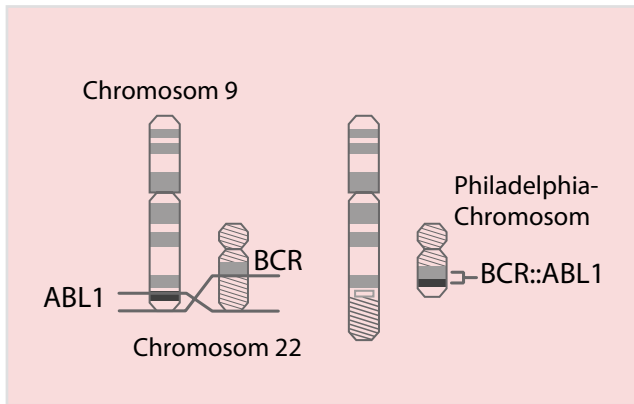


Abb.: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms: Es handelt sich um einen spontan entstehenden Bruch zweier Chromosomen (Nr. 9 und 22) in den Knochenmark-Stammzellen. Die freien Bruchstücke werden auf das jeweils andere Chromosom

aufgesetzt, sodass eine Nachbarschaft von Genen entsteht, die normalerweise auf anderen Chromosomen sitzen. Das Zusammenfügen der Gene BCR von Chromosom 22 und ABL1 von Chromosom 9 führt auf dem Chromosom 22 zum BCR::ABL1-Fusionsgen mit hoher und unregulierter Aktivität.

der Regel wird diese Angabe als BCR::ABL1-Quotient in % angegeben. Ergänzt wird die Angabe durch die Nennung eines Kontrollgens, ABL1 oder GUSB.

Die Ergebnisse verschiedener Labore sind nicht unmittelbar vergleichbar. Innerhalb des deutschen und europäischen Leukämienetzes wurden Standardisierungsprogramme durchgeführt (European LeukemiaNet, EUTOS for CML), die die Vergleichbarkeit der Befunde ermöglichen. Mittlerweile gibt es ein von der WHO zugelassenes Standardisierungs-Set. Nachfragen hierzu sind in der Studienzentrale in Jena und Mannheim möglich.



6 Krankheitsverlauf

Die CML ist generell eine chronische Erkrankung, die sich mit der Standardtherapie (Tyrosinkinase-Hemmer) gut behandeln und beherrschen lässt. Ein Teil der Patienten kann im späteren Verlauf die Medikation unter bestimmten Voraussetzungen dauerhaft absetzen. In einigen Fällen muss bei schlechtem Ansprechen die Therapie intensiviert werden und es kommt evtl. auch eine allogene Stammzelltransplantation zum Einsatz (siehe S. 35). Die Lebensdauer von Erkrankten hat sich in den letzten Jahren erheblich verlängert und derjenigen der restlichen Bevölkerung angeglichen.

Bei der CML sind zwei Phasen beschrieben:

- Chronische Phase
- Blastenkrise

Die bis vor Kurzem noch beschriebene akzelerierte Phase als Vorstufe der Blastenkrise tritt unter der Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern nur noch äußerst selten ein. Durch die regelmäßige und heutzutage sensitive Erkrankungskontrolle wird in der Regel ein Nachlassen der Wirksamkeit der Therapie frühzeitig erkannt und durch entsprechende Maßnahmen ein Fortschreiten der CML verhindert.

Chronische Phase

Die überwiegende Mehrheit der CML-Patienten wird in der chronischen Phase diagnostiziert. Die chronische Phase ist durch die oben beschriebene Symptomatik gekennzeichnet und therapeutisch gut zu beeinflussen. Oft weisen die Patienten keine Krankheitssymptome auf und können ihrem normalen Lebensrhythmus nachgehen.

Zur Einschätzung des individuellen Risikos werden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmte Werte [Alter, Milzgröße, Anzahl Blutplättchen, Anteil von Untergruppen der weißen Blutkörperchen (Basophile, Eosinophile, Blasten)] in einen Risikowert, einen sogenannten „Score“,



umgerechnet. Anhand des Scorewerts wird in eine Niedrig-, Mittel- und Hochrisiko-Gruppe unterschieden und die Behandlung entsprechend frühzeitig individuell auf den Patienten zugeschnitten. Bei einer Hochrisiko-Prognose sollten engmaschigere Kontrollen erwogen werden. Unter dem Aspekt der mittlerweile sehr guten Überlebenschancen bei CML kann mit dem jüngsten „ELTS-Überlebens-Score“ das Risiko, unter der Therapie mit einem Tyrosinkinase-Hemmer an CML zu versterben, abgeschätzt werden (Pfirrmann et al. 2016). Zur Beurteilung der Chance, innerhalb von 18 Monaten eine komplette zytogenetische Remission (d.h. die Leukämiezellen sind mit dem Mikroskop nicht mehr nachweisbar) zu erreichen, wurde davor der sog. EUTOS-Score eingeführt. Dieser unterscheidet nur die beiden Risikogruppen hoch oder niedrig (Hasford et al., Blood 2011). Diese Scores wurden auf der Basis der Daten aus Studien mit dem ersten Tyrosinkinasehemmer, Imatinib, entwickelt.

Als Vorgänger des ELTS-Scores gelten der „EURO-Score“ (auch Hasford-Score genannt, Hasford et al., J Natl Cancer Inst 1998; 90:850-8) und der erste in 1984 für die CML entwickelte „Sokal Score“. Da diese jedoch unter den früheren Therapiebedingungen vor der Ära der Tyrosinkinase-Hemmer berechnet wurden, ist der ELTS aussagekräftiger. Oftmals werden weiterhin alle Scores für die Prognose ermittelt.

Prognose-Scores bei CML und dafür verwendete Parameter (Kenngrößen)

Sokal 1984	Euro 1998	EUTOS 2011	ELTS 2016
Alter	Alter		Alter
Milzgröße	Milzgröße	Milzgröße	Milzgröße
Blasten	Blasten		Blasten
Blutplättchen	Blutplättchen		Blutplättchen
	Eosinophile		
	Basophile	Basophile	



Blastenkrise

Wenn die CML in eine Blastenkrise übertritt, ist dies schwerwiegend. Charakteristisch dafür ist, dass im Knochenmark sehr viele unreife weiße Blutzellen (Blasten) auftreten, die auch in das periphere Blut ausgeschwemmt werden und dort ihre normalen Aufgaben nicht mehr wahrnehmen können. Als Folge entstehen häufig bakterielle Infekte, Pilzinfektionen und Entzündungen. Weitere Symptome in diesem Krankheitsstadium können Blutungen und Blutarmut sein. Der Allgemeinzustand ist in der Regel erheblich beeinträchtigt.

Die Blastenkrise ähnelt dem Erscheinungsbild einer akuten Leukämie. Sie ist schwer therapierbar. Eingesetzt werden, je nach Situation, Cortison-Präparate, Chemotherapeutika, zielgerichtete Medikamente (Tyrosinkinase-Hemmer; siehe S. 19 ff.). Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation angeschlossen werden.

7 Therapie

7.1 Ansprechkriterien und Verlaufskontrolle

Um das Ansprechen und somit den Therapieerfolg beurteilen zu können, gibt es verschiedene Hilfsgrößen (sog. „Parameter“). Zum besseren Verständnis werden diese Parameter nachfolgend erläutert. Unter einer „Remission“ versteht man im Allgemeinen einen Rückgang der Krankheit. Eine Remission ist aber nicht mit einer Heilung gleichzusetzen.

Hämatologische Remission

Ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR = complete hematologic response) liegt vor, wenn sich das Blutbild (Anteil oder Zahl der verschiedenen Blutzellen) und die Milzgröße normalisiert haben und keine Krankheitszeichen mehr vorhanden sind. Bei einer partiellen (teilweisen) hämatologischen Remission wird nur eine teilweise Verbes-



serung der Blutwerte bzw. Normalisierung der Milzgröße und der klinischen Symptome erreicht. Nach der Diagnose der CML (in chronischer Phase) sollte üblicherweise innerhalb von drei Monaten eine komplette hämatologische Remission erreicht sein.

Zytogenetische Remission

Die Beurteilung der zytogenetischen Remission hat mittlerweile an Bedeutung verloren, da für die Beurteilung des Therapieansprechens die wesentlich aussagekräftigere Untersuchung auf molekulargenetischer Ebene Standard ist.

Eine routinemäßige zytogenetische Untersuchung wird nur noch bei Diagnosestellung für den Nachweis des Philadelphia-Chromosoms empfohlen. Im Therapieverlauf können jedoch neben dem Philadelphia-Chromosom weitere Chromosomenveränderungen neu auftreten („klonale Evolution“), die durch die zytogenetische Untersuchung aufgefunden werden. Ein Hinweis auf zusätzliche Chromosomenveränderungen kann ein von vornherein unerwartet schlechtes Therapieansprechen oder ein Nachlassen der Wirksamkeit der Behandlung sein. So sind bei ca. 70% der Patienten kurz vor der Blastenkrise zusätzliche Chromosomenveränderungen nachweisbar.

Molekulare Remission

Heutiger Standard für die Überwachung des Therapieerfolgs und der Erkrankungskontrolle ist das molekulare Monitoring mittels quantitativer PCR, siehe Kapitel „Diagnose – Molekularbiologische Untersuchung“. Die PCR-Untersuchungsbefunde verschiedener Labore sind nur bei standardisierten Laboren vergleichbar. In Studien werden daher nur standardisierte Labore beteiligt. Diese befunden auf Basis der sogenannten „Internationalen Skala“ (abgekürzt „IS“). Der Ausgangswert von 100% ist nicht die individuelle Tumorlast des Patienten bei Diagnose, sondern ein einheitlicher Wert, der aus den Durchschnittswerten von Teilnehmern einer großen klinischen Studie ermittelt wurde. Im Laborbefund wird der Wert mit dem Zusatz „%IS“ angegeben.



Ein gutes molekulares Ansprechen (major molecular remission, MMR) liegt vor, wenn die Tumorlast mindestens um den Faktor 1.000 beziehungsweise um 3 log-Stufen gesenkt wurde. Dies entspricht einem Verhältnis von BCR::ABL1-Genen zu einem Kontrollgen von 0,1% oder weniger. Bei optimalem Ansprechen auf die Therapie wird eine MMR innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Einnahme eines Tyrosinkinase-Hemmers nachgewiesen. Viele Patienten sprechen im weiteren Therapieverlauf noch besser an. Für die Anwendung der IS muss jedoch bei der Analyse eine Mindestzahl der Kontrollgen-Transkripte (ABL1 oder GUSB) erreicht worden sein (siehe nachstehende Tabelle).

Internationale Skala für die BCR::ABL1 qRT-PCR-Messung bei CML nach Cross et al., Leukemia 2012 und 2015

Reduktion in log-Stufen	MR Level	Nachweisbare Transkripte (BCR::ABL1 positiv)	Minimalzahl ABL1 Kontroll-Transkripte	Minimalzahl GUSB Kontroll-Transkripte
Ausgangswert		100% BCR::ABL1 IS		
1 log		$\leq 10\%$ BCR::ABL1 IS		
2 log	MR (äquivalent zu CCyR)	$\leq 1\%$ BCR::ABL1 IS	10.000 ABL1	24.000 GUSB
3 log	MMR	$\leq 0,1\%$ BCR::ABL1 IS	10.000 ABL1	24.000 GUSB
4 log	MR ⁴	$\leq 0,01\%$ BCR::ABL1 IS	10.000 ABL1	24.000 GUSB
4,5 log	MR ^{4,5}	$\leq 0,0032\%$ BCR::ABL1 IS	32.000 ABL1	77.000 GUSB
5 log	MR ⁵	$\leq 0,001\%$ BCR::ABL1 IS	100.000 ABL1	240.000 GUSB

Nach Erreichen einer MR⁴ (Reduzierung des Ausgangswerts um 4 log-Stufen) spricht man von einem tiefen molekularen Ansprechen. Das Erreichen eines tiefen Ansprechens ist das Therapieziel, wenn eine andauernde Therapiefreiheit nach kontrolliertem Absetzen der medikamentösen Therapie angestrebt wird (siehe dazu Kapitel Therapiestopp/Therapiefreie Remission, S. 31).



Therapieziele bei der CML

Komplette hämatologische Remission: Leukozytenwerte im Normbereich, keine unreifen Zellen im Blutbild, Milzgröße normal

Komplette zytogenetische Remission: Kein Philadelphia-Chromosom in den kultivierten Knochenmarkzellen

Gute molekulare Remission (engl. major molecular remission, kurz MMR): PCR-Wert $\leq 0,1\%$ (Reduktion um 3 log-Stufen)

Tiefe molekulare Remission (engl. deep molecular remission, kurz DMR): MR^4 , $MR^{4,5}$ oder MR^5

7.2 Behandlungsmöglichkeiten

Erstlinie / Erstbehandlung

Für die Erstlinienbehandlung der CML stehen in Deutschland fünf verschiedene Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zur Verfügung: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib und Asciminib. Wie im Kapitel 3 zu den Ursachen bereits kurz beschrieben, wird die unkontrollierte Vermehrung weißer Blutkörperchen bei CML durch ein Protein, die BCR::ABL1-Tyrosinkinase, ausgelöst.

Tyrosinkinasen dienen als Schaltstellen in den Zellen. Eine Aufgabe besteht z.B. darin, Signale von außerhalb der Zelle aufzunehmen und in den Zellkern weiterzuleiten. Aus dieser Signalübermittlung leiten sich weitere wichtige Prozesse, wie z.B. die Zellteilung oder der Zelltod, ab. Wenn diese Prozesse außer Kontrolle geraten, kann das Entstehen von Krankheiten, wie z.B. Leukämie, begünstigt werden.

Bei der CML ist die überaktive Tyrosinkinase BCR::ABL1 für das unkontrollierte Wachstum der Leukämiezellen verantwortlich. Daher wurden in den 90er Jahren Versuche unternommen, direkt gegen die Krankheit auf molekularer Ebene vorzugehen und eine Substanz zu entwickeln,



die BCR::ABL1 spezifisch hemmt. Diese Methode stellt somit eine zielgerichtete und maßgeschneiderte Arzneimittelentwicklung dar.

Durch die gezielte Hemmung von BCR::ABL1 durch TKI wird das weitere Wachstum von Leukämiezellen verhindert. Gesunde Zellen, die kein BCR::ABL1 enthalten, werden geschont. Allerdings hemmen diese TKI auch normal im Körper vorkommende Tyrosinkinasen, wodurch Nebenwirkungen entstehen. Da die Wirkprofile unterschiedlich sind, haben die TKIs auch unterschiedliche Nebenwirkungen. Der erste entwickelte TKI war Imatinib. Er ist seit 2001 für die Therapie der CML zugelassen.

Bislang konnte für keinen TKI im Vergleich zu Imatinib ein signifikanter Vorteil für das Überleben nachgewiesen werden. Imatinib drängt die Leukämiezellen jedoch langsamer und etwas weniger effektiv zurück. Die Tiefe des Therapieansprechens ist insbesondere relevant, wenn z.B. noch ein Kinderwunsch besteht oder langfristig ein Versuch zum Absetzen des TKI in der Hoffnung auf andauernde Therapiefreiheit angestrebt wird. Der individuelle Therapieplan sollte daher von dem Behandelnden und dem Patienten gemeinsam festgelegt werden.

Imatinib

Bei neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase wurde ein Vergleich mit der damaligen Standardtherapie Interferon alpha in Kombination mit Ara-C durchgeführt (sog. IRIS-Studie; O'Brien S et al., N Engl J Med. 2003; 348:994-1004). Dabei zeigte sich Imatinib als Ersttherapie bezüglich der hämatologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Ansprechraten überlegen. Unter Imatinib traten zudem deutlich weniger Nebenwirkungen auf.

Eine Aktualisierung dieser Studiendaten nach 5 und 10 Jahren zeigte, dass die Patienten, die Imatinib als Ersttherapie erhalten und dieses auch weiterhin eingenommen hatten, eine höhere Ansprechraten als Patienten im Vergleichsarm und ein sehr gutes Langzeitüberleben aufwiesen (Druker BJ et al., N Engl J Med. 2006; Hochhaus NEJM 2017).



Auch wenn die Behandlung mit Imatinib als gut verträglich gilt, können Nebenwirkungen auftreten. Die Nebenwirkungen auf das Blutbild resultieren aus dem Wirkmechanismus von Imatinib. In der chronischen Phase der CML tragen die Leukämiezellen zunächst noch zur Blutbildung bei. Wenn die Leukämiezellen durch Imatinib in ihrer Vermehrung gezielt gehemmt werden, stehen nur noch die anfangs zahlenmäßig deutlich reduzierten, gesunden Zellen für die Blutbildung zur Verfügung. Dieser Mangel an blutbildenden Zellen äußert sich vor allem als Neutropenie (Mangel an speziellen weißen Blutkörperchen, den sog. neutrophilen Granulozyten), Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) oder Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen). Sobald die gesunden Zellen durch die Behandlung mit Imatinib wieder genügend Raum zum Wachsen bekommen, erholt sich die Blutbildung wieder, meist innerhalb von vier Wochen.

Die Therapie sollte möglichst unter der vollen Dosierung von mindestens 400 mg pro Tag beibehalten werden. Bei einem ausgeprägten Mangel an blutbildenden Zellen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung vorgenommen werden, bis sich die Blutbildung wieder erholt hat. Eine langfristige Dosisreduktion sollte möglichst vermieden werden, da unterhalb einer bestimmten Dosierung (300 mg pro Tag) keine Wirksamkeit mehr erzielt wird. Außerdem besteht die Gefahr, dass sich vermehrt Zellen bilden, die nicht mehr auf die Behandlung ansprechen (Resistenzentwicklung).

Andere typische Nebenwirkungen von Imatinib sind Wassereinlagerungen (Ödeme), Hauterscheinungen, wie z.B. Rötungen oder Ausschlag, eventuell mit Juckreiz, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen und Leberfunktionsstörungen. In den meisten Fällen kann durch eine symptomatische Behandlung (z.B. Gabe von Magnesium oder Trinken von Tonic Water bei Muskelkrämpfen) oder eine vorübergehende Therapieunterbrechung eine Linderung herbeigeführt werden. Falls sich eine Dosisreduktion nicht vermeiden lässt, sollte, wie oben erwähnt, die tägliche Dosis von 300 mg nicht unterschritten und schnellstmöglich



versucht werden, die ursprüngliche Dosierung von mindestens 400 mg pro Tag wieder zu erreichen.

Durch die richtige Einnahme von Imatinib lassen sich Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich, wie z.B. Übelkeit, oftmals vermeiden. So sollte das Medikament zu einer größeren Mahlzeit mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Vor allem bei höheren Dosierungen, wie z.B. 800 mg pro Tag, sollte die Dosis geteilt werden (z.B. Einnahme von jeweils 400 mg morgens und abends).

Dasatinib

Dasatinib ist seit Ende 2010 für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit einer CML zugelassen. Das Medikament wird in einer Dosis von 100 mg pro Tag als Tablette – unabhängig von der Mahlzeit – eingenommen (bis 140 mg in fortgeschrittenem Stadium). Im Einzelfall kann auch eine niedrigere Dosis gewählt werden. Dies ist v.a. in den USA Praxis, aber nicht nach deutschem Standard zugelassen. In der DASISION-Studie zeigte Dasatinib eine erhöhte CCyR- und MMR-Rate nach zwölf Monaten und auch nach fünf Jahren im Vergleich zu Imatinib 400 mg. In dieser Studie konnte eine Reduktion Imatinib-typischer Nebenwirkungen unter Dasatinib beobachtet werden. Häufiger traten unter Dasatinib Pleuraergüsse (Flüssigkeitsansammlung im Raum zwischen Lunge und Brustwand) und Thrombozytopenien auf. Zytogenetische und molekulare Remissionen waren unter Dasatinib rascher und häufiger zu verzeichnen. Dies ging mit einem im Vergleich zu Imatinib geringeren Fortschreiten der Erkrankung einher. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind neben Pleuraergüssen Durchfall, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Blutungen, Erschöpfung, Übelkeit und Luftnot. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann die Dosis angepasst werden. In mehreren Studien zeigte sich ein gutes Ansprechen bei Patienten in chronischer Phase nach Imatinib-Versagen oder -Unverträglichkeit. Es gibt Berichte, dass Dasatinib eine pulmonal-arterielle Hypertonie verstärken bzw. auslösen kann. Patienten leiden dann häufig unter Dyspnoe (Atemnot). Nach Absetzen des Präparates



scheinen sich die Symptome vollständig zurückbilden zu können. Bei entsprechender Symptomatik unter Dasatinib-Therapie sollte zumindest eine Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiografie) erfolgen.

In einer Studie der Deutschen CML-Studiengruppe wurde bei neu diagnostizierten Patienten die Gabe von Dasatinib nur an 5 Tagen mit einer 2-tägigen Pause getestet. Im Vergleich zur täglichen Gabe waren die MMR-Raten nicht schlechter, Pleura- und Herzbeutelergüsse traten jedoch deutlich weniger auf. Eine Pause oder Änderung der Dosierung sollte jedoch niemals eigenmächtig, sondern ausschließlich in enger Absprache mit dem behandelnden Onkologen erfolgen, um das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung zu vermeiden. Das Schema ist aufgrund der verschiedenen Abbauraten im Körper auch nicht auf andere TKI übertragbar.

Nilotinib

Auch Nilotinib ist seit Ende 2010 für die Behandlung neu diagnostizierter Patienten zugelassen. Das Medikament wird zweimal täglich eingenommen (2 x 300 mg pro Tag für Patienten nach Erstdiagnose bzw. 2 x 400 mg pro Tag für Patienten mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit). Nilotinib ähnelt chemisch sehr dem Imatinib. Bisherige klinische Daten zeigten, dass Nilotinib selektiver und stärker auf die BCR::ABL1-Kinase wirkt als Imatinib. Im Allgemeinen haben die Patienten in den bisherigen klinischen Studien Nilotinib gut vertragen, auch wenn Imatinib wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden musste. Vor der Einnahme muss der Patient zwei Stunden nüchtern sein, danach eine Stunde. In der ENESTnd-Studie war Nilotinib in beiden Dosierungen bezüglich des zytogenetischen und molekularen Ansprechens sowie der Verträglichkeit Imatinib überlegen. Nach 5-jähriger Verlaufsbeobachtung zeigten sich eine deutliche Reduktion der Rate für ein Fortschreiten der Erkrankung und ein verringertes Auftreten von resistenzverursachenden Mutationen innerhalb der BCR::ABL1-Tyrosinkinasedomäne. Tiefe molekulare Remissionen (MR⁴, d.h. BCR::ABL1 < 0,01%, und MR^{4,5}, d.h. BCR::ABL1 < 0,0032% IS) wurden unter Nilotinib deutlich häufiger



beobachtet als unter Imatinib. Die Imatinib-typischen Nebenwirkungen Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) und Muskelkrämpfe waren unter Nilotinib seltener.

Folgende Nebenwirkungen können unter einer Nilotinib-Therapie auftreten: Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen (Neutropenie), Mangel an Blutplättchen, Erhöhung von Leberwerten, des Cholesterinspiegels und des Blutzuckers. Nilotinib sollte wie alle Tyrosinkinase-Hemmer mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung) zeigen oder den Herzrhythmus beeinflussende Arzneimittel einnehmen.

Es zeigte sich ein leicht vermehrtes Auftreten von arteriellen Gefäßverschlüssen unter Nilotinib. Die Ursache hierfür ist noch nicht geklärt. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit der Blutzuckererhöhung und der Veränderung des Cholesterinspiegels. Es wird daher empfohlen, bei Patienten unter Nilotinib-Therapie engmaschig Risikofaktoren des Herz-Kreislauf-Systems wie Bluthochdruck, erhöhte Blutfette, Zuckerkrankheit etc. zu kontrollieren und ggf. streng medikamentös einzustellen. Das Rauchen sollte komplett aufgegeben werden. Die CML-Studiengruppe empfiehlt, Nilotinib nicht dauerhaft und, wenn möglich, kürzer als 10 Jahre einzusetzen.

Bosutinib

Bosutinib ist seit 2018 für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit einer CML zugelassen. Die Dosis beträgt 1 x 400 mg täglich bei Erstdiagnose und 1 x 500 mg täglich in der Zweitlinientherapie. Hauptnebenwirkungen sind Durchfall, der meist zeitlich begrenzt nach dem Therapiebeginn bis zu 3 Wochen auftritt, und Erhöhung der Leberwerte. Aufgrund der Lebernebenwirkung muss die Therapie häufiger abgebrochen werden. Die Durchfallsymptomatik kann meist gut mit begleitender Therapie beherrscht werden. In der Zulassungsstudie für die Erstlinientherapie (BFORE-Studie) zeigte sich, wie bei den anderen TKI, eine Überlegenheit gegenüber Imatinib hinsichtlich des molekula-



ren Ansprechens nach 12 und 24 Monaten. Auch mit Bosutinib wird das molekulare Ansprechen schneller als mit Imatinib erreicht und ein Schutz vor einem frühen Fortschreiten erzielt.

Generika

Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib sind generisch verfügbar, d.h. das Patent des Originalpräparates ist abgelaufen. Alternative Präparate mit demselben Wirkstoff nennt man Generika. In verschiedenen Studien zeigte sich, dass durch die Anwendung von Generika in einem hohen Prozentsatz keine Probleme entstehen. In Einzelfällen kann es zu Unverträglichkeiten kommen, sodass das Präparat gewechselt werden sollte.

Asciminib

Die bisherigen TKI-Generationen binden an die sogenannte ATP-Bindungstasche des BCR::ABL1-Proteins, um die Signalkette, die zu der Überproduktion der weißen Blutzellen führt, zu unterbrechen. Da viele Resistenzen durch Mutationen genau in dieser ATP-Tasche entstehen, verlieren klassische TKI bei bestimmten Mutationen die Wirksamkeit.

Asciminib gehört zu einer neuen Generation der TKI, die an der Myristoyl-Tasche des BCR::ABL1-Fusionsproteins „andocken“. Dies ermöglicht eine präzisere und effektivere Blockade des BCR-ABL1-Proteins, besonders bei Resistenzen gegenüber klassischen ATP-TKI. Diese Klasse von Arzneimitteln wird daher auch als STAMP-Inhibitoren bezeichnet (engl. Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket).

Asciminib wurde 2022 in Europa für die Behandlung der CML zugelassen, zunächst nur für die Drittlinie, seit Ende 2025 auch für die Erstlinie. Die empfohlene Tagesgesamtdosis von Asciminib beträgt 80 mg. Die Dosis kann entweder einmal täglich oder zweimal täglich zu jeweils 40 mg im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Bei schlechter Verträglichkeit darf die Tagesdosis halbiert werden (1 x 40 mg oder 2 x 20 mg).



Die häufigsten Nebenwirkungen sind Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen, Erschöpfung (Fatigue), Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Durchfall. Als schwere Nebenwirkungen traten insbesondere Bluthochdruck, Pleuraergüsse, Infektionen der unteren Atemwege, Bauchspeicheldrüsenentzündung und Fieber auf. Wie bei allen anderen TKI kann es auch unter Asciminib in der Anfangsphase zu Problemen bei der Blutbildung kommen.

Im Vergleich zu den anderen TKI traten in den Vergleichsstudien unerwünschte Nebenwirkungen unter Asciminib seltener und weniger schwer auf. Zudem waren die Therapie-Abbruchraten geringer. Zu einer abschließenden Beurteilung fehlen jedoch Langzeitdaten.

Asciminib zeigt diese gute Wirksamkeit jedoch nicht bei allen Patienten. Wie bereits beschrieben, beruht die CML auf der Verschmelzung von zwei Chromosomenteilen, den Genen BCR und ABL1. Bei der Entstehung des Philadelphia-Chromosoms können die Gene an den ursprünglichen Chromosomensträngen an verschiedenen Stellen abbrechen. Bei seltenen Varianten des BCR::ABL1-Proteins ist Asciminib nicht wirksam. Grund ist ein fehlender Proteinabschnitt (durch $\alpha 2$ kodiert), ohne den Asciminib das BCR::ABL1-Protein nicht blockieren kann.

Noch nicht zugelassene TKI

Sicherheit und Wirksamkeit weiterer STAMP-TKI werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Dazu gehört z.B. TERN-701. Erste Studiendaten deuten auf eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit hin, insbesondere bei Patienten, die auf vorherige Therapien (wie Asciminib und Ponatinib) resistent waren. Die US-Arzneimittelbehörde FDA hat TERN-701 den Status als Therapiedurchbruch (Breakthrough Therapy Designation) für CML verliehen. In den aktuell laufenden Studien liegt der Fokus auf der Ermittlung der optimalen Dosierung.

Vielfersprechende Therapie-Ergebnisse erbrachten in ersten Studien auch die ATP-hemmenden Wirkstoffe Olverembatinib, ELNV-001 und



TGRX-678, für die eine zeitnahe Zulassung jedoch nicht zu erwarten ist.

Therapieerfolg bei Erstlinientherapie

Wenn TKI frühzeitig als Ersttherapie eingesetzt werden, sprechen nahezu alle Patienten darauf an. Von einer Expertengruppe des European LeukemiaNet (ELN) wurden „Meilensteine“ definiert, die bei Nachweis auf ein gutes Therapie-Ansprechen hindeuten. Werden diese Meilensteine nicht erreicht, sollte geprüft werden, ob ein Therapiewechsel erforderlich ist. So sollte beispielsweise drei Monate nach Beginn der TKI-Einnahme eine Reduktion von BCR::ABL1 auf $\leq 10\%$ IS und nach 12 Monaten eine stabile MMR nachgewiesen werden.

Versagen der Erstlinientherapie

Es kann aber dazu kommen, dass Patienten von Anfang an kein Ansprechen auf die Therapie zeigen oder im Verlauf der Therapie der Grad des Ansprechens nachlässt. Bei Versagen der Erstlinientherapie sollte auf einen bisher nicht gegebenen TKI umgestellt werden. Vor der Umstellung wird eine Testung auf Mutationen empfohlen. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Therapieversagen unter TKI liegt die Ursache in Mutationen des BCR::ABL1-Gens. Mutationen sind spontan auftretende Veränderungen des Erbmateri als, die dazu führen, dass Imatinib oder andere TKI nicht mehr optimal binden können. In der Folge sprechen die mutierten Zellen nicht mehr so gut auf die Therapie an. Dadurch haben sie einen Wachstumsvorteil. Zusätzlich sollte in einem solchen Fall auch weiterführende Diagnostik einschließlich einer Knochenmarkpunktion erfolgen.

Ponatinib

Neben den erwähnten TKIs steht bei dem Nachweis von Mutationen Ponatinib als Therapieoption zur Verfügung. Ponatinib ist ein hochwirksamer Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor, der speziell zur Überwindung von Resistenzen aufgrund von Mutationen bei CML entwickelt wurde. Besonders hervorzuheben ist seine Wirksamkeit gegen die



T315I-Mutation, bei der andere TKI wie Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib versagen.

Problematisch war bei Einsatz von Ponatinib das Auftreten gehäufte schwerer Nebenwirkungen auf das Herz und die Gefäße. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass diese Nebenwirkungen bei einer reduzierten Dosierung wesentlich seltener beobachtet werden. Die Standarddosierung von 45 mg kann bis auf 15 mg herabgesetzt werden, vorausgesetzt das Ansprechen ist gut.

Weitere häufige Nebenwirkungen von Ponatinib sind eine verminderte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozyten), Hautausschlag, trockene Haut und Bauchschmerzen.

Asciminib bei T315I-Mutation

Auch Asciminib kann nach den Studiendaten eine T315I-Mutation überwinden. Dann muss allerdings die Dosis auf 400 mg pro Tag erhöht werden (200 mg zweimal täglich). In Deutschland ist diese Therapie nach Versagen von Ponatinib zugelassen oder wenn Ponatinib aus medizinischen Gründen nicht gegeben werden kann.

Versagen der Erstlinienbehandlung ohne Mutationen oder bei Intoleranz

Nach Versagen der Erstlinienbehandlung ohne spezifische BCR::ABL1-Mutationen oder bei Intoleranz kann jeder andere TKI (bis auf Imatinib) als gleichwertig wirksam in der Zweitlinienbehandlung angesehen werden. Die Auswahl wird durch Faktoren wie Alter, Lebensstil, weitere Erkrankungen des Patienten und mögliche Nebenwirkungen bestimmt.

Versagen des dritten TKI

Spätestens nach Versagen des dritten TKI sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden (siehe S. 35). Aufgrund der verschiedenen Ursachen einer Resistenz und der unterschiedlichen, z.T. altersabhängigen Therapiemöglichkeiten gibt es keine



allgemeine Empfehlung in dieser Situation. Die Therapieentscheidung muss individuell getroffen und mit dem behandelnden Arzt diskutiert werden.

Weiterführende Informationen zu neuen Studien und Substanzen erhalten Sie über die CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena (vgl. Anhang).

Interferon alpha

Vor Einführung von Imatinib war Interferon alpha die Standardtherapie bei CML, wenn eine allogene Stammzelltransplantation nicht möglich war. Interferon alpha wird aufgrund der Aktivierung des Immunsystems auch als Immunmodulator bezeichnet, wobei der genaue Wirkmechanismus bis heute nicht endgültig geklärt ist.

Eine Weiterentwicklung von Interferon sind „pegylierte“ Interferone, die langsamer an den Organismus abgegeben werden und wegen dieser Langzeitwirkung nur einmal wöchentlich oder seltener gespritzt werden müssen.

Durch die Pegylierung sind die Nebenwirkungen der Interferone deutlich reduziert im Vergleich zu der (früheren) täglichen Gabe. Sie sind dadurch zu einem hohen Prozentsatz gut verträglich. Typische Nebenwirkungen einer Interferon-Therapie sind grippeähnliche Symptome, Übelkeit, Gewichtsverlust und Depression sowie Aktivierung von Autoimmunerkrankungen.

Aktuell wird Interferon nur noch selten eingesetzt, z.B. während einer Schwangerschaft.

Chemotherapie

Unter dem Begriff Chemotherapie versteht man eine Behandlung mit einer Gruppe von Substanzen, die alleine oder in Kombination gegeben werden können. Bei diesen Substanzen handelt es sich um sog.



Zytostatika, die allgemein die Zellteilung hemmen. Dabei sind sowohl Tumorzellen, aber auch gesunde Zellen, z.B. der Magenschleimhaut, der Haarwurzeln oder der Blutbildung, betroffen (die Vermehrung der bösartigen Zellen wird allerdings stärker gehemmt als die normale Zellteilung). Daraus resultieren auch einige der häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie (Übelkeit, Schleimhautentzündung, Haarausfall, niedrige Zahl an Blutplättchen sowie roten und weißen Blutkörperchen). Zum einen gibt es Zytostatika, die als Tabletten geschluckt und deren wirksame Bestandteile von der Darmschleimhaut resorbiert werden und in das Blut gelangen. Zum anderen gibt es Substanzen, die als Injektion oder Infusion verabreicht werden müssen. Einige Beispiele von Zytostatika, die bei der CML zum Einsatz kommen, werden in den folgenden Abschnitten aufgezählt.

Hydroxyurea

Hydroxyurea wird heute meist nur noch zu Beginn der CML-Behandlung und vor dem Vorliegen aller Untersuchungsbefunde eingesetzt, wenn z.B. sehr hohe Zahlen an weißen Blutkörperchen (Leukozyten) bzw. Blutplättchen (Thrombozyten) dringend eine Therapie erfordern. Gelegentlich kommt die Substanz auch zum Einsatz, wenn TKIs nicht wirken und die Erkrankung fortschreitet. Da dieses Medikament die Zellteilung rasch und effektiv hemmt, tritt die Wirkung schnell ein. Innerhalb weniger Tage fallen die krankhaft erhöhten Leukozytenwerte in der Regel in den Normalbereich ab. Da Hydroxyurea relativ unspezifisch wirkt, wird der grundsätzliche Verlauf der CML kaum beeinflusst. Eine komplette zytogenetische Remission oder ein molekulares Ansprechen werden praktisch nie erreicht. Hydroxyurea wird in Kapselform täglich eingenommen und ist gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Hydroxyurea gehören unspezifische Symptome im Magen-Darm-Bereich und – seltener – Hautveränderungen.

Busulfan

Busulfan wird als Ersttherapie der CML nicht mehr eingesetzt, da die Wirkung verzögert eintritt und schwerwiegende Nebenwirkungen auf-



treten können (Störungen der Knochenmarkfunktion, Lungenveränderungen). Außerdem stehen mittlerweile deutlich bessere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Es kann ggf. Verwendung finden, wenn andere Therapieoptionen wegen Resistenz oder Unverträglichkeit ausscheiden. Aufgrund der ausgeprägten Wirkung auf das Knochenmark muss eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes erfolgen. Bei der hochdosierten Chemotherapie im Vorfeld der allogenen Stammzelltransplantation, der sog. „Konditionierung“ (siehe unter „Allogene Stammzelltransplantation“) ist die Zerstörung der Stammzellen im Knochenmark sogar erwünscht. Daher wird Busulfan nach wie vor im Rahmen der Konditionierungstherapie eingesetzt.

Sonstige Chemotherapeutika

Neben den oben beschriebenen Substanzen gibt es noch weitere Zytostatika, deren Einsatzgebiet aber auf die fortgeschrittenen Krankheitsphasen der CML begrenzt ist. In der Blastenkrise können bei Versagen anderer Therapieoptionen ähnlich wie bei akuten Leukämien Kombinationen von Zytostatika verwendet werden (Polychemotherapie).

Therapiestopp / Therapiefreie Remission (TFR)

In der Vergangenheit haben einzelne Patienten aus eigener Entscheidung oder aufgrund gravierender Nebenwirkungen die TKI-Einnahme beendet. Dabei wurde beobachtet, dass diese zum Teil auch nach Absetzen des TKI in einem stabilen Zustand blieben. Es stellte sich die Frage, ob die dauerhafte Einnahme von TKI für alle Patienten wirklich notwendig ist.

In einer klinischen Studie wurden ab 2007 für mehr als fünf Jahre die Krankheitsverläufe von 100 CML-Patienten aus mehreren Kliniken in Frankreich dokumentiert, die seit mindestens drei Jahren Imatinib einnahmen und bei denen BCR::ABL1 seit wenigstens zwei Jahren stabil auch in hochsensiblen Untersuchungsverfahren kaum noch nachzuweisen war (MR⁴). Bei 39% dieser Patienten stieg auch nach Absetzen von Imatinib die nachweisbare molekulare Resterkrankung innerhalb eines



Jahres nicht an, d.h. sie blieben in tiefer molekularer Remission. Auch nach 10-jähriger Beobachtungszeit sind weiterhin 37% der Patienten therapiefrei.

63% der untersuchten Patienten erlitten einen „Rückfall“, d.h. es wurde ein Anstieg der Resterkrankung (BCR::ABL1) bei den Blutuntersuchungen verzeichnet. Dies ist bei > 90% der Fälle innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Absetzen von Imatinib der Fall. Nachdem diese Patienten umgehend die Einnahme von Imatinib wieder aufgenommen hatten, gingen bei allen die Werte der Blutuntersuchung innerhalb von drei bis sechs Monaten wieder auf das gleiche Level (MR⁴) wie vor dem Absetzen von Imatinib zurück, d.h. die Erkrankung war wieder dauerhaft kaum nachweisbar.

Inzwischen wurden viele weitere Studien mit ähnlichen Resultaten veröffentlicht, auch nach Therapie mit anderen TKI wie Nilotinib und Dasatinib. Die Resultate sind alle sehr ähnlich. In der bislang größten Studie, der EURO-SKI Studie, die in Europa in 11 Ländern Patienten eingeschlossen hat, wurden wichtige prognostische Marker definiert, die in Leitlinien eingegangen sind. Dies hat dazu geführt, dass inzwischen Kriterien für das Absetzen von verschiedenen Fachorganisationen definiert wurden.

Als Beispiel ist hier ein Auszug aus der Onkopedia-Leitlinie zur CML abgebildet [Stand November 2025; vgl. www.onkopedia.com]:

Obligatorisch:

- CML ausschließlich in der chronischen Phase
- Motivierter Patient mit strukturierter Kommunikation
- Zugang zu qualitätsgesicherter standardisierter quantitativer PCR unter Verwendung der Internationalen Skala (IS) mit schneller Verfügbarkeit der PCR-Ergebnisse
- Bei atypischen Transkripten: Speziallabor mit hohem Standard in der Quantifizierung



- Zustimmung des Patienten zu häufigeren Kontrollen nach Absetzen der Therapie

Minimale Voraussetzungen (Absetzen erlaubt):

- Erstlinientherapie oder spätere Linie, wenn Intoleranz der einzige Grund für den Wechsel des TKI war
- Zustand nach Resistenz auch möglich, wenn die Resistenz durch eine Kinase-Domänen-Mutation verursacht wurde, die auf einen anderen TKI anspricht
- Typische e13a2- oder e14a2-BCR::ABL1-Transkripte (bei atypischen Transkripten nur in spezialisierten Laboren mit hoher Quantifizierungsqualität)
- Dauer der Imatinib-Therapie > 5 Jahre
- Dauer einer Therapie mit Zweitgenerations-TKI > 4 Jahre
- Dauer der tiefen molekularen Remission (MR⁴ oder besser) > 2 Jahre

Optimale Voraussetzungen (Absetzen empfohlen):

- Dauer der TKI-Therapie > 5 Jahre
- Dauer der DMR > 2 Jahre (MR^{4,5})

Vorgehen nach dem Absetzen:

- Überwachung mit RT-qPCR von BCR::ABL1:
 - Alle 4–6 Wochen in den ersten 6 Monaten
 - Alle 2 Monate von Monat 6 bis 12
 - Danach alle 3–6 Monate
 - Engmaschige Überwachung, falls BCR::ABL1-Transkriptwerte ansteigen
- Neustart der TKI-Therapie, falls die MMR verloren geht

Falls die TKI-Therapie wieder aufgenommen wird:

- RT-qPCR von BCR::ABL1 alle 6 Wochen bis zum erneuten Erreichen der MMR
- Danach alle 3 Monate bis zur Wiedererlangung der MR⁴



Eine jüngere Studie hat gezeigt, dass es zum Absetzerfolg beitragen kann, wenn bereits in der Erstlinie ein potenterer TKI als Imatinib eingesetzt wird, da hiermit die Leukämiezellen effektiver zurückgedrängt werden. In der Studie wurde Nilotinib mit Imatinib verglichen und es wurde in einem höheren Prozentsatz eine tiefe MR unter Nilotinib erreicht, sodass mehr Patienten die Voraussetzungen für einen Absetzversuch zu einem gegebenen Zeitpunkt erfüllten. Es ist anzunehmen, dass z.B. mit Asciminib, Dasatinib oder Bosutinib vergleichbare Ergebnisse zu erwarten wären. Die bessere Wirksamkeit ist mit dem möglicherweise höheren Risiko für auch schwere unerwünschte Nebenwirkungen abzuwägen.

Bei einem Teil der Patienten bleibt nach dem Absetzen von TKI der Erkrankungszustand stabil. Sofern dies auch weiterhin unverändert so bleibt, sind diese Patienten möglicherweise als geheilt einzustufen. Andere Patienten verzeichnen recht schnell einen Anstieg der PCR-Werte, was zu einem Wiederbeginn der Therapie führt. Warum das so ist, ist nicht geklärt.

Neben den wichtigen Faktoren wie Dauer der Therapie und Dauer der tiefen molekularen Remission sind wohl neben der Anzahl der verbliebenen CML-Stammzellen im Knochenmark immunologische Faktoren von Bedeutung. Hier wird aktuell eine von der Deutschen Krebshilfe geförderte Registerstudie zur therapiefreien Remission durchgeführt, in der neben Daten auch Probesten für eine kombinierte Analyse zu den biologischen Abläufen gesammelt werden.

Auch ein zweites Absetzen scheint möglich zu sein. In einem Register zeigte sich, dass dann weitere 33% der Patienten therapiefrei werden können. Ein Prognosefaktor scheint auch hier die Therapiedauer zu sein. Zwischenzeitlich gibt es mehrere positive Studienberichte, dass auch ein zweites Absetzen unter bestimmten Voraussetzungen möglich ist. Allerdings sind hier weitere Studien wichtig. Das zweite Absetzen der TKI-Therapie sollte daher möglichst innerhalb von Studien erfolgen. Bitte halten Sie Rücksprache mit Ihrem behandelnden Arzt.



Allogene Stammzelltransplantation

Eine Heilung der CML kann durch eine vollständige und dauerhafte Beseitigung der Philadelphia-Chromosom-positiven leukämischen Zellen erreicht werden. Die allogene Stammzelltransplantation (von einem Familien- oder Fremdspender) stellt solch eine Behandlungsoption mit potenziell kurativem (heilendem) Charakter dar. Das Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) besteht darin, dass gesunde hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen von einem geeigneten Spender auf den CML-Patienten übertragen werden. Vor dieser Übertragung wird das Knochenmark des Patienten durch eine Chemotherapie zerstört. Die Eignung eines Spenders wird anhand der Oberflächenmerkmale von Zellen bestimmt. Bei den weißen Blutkörperchen werden diese als humane Leukozytenantigene (HLA) bezeichnet. Die HLA-Merkmale sollten zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen.

Die Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation bei CML muss nach der Einführung der TKI nur noch selten getroffen werden. Die alloSZT bleibt jedoch eine wichtige therapeutische Option für Patienten

- die alle verfügbaren TKI nicht vertragen,
- die initial oder im Verlauf neben dem Philadelphia-Chromosom weitere chromosomale Veränderungen entwickeln, die mit einer schlechten Prognose verbunden sind (Hochrisiko-ACA) oder die eine MECOM-Rearrangierung (3q26-Aberrationen) aufweisen,
- die mit oder ohne BCR::ABL1-Mutationen gegen mehrere TKI (außer Imatinib), insbesondere Ponatinib und/oder Asciminib, resistent sind,
- die auch nach Therapiewechsel wiederholt Zytopenien zeigen (Verminderungen einer oder mehrerer Blutzellreihen im Blut unter den Normwert),
- bei denen eine Myelodysplastische Neoplasie (MDS) in der BCR::ABL1-negativen Blutbildung nachgewiesen wurde
- sowie für jene, die sich in der Blastenkrise befinden oder in diese fortschreiten.



Das Behandlungsergebnis nach allogener Stammzelltransplantation hat sich im Zeitalter der TKI erheblich verbessert, sodass nun auch ältere Patienten und/oder solche mit Begleiterkrankungen mit einer reduzierten Intensität bzw. nicht-myeloablativen Konditionierung transplantiert werden können. Die Verwendung haploidentischer (halbidentischer), verwandter Spender hat das Spenderangebot erweitert, sodass fast jeder Patient einen passenden Spender finden kann. Zudem sind Risikofaktoren für die alloSZT wie Krankheitsdauer, Alter des Empfängers und Spenderart, die in der Zeit vor der Einführung der TKI beschrieben wurden, heute nicht mehr uneingeschränkt gültig. Allerdings kann die Lebensqualität durch die Folge- und Begleiterscheinungen beeinträchtigt sein.

Wenn möglich, sollte die Transplantation in der chronischen Phase erfolgen, da die Ergebnisse der alloSZT bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien deutlich schlechter sind. Dies beginnt in der Regel mit der Suche nach einem geeigneten Spender zum Zeitpunkt der Resistenz gegenüber dem ersten TKI der zweiten Generation (d.h. alle TKI außer Imatinib), unabhängig davon, ob dieser als Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt wurde.

Es kann sich herausstellen, dass eine Transplantation nicht notwendig ist, wenn der Patient auf einen nachfolgenden TKI anspricht – jedoch kann die Suche nach einem passenden Spender viel Zeit in Anspruch nehmen, weshalb es sinnvoll ist, frühzeitig zu beginnen.

Jeder Patient, bei dem eine allogene Stammzelltransplantation geplant ist, wird über alle möglichen Komplikationen, einschließlich des Risikos, im Rahmen der Transplantation zu versterben, aufgeklärt. Dies muss bei einer Entscheidung für oder gegen diese Behandlungsmethode berücksichtigt werden.



Weitere Informationen zur allogenen Stammzelltransplantation können in der DLH-Broschüre „Ratgeber für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation“ nachgelesen werden (Download und Bestellmöglichkeit unter www.leukaemie-hilfe.de).

8 Bedeutung der Therapietreue

Die CML ist eine Leukämieform, die heutzutage gut behandelbar ist. Deshalb hat die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung einer CML bei dauerhafter, adäquater und kontrollierter Therapie in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Um den Therapieerfolg nicht zu gefährden, ist es besonders wichtig, die verordneten Medikamente regelmäßig einzunehmen. Die Medikamente sollten auf keinen Fall ohne Rücksprache mit dem Arzt abgesetzt oder in einer verringerten Dosierung eingenommen werden.

In diesem Zusammenhang spricht man von Therapietreue (Adhärenz). Gründe für eine schlechte Therapietreue können z.B. Nebenwirkungen, Urlaub, ein sehr gutes Ansprechen oder schlicht das Vergessen der Einnahme sein. Betroffene sollten mit ihrem behandelnden Arzt über Therapietreue sprechen und gemeinsam Einnahmeroutinen entwickeln, bei denen z.B. der Lebensgefährte oder ein Verwandter mit eingebunden wird. Eine schlechte Therapietreue kann schwerwiegende Konsequenzen haben, indem es z.B. unbeabsichtigt zu einer Bildung von Resistenzen und einem Krankheitsrückfall kommt. Der direkte Zusammenhang von regelmäßiger Einnahme der Medikation und Therapieerfolg bzw. Therapieversagen konnte u.a. in der sog. ADAGIO-Studie, die in Belgien durchgeführt wurde, sowie in einer englischen Studie nachgewiesen werden.

Auch wenn ein sehr gutes Ansprechen unter einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Hemmer erzielt wurde und die Krankheit selbst mit den empfindlichsten PCR-Methoden nicht mehr nachweisbar ist, sollte die



Therapie unbedingt zunächst fortgesetzt werden. Auch bei einem „negativen“ PCR-Befund können sich noch bis zu eine Million Leukämiezellen im Körper befinden und einen Rückfall bewirken. Eine gute Therapietreue ist somit ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg.

9 Zeugungsfähigkeit, Schwangerschaft

Die in der CML-Therapie verwendeten Tyrosinkinase-Hemmer hemmen zusätzlich zum BCR::ABL1 weitere Tyrosinkinasen, die für die embryonale Entwicklung eine Rolle spielen, z.B. KIT. Aus diesem Grunde sollten Patientinnen unter der Therapie mit diesen Substanzen nicht schwanger werden, wenn die Fortführung der Therapie für sie lebenswichtig ist. Um die Risiken für Mutter und Kind zu minimieren, sollte bei bestehendem Kinderwunsch eine Schwangerschaft nach Möglichkeit in einer stabilen tiefen molekularen Remission (DMR) geplant werden. Eine TKI-Therapie vor der Schwangerschaft ist tolerabel. Mit Beginn der Schwangerschaft sollte der TKI allerdings sofort abgesetzt werden.

Bei Männern scheint die Familienplanung unter einem Tyrosinkinase-Hemmer gemäß der bisherigen Datengrundlage unproblematisch zu sein, sodass die TKI-Behandlung in dieser Situation fortgesetzt werden kann.

Nach der hochdosierten Chemotherapie vor einer allogenen Stammzelltransplantation ist eine Zeugung bzw. Schwangerschaft in der Regel nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wird jungen männlichen Patienten mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung **vor** Therapiebeginn eine Gefrier-Konservierung von Spermia empfohlen, das später im Rahmen einer künstlichen Befruchtung verwendet werden kann. Dies kann in der Regel in urologischen Kliniken mit andrologischen Abteilungen erfolgen. Nur in seltenen Fällen muss die Therapie wegen sehr hoher Leukozytenzahlen mit der Gefahr einer Verstopfung kleiner Blutgefäße unverzüglich beginnen und es verbleibt keine Zeit für ent-



sprechende vorbereitende Maßnahmen. Bei Patientinnen ist es möglich, nach einer Hormonbehandlung eine operative Eizellentnahme **vor** der Stammzelltransplantation durchzuführen und diese einzufrieren. Ob das ein sinnvolles Vorgehen ist, muss immer individuell geklärt werden.

Unabhängig von einer Stammzelltransplantation sollte allen Patienten im reproduktiven Alter bei Diagnose einer CML eine Beratung bezüglich Fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen in einem spezialisierten Zentrum angeboten werden. Weitere Informationen: www.fertiprotekt.com.

10 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Unter Stoffwechselwegen versteht man die Auf-, Ab- und Umbauprozesse von Medikamenten im Körper, bis der Wirkstoff sein Ziel erreicht. Tyrosinkinase-Hemmer werden über den sogenannten „CYP3A4“-Stoffwechselweg abgebaut. Andere Medikamente, die ebenfalls in diesem Stoffwechselweg agieren, können kritische Wechselwirkungen mit der CML-Therapie haben. Diese können beispielsweise dazu führen, dass die Konzentration von einem oder mehreren Medikamenten im Blut steigt oder sinkt, dass die Leber stärker belastet und die Blutgerinnung beeinflusst wird oder die Gefahr von Herzrhythmusstörungen steigt. Auch pflanzliche Arzneimittel (z.B. Johanniskraut) oder manche Lebensmittel (z.B. Grapefruit) können die Blutspiegel von CML-Medikamenten auf unvorhersehbare Weise stark beeinflussen. Wenn zusätzliche Medikamente neben der CML-Therapie eingenommen werden müssen, kann erwogen werden, die Dosen entsprechend anzupassen oder ein anderes, ähnliches Medikament zu verwenden, das einen anderen Stoffwechselweg benutzt. Wegen der möglichen Wechselwirkungen ist es unbedingt notwendig, mit dem behandelnden Arzt zu sprechen, bevor neben der CML-Therapie mit der Einnahme von anderen Medikamenten, inklusive pflanzlichen Wirkstoffen, begonnen wird.



Anhang

Leukämie-online (LeukaNET e.V.)

Leukämie-Online (betrieben durch LeukaNET e.V.) ist eine unabhängige deutschsprachige Wissens- und Kommunikationsplattform zum Thema Leukämie. Diese wird von Patienten ehrenamtlich betrieben und ist gemeinnützig. Das Angebot fördert aktive, informierte und selbstbestimmte Patienten durch umfangreiche Informationen über die neuen Möglichkeiten in der Behandlung von Leukämie. Die Plattform ist sehr interaktiv: Bei Leukämie-Online kann jeder in Foren (u.a. zu CML) Fragen stellen und Antworten geben sowie Artikel, gute Bücher, Web-Links und Veranstaltungstermine veröffentlichen.

www.leukaemie-online.de, E-Mail: info@leukaemie-online.de

CML Advocates Network

Das CML Advocates Network ist ein Verbund von 131 CML-Patientengruppen in 96 Ländern. Ziel ist der weltweite Austausch von Erfahrungen und Informationen in der Unterstützung von CML-Patienten sowie deren Angehörigen. Die Webseite www.cmladvocates.net beinhaltet ein weltweites Verzeichnis von CML-Patientengruppen und viele weitere Informationen für CML-Patientengruppen und CML-Patienten, u.a. auch eine deutschsprachige Zusammenfassung der Therapieempfehlungen des European LeukemiaNet.

Deutsche CML-Studiengruppe

Dieser Ratgeber wendet sich an Betroffene und ihre Familien. Er soll über die klinischen Symptome aufklären und Hinweise zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geben. In allen Fällen ist es wichtig, den individuellen Therapieplan am Beginn der Erkrankung aufzustellen und nichts „auf die lange Bank“ zu schieben. Häufig gibt es mehrere Therapieoptionen. Bedingt durch die rasche Entwicklung der Therapie ist nicht immer bekannt, welches die beste Option in einer bestimmten Situation ist. Aus diesem Grunde gibt es in den deutschsprachigen Ländern Studiengruppen zu den einzelnen



Leukämieformen. In der Deutschen CML-Studiengruppe kooperieren Ärzte, die sich intensiv mit dieser Erkrankung und ihren Behandlungsmöglichkeiten beschäftigen. Sie konzipieren klinische Studien, in denen die möglichen Therapieverfahren verglichen werden. Diese Studien bieten die Gewähr, dass neue Konzepte rasch allen Patienten durch eine bundesweite Zusammenarbeit der CML-Studienzentralen in Mannheim und Jena mit ärztlichen Kollegen aus Universitätskliniken und Krankenhäusern sowie mit niedergelassenen Hämatologen/Onkologen zugänglich gemacht werden. Durch die Teilnahme an diesen Studien können Sie sicher sein, eine optimale Diagnostik und eine dem Stand der medizinischen Wissenschaft angepasste Therapie zu erhalten. Sie, als Patient, tragen außerdem dazu bei, neue Erkenntnisse zu gewinnen, die zukünftigen Patienten mit CML zugutekommen.

Deutsche CML-Allianz

Die Deutsche CML-Allianz arbeitet für die optimale Versorgung von CML-Patienten überall in Deutschland. Die Allianz vereint niedergelassene Hämatologen und Onkologen, Krankenhäuser, Universitätskliniken, diagnostische Labore und Patientenvertreter mit dem gemeinsamen Ziel, den derzeit mehr als 12.000 CML-Patienten im Land die aktuell besten Therapiemöglichkeiten anzubieten. Sie stellt eine Plattform dar, um Diagnostik und Therapie der CML flächendeckend zu optimieren. Um dieses Ziel zu erreichen, wird an folgenden Maßnahmen gearbeitet:

- den Zugang zu klinischen Studien in Praxen und Kliniken deutschlandweit zu erleichtern
- Ärzte und Studienmitarbeiter/innen weiterzubilden und enger zu vernetzen
- die vielseitigen Aktivitäten von CML-Patientenvertretern zu unterstützen
- die Wirksamkeit der fortschrittlichsten Labordiagnostik voranzutreiben durch Standardisierung, Harmonisierung der Befundformate und Erleichterung der Befundinterpretation



Kontakt

CML-Studienzentrale und CML-Exzellenz-Zentrum
III. Medizinische Klinik
Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel.: 0621 383-6967
Fax: 0621 383-2167
E-Mail: susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de

Konsultationszentrum CML, Deutsche CML-Allianz
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07740 Jena
Tel.: 03641 932-4201
Fax: 03641 932-4202
E-Mail: cml@med.uni-jena.de



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Unser Hauptanliegen ist es, Ihnen als Betroffenen oder Angehörigen zu helfen, die Erkrankung besser zu verstehen und zu bewältigen. Wir haben ein offenes Ohr für Ihre Sorgen und informieren z.B. über

- Erkrankungen: Diagnostik, Therapien
- Begleit- & Folge-Erkrankungen
- Nachsorge, Ernährung, Bewegung, Komplementärmedizin
- Sozialrechtliche Fragen zu Reha, Schwerbehinderung, Rente usw.
- Zweitmeinung
- Aktuelles aus der Forschung
- Studien
- Veranstaltungen
- Kontaktdaten von Studiengruppen, onkologischen Praxen, Reha-Kliniken, Beratungsstellen usw.

Wir unterstützen Sie dabei, sich mit Gleichbetroffenen auszutauschen und gegenseitig zu stärken durch

- unseren jährlichen bundesweiten DLH-Patientenkongress mit krankheitsspezifischen Workshops und Austauschrunden (Kontaktbörsen)
- Regionale DLH-Patiententage
- Vermittlung einer passenden Selbsthilfegruppe
- Vermittlung individueller Kontakte

Wir vertreten Ihre Interessen gegenüber der Politik, Krankenkassen, medizinischen Organisationen und anderen Institutionen. Wir arbeiten in Gremien mit, z.B. bei der Zusatznutzenbewertung von Arzneimitteln



und bei der Erstellung wissenschaftlicher Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Blutkrebserkrankungen.

Darüber hinaus wirken wir u.a. mit bei:

- Begutachtung von Studienanträgen
- Patientenvertretung im Rahmen wissenschaftlicher Studien
- bestimmten gesundheitspolitischen Gesetzgebungsverfahren

Wir stehen unter der Schirmherrschaft der Deutschen Krebshilfe, die uns großzügig finanziell und ideell unterstützt. Weitere Informationen unter **www.leukaemie-hilfe.de**.

Tel.: 0228 33889-200

Mail: info@leukaemie-hilfe.de



Das Team des INFONETZ KREBS steht Krebsbetroffenen in allen Phasen der Erkrankung beratend zur Seite. Erfahrene Mitarbeiter beantworten persönliche Fragen nach dem aktuellen Stand von Medizin und Wissenschaft in einer einfachen und auch für Laien verständlichen

Sprache. Sie vermitteln themenbezogene Anlaufstellen und stellen nach einem Beratungsgespräch individuell passende Informationsmaterialien zusammen. So unterstützen sie Krebskranke dabei, ihren weiteren Weg gut informiert und selbstbestimmt gehen zu können.

Kontakt:

Deutsche Krebshilfe

INFONETZ KREBS

Buschstr. 32 | 53113 Bonn

Tel.: 0800 80708877 (kostenfrei)

Mail: krebshilfe@infonetz-krebs.de



Handwriting practice area consisting of 20 horizontal dashed lines.

46



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe