



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**Chronische myeloische Leukämie (CML)
und
Chronische lymphatische Leukämie (CLL):**

**Eine Informationsquelle für
Fachkräfte des Gesundheitswesens**

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) Group freut sich, das Lernprogramm „Chronische Leukämieerkrankungen: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens“ vorstellen zu können.

Eine Gruppe von Pflegefachkräften im Bereich Hämatologie/Onkologie, Hämatolog/innen und Patientenfürsprecher/innen hat gemeinsam dieses umfassende Programm zum Thema „Chronische Leukämie“ erarbeitet.

Das Programm deckt Themen ab, die für die Vorgehensweise bei der Versorgung von Patient/innen, mit chronischer Leukämie und ihren Angehörigen im multidisziplinären Team relevant sind. Pflegekräfte sowie andere verbundene Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess, und die Gruppe freut sich sehr, Ihnen die aktuellen Informationen und Empfehlungen für den Umgang mit den einzigartigen Aspekten des Managements der Bedürfnisse von Patient/innen im gesamten Erkrankungskontinuum vorzulegen.

Das Programm zu chronischer Leukämie für Fachkräfte des Gesundheitswesens wurde durch eine Lernförderung der AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG und Pfizer AG möglich gemacht.

Im Namen der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group und der Fakultät, die an dieser Initiative gearbeitet hat, hoffen wir, dass das Lernprogramm zu chronischer Leukämie für Sie bei der Versorgung Ihrer Patient/innen mit chronischer Leukämie wertvoll sein wird.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group bedankt sich bei folgenden Personen für ihre Mitarbeit und ihren Beitrag zu diesem Lernprogramm.

Fakultät:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Tina Brooks (Leicester, Vereinigtes Königreich)

Yves Chalandon (Genf, Schweiz)

Carol Krcmar (Deutschland)

Giora Sharf (Netanya, Israel)

Tamar Tadmor (Haifa, Israel)

Die pünktliche Fertigstellung dieses Lernprogramms zu chronischer Leukämie wäre ohne die redaktionelle Unterstützung von Carol Krcmar (Medizinjournalist) nicht möglich gewesen.

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group bedankt sich bei folgenden Personen für ihre Mitarbeit und ihren Beitrag zu dieser Broschüre:

Irene Caballes (London, Vereinigtes Königreich)

Chronische Leukämie: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens ist auch online verfügbar auf

www.hemcare.org

Datum der Erstellung: September 2023

Copyright© 2023 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten

AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG und Pfizer AG haben keinen Einfluss auf die Auswahl des Inhalts für diese Broschüre genommen.

Inhalt

Vorwort	3
Modul I: Chronische Leukämie verstehen	7
Modul II: CLL: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung	13
Modul III: CML: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung	23
Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen	31
Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie	47
Chronische Leukämie – Begriffsverzeichnis	61



Quick Facts

1. Leukämien sind Krebserkrankungen des blutbildenden Gewebes, vornehmlich des Knochenmarks.
2. Die chronische lymphatische Leukämie (CLL), von der am häufigsten ältere Erwachsene betroffen sind, ist eine Krebsart eines Subtyps der weißen Blutkörperchen, der B-Lymphozyten.
3. Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist ein seltenes Malignom, das in der chronischen Phase der Erkrankung in den hämatopoetischen Stammzellen entsteht und das periphere Blutsystem befällt.
4. CLL resultiert aus einer oder mehreren erworbenen Mutationen des genetischen Materials einer einzelnen Knochenmarkszelle, in diesem Fall der CD5+-B-Zelle.
5. Der Mutationsstatus der variablen Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen (IGHV) beeinflusst den natürlichen Verlauf der CLL; mutierte Zellen bleiben stabil oder wachsen langsamer als nicht mutierte Zellen.
6. CML wird mit einer genau definierten genotypischen Anomalie, dem Philadelphia-Chromosom (Ph), assoziiert, das durch eine Translokation zwischen Teilen der Chromosomen 9 und 22 entsteht. Das leukämieverursachende Onkogen BCR-ABL1 ist instabil und anfällig für die Entwicklung multipler und heterogener genomischer Anomalien.
7. Das ABL1-Gen signalisiert den Zellen, dass Tyrosinkinase produziert werden soll, die das Zellwachstum kontrolliert; eine Überproduktion von Tyrosinkinase führt zu einer Überproduktion von Granulozyten. Die Granulozyten haben das BCR-ABL1-Onkogen, das die CML verursacht, und sie werden als Leukämie- oder CML-Zellen bezeichnet.

Modul I: Chronische Leukämie verstehen

A. Epidemiologie und Pathophysiologie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

- a. Epidemiologie
- b. Pathophysiologie
 - i. Ursachen und Risikofaktoren
- c. Typen

B. Epidemiologie und Pathophysiologie der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

- a. Epidemiologie
- b. Pathophysiologie
 - i. Ursachen und Risikofaktoren

Literaturverzeichnis

Einleitung

Leukämien sind Krebserkrankungen des blutbildenden Gewebes, vornehmlich des Knochenmarks. Veränderte Blutzellen lassen sich in der Regel zuerst im Blut feststellen, können aber auch andere Stellen betreffen, unter anderem die Milz oder die Lymphknoten. Die kanzerösen Zellen funktionieren nicht normal und können Komplikationen wie Infektionen und Blutungen verursachen.

Die Leukämie kann lymphatisch oder myeloisch sein, je nachdem, welche Knochenmarkszellen ursprünglich betroffen sind.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL), auch als lymphoide oder lymphatische Leukämie und als kleines lymphozytisches Lymphom (SLL) bezeichnet, ist eine Krebsart eines Subtyps der weißen Blutkörperchen, der B-Lymphozyten. CLL ist durch eine progressive Akkumulation reifer, in der Regel monoklonaler oder genetisch identischer Lymphozyten gekennzeichnet. CLL ist eine chronische oder indolente Krebsart, die sich als progressive Akkumulation inkompetenter reifer B-Lymphozyten präsentiert und die häufigste hämatologische Krebsart darstellt.

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist ein Malignom, das in der chronischen Phase der Erkrankung in den hämatopoetischen Stammzellen entsteht und das periphere Blutsystem befällt. CML wird auch als chronische myelogene oder myeloische Leukämie bezeichnet. CML ist eine Art myeloproliferatives Neoplasma, charakterisiert durch eine hohe Anzahl weißer Blutkörperchen, Splenomegalie und/oder andere Formen extramedullärer Erkrankungen. Etwa 15 % der Leukämiefälle bei Erwachsenen sind CML-Erkrankungen.

In den letzten Jahrzehnten wurden umfassende Erkenntnisse zu den genetischen Transformationen, die bei CLL und CML auftreten, sowie zu den Auswirkungen dieser Transformationen auf die Prognose und die Behandlung gewonnen. Behandlungsfortschritte, darunter zahlreiche zugelassene Therapien und neue Therapiekombinationen, haben zu Verbesserungen bei den Remissionsraten und dem progressionsfreien Überleben geführt, die Lebensqualität verbessert und für ein längeres Überleben von Patient/innen gesorgt. Neue Therapien befinden sich in der Entwicklungsphase und werden in klinischen Studien evaluiert.

Epidemiologie und Pathophysiologie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Epidemiologie

Laut CLL-Schätzungen für die USA für das Jahr 2022

- werden ca. 20.160 neue Fälle diagnostiziert und
- werden ca. 4.410 Menschen an CLL sterben (Siegel 2022).

CLL ist der in westlichen Welt am häufigsten auftretende Leukämietyp und betrifft die ältere Population; das Durchschnittsalter eines/einer CLL-Patienten/Patientin liegt bei 70 Jahren. Mehr Männer als Frauen erhalten die Diagnose CLL, und ca. 0,6 % der Menschen erkranken im Laufe ihres Lebens an CLL. CLL tritt selten bei Menschen unter 40 Jahren und äußerst selten bei Kindern auf. CLL-assoziierte Immunstörungen sind nicht nur ein Kennzeichen der Krankheit, sondern haben auch starke Auswirkungen auf die Immunüberwachung, fördern die Tumorprogression und beeinflussen letztlich den Krankheitsverlauf. Wenngleich die CLL-Inzidenz im Verlauf der letzten 20 Jahre stabil geblieben ist, ist die CLL-bedingte Mortalität rückläufig: Die Überlebensrate lag 2021 bei geschätzt 87,2 % (Sant 2020). Während die CLL-Inzidenz in Europa und den USA ähnlich ist, ist sie bei der asiatischen Bevölkerung niedriger als in den USA (Bassig 2016).

Pathophysiologie

CLL resultiert aus einer oder mehreren erworbenen Mutationen des genetischen Materials einer einzelnen Knochenmarkszelle, die sich andernfalls zu einer gesunden Lymphozyte entwickeln würde. Bei CLL durchlaufen die CD5⁺-B-Zellen eine maligne Transformation. Die B-Zellen werden durch den Erwerb von Mutationen kontinuierlich aktiviert, was zur Entstehung von monoklonaler B-Zell-Lymphozytose führt. Die weitere Akkumulation genetischer Anomalien und die nachfolgende onkogene Transformation monoklonaler B-Zellen führt zu CLL (Kikushige 2020). Die progressive Akkumulation phänotypisch reifer, maligner B-Lymphozyten verursacht eine anfängliche Akkumulation dieser Zellen im Knochenmark, die dann auch zu den Lymphknoten und anderem lymphatischem Gewebe vordringen, was Splenomegalie, Hepatomegalie und systemische Symptome wie Erschöpfung, Fieber, Nachtschweiß, vorzeitige Sättigung und nicht beabsichtigten Gewichtsverlust verursacht. Sekundäre Lymphorgane sind der primäre Herd der CLL-Zellproliferation.

Im Verlauf der CLL resultiert die veränderte Hämatopoese in Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und verminderte

Modul I: Chronische Leukämie verstehen

Immunglobulinproduktion. **Hypogammaglobulinämie** kann bei bis zu zwei Dritteln der Patient/innen auftreten, was das Risiko infektiöser Komplikationen erhöht. Patient/innen sind erhöht anfällig für autoimmunhämolytische Anämie (mit positivem direktem Antiglobulintest) und autoimmune Thrombozytopenie.

CLL ist eine lymphoproliferative Erkrankung, typischerweise charakterisiert durch ein breites Spektrum an Immunveränderungen mit Auswirkungen sowohl auf die angeborene als auch die adaptive Immunität.

CLL kann sich zu prolymphozytischer B-Zell-Leukämie entwickeln und zu einem höhergradigen Non-Hodgkin-Lymphom transformieren. Etwa 2 % bis 10 % der CLL-Fälle entwickeln sich zu einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, was als Richter-Transformation bezeichnet wird.

IGHV-Mutation

Der Mutationsstatus der variablen Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen (IGHV) beeinflusst den natürlichen Verlauf der CLL. Bei der Analyse der IGHV-Mutation werden Patient/innen, deren CLL-Zellen mutierte IGHV-Gene mit 2 % oder größerer Abweichung von der Keimbahnsequenz exprimieren (diese Patient/innen haben in der Regel eine träge Erkrankung), von Patient/innen mit nicht mutierter CLL mit einer Abweichung von weniger als 2 % (diese Patient/innen haben in der Regel eine aktivere und behandlungsresistente Erkrankung) unterschieden. Mutierte IGHV-Zellen bleiben stabil oder wachsen langsamer als nicht mutierte Zellen. Während nicht mutierte IGHV früher ein Marker für eine schlechtere Prognose waren, ist das heute nicht mehr der Fall, da mit zielgerichteten Wirkstoffen (z. B. Frontline-Ibrutinib) behandelt wird, die als Erstlinientherapie zur Verfügung stehen (Burger 2020) [siehe Modul 4 für detaillierte Informationen zur CLL-Behandlung].

Ursachen und Risikofaktoren

Es gibt nur wenig bekannte Risikofaktoren für CLL. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen:

- Alter: das Risiko, an CLL zu erkranken, steigt mit dem Alter
- Geschlecht: CLL tritt bei Männern etwas häufiger auf als bei Frauen
- Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien wie bestimmten Herbiziden (d. h. Agent Orange)
- CLL in der Familienanamnese oder Familienmitglieder mit hämatologischer Erkrankung
- Ethnizität: CLL tritt in Nordamerika häufiger auf als in Asien; Menschen asiatischer Herkunft, die in den USA leben, haben kein höheres Risiko zu erkranken als solche, die in Asien leben, was es wahrscheinlicher

macht, dass ein höheres Risiko mit der Genetik verbunden ist, als mit Umweltfaktoren.

CLL-Typen

Wie bereits erwähnt, findet sich bei CLL eine signifikante Anzahl veränderter Lymphozyten im Blutkreislauf sowie im Knochenmark und im Lymphgewebe. Beim SLL befindet sich die Tumormasse in den Lymphknoten, im Knochenmark und in sonstigem Lymphgewebe, und es finden sich nur wenige veränderte Zellen im Blutkreislaufsystem. Demzufolge sind CLL und SLL essenziell unterschiedliche Manifestationen derselben Erkrankung und werden im Wesentlichen auf dieselbe Art und Weise behandelt (Wierda 2022).

Die Prolymphozytenleukämie (PLL) weist einige ähnliche Merkmale auf wie die CLL. Prolymphozyten sind unreife Formen von B-Lymphozyten oder T-Lymphozyten. Sowohl B- als auch T-Prolymphozytenleukämien streuen schneller als CLL, und die PLL spricht in der Regel auf die Behandlung an, wenngleich es häufig zu Rezidiven kommt. PLL kann bei Patient/innen auftreten, die CLL hatten.

Übersicht: Epidemiologie und Pathophysiologie der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

CML ist ein Malignom, das in der chronischen Phase der Erkrankung in den hämatopoetischen Stammzellen entsteht und durch myeloische Zellen in unterschiedlichen Reifephasen, die im peripheren Blutssystem und im Knochenmark auftreten, gekennzeichnet ist. Es ist bekannt, dass CML durch das **Onkoprotein** BCR-ABL1, eine gestörte Tyrosinkinase, verursacht wird.

Seit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie (TKI-Therapie) im Jahr 2001, hat sich die CML für die meisten Patient/innen von einer lebensbedrohlichen Krankheit in eine behandelbare chronische Erkrankung verwandelt [siehe Modul 4 für detaillierte Informationen zur CML-Behandlung]. Die TKI-Therapie hat die Überlebensraten verbessert, und Patient/innen, die diese Behandlung durchlaufen, erleben in der Regel weniger Nebenwirkungen im Vergleich zur traditionellen Chemotherapie.

Epidemiologie

Laut CML-Schätzungen für die USA für das Jahr 2022

- werden ca. 8.860 neue Fälle diagnostiziert und
- werden ca. 1.200 Menschen an CML sterben (Siegel 2022).

CML ist eine relative seltene Erkrankung mit Inzidenzraten zwischen 1 und 1,5 Fällen pro 100.000 Menschen/Jahr,

ohne große geographische oder ethnische Unterschiede. Das mittlere Alter bei der Diagnose liegt in Europa zwischen 60 und 65 Jahren, ist jedoch in Ländern mit jüngerer Bevölkerung niedriger (Hochhaus 2017). Patient/innen im Alter von 70 Jahren oder älter machen 20 % der Menschen mit CML aus, bei Kindern und Jugendlichen liegt die Rate bei < 5 %. Die Inzidenz pro Jahr und 100.000 Menschen variiert nach Altersstufen und liegt zwischen 1 und 2, je nach Alter der betreffenden Population (Hehlmann 2020). Das Alter des/der Patienten/Patientin ist eine wichtige Variable für Behandlungsentscheidungen, weil das Gesamtüberleben (OS), Komorbiditäten und die Entstehung von Komplikationen altersbedingt sind (Hochhaus 2020).

Es gibt drei bekannte Risikofaktoren für CML:

- Strahlenexposition: Exposition gegenüber hochdosierter Strahlung, z. B. nach einer Atombombenexplosion oder einem Reaktorunfall
- Alter: das Risiko, an CML zu erkranken, steigt mit dem Alter
- Geschlecht: CML tritt bei Männern etwas häufiger auf als bei Frauen

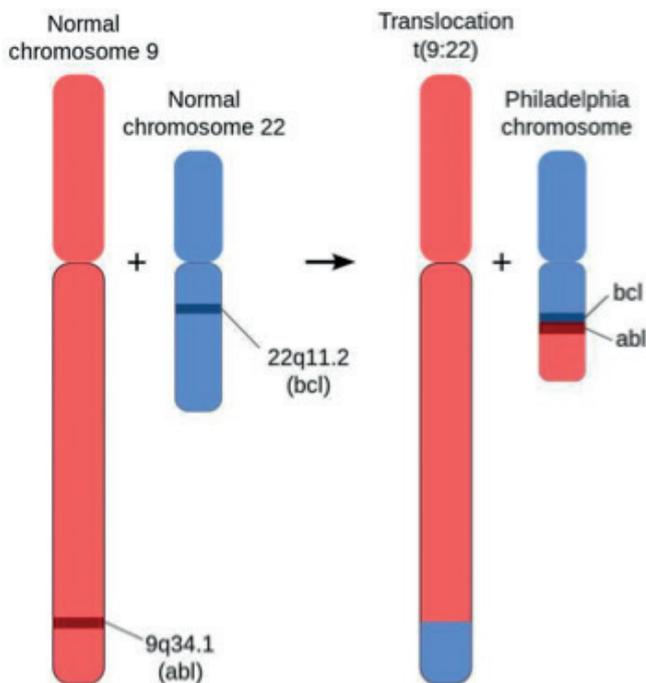


Abbildung 1. Bildung des BCR-ABL1-Onkogens Ein Teil des ABL1-Gens des Chromosoms 9 transloziert und verbindet sich mit dem verbleibenden Teil des BCR-Gens des Chromosoms 22. Der translozierte Teil von Chromosom 9 wird zu einem Onkogen: BCRABL1 (Philadelphia-Chromosom). Das BCR-ABL1-Onkogen steuert die Produktion eines veränderten (mutierten) Proteins, der BCR-ABL1-Tyrosinkinase. Dieses veränderte Enzymprotein ist der Hauptfaktor bei der Konvertierung von Stammzellen von normalen Zellen in leukämische Zellen.

Pathophysiologie

CML tritt auf, wenn eine veränderte pluripotente hämatopoetische Progenitorzelle eine exzessive Produktion aller myeloischen Zelllinien initiiert und zwar primär im Knochenmark, jedoch auch an extramedullären Stellen (Milz und Leber). Wenngleich die Granulozytenproduktion prädominant ist, umfasst der neoplastische Klon auch rote Blutkörperchen, Megakaryozyten, Monozyten sowie einige T- und B-Zellen. Normale Stammzellen werden erhalten und können nach der medikamentösen Suppression des CML-Klons erscheinen (Kikushige 2020).

CML war die erste neoplastische Erkrankung, die mit einer genau definierten genotypischen Anomalie – dem Philadelphia-Chromosom – assoziiert wurde. Das Philadelphia-Chromosom (Ph-Chromosom) entsteht durch eine Translokation zwischen Teilen der Chromosomen 9 und 22 (**Abb. 1**). Bei dieser Translokation wird das ABL-Gen vom Chromosom 9 abgespalten, und das BCR-Gen (Breakpoint Cluster Region) wird vom Chromosom 22 abgespalten, was zu dem Fusionsgen BCR-ABL1 führt, das auch als t(9;22) bezeichnet wird. Das leukämieverursachende Fusionsgen oder auch Onkogen BCR-ABL1 kommt in normalen Zellen nicht vor. Es ist instabil und anfällig für die Entwicklung multipler und heterogener genomischer Anomalien. BCR-ABL1 produziert ein neues Protein, das zu unkontrolliertem Zellwachstum führt; damit ist BCR-ABL1 ein zentraler Akteur bei der Pathogenese von CML (Shah 2022).

Etwa 95 % der CML-Patient/innen haben das Ph-Chromosom; in diesen Fällen wird die Erkrankung als Ph-positive (Ph+) CML bezeichnet. Ein kleiner Teil der CML-Patient/innen hat das BCR-ABL1-Gen, jedoch kein nachweisbares Ph-Chromosom; in diesen Fällen wird die Erkrankung als Ph-negative (Ph-)CML bezeichnet. Die Prognose ist dieselbe, sowohl für Ph+ als auch Ph--CML-Patient/innen. Die BCR-ABL1-Gene in der Untergruppe der Patient/innen mit Ph-negativer CML haben ihren Ursprung außerhalb des Philadelphia-Chromosoms. Einige Menschen weisen einen sehr niedrigen BCR-ABL1-Spiegel auf, leiden jedoch nicht an CML, was in einer bahnbrechenden Studie nachgewiesen wurde, bei der sehr geringe Mengen von BCR-ABL in den Blutzellen von ansonsten gesunden Personen gefunden wurden (Biernaux 1995).

BCR-ABL wird bei manchen Patient/innen nicht nachgewiesen, und laut einer Studie von Wang et al sind die Prognosen in Bezug auf das Gesamtüberleben bei Patient/innen mit BCR-ABL-negativer CML schlechter; ebenso besteht bei diesen Patient/innen ein höheres Risiko, dass ihre Leukämie sich zu einer akuten myeloischen Leukämie entwickelt (Wang 2014). Ohne Vorhandensein von BCR-ABL sind die meisten TKIs als Hauptbehandlung nicht indiziert, was einer der Faktoren sein kann, die zu

Modul I: Chronische Leukämie verstehen

einer schlechteren Prognose für Patient/innen mit BCR-ABL-negativer CML führen. Zu den Genmutationen, die sich bei BCR-ABL-negativer CML häufig nachweisen lassen, zählen SETBP1, ASXL1, NRAS/KRAS, SRSF2, CSF3R, U2AF1 und viele weitere (Diamantopoulos 2021).

Das ABL1-Gen signalisiert den Zellen, das ein Protein – die so genannte Tyrosinkinase – zu produzieren ist, das wiederum Signale aussendet, die Zellen zum Wachsen und Teilen anregen. Das veränderte BCR-ABL1-Gen produziert ein verändertes Protein namens BCR-ABL1-Tyrosinkinase, das bei Überproduktion hämatopoetischen Stammzellen signalisiert, dass die Produktion von Granulozyten zu beschleunigen ist. Die Granulozyten haben das BCR-ABL1-Onkogen, das die CML verursacht, und sie werden daher als Leukämiezellen oder CML-Zellen bezeichnet. Eine Überproduktion von Granulozyten verursacht ein Ansteigen der Zahl der weißen Blutkörperchen sowie eine Vergrößerung der Milz.

Im Lauf der Zeit entstehen in einigen CML-Stammzellen weitere Mutationen, die das Heranreifen zu normalen weißen Blutkörperchen verhindern. Diese unreifen Zellen, Blasten, verdrängen die gesunden roten Blutkörperchen, die weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen, was zu krankheitsbedingten Komplikationen wie Anämie, Infektionen oder Blutungen führt.

CML-Stammzellen exprimieren die Marker CD26, Interleukin-1 Rezeptor akzessorisches Protein (IL1RAP) und CD93 und sind die Ursache von Rezidiven und der Progression der Erkrankung hin zur Blastenkrise (Kumar 2021). Die Identifikation verschiedener Untergruppen von Leukämienstammzellen kann Prognosen dazu ermöglichen, welche Patient/innen eine Behandlungsresistenz entwickeln oder zur Blastenkrise übergehen werden (Minciacchi 2021).

Literaturverzeichnis

Bassig BA, Au WY, Mang O, et al. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiol* 2016; 42:15-23

Biernaux C, Loos M, Sels A, Huez G, Stryckmans P. Detection of major bcr-able gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood* 1995; 86:3118-3122

Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473

Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *HemaSphere* 2020; 4:5(e468). <http://dx.doi.org/10.1097/>

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984

Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>

Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematop* 2020; 60:146-158

Kumar R, Krause DS. Recent advances in understanding chronic myeloid leukemia: where do we stand? *Faculty Reviews* 2021; 10:(35); <https://doi.org/10.12703/r/10-35>

Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>

Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2020; 116:3724-3734

Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Chronic Myeloid Leukemia. Abrufbar auf: [Guidelines Detail \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/). Abruf im August 2022

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022. Abrufbar auf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>

Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Abruf im August 2022

Quick Facts

1. Um die Diagnose CLL zu stellen, bedarf es der Präsenz von $\geq 5 \times 10^9/L$ B-Lymphozyten im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten hinweg (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
2. Da CLL hauptsächlich bei älteren Erwachsenen diagnostiziert wird, sind häufig Komorbiditäten vorhanden. Multiple Komorbiditäten (≥ 2) sind ein unabhängiger Indikator des klinischen Ergebnisses, unabhängig vom Alter oder vom Stadium der Erkrankung; daher sollte eine Beurteilung des Leistungsstatus erfolgen.
3. Es gibt zwei Stadieneinteilungssysteme, die bei CLL für gewöhnlich herangezogen werden. Das Rai-System basiert auf der Lymphozytose, und das Binet-System stratifiziert Patient/innen ausgehend von der Zahl der betroffenen Bereiche sowie dem Hämoglobinspiegel und der Blutplättchenzahl.
4. Zu den prognostischen Markern für CLL zählen zytogenetische Anomalien wie die Depletion von 13q [del(13q)], del(17p), Trisomie 12 und del(11q) sowie der Mutationsstatus der variablen Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen (IGHV) des B-Zell-Rezeptors.
5. Der IGHV-Mutationsstatus ist ein wichtiger Indikator für die Überlebensergebnisse: nicht mutierte IGHV wird mit einer schlechten Prognose und einem signifikant verringerten Überleben im Vergleich zu mutierter IGHV assoziiert. IGHV ist ein stabiler Marker, der sich im Verlauf der Zeit/nach der Behandlung nicht verändert.
6. Zu den nachteiligen CLL-Prognosefaktoren zählen: diffuse Muster der Knochenmarksbeteiligung; Lymphknotenbeteiligung (Größe, beteiligte Stelle(n)); höheres Alter; Lymphozyten-Verdoppelungszeit (die Dauer bis zur Verdoppelung der Lymphozytenzahl) von weniger als einem Jahr; erhöhte Fraktion der Prolymphozyten (einer frühen Form der Lymphozyten) im Blut.

Modul II: CLL: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

- A. Etablierung einer CLL-Diagnose als Grundlage für Behandlungsentscheidungen
 - a. Einleitung
 - B. Diagnostik
 - a. Patientenpräsentation
 - b. Erste Schritte
 - c. Differentialdiagnose
 - C. Klinische Stadieneinteilung
 - D. Prognosefaktoren
 - a. Internationaler Prognoseindex
 - b. Zytogenetische Anomalien
 - c. Immunveränderungen
- Literaturverzeichnis

Etablierung der Diagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Einleitung

Die Identifikation prognostischer und prädiktiver Biomarker ist nicht nur für die Patientenberatung, sondern auch für die Planung der Nachverfolgung oder die Auswahl der Behandlung relevant (siehe Modul 4 und 5). Prognostische Biomarker separieren Patientengruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen, unabhängig von der Behandlung. Prädiktive Biomarker liefern Informationen über den möglichen Nutzen einer spezifischen Behandlung und können in den klinischen Entscheidungsprozess einbezogen werden (Montserrat 2019).

Prognostische Biomarker bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) umfassen das klinische Stadium, den IGHV-Mutationsstatus, genetische Anomalien und die Verdopplungszeit der Lymphozyten.

Bei asymptomatischen Patienten ohne Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie ist die Beobachtung ohne Behandlung der Standard der Behandlung; daher benötigen die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose keine Behandlung (Shadman 2023). In dieser Hinsicht besteht eine zentrale Herausforderung zum Zeitpunkt der Diagnose darin, festzustellen, ob und folglich wann Patienten im Frühstadium/asymptomatische Patienten eine Behandlung benötigen, und daher liegt der Schwerpunkt auf der Ermittlung robuster prognostischer Faktoren, auf denen die Zeit bis zur ersten Behandlung basiert (<https://haematologica.org/article/view/8779#author-1> „Baliakas 2019b). Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version) Die Stadieneinteilung der Erkrankung sowie das Testen auf spezifische genetische und zytogenetische Anomalien und bildgebende Verfahren werden während der Phase des beobachtenden Abwartens nicht empfohlen, sondern sollten erst erfolgen, wenn klinische Symptome erstmals auftreten (Eichhorst 2021).

Diagnose

Erste Schritte

Ein Zweck der Durchführung diagnostischer Tests bei Patienten mit Verdacht auf CLL besteht darin, die Krankheit zu verifizieren und andere lymphoproliferative Erkrankungen auszuschließen, die eine CLL imitieren können (Kasten 1). Bei etwa 70 % der Patienten wird die Diagnose aufgrund einer unerklärlichen Lymphozytose gestellt, die

zufällig entdeckt wird und zum Zeitpunkt der Diagnose keine Symptome aufweist. Eine Durchflusszytometrie des peripheren Blutes mit Immunphänotypisierung anhand von Zelloberflächenmarkern ist für die Diagnose der CLL ausreichend, und eine Knochenmarksbiopsie ist im Allgemeinen nicht erforderlich (Wierda 2022; Burger 2020). Die Diagnose von CLL, wie sie vom iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) festgelegt wurde, erfordert das Vorhandensein von $\geq 5 \times 10^9/L$ B-Lymphozyten im peripheren Blut, das mindestens 3 Monate lang anhält (Hallek 2018). Während bei Patienten mit $< 5 \times 10^9/L$ B-Lymphozyten im Blut ein Verdacht auf CLL bestehen kann, wird diese Anomalie bei Fehlen von Lymphadenopathie oder Organomegalie (wie durch körperliche Untersuchung oder bildgebende Studien festgestellt) oder von krankheitsbezogenen

Kasten 1: Basislinienuntersuchung von Patient/innen mit CLL

Tests zur Etablierung einer Diagnose

- Großes Blutbild (CBC), Differenzialblutbild
- Immunphänotypisierung der Lymphozyten im peripheren Blut

Beurteilung vor der Behandlung

- Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf knotentragende Bereiche sowie Größe der Leber und Milz
- Leistungsstatus
- Großes Blutbild (CBC), Differenzialblutbild
- Serumchemie, Serum-Immunglobulin, direkter Antiglobulintest
- Röntgen-Thorax
- Infektionsstatus
- Knochenmarkspirat/-biopsie (sofern klinisch indiziert)

Weitere Tests für prognostische Bestimmungen und/oder Behandlungsentscheidungen

- Molekulare Zytogenetik (FISH) zur Feststellung von +12; del(11q); del(13q); del(17p)
- IGHV-Mutationsstatus
- TP53-Mutation
- Konventionelle Karyotypisierung der Lymphozyten im peripheren Blut¹ (sofern indiziert)
- Serum- β_2 -Mikroglobulin
- CT-Scan des Halses, Thorax, Abdomens, Beckens
- MRT-, PET-Scans
- Lymphknotenbiopsie/-dissektion (wird bei CLL selten durchgeführt)
- Ultraschalluntersuchung des Abdomens²

CBC: großes Blutbild (complete blood count); CT: Computertomographie; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IGHV: variable Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie

¹ Konventionelle Karyotypisierung der Lymphozyten im peripheren Blut kann vor der Therapie sinnvoll sein, sofern verfügbar

² Wird in manchen Ländern zur Überwachung der Lymphadenopathie und Organomegalie durchgeführt

Übernommen von: Hallek 2018; Wierda 2022

Modul II: CLL: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Zytopenien oder klinischen Symptomen als monoklonale B-Lymphozytose (MBL) definiert (Hallek 2018). In einer kleinen Anzahl von Fällen entwickelt sich die MBL zu einer CLL. Es ist heute allgemein anerkannt, dass bei peripheren B-Lymphozyten $< 5 \times 10^9/L$ und Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie ein kleines lymphozytisches Lymphom (SLL) anstelle einer CLL diagnostiziert wird (Eichhorst 2021).

Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)

Die Durchflusszytometrie des peripheren Blutes mit Immunphänotypisierung mit Hilfe von Zelloberflächenmarkern ist für die Diagnose von CLL angemessen; eine Knochenmarksbiopsie ist in der Regel nicht erforderlich (Wierda 2022; Burger 2020).

Die Durchführung weiterer Tests wird empfohlen, um die Prognose zu untermauern, die Tumorlast zu beurteilen oder Behandlungsentscheidungen zu stützen. Die Indikation für die Behandlung hängt nicht von den Ergebnissen dieser Tests ab, sondern vielmehr von dem klinischen Stadium und den Symptomen des/der Patienten/Patientin (Hallek 2018) (siehe nachfolgenden Abschnitt „Klinische Stadieneinteilung“).

Patientenpräsentation

Anamnese und körperliche Untersuchungen, einschließlich der Messung der Größe der Leber und der Milz sowie der tastbaren Lymphknoten sind durchzuführen. Der Leistungsstatus des/der Patienten/Patientin ist zu beurteilen. Da CLL hauptsächlich bei älteren Erwachsenen diagnostiziert wird, sind häufig Komorbiditäten vorhanden, und das Vorhandensein multipler Komorbiditäten (≥ 2) hat sich als unabhängiger Prädiktor für das klinische Ergebnis erwiesen, unabhängig von Alter oder Erkrankungsstadium (Goede 2014).

Die auftretenden Symptome stehen meist im Zusammenhang mit einer Lymphadenopathie. Etwa 20 % bis 50 % zeigen Symptome einer Hepatosplenomegalie und etwa 5 % bis 10 % einen ungewollten Gewichtsverlust von mindestens 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten (Shadman 2023). Müdigkeit, wenn vorhanden, kann als schwerwiegend bezeichnet werden.

Das Vorhandensein von „B-Symptomen“ kann auf eine aktivere Erkrankung sowie auf die Notwendigkeit des Behandlungsbeginns hindeuten. Zu den „B-Symptomen“ zählen:

- Ungeklärter Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts in den vorangegangenen sechs Monaten
- Schwere Erschöpfung (Unfähigkeit zu arbeiten oder zur Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens)

- Fieber $> 38^\circ C$ über mindestens zwei Wochen hinweg, ohne Nachweis einer Infektion
- Starker Nachtschweiß über mehr als einen Monat hinweg, ohne Nachweis einer Infektion

Bei über der Hälfte neu diagnostizierter CLL-Patient/innen werden schmerzunempfindliche, vergrößerte Lymphknoten festgestellt. Die Lymphknoten können schmerzempfindlich werden oder zusammenwachsen und so große Massen von Lymphgewebe bilden. Die Lymphknoten können auch dann vergrößert sein, wenn die Anzahl der weißen Blutkörperchen nicht erhöht ist. Anzahl und Größe der vergrößerten Lymphknoten werden in die Diagnose und das Management einbezogen. Der Begriff „generalisierte Lymphadenopathie“ bezieht sich auf vergrößerte Lymphknoten im gesamten Körper.

Differentialdiagnose

Es ist wichtig, zu verifizieren, dass der/die Patient/in tatsächlich an CLL und nicht an einer anderen lymphoproliferativen Erkrankung leidet, die als CLL erscheint. Zu den anderen Lymphomerkkrankungen, die von der CLL zu differenzieren sind, zählen:

- Haarzelleleukämie: eine seltene Krebsart der Lymphozyten, die dazu neigt, langsam voranzuschreiten. Die Krebszellen sind ein B-Lymphozyten-Typ, unterscheiden sich aber von denen der CLL. Die Lymphozyten weisen feine Projektionen auf ihrer Oberfläche auf, die sie „haarig“ erscheinen lassen.
- Große granulierte Lymphozytenleukämie (LGL): die Krebszellen sind groß und haben Eigenschaften von entweder T-Lymphozyten) oder natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Die meisten LGL-Leukämien sind langsam wachsend, lediglich eine kleine Zahl ist aggressiver.
- Leukämische Manifestationen des Mantelzelllymphoms
- Leukämisches Marginalzonenlymphom
- Splenisches Marginalzonenlymphom mit zirkulierenden villösen Lymphozyten
- Follikuläres Lymphom
- Lymphoplasmazytisches Lymphom (Eichhorst 2021; Hallek 2018)

Klinische Stadieneinteilung

Es gibt zwei Stadieneinteilungssysteme, die bei CLL für gewöhnlich herangezogen werden: das Rai-System und das Binet-System. Das Rai-System basiert auf der Lymphozytose. Das bedeutet, dass der/die Patient/in eine hohe Anzahl an Lymphozyten im Blut oder Knochenmark

Modul II: CLL: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Tabelle 1. Binet- und Rai-Stadieneinteilungssystem bei CLL

Stadium	Definition	
Binet-System		
Binet A	Hb \geq 100 g/L (6.21 mmol/L), Blutplättchen \geq 100 x 10 ⁹ /L, < 3 beteiligte lymphoide Stellen ¹	
Binet B	Hb \geq 100 g/L (6.21 mmol/L), Blutplättchen \geq 100 x 10 ⁹ /L, \geq 3 beteiligte lymphoide Stellen ¹	
Binet C	Hb < 100 g/L (6.21 mmol/L), Blutplättchen < 100 x 10 ⁹ /L	
Rai-System		
Geringes Risiko	Rai 0	Lymphozyten > 5 x 10 ⁹ /L
Mittleres Risiko	Rai I	Lymphozytose und Lymphadenopathie
	Rai II	Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie mit/ohne Lymphadenopathie
Hohes Risiko	Rai III	Lymphozytose und Hb < 110 g/L (6,83 mmol/L) mit/ohne Lymphadenopathie/Organomegalie
	Rai IV	Lymphozytose und Blutplättchen < 100 x 10 ⁹ /L mit/ohne Lymphadenopathie/Organomegalie

CLL: chronisch lymphatische Leukämie; Hb: Hämoglobin
¹ Das Binet-System berücksichtigt fünf potenzielle Beteiligungsherde: zervikal, axillär, inguinale Lymphadenopathie (ein- oder beidseitig), Milz und Leber. Die Beteiligung wird nur durch körperliche Untersuchung ermittelt, ohne Berücksichtigung der Ergebnisse von bildgebenden Untersuchungen zu Stadieneinteilungszwecken.
 Übernommen von Eichhorst 2021

haben muss, die sich nicht mit einer anderen Ursache, z. B. einer Infektion, in Verbindung bringen lässt.

Das Binet-System zur Stadieneinteilung stratifiziert Patient/innen in drei Prognosegruppen, ausgehend von der Anzahl der betroffenen Bereiche sowie dem Hämoglobinspiegel und der Anzahl der Blutplättchen. Ähnlich wie beim Rai-System zur Stadieneinteilung wird hier eine aussagekräftige Verbindung zum klinischen Ergebnis hergestellt. Beide Systeme stützen sich auf physische Nachweise (d. h. Lymphknotenbeteiligung, Vergrößerung der Milz und/oder Leber) und Blutparameter zur Beurteilung der Tumorlast.

Eine Erkrankung im frühen, asymptomatischen Stadium, wie durch eines der Stadieneinteilungssysteme in **Tabelle**

1 definiert, bedarf keiner weiteren Risikobeurteilung. Patient/innen sollten im ersten Jahr alle drei Monate vorstellig werden; im Anschluss daran alle drei bis zwölf Monate, je nach Tumorlast und Dynamik der Erkrankung (**siehe Modul 4**).

Prognosefaktoren

Prognostische Biomarker (**Kasten 2**) evaluieren das Risiko der Progression der Erkrankung und des Ablebens des/der Patienten/Patientin und dienen als Hilfsmittel für Kliniker bei der Patientenberatung, einschließlich der Festlegung der Häufigkeit von Nachuntersuchungen und der Identifizierung von Patient/innen, die für die risikoadaptierte frühzeitige Behandlung in Frage kommen (Cohen 2020). Die am häufigsten definierten zytogenetischen Anomalien und damit prognostischen Markern für CLL zählen zytogenetische Anomalien wie die Depletion von 13q [del(13q)], del(17p), Trisomie 12 und del(11q) sowie der Mutationsstatus der variablen Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen (IGHV) des B-Zell-Rezeptors. (Burger 2020). Bei Patient/innen mit einem oder mehreren Hochrisiko-Markern (del(17p), del(11q) oder nicht mutierte IGHV) ist die Dauer bis zum Beginn der Erstbehandlung in der Regel kürzer, ebenso wie die Dauer der Remission nach der Behandlung, als bei Patient/innen mit den folgenden Markern für eine CLL mit niedrigem Risiko: del(13q), Trisomie 12 oder mutierte IGHV. Insgesamt kann die prognostische Signifikanz von prognostischen Markern variieren, je nach Patientenpopulation, Behandlungsschema und evaluierten

Kasten 2. Etablierte prognostische Biomarker bei CLL

Stage	Definition
Wirtsfaktoren	Alter, Geschlecht
Erkrankungsmarker	Rai- und Binet-Stadieneinteilungssystem
Antigenexpression	CD38, ZAP70, CD49d/VLA-4
Serologie	Laktatdehydrogenase, Beta-2-Mikroglobulin, Thymidinkinase
Genetik	del(17p), TP53-Genmutation
Immungenetik	IGHV

Quelle: Cohen 2020

Modul II: CLL: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Tabelle 2. Zusammenfassung des CLL-IPI-Scorings und des Prognoseindex von CLL

Variabel	Nachteiliger Faktor	Score
TP53(17p)	Gelöscht und/oder mutiert	4
IGHV	Nicht mutiert	2
β_2 -Mikroglobulin	> 3,5 mg/L	2
Klinisches Stadium	Binet B/C oder Rai I-IV	1
Alter	> 65	1
Prognose-Score		0-10
Risikogruppe	Score	
Gering (keine Behandlung erforderlich)	0-1	
Mittel (keine Behandlung, bis die Erkrankung hoch symptomatisch ist)	2-3	
Hoch (Behandlung, es sei denn, der/die Patient/in ist asymptomatisch)	4-6	
Sehr hoch (Behandlung mit neuen Wirkstoffen oder im Rahmen einer klinischen Studie statt Chemotherapie)	7-10	

klinischen Ergebnissen (Wierda 2022). Viele der Faktoren wurden zu der Zeit generiert, als die Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Anwendung kamen; neuere und wirksamere neuartige Therapien können sich auf die Prognose auswirken.

Internationaler Prognoseindex bei CLL (CLL-IPI)

2016 wurde ein neues Prognosemodell freigegeben, das ein zielgerichteteres CLL-Management ermöglicht (International CLL-IPI Working Group 2016). Dieser Index schätzt das Progressionsrisiko und die Dauer bis zur Erstbehandlung bei Patient/innen mit einer Erkrankung im frühen Stadium und kategorisiert das Risiko (gering, mittel, hoch oder sehr hoch) auf der Basis von gewichteten individuellen Risikofaktoren. Dies ist derzeit das wichtigste Prognosesystem bei CLL (Tabelle 2). Das Rai- und das Binet-Stadieneinteilungssystem sind in diesen Index eingebunden, erkennen jedoch nicht die biologische Vielfalt von CLL und prognostizieren auch nicht das Ansprechen auf moderne Therapien.

Die CLL-IPI kombiniert genetische, biochemische und klinische Parameter in einem Prognosemodell, aufgeteilt in vier prognostische Untergruppen. So wird ein zielgerichteteres Management von CLL-Patient/innen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien ermöglicht (International CLL-IPI Working Group, 2016). Der Index betont die Bedeutung der Einbeziehung des IGHV-Mutationsstatus in die Basislinienbeurteilung von CLL-Patient/innen als Voraussetzung vor der Behandlung; dieser Variablen wird ein Score von 4 im CLL-IPI-Index zugewiesen (Hallek 2018) (Tabelle 2).

Hinweis: Die meisten Prognosemodelle wurden aus Personen abgeleitet, die eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, und es sollte nicht davon ausgegangen werden, dass diese Prädiktoren innerhalb des Kontexts anderer Therapien, z. B. BTK-Inhibitoren oder BCL2-Inhibitoren, angewandt werden können (Montserrat 2019).

Zytogenetische Anomalien

Seit Jahren wird zu den genetischen Abweichungen geforscht, die mit CLL assoziiert werden, um die Entwicklung und Evolution der Erkrankung besser zu verstehen und die Risikostratifikation zu verbessern. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass zytogenetische Komplexität, d. h. das Vorhandensein multipler chromosomaler Abweichungen, als prädiktiver Marker für die Prognose und das Ansprechen auf eine Behandlung herangezogen werden könnte (Tabelle 3).

Etwa 80 % der Patient/innen mit unbehandelter CLL haben zytogenetische Anomalien, die durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) entdeckt werden (Wierda 2022). CLL-FISH-Studien können nicht herangezogen werden, um CLL zu diagnostizieren, weil die Anomalien auch bei anderen lymphoproliferativen Erkrankungen auftreten.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine Reihe genomischer Abweichungen, insbesondere del(17p) und der TP53-Mutationsstatus, die stärkste Verbindung zum klinischen Ergebnis aufweisen; die Beurteilung dieser Abweichungen vor Beginn der Therapie wird für alle CLL-Patient/innen empfohlen (Tausch 2020; Hallek 2018). Die del(17p)-Abweichung tritt häufiger bei Patient/innen

Modul II: CLL: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

mit zuvor behandelter CLL auf, was nahelegt, dass es im Verlauf der Behandlung bei del(17p) zu dem Erwerb und/oder der Expansion von CLL-Klonen kommen kann.

Tumormarker für die prognostische Beurteilung gehören zum genomischen Hintergrund des malignen Klons, konkret des **TP53-Gens** (auch als Tumorprotein TP53 oder zelluläres Tumorantigen TP53 bezeichnet), und des somatischen Hypermutterationsstatus des neu arrangierten IGHV-Gens, das durch das klonotypische B-Zell-Rezeptor-Immunglobulin exprimiert wird. Es gibt jedoch keine spezifische zytogenetische Anomalie bei CLL. Die TP53-Mutation wird bei 10 % bis 15 % der Patient/innen bei der Diagnose festgestellt und tritt häufig bei Patient/innen mit del(17p) auf: Die Prognose ist ungünstiger bei Vorhandensein beider Anomalien.

Der IGHV-Mutationsstatus ist ein wichtiger Prädiktor für das Überlebensergebnis. Nicht mutierte IGHV werden im Vergleich zu mutierter IGHV mit einer schlechten

Prognose und einem verminderten Überleben assoziiert, unabhängig vom Stadium der Erkrankung (Hamblin 1999). IGHV ist ein stabiler Marker, der sich im Verlauf der Zeit normalerweise nicht verändert, daher wird der Test nur einmal durchgeführt. Das Testen auf den IGHV-Mutationsstatus ist für die Behandlungsplanung erforderlich, wenn eine Chemoimmuntherapie in Betracht gezogen wird.

Notch1 ist an vielen physiologischen Prozessen normaler Zellen beteiligt, in denen es das Wachstum, die Apoptose und die Differenzierung reguliert.

NOTCH1-Mutationen, die bei etwa 5 % bis 12 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose auftreten, werden vor allem bei der aggressiveren, nicht mutierten IGHV-Form der CLL gefunden und korrelieren häufig mit Trisomie 12 (Tardivon 2021). Die Mutationshäufigkeit scheint mit dem Fortschreiten der Erkrankung anzusteigen und erreicht bis zu 31 % bei Patienten, bei denen später

Tabelle 3. Zytogenetische und andere Anomalien und ihre prognostische Relevanz¹

Anomalie	Assoziierte(s) Risiko/Ergebnisse
del(13q)	Ca. 55 % bei Diagnose; wenn keine weiteren Anomalien vorhanden sind, weist es auf ein günstiges Ergebnis hin, träges Fortschreiten der Erkrankung
del(17p)	< 10 % bei Diagnose, ≤ 30% bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung; häufig zusammen mit weiteren Anomalien; ungünstiger Verlauf/hohes Risiko
del(11q)	10 % der Patient/innen mit einer Erkrankung im frühen Stadium, 25 % nicht behandelte Patient/innen in fortgeschrittenem Stadium; hohes Risiko/aggressive Erkrankung
Trisomie +12	Bei 10 % bis 20 % der Patient/innen; mittleres Risiko (wenn nur zytogenetische Anomalie), höheres Risiko (wenn auch andere Anomalien bestehen)
NOTCH1-Genmutationen	10 % bis 15 % haben eine Mutation, aggressiveres Fortschreiten der Erkrankung, ungünstige Ergebnisse
TP53-Genmutation/-disruption	10 % bis 15 % bei Diagnose, häufig zusammen mit del(17p); Wildtyp mit günstigen Ergebnissen; bei Mutation schnelleres Fortschreiten der Erkrankung, identifiziert ungünstige/Hochrisiko-Erkrankung; indiziert schlechtes Ansprechen auf CIT oder frühes Rezidiv
SF3B1-Genmutationen	10 % bis 15 % haben Mutation; schnelleres Fortschreiten der Erkrankung, ungünstigere Ergebnisse
IGHV	40 % nicht mutiert bei Diagnose, identifiziert ungünstigen Verlauf/hohes Risiko; 60 % mutiert bei Diagnose, günstige Ergebnisse
Komplexer Karyotyp (CK) ²	≥ 3 nicht bedingte klonale Chromosomanomalien bei mehr als einer Zelle im Karyotyp; ungünstiger Verlauf/hohes Risiko
Verdopplung der Lymphozyten im Blut	Verdopplung innerhalb eines Jahres wird mit hohem Risiko assoziiert, enge Überwachung erforderlich
CD38	Exprimierung von CD38 ist ein Indikator für ein höheres Risiko
Beta-2-Mikroglobulin	Assoziiert mit größerem Umfang der Erkrankung
CD49d	Exprimierung von CD49 ist ein Indikator für eine Erkrankung mit höherem Risiko
ZAP-70	Erhöhte Exprimierung kann mit Erkrankung mit höherem Risiko assoziiert werden

¹ Diese Tabelle liefert hilfreiche prognostische Informationen für das Überleben und die Zeit bis zur Progression bei Patient/innen, die eine Behandlung erhalten haben. ² Ausgehend von den Ergebnissen der Metaphase-Karyotypisierung von CpG-stimulierten CLL-Zellen
 CD: Cluster-Designation; CIT: Chemoimmuntherapie; del: deleted; ZAP: Zeta-Kette = assoziierte Proteinkinase 70
 Übernommen von: Hallek 2019; Wierda 2022

Modul II: CLL: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

das Richter-Syndrom (eine Umwandlung in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) diagnostiziert wird, und bei 21 % der Patienten, die chemorefraktär sind (was mit einem erhöhten Risiko für eine so genannte Richter-Transformation verbunden ist).

SF3B1-Genmutationen resultierten in eine gestörte Proteinverarbeitung. Diese Mutation, die, wenn sie vorhanden ist, die Progression der Erkrankung beschleunigen kann, wird mit einem weniger günstigen Ergebnis assoziiert.

Ein komplexer Karyotyp liegt vor, wenn drei oder mehr strukturelle und/oder numerische Abweichungen der Chromosomen einer Probe vorhanden sind. Laut einer Studie hatten Patient/innen mit fünf oder mehr Abweichungen ein kürzeres Gesamtüberleben als Patient/innen mit drei oder vier Abweichungen (Baliakas 2019a). Diese Studie kam jedoch auch zu dem Ergebnis, dass Patient/innen mit komplexem Karyotyp in Kombination mit spezifischen numerischen Abweichungen, z. B. zusätzlichen Chromosomen 12 und 19, einen trägen Erkrankungsverlauf aufwiesen (Baliakas 2019a). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein komplexer Karyotyp, definiert als das Vorhandensein von ≥ 3 numerischen und/oder strukturellen Abweichungen, die durch eine konventionelle Bänderungsanalyse (CBA) festgestellt werden, aufgrund des heterogenen Wesens der Erkrankung bei CLL nicht grundsätzlich als ungünstig zu betrachten sind. Wenngleich ein hoch komplexer Karyotyp (≥ 5 Abweichungen) prognostisch nachteilig ist, sind ein gering und mittel komplexer Karyotyp nur bei Koexistenz mit TP53abs klinisch relevant (Baliakas 2019a).

Immunveränderungen

CLL ist durch komplexe Immunveränderungen gekennzeichnet, die sich letztlich in klinisch relevanten Immunstörungen manifestieren, darunter Autoimmunphänomene und ein erhöhtes Infektionsrisiko. Autoimmune Manifestationen der CLL können autoimmune Zytopenien, Immunthrombozytopenie, isolierte Aplasie der roten Blutkörperchen und autoimmune Granulozytopenie umfassen. Ein erhöhtes Infektionsrisiko hängt von den zugrundeliegenden, CLL-bedingten Immunstörungen ab; ausgehend vom derzeitigen pandemischen Szenario sollte erwähnt werden, dass Patient/innen mit CLL von einer SARS-CoV-2-Infektion schwer betroffen sein können und dass insbesondere ältere Patient/innen ein erhöhtes Infektionsrisiko aufzuweisen scheinen.

Immundefizienzen können auch ein erhöhtes Risiko sekundärer Malignome mit sich bringen (Vitale 2021). CLL-bedingte Faktoren, z. B. der Verlust der Immunüberwachung tragen in Kombination mit einem höheren Alter zum Auftreten sekundärer Malignome bei.

Zelloberflächenmarker

Bei CLL sind die CD4+ und CD8+-T-Lymphozyten erhöht, was Untersuchungen zu Folge prognostische Auswirkungen auf die Erkrankung hat. Das Verhältnis von T-Zellen: malignen monoklonalen B-Zellen (MBC) wurde als eigenständiger Prädiktor für die Dauer bis zur ersten Behandlung bei CLL im frühen Stadium identifiziert, wobei ein höheres Verhältnis von CD4: MBC und CD8: MBC ein längeres Gesamtüberleben prognostiziert. Ein reduziertes (oder invertiertes) CD4:CD8-Verhältnis wurde mit mehreren nachteiligen Faktoren assoziiert, darunter fortgeschrittene Erkrankungsstadien, ein Prädiktor für rezidivierende Atemwegsinfektionen und eine kürzere Dauer bis zur ersten Behandlung, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (Vitale 2021).

Sonstige Risikofaktoren

Beta-2-Mikroglobulin ist ein Protein, das von verschiedenen Zelltypen, darunter auch CLL-Zellen, freigesetzt wird. Ein hoher Spiegel wird mit einer frühen CLL-Progression assoziiert. ZAP-70 ist ein Protein, das in der Nähe der Oberflächenmembran von T-Zellen exprimiert wird und eine wichtige Rolle bei der T-Zell-Signalgebung spielt. Ein hoher Spiegel von Laktatdehydrogenase (LDH), ein Protein, das in den meisten Zellen vorkommt, deutet auf Zellschäden hin und kann ein Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung sein.

Sonstige ungünstige Prognosefaktoren:

- Diffuses Muster der Knochenmarksbeteiligung (breiter gefächerter Ersatz normalen Knochenmarks durch Leukämiezellen)
- Lymphknotenbeteiligung (Größe, Beteiligungsherd(e))
- Fortgeschrittenes Alter
- Verdoppelungszeit der Lymphozyten von weniger als einem Jahr
- Erhöhte Fraktion von Prolymphozyten (eine frühe Form der Lymphozyten) im Blut

Zukunftsperspektiven bei der Diagnose der chronischen lymphatischen Leukämie

Es wurden moderate Fortschritte bei der Prognose von CLL-Ergebnissen und außergewöhnliche Fortschritte bei der Behandlung erzielt. Mutationen von unter anderem NOTCH1, SF3B1 und BIRC3 sowie ein komplexer Karyotyp können wichtige Informationen für Prognosemodelle liefern, jedoch bedarf es Standardisierung und Harmonisierung sowie Validierung und weiteren Studien

(Montserrat 2019). Spezifische Studien mit Patient/innen mit IGHV-mutierter und IGHV-nicht-mutierter CLL sowie anderer genetischer Untergruppen und in Bereichen wie Medikamentenresistenz, klonaler Selektion, Transformationsrisiko und unerwünschte Ereignisse sind erforderlich, um auf dem aufzubauen, was bereits über die Prognose von Ergebnissen für diese Patient/innen bekannt

ist (Montserrat 2019). Im Bereich der zielgerichteten Therapie sind neue prädiktive Biomarker wie BCR und BCL-2-Pfadmutationen zur Identifizierung von Patient/innen mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung, die für Behandlung in neuen klinischen Studien in Frage kommen, erforderlich (Cohen 2020).

Literaturverzeichnis

Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations and clinical impact. *Blood* 2019a; 133:1205-1216

Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019b; 104. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.195032>

Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473

Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, et al. An updated perspective on current prognostic and predictive biomarkers in chronic lymphocytic leukemia in the context of chemoimmunotherapy and novel targeted therapy. *Cancers* 2020; 12, 894; doi:10.3390/cancers12040894

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021;32:23-33

Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 2014; 99:1095-1100

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745-2760

Hamblin TJ, Dabis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1848-1854

International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 2016; 17:779-790

Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705

Tausch E, Beck P, Schlenk RF, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study COMPLEMENT1. *Haematologica* 2020; 105:2440-2447

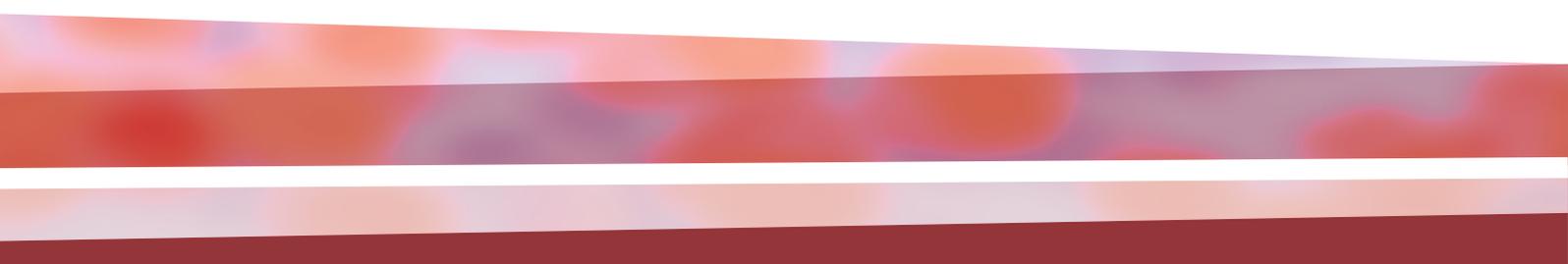
Tardivon D, Antoszewski M, Zanger N, et al. Notch signaling promotes disease initiation and progression in murine chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137:3079-3092.

Vitale C, Boccillato E, Comba L, et al. Impact of immune parameters and immune dysfunctions on the prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancers* 2021; 13:3856G

Wierda, WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 3.2022. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Abruf: August 2022

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Quick Facts

1. CML wird in drei Phasen unterteilt: chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenphase. Die Phasen basieren auf der Anzahl der unreifen Blasten, die im Blut und im Knochenmark gefunden werden.
2. Diagnostische Schritte sollten umfassen: körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm, biochemisches Profil, großes Blutbild und Differenzialblutbild, Knochenmarkaspirat für Morphologie und Zytogenetik sowie die Feststellung des BCR-ABL1-Transkripts mittels reverser Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder des Ph-Chromosoms mittel der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).
3. Zur Definition der CML in der fortgeschrittenen Phase werden verschiedene Systeme verwendet, die auf dem prozentualen Anteil der Blasten im peripheren Blut und/oder Knochenmark, der Blutplättchenzahl und dem Vorhandensein von Splenomegalie basieren.
4. Faktoren, die mit einer ungünstigeren Prognose bei der Erstdiagnose assoziiert werden, sind unter anderem: fortgeschrittenes Stadium, Alter ≥ 60 Jahre, Splenomegalie, sehr hohe/sehr niedrige Blutplättchenzahl, \uparrow Blastenzahl und \uparrow Basophilenzahl im peripheren Blut.
5. Seit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren sterben die meisten Patient/innen heute an anderen Ursachen als der Leukämie, während sie sich noch in der Remission befinden.

Modul III: CML: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

- A. Etablierung einer CML-Diagnose als Grundlage für Behandlungsentscheidungen
 - a. Einleitung
 - b. Klassifizierung und Phasen
 - c. Diagnostik
 - i. Patientenpräsentation
 - ii. Erste Schritte
 - iii. Schritte im fortgeschrittenen Stadium
 - iv. Klassifizierungssysteme im fortgeschrittenen Stadium
 - v. Differentialdiagnose
 - vi. Tests und Verfahren
 - B. Prognosefaktoren
 - a. Chronische Phase
 - b. Fortgeschrittene Phase
- Literaturverzeichnis

Stellen der Diagnose CML

Einleitung

Bei asymptomatischen Patient/innen wird die CML häufig im Rahmen von routinemäßigen Arztterminen oder bei der Analyse routinemäßiger Bluttests festgestellt (Jabbour 2020). Das Fehlen von Symptomen ist in der chronischen Phase häufiger, und der Großteil der Patient/innen – ca. 85 % – erhält die Diagnose in dieser Phase (Apperley 2015). Die Progression der Erkrankung erfolgt in der Regel von der chronischen zur akzelerierten Phase und dann zur Blastenphase, wenngleich einige Patient/innen auch direkt von der chronischen Phase in die Blastenphase übergehen, ohne dass sich die typischen Manifestationen der akzelerierten Phase zeigen (Jabbour 2020).

Klassifizierung und Phasen

CML lässt sich in drei Phasen klassifizieren: chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenphase. Die Phasen basieren auf der Anzahl der unreifen Blasten, die im Blut und im Knochenmark gefunden werden (**Tabelle 1**).

CML schreitet in der chronischen Phase sehr langsam voran, und es kann Monate oder gar Jahre dauern, bis die Erkrankung in die nächste Phase übergeht. Ohne Behandlung geht die Erkrankung von der chronischen Phase innerhalb von durchschnittlich drei bis fünf Jahren in die akzelerierte Phase oder Blastenphase über (Sawyers 1999). In der akzelerierten Phase erfolgt ein Anstieg der Anzahl der unreifen myeloischen Blastenzellen, und häufig kommt es zu neuen chromosomalen Veränderungen oder sonstigen Mutationen, zusätzlich zum Philadelphia-Chromosom (Ph-Chromosom).

Die Progression von der chronischen Phase zur Blastenphase ist für die Prognose und die Behandlung relevant, wenngleich die klinischen und morphologischen

Grenzen zwischen diesen Phase manchmal vage verlaufen. Tests wie die Immunzytologie durch Durchflusszytometrie und Histochemie ermöglichen eine genaue Beurteilung der unreifen Zellen sowie eine Unterscheidung zwischen myeloischen und lymphoiden Blastenphasen (Hochhaus 2017a). Die Blastenphase (oder Blastenkrise) kann Anzeichen und Symptome einer akuten myeloischen Leukämie nachahmen.

Zusätzliche chromosomale Veränderungen der Ph⁺-Zellen sind zytogenetische Abweichungen, die die klonale Evolution verursachen. Bei Patient/innen, die zusätzlich chromosomale Veränderungen der Ph⁺-Zellen aufweisen, kann das Vorhandensein von Major-Route-ACA/Ph⁺ (z. B. Trisomie 8, Isochromosom 17q, sekundäres Ph und Trisomie 19) bei der Diagnose negative prognostische Auswirkungen auf das Überleben und die Progression der Erkrankung zur akzelerierten Phase oder Blastenphase haben.

Die Gesamtinzidenz von CML in der akzelerierten Phase und der Blastenphase bei der Diagnose liegt bei 3,5 % bzw. 2,2 % (Hoffmann 2015), jedoch ist die Zahl mit der Einführung von TKIs signifikant gesunken. Im Rahmen einer langfristigen Folgestudie lag die kumulative Progression zur akzelerierten Phase oder Blastenphase der CML nach zehn Jahren bei 6,9 % (Hochhaus 2017b). Die Progressionsraten sind heute niedriger, dank der Verbesserungen beim Management von Patient/innen mit CML in der chronischen Phase, die unzureichend auf die Behandlung angesprochen haben.

Diagnostik

Patientenpräsentation

Ungefähr 50 % der Patient/innen, die die Diagnose CML in Europa erhalten, und 30 % bis 50 % der Patient/innen, die in den USA diagnostiziert werden, sind bei der Präsentation

	Klinisch und hämatologisch	Zusätzliche chromosomale Veränderungen
Chronische Phase	< 10 % Blasten; Patient/in kann Symptome haben oder auch nicht; langsame Progression; gutes Ansprechen auf die Behandlung	Zweites Ph, Trisomie 8, Isochromosom 17q, Trisomie 19, komplexer Karyotyp oder Anomalien von 3q26.2
Akzelerierte Phase	PB- oder BM-Blasten 15 % bis 29 % ; PB-Blasten + Promyelozyten ≥ 30 % ; PB-Basophile ≥ 20 % ; Blutplättchen ≤ 100 x 10⁹/L (nicht therapiebedingt) ; Anämie; persistierende/zunehmende Splenomegalie, die nicht auf die Therapie anspricht	Zytogenetische Evolution bei Behandlung (d. h. Abweichungen bei Ph ⁺ -Zellen)
Blastenphase	PB- oder BM-Blasten ≥ 30 % ; extramedulläre Blastenproliferation ; große Menge weißer Blutkörperchen; breites Spektrum an Symptomen	

Die klinischen und hämatologischen Kriterien in **Fettdruck** sind Kriterien des European LeukemiaNet für die Definition der akzelerierten Phase und der Blastenphase bei CML. Es gibt verschiedene Klassifizierungssysteme, darunter das vom MD Anderson Cancer Center und das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO).
 BM: Knochenmark (bone marrow); PB: peripheres Blut
 Übernommen von: How 2021; Hochhaus 2020

Modul III: CML: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Tabelle 2. Anzeichen und Symptome von CML

Häufige Anzeichen und Symptome bei Diagnose	Seltene Anzeichen und Symptome bei Diagnose
<ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung • Gewichtsverlust • Unwohlsein • Völlegefühl oder Schmerzen im linken Oberbauch durch Splenomegalie bei bis zu 60 % der Patient/innen 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung (assoziiert mit niedriger Blutplättchenzahl und/oder Plättchenfunktionsstörung) • Thrombose (assoziiert mit Thrombozytose und/oder ausgeprägter Leukozytose) • Gichtarthritis (aufgrund eines erhöhten Harnsäurespiegels) • Netzhautblutung • Ulzeration im oberen Gastrointestinaltrakt (durch erhöhten Histaminspiegel aufgrund von Basophilie)
Übernommen von: Jabbour 2020; Thompson 2015	

asymptomatisch (Hochhaus 2017a). Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich die meisten Patient/innen (90 % bis 95 %) in der chronischen Phase (Jabbour 2020); nur selten werden Patient/innen in der Blastenphase diagnostiziert. Bei asymptomatischen Patient/innen ist das Einsetzen von unspezifischen Symptomen subtil, jedoch offensichtlich genug, um eine medizinische Untersuchung auszulösen. Anzeichen und Symptome der CML in der chronischen Phase resultieren aus Anämie und Splenomegalie (tritt in 50 % bis 60 % der Fälle auf) (Tabelle 2).

Erste Schritte

Die diagnostischen Schritte bei CML sollten körperliche Untersuchung mit Fokus auf dem Vorhandensein von Hepatomegalie oder Splenomegalie, Elektrokardiogramm, biochemisches Profil, großes Blutbild und Differenzialblutbild, Knochenmarkaspirat für Morphologie und Zytogenetik sowie die Feststellung des BCR-ABL1-Transkripts mittels reverser Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder des Philadelphia-Chromosoms (Ph-Chromosom) mittels **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)** umfassen (Shah 2022; Hochhaus 2020). Molekulare Tests stehen zunehmend breit zur Verfügung und ersetzen die zytogenetische Überwachung. Die RT-PCR wird auch herangezogen, um das Ansprechen auf die Behandlung durch Beurteilung des **molekularen Ansprechens (MR)** zu verfolgen, das als das Verhältnis des BCR-ABL1- zum ABL1-Transkript anhand der Internationalen Skala (IS) definiert wird (**siehe Modul 4**) (Minciacchi 2021). Das Knochenmarkaspirat ist für alle Patient/innen mit Verdacht auf CML vorgeschrieben, weil dadurch die Diagnose bestätigt wird (z. B. durch zytogenetische Analyse) und Informationen vorgelegt werden, die für die Stadieneinteilung benötigt werden, was den Anteil von Blasten und Basophilen betrifft (Hochhaus 2017a). Das Aspirat kann wichtige Informationen liefern, die die Bestätigung der Diagnose und die Feststellung des Erkrankungsstadiums, basierend auf dem Anteil von Blasten und Basophilen, ermöglichen (Jabbour 2020).

Schritte im fortgeschrittenen Stadium

Die Feststellung der Progression der Erkrankung von der chronischen Phase zur Blastenphase ist für die Prognose

und die Behandlung relevant, wenngleich die klinischen und morphologischen Grenzen zwischen diesen Phase manchmal vage verlaufen (Hochhaus 2020).

In fortgeschrittenen CML-Phasen kann der/die Patient/ in stärkere Symptome aufweisen. Dazu können Kurzatmigkeit, Knochenschmerzen, Hautveränderungen, Lymphadenopathie und eine Verschlechterung der Anämie sowie Fieber, Arthralgie und Unterbauchschmerzen, verursacht durch einen Milzinfarkt, zählen (Jabbour 2014). In der Blastenphase wurde eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) beschrieben (Shah 2022). Der Verdacht auf CML basiert häufig auf Auffälligkeiten im großen Blutbild, die bei oder während der Beurteilung einer Splenomegalie festgestellt werden. Die Granulozytenzahl ist erhöht, in der Regel bei asymptomatischen Patient/ innen $\leq 50 \times 10^9/L$ und bei symptomatischen Patient/ innen $200 \times 10^9/L$ bis $1000 \times 10^9/L$. Neutrophilie (ein Differenzialblutbild mit Linksverschiebung), Basophilie und Eosinophilie treten häufig auf. Eine reduzierte phagozytische Aktivität der Granulozyten ist typisch für CML und unterscheidet die Erkrankung von anderen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen.

Im Verlauf der Therapie durchläuft die Knochenmarkskomposition rapide Veränderungen, in der Regel initiiert in der chronischen Phase. Zu solchen Veränderungen zählen beispielsweise eine Reduzierung der granulozytischen Zellularität, eine Normalisierung der Megakaryopoese und eine Normalisierung der Erythropoese.

Klassifizierungssysteme in der fortgeschrittenen Phase

Zur Definition der fortgeschrittenen Phase (akzelerierte Phase und Blastenphase) von CML werden verschiedene Klassifizierungssysteme herangezogen. Ein großer Unterschied zwischen diesen Systemen, die vom International Blood and Marrow Transplant Registry (IBMTR), vom MD Anderson Cancer Center (MDACC), von European LeukemiaNet und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt wurden, ist der Schwellenwert der Blastenzahl, der zur Unterscheidung der chronischen, der akzelerierten und der Blastenphase herangezogen wird. Die WHO definiert die Blastenphase als Blastenanteil von mehr

Modul III: CML: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Tabelle 3. MDACC- und IBMTR-Klassifizierungssysteme bei fortgeschrittener chronischer myeloischer Leukämie

MD	IBMTR
Akzelerierte Phase	
PB Blasten 15% bis 29%	PB oder BM Blasten 10% bis 29%
PB Blasten + Promyelozyten \geq 30%	PB Blasten + Promyelozyten \geq 20%
PB Basophile \geq 20%	PB Basophile \geq 20%
Blutplättchen \leq $100 \times 10^9/L$ (nicht therapiebedingt)	Blutplättchen \leq $100 \times 10^9/L$ (nicht therapiebedingt) or $> 1000 \times 10^9/L$ (nicht auf die Therapie ansprechend)
Splenomegaly (nicht auf die Therapie ansprechend)	Splenomegalie (nicht auf die Therapie ansprechend)
Zytogenetische Entwicklung bei Behandlung	Anämie Hb $<$ 8g/dL (nicht auf die Therapie ansprechend)
Blastenphase	
PB oder BM Blasten \geq 30%	
Extramedulläre Blastenproliferation	

BM: Knochenmark (bone marrow); IBMTR: International Blood and Marrow Transplant Registry; MDACC: MD Anderson Cancer Center; PB: peripheres Blut
Quelle: How 2021

als 20 %, und alle anderen Systeme gehen von einem Schwellenwert von 30 % aus (How 2021). Die variierenden Klassifizierungssysteme und ihre Definitionen der fortgeschrittenen CML müssen bei der Interpretation und Anwendung von Studienergebnissen auf einzelne Patient/innen berücksichtigt werden. Die MDACC- und IBMTR-Kriterien werden häufig auch als Aufnahmekriterien für klinische Studien herangezogen (Tabelle 3).

Differentialdiagnose

CML sollte von leukämoiden Reaktionen abgegrenzt werden, die in der Regel weiße Blutkörperchen von $< 50 \times 10^9/L$ und andere Blutanomalien produzieren. CML lässt sich unter Umständen nur schwer von anderen myeloproliferativen oder myelodysplastischen Syndromen abgrenzen (Jabbour 2020). Am schwierigsten ist die Bestätigung der Diagnose CML bei Patient/innen mit Splenomegalie und Leukozytose, jedoch ohne Ph-Chromosom. Bei Patient/innen, die Ph-negativ und BCR-ABL1-negativ sind, spricht man von Ph-negativer CML oder chronisch myelomonozytäre Leukämie.

Prognosefaktoren

Chronische Phase

Seit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie (TKI-Therapie) schreitet die CML weniger häufig vom chronischen zum fortgeschrittenen Stadium voran, was die Identifikation der prognostischen Signifikanz zu zusätzlichen zytogenetischen Anomalien bei der Erstdiagnose erschwert. Der BCR-ABL1-Transkripttyp spielt eine entscheidende Rolle bei der Beeinflussung des

Ansprechens auf die Behandlung, des Ergebnisses der Behandlung und der **behandlungsfreien Remission (TFR)** (Castagnetti 2017). (Der Transkripttyp bezieht sich auf die Translokation des Proto-Onkogens ABL und die Region des Breakpoint-Cluster-Gens [BCR-Gen]). Verschiedene atypische zytogenetische Anomalien, die entweder bei der Diagnose entdeckt werden oder im Lauf der Zeit entstehen, werden mit einer schlechteren Prognose/einem schlechteren Ansprechen auf die Behandlung assoziiert, unabhängig vom Risikostratifikations-Score (siehe unten) (Clark 2021) (**Kasten 1**). Zytogenetische Studien können mehr als eine Variante in den Zellen eines/einer Patient/ Patientin aufdecken.

Zu den Faktoren, die mit einer weniger günstigen Prognose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose assoziiert werden, zählen:

- die CML-Phase – weniger günstige Prognose, wenn bei der Erstdiagnose bereits das fortgeschrittene Stadium erreicht ist

Kasten 1. Zusätzliche zytogenetische Anomalien bei der Erstdiagnose, die möglicherweise mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden

B C R - A B L 1 Transkriptvarianten	e13a2, e14a2 (die zwei häufigsten Subtypen); e1a2, e19a2 (weniger häufige Subtypen)
Ph+	Trisomie 8, Isochromosom 17q, sekundäres Ph, Trisomie 19 ¹

¹ Die Evidenz legt nahe, dass die Progression der Erkrankung bei Patient/innen mit Anomalien, die mit Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation behandelt werden, nicht so schnell voranschreitet.

Quellen: Hochhaus 2020; Johansson 2002

Modul III: CML: Diagnose, Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Tabelle 4. Prognostische Scoring-Systeme zur Ermittlung des Risikoprofils

Sokal-Scoring-System	Basierend auf Alter des/der Patienten/Patientin, Größe der Milz, Blutplättchenzahl und Anteil der Blastenzellen im peripheren Blut
Hasford-Scoring-System	Basierend auf Alter des/der Patienten/Patientin, Größe der Milz, Blutplättchenzahl, Anteil der Blastenzellen, Eosinophilen und Basophilen im peripheren Blut
European Treatment and Outcome Study für CML (EUTOS) Long-Term Survival Scoring-System (ELTS)	Basierend auf Alter des/der Patienten/Patientin, Größe der Milz, Blutplättchenzahl und Anteil der Blastenzellen im peripheren Blut zur Feststellung des langfristigen Überlebens
Berechnung des relativen Risikos, basierend auf dem Sokal- oder Hasford-Score (EURO) verfügbar auf: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html Berechnung des Sterberisikos mit Hilfe des ELTS-Scores verfügbar auf: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html	

- Alter – ≥ 60 Jahre
- Splenomegalie
- Sehr hohe oder sehr niedrige Blutplättchenzahl
- ↑ Blastenzahl, ↑ Basophilenzahl im peripheren Blut

Zur Feststellung des Risikoprofils von Patient/innen mit CML in der chronischen Phase zum Zeitpunkt der Diagnose werden drei Prognose-Scoring-Systeme herangezogen (Tabelle 4). Alle drei Systeme kategorisieren das Risiko als niedrig, mittel und hoch. Die Berechnung des Risiko-Scores bei der Diagnose bleibt eine wichtige Komponente der Diagnostik, weil diese Information sowohl prognostische als auch therapeutische Implikationen hat. Das Risiko der Progression zur fortgeschrittenen Phase ist höher bei Patient/innen mit mittlerem oder hohem Risiko-Score, verglichen mit den Patient/innen, deren Risiko-Score bei der Diagnose niedrig ist. Daher sollte die Feststellung des Risiko-Scores bei Patient/innen, die die Diagnose CML in der chronischen Phase erhalten, vor der Initiierung der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie erfolgen (Pfirrmann 2016).

Da die meisten Patient/innen heute an anderen Ursachen als der Leukämie versterben, während sie in der Remission

sind, wurde der neue EUTOS Long Term Survival (ELTS)-Score entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit des Versterbens an der CML (d. h. leukämiebedingter Tod) zu prognostizieren. Der ELTS basiert auf TKI-behandelten Patient/innen. In diesem System hat das Alter einen negativen prognostischen Wert, weil es sich bei TKI-behandelten Patient/innen weniger auswirkt als bei Patient/innen, die eine konventionelle Chemotherapie erhalten haben (wie im Sokal-System) (Hochhaus 2020). Es ist der aussagekräftigste Prädiktor für den CML-bedingten Tod bei Patient/innen, die mit First-Line-Imatinib behandelt werden (Pfirrmann 2016).

Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium

Wie bereits erläutert, werden nur wenige Patient/innen erstmals im fortgeschrittenen Stadium (akzelerierte Phase oder Blastenphase) der CML vorstellig, und aufgrund der Wirksamkeit von TKIs schreiten nur wenige Patient/innen in dieses Stadium voran. Ein schlechtes Ansprechen oder eine refraktäre Erkrankung nach der Erstlinientherapie, die während der chronischen Phase verabreicht wird (Tabelle 5), ist natürlich ein negativer Faktor für die Prognose.

Tabelle 5. Prognostische Scoring-Systeme zur Ermittlung des Risikoprofils

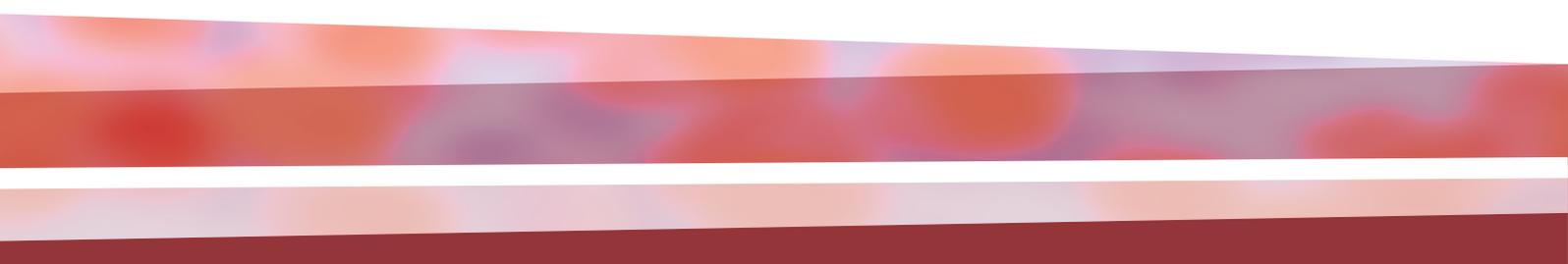
Charakteristik	Schlechte Risikofaktoren
Klinisch	Höheres Alter Anämie Thrombozytopenie Basophil % Vorherige TKI-Behandlung Myeloischer Immunphänotyp
Chromosomal	+8, Ph+, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, komplex, del17p, Hyperdiploidie,, Chromosom-15-Anomalien
Molekular	TP53 ASXL1 Erwerb neuer Mutationen während der TKI-Behandlung (ABL1-Kinase-Mutationen, TP53, KMT2D, TET2)
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Übernommen von: How 2021	

Literaturverzeichnis

- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2015; 385:1447-1459
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Am J Hematol* 2017; 92:797-805
- Clark RE, Apperley JF, Copland Mhairi, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. *Blood Advances* 2021; 5:1102-1109
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017a; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al.; IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017b; 376:917-927
- Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia* 2015; 29:1336-43
- How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2021) 2021:1:122-128
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2020; 95:691-709
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2014; 89:547-556
- Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haemtol* 2002; 107:76-94
- Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Pfirschman M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30:48-56
- Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:1330-1340
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Chronic Myeloid Leukemia. Abrufbar auf: Guidelines Detail (nccn.org). Abruf im August 2022
- Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1440-1454

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Quick Facts

1. Neuartige Wirkstoffe sind die „bevorzugte Wahl“ in allen Therapielinien der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), seit ihre Überlegenheit gegenüber der konventionellen Chemoimmuntherapie in klinischen Studien nachgewiesen wurde.
2. Neuartige zielgerichtete Wirkstoffe (d. h. Ibrutinib und Rituximab) zeigen größere Wirksamkeit bei gleichzeitig selteneren und weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und besserer Verträglichkeit bei der Behandlung von CLL im Vergleich zur Chemoimmuntherapie.
3. Das Erreichen eines vollständigen Ansprechens mit nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung am Ende der Behandlung ist der stärkste Prädiktor für das verbesserte Überleben von Patient/innen mit erstmalig diagnostizierter oder rezidivierender/refraktärer CLL.
4. TKIs (eine zielgerichtete, oral verabreichte Therapie), einschließlich des neuesten STAMP-Inhibitors, Asciminib, bieten CML-Patient/innen heute eine durchschnittliche Lebenserwartung, die der der allgemeinen Bevölkerung nahekommt.
5. Die Behandlung der fortgeschrittenen CML sieht häufig eine intensive Kombination aus Chemotherapie und TKI vor, um in Vorbereitung auf die alloHCT zur chronischen Phase/Remission zurückzugelangen; die TKI-Auswahl wird von den Komorbiditäten des/ Patienten/Patientin, der vorherigen Behandlung und vom BCR-ABL1-Mutationsstatus beeinflusst.
6. Mutationen des BCR-ABL1-Gens verändern die Form des BCR-ABL1-Proteins, was sich auf die hemmende Wirkung von TKI-Wirkstoffen auf BCR-ABL1 auswirken kann.
7. Die TKI-Behandlung kann bei einigen CML-Patient/innen eingestellt werden, nachdem die behandlungsfreie Remission erreicht wurde. Jedoch kommt es bei ca. 50 % der Patient/innen zum Rezidiv, was auf die Notwendigkeit der sorgfältigen Auswahl und Überwachung von Patient/innen hinweist.

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

- A. Neuartige Therapien bei chronischen Leukämien
 - B. Chronische lymphatische Leukämie
 - a. Behandlungsziele
 - b. Chemotherapie vs. neuartige Behandlung
 - c. Beurteilung des Patient/innen vor der Behandlungsinitiierung
 - i. Evaluierung des Fitnessniveaus
 - d. Asymptomatische Erkrankung im frühen Stadium
 - e. Rezidivierende/refraktäre Erkrankung
 - f. Allogene Stammzelltransplantation
 - g. Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung
 - h. Behandlung der rezidivierenden/refraktären Erkrankung
 - i. Grenzen der derzeit verfügbaren Behandlungen
 - C. Chronische myeloische Leukämie
 - a. Chronische Phase: First-Line
 - b. Chronische Phase: Second-Line und darüber hinaus
 - c. Behandlungsresistente BCR-ABL1-Mutationen
 - d. Fortgeschrittene Phase
 - e. Allogene Stammzelltransplantation
 - f. Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung
 - i. Meilensteine des Ansprechens auf die Behandlung
 - g. Behandlung während der Schwangerschaft
 - h. Behandlungsfreie Remission
 - D. Zukunftsperspektiven der Behandlung chronischer Leukämien
- Literaturverzeichnis

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Neuartige Therapien bei chronischen Leukämien

2019 wurden neuartige Wirkstoffe, die bis dato als „sehr gute Behandlungsoption“ betrachtet worden waren, zur „bevorzugten Wahl“ in allen Therapielinien der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), nachdem ihre Überlegenheit gegenüber der konventionellen Chemoimmuntherapie (CIT) in klinischen Studien nachgewiesen wurde (Iovino 2020). Zu diesen Therapien zählen Inhibitoren von Bruton-Tyrosinkinase [BTK (Ibrutinib)], Apoptose-Regulator-B-Zell-Leukämie/Lymphom 2 [BCL-2 (Venetoclax)] und Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate 3-Kinase katalytisch subunit delta [PI3K δ (Idelalisib)]. Ausgewählte neuartige Wirkstoffe können als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arten von Therapien eingesetzt werden, z. B. Anti-CD20 monoklonale Antikörper (wie Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab), eine Kombination, die bei CLL hoch wirksam ist (How 2021). Verschiedene Moleküle der nächsten Generation sind Teil klinischer Studien und zeigen sowohl ein günstigeres Sicherheitsprofil als auch eine verbesserte Wirksamkeit.

Die Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) der ersten Generation hat das CML-Management dramatisch verändert und bemerkenswerte **Gesamtüberlebensraten** (OS-Raten) gebracht (Canet 2021). Beispielsweise hat die Behandlung mit dem TKI der ersten Generation Imatinib das 8-Jahres-OS von 20 % auf 87 % verlängert (Kantarjian 2012). Mit fünf TKIs (Imatinib der ersten Generation, Dasatinib der zweiten Generation, Bosutinib und Nilotinib sowie Ponatinib der dritten Generation) mit BCR-ABL-Ausrichtung, die in den meisten Ländern zugelassen sind, und mit der Zulassung des ersten TKI als STAMP-Inhibitor (Specifically Targeting the ABL Myrstoyle Pocket), Asciminib, in den USA, sind Behandlungsentscheidungen komplex und verlangen die Beurteilung patientenspezifischer Faktoren (Garcia-Gutierrez 2022). Bei refraktärer Erkrankung zeigt der TKI Asciminib Vorteile gegenüber Bosutinib bei hoch refraktären CML-Patient/innen, insbesondere bei denjenigen mit T315I-Mutation (Hochhaus 2020a). Diese Wirkstoffe bieten CML-Patient/innen heute eine durchschnittliche Lebenserwartung, die nahezu der der allgemeinen Bevölkerung entspricht (Bower 2016; Sasaki 2015).

Chronische lymphatische Leukämie

Eine Behandlung der CLL ist nur dann erforderlich, wenn eine aktive Erkrankung gemäß den Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) (**Kasten 1**) dokumentiert ist, und in der allgemeinen Praxis sollten Patient/innen mit asymptomatischer Erkrankung in der frühen Phase (Rai 0, Binet A) ohne Therapie überwacht werden (Hallek 2018). Das Ansprechen auf die Behandlung ist hoch variabel

und kann heute dank der Entdeckung der Beziehung zwischen Biomarkern und klinischen Ergebnissen genauer prognostiziert werden (**siehe Modul 2**). Die frühzeitige Behandlung mit chemotherapeutischen Wirkstoffen, signalgebenden Inhibitoren oder BCL2-Antagonisten allein oder in Kombination mit monoklonalen Antikörpern lässt sich bei Patient/innen mit CLL im frühen Stadium nicht in einen Überlebensvorteil übersetzen (Eichhorst 2021; Hallek 2018). Keine der derzeit zugelassenen Therapien hat kurative Wirkung und die Chemoimmuntherapie spielt bei der Behandlung von refraktärer/rezidivierender CLL keine Rolle mehr. Nach Möglichkeit sollten Patient/innen in allen Therapielinien im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

Behandlungsziele

Da es sich bei CLL in den meisten Fällen um eine nicht heilbare Erkrankung handelt, sollte die Behandlung die Lebensqualität verbessern und das Überleben verlängern

Kasten 1. Indikationen für die Erstbehandlung gemäß den Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)¹

1. Evidenz progressiven Knochenmarkversagens, manifestiert durch die Entwicklung oder Verschlechterung von Anämie und/oder Thrombozytopenie. Grenzwerte von Hb < 10 g/dL oder der Blutplättchenzahl von < 100 x 10⁹/L werden in der Regel als Behandlungsindikation betrachtet. Bei einigen Patient/innen kann eine Blutplättchenzahl von < 100 x 10⁹/L über einen langen Zeitraum stabil bleiben, ohne dass eine therapeutische Intervention erforderlich ist.
2. Massive (d. h. ≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen) oder progressive oder symptomatische Splenomegalie.
3. Massive Lymphknoten (d. h. ≥ 10 cm im längsten Durchmesser) oder progressive oder symptomatische Lymphadenopathie.
4. Progressive Lymphozytose mit einem Anstieg von ≥ 50 % über 2 Monate oder einer Lymphozytenverdopplungszeit (LDT) von < 6 Monaten.
5. Autoimmun-Komplikationen, einschließlich Anämie oder Thrombozytopenie mit schwachem Ansprechen auf Kortikosteroide.
6. Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z. B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule).
7. Krankheitsbedingte Symptome sind per Definition die folgenden:
 - a. Nicht beabsichtigter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der vorangegangenen 6 Monate.
 - b. Signifikante Erschöpfung (d. h. ECOG-Leistungsskala 2 oder schlechter; Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Alltagsaktivitäten auszuführen). Fieber $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ über ≥ 2 Wochen ohne Nachweis einer Infektion.
 - c. Nachtschweiß über ≥ 1 Monat hinweg, ohne Nachweis einer Infektion.

¹ Mindestens ein Kriterium sollte erfüllt sein, damit die Indikation der Behandlungsnotwendigkeit gegeben ist.
Quelle: Hallek 2018

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

(Eichhorst 2020). Das **progressionsfreie Überleben** kann bei jüngeren und/oder fitten Patient/innen ein relevanteres Behandlungsziel sein als bei älteren Patient/innen.

Die Behandlungsziele bei CLL sind:

- Stoppen der Vermehrung von CLL-Zellen
- Aktivieren des programmierten Zelltods (Apoptose) der CLL-Zellen
- Erreichen und Halten längerer Phasen der Remission
- Verlängern des Überlebens

Chemoimmuntherapie vs. neuartige Behandlung

In einer Phase-3-Studie wurden Patient/innen im Alter von 70 Jahren oder jünger, deren CLL zuvor nicht behandelt wurde, randomisiert und erhielten entweder Ibrutinib und Rituximab über sechs Zyklen hinweg (nach einem einzelnen Zyklus mit Ibrutinib allein), gefolgt von Ibrutinib bis zur Progression der Erkrankung, oder sechs Zyklen Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab, der standardmäßigen Erstlinientherapie. Bei einem Mittelwert von 36 Monaten lag der Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zur Chemoimmuntherapie (89,4 % vs. 72,9 %). Auch die Ergebnisse in Bezug auf das **Gesamtüberleben** sprachen für Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zur Chemoimmuntherapie (98,8 % vs. 91,5 % bei drei Jahren) (Shanafelt 2019). In Bezug auf das progressionsfreie Überleben in einer Subgruppe von Patient/innen ohne die IGHV-Mutation schnitt Ibrutinib + Rituximab ebenfalls besser ab als die Chemoimmuntherapie. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder höher war in den beiden Gruppen ähnlich, wenngleich es bei Ibrutinib + Rituximab seltener zu infektiösen Komplikationen kam als bei der Chemoimmuntherapie. Letztlich erzielten die Kombinationsschemata Venetoclax + Obinutuzumab und Venetoclax + Rituximab überlegene Ergebnisse bei der im peripheren Blut nicht nachweisbaren Resterkrankung im Vergleich zur Chemoimmuntherapie bei Patient/innen mit mittlerem Alter von 61 Jahren, im fortgeschrittenen Binet-Stadium und mit nicht mutiertem IGHV-Status (Eichhorst 2021).

Wenngleich neuartige, zielgerichtete Wirkstoffesignifikant verbesserte Ergebnisse als die Chemoimmuntherapie liefern, lässt sich ihr Vorteil weitgehend der rückläufigen Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und der allgemein guten Verträglichkeit zuschreiben (Awan 2020). Im Vergleich zu Venetoclax + Obinutuzumab werden Chemoimmuntherapien mit weniger gesundheitlichen Nutzen und höheren Kosten assoziiert. Fazit: Zielgerichtete Therapien erzielen größeren Nutzen zu höheren Kosten

(Alrawashdh 2022). Die Chemoimmuntherapie kann jedoch für junge, fitte Patient/innen mit IGHV-mutierter Erkrankung in Betracht gezogen werden (Awan 2020).

Beurteilung des Patient/innen vor der Behandlungsinitiierung

Wenngleich es wichtig ist, prognostische und prädiktive Biomarker sowie wirksamere und sicherere Therapien zu finden, werden relevante klinische Aspekte, die sich auf das Ergebnis eines individuellen CLL-Patient/innen auswirken, z. B. die Gebrechlichkeit, Komorbiditäten und der Zugang zu effektiver medizinischer Versorgung, häufig vernachlässigt. Interventionen zur Handhabung oder Korrektur dieser Aspekte haben großes Potenzial zur rapiden Verbesserung von Ergebnissen.

Die Behandlung wird bei Patient/innen mit CLL im fortgeschrittenen oder symptomatischen Stadium klar empfohlen.

Die Maßnahmen vor der Behandlung sollten folgende umfassen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung, einschließlich sorgfältigen Abtastens aller Lymphknotenbereiche, der Milz und der Leber
- Großes Blutbild und Differenzialblutbild
- Serumchemie, einschl. Laktatdehydrogenase (LDH), Bilirubin, Serum-LGs, direkter Antiglobulintest (DAT) und Haptoglobin
- Tests der Nieren- und Leberfunktion
- Verlauf und Status relevanter Infektionen [d. h. Hepatitis B (HBV) und C (HCV), Zytomegalievirus (CMV), HIV]
- Zytogenetik (FISH) und Molekulargenetik zur Erkennung der Deletion des Chromosoms 17 [del(17p)] mit Auswirkungen auf die Expression des Tumorproteins p53 und, bei Abwesenheit von del(17p), die TP53-Sequenzierung zur Feststellung der TP53-Genmutation. Genetische Läsionen können sich im Krankheitsverlauf entwickeln, und es sollte möglichst kurz vor Beginn der Therapie (z. B. < 6 Monate) eine Analyse durchgeführt werden
- CpG-stimulierter Metaphasen-Karyotyp bei komplexem Karyotyp
- Molekularanalyse zur Feststellung des Mutationsstatus der variablen Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen (IGHV)
- Bildgebende Untersuchung des Thorax und andere bildgebende Untersuchung nach Bedarf
- Sonstige Untersuchungen zum Ausschluss von

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Ursachen für die bestehende Anämie, falls erforderlich, z. B. Knochenmarksuntersuchung, erweiterte FISH-Analyse zur Feststellung zusätzlicher zytogenetischer Anomalien, Hepatitis-E-Test (falls der HBV-Test positiv ausfällt), Serum- β 2-Mikroglobulin (ein wichtiger prognostischer Marker) (Wierda 2022; Eichhorst 2020; Hallek 2018)

Evaluierung des Fitnessniveaus

Eine Herausforderung sowohl für Patient/innen als auch für Kliniker/innen ist die Feststellung des Fitnessniveaus vor Beginn der Behandlung, insbesondere bei Behandlungen mit neuartigen Therapien. Vor der Aufnahme in eine klinische Studie ist der Leistungsstatus mit Hilfe der Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zu ermitteln. Geriatriische Beurteilungshilfsmittel, die die Fähigkeit zur Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens und die gesellschaftlichen Funktionsbereiche messen, werden häufig in die routinemäßigen Diagnoseschritte integriert und herangezogen, um zielgerichtete Interventionen zu planen. Die Bedeutung der Beurteilung von Begleiterkrankungen, die sich auf die Vulnerabilität bei der Immunchemotherapie auswirken können, mit Hilfe von Tools wie der Cumulative Illness Rate Scale (CIRS) findet zunehmend Anerkennung und Umsetzung in der klinischen Praxis (Frustaci 2022). In einer Realwelt-Studie erwies sich ein CIRS-Score > 6 als informatives Tool für die Ergebnisprognose, einschließlich des **progressionsfreien Überlebens**, des **ereignisfreien Überlebens** und der Beendigung oder Reduzierung der Behandlung (Frustaci 2022).

Wenngleich ältere Patient/innen einen adäquaten Leistungsstatus und nicht signifikante Komorbiditäten aufweisen können, können tatsächlich subklinische Beeinträchtigungen vorliegen, die sie gegebenenfalls in ihrer Fähigkeit einschränken, den Stress der Behandlung zu tolerieren. Der normale Alterungsprozess reduziert die Funktionsfähigkeit von Organen und des Vitalsystems, was den Behandlungsnutzen unter Umständen einschränken kann.

Asymptomatische Erkrankung im frühen Stadium

Die meisten Patient/innen und in der allgemeinen Praxis Patient/innen im frühen Stadium der Erkrankung sollten ohne Therapie überwacht werden, bis ein Nachweis der Progression der Erkrankung vorliegt (Hallek 2018) oder krankheitsbedingte Symptome wie Nachtschweiß, Erschöpfung, Gewichtsverlust, symptomatische oder funktionale extranodale Beteiligung auftreten (Awan 2022). „Abwarten und Beobachten“, auch als aktive Überwachung bezeichnet, ist der Versorgungsstandard für diese Patient/innen. Statt der aktiven Behandlung

mit Medikamenten oder anderen Therapien werden die Patient/innen eng überwacht; die Größe der Lymphknoten, der Milz usw. wird regelmäßig beurteilt, ebenso wie die Ergebnisse von Bluttests. Asymptomatische Patient/innen können gegebenenfalls im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Ein rapider Anstieg der Lymphozytenzahl bei Patient/innen ohne weitere Symptome ist unter Umständen kein Grund für den Beginn der Behandlung.

Es gibt Patient/innen mit einer Erkrankung mit mittlerem Risiko (Stadium I und II) und hohem Risiko (Stadium III und IV) gemäß der modifizierten Rai-Klassifizierung oder im Binet-Stadium B oder C, die vom Beginn der Behandlung profitieren könnten, wenngleich diese Patient/innen in manchen Fällen auch ohne Therapie überwacht werden können, bis der Nachweis der Progression der Erkrankung vorliegt oder CLL-Symptome auftreten (auch als aktive Erkrankung bezeichnet).

Patient/innen, die keine Behandlung erhalten und eng überwacht werden, können verunsichert sein, was die Progression ihrer Erkrankung betrifft. Diesen Patient/innen sollte versichert werden, dass die Erkrankung sehr langsam voranschreitet und im aktuellen Stadium nicht schwerwiegend genug ist, um eine medikamentöse Behandlung zu rechtfertigen. Ein geringer Teil der Patient/innen benötigt niemals eine Behandlung. Zusammenfassende Punkte klinischer Studien zur frühzeitigen Behandlung bei CLL:

- Kein nachgewiesener Nutzen der frühzeitigen Behandlung mit chemotherapeutischen Wirkstoffen in Bezug auf das Überleben; Ergebnisse nach Verabreichung neuartiger Wirkstoffe werden noch evaluiert
- Kein klarer Überlebensnutzen durch frühzeitige Gabe von Alkylierungsmitteln oder aggressiver Chemotherapie
- Risiken im Zusammenhang mit der frühzeitigen Behandlung, einschließlich potenzieller Nebenwirkungen und Behandlungskomplikationen, sind beträchtlich
- Medikamentenresistenz ist bei frühzeitiger Behandlung möglich und kann sich nachteilig auf spätere Behandlungsoptionen auswirken, wenn es zur Progression der Erkrankung kommt (Awan 2020)

Vier Faktoren leiten die Entscheidung für eine individualisierte Behandlung primär an: TP53-Mutation und/oder -Deletion, Alter und Präsenz sowie Ausmaß von Komorbiditäten und Mutationsstatus der variablen Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen (IGHV) (Awan 2020) (**Abbildung 1**). Patientenbedingte Faktoren wie Komedikationen, persönliche Präferenzen,

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Symptomatische CLL im frühen Stadium oder CLL im fortgeschrittenen Stadium				
IGHV nicht mutiert Keine TP53-Mutation oder del(17p)		IGHV mutiert Keine TP53-Mutation oder del(17p)		TP53-Mutation oder del(17p)
Fitte Patient/innen	Nicht Fitte Patient/innen	Fitte Patient/innen	Nicht Fitte Patient/innen	Alle Patient/innen
↓ Ibrutinib CIT ¹ : FCR ²	↓ Venetoclax + Obinutuzumab ³ Ibrutinib oder Acalabrutinib ⁴ CIT ¹ : CLBO	↓ CIT ¹ : FCR ² Ibrutinib	↓ Venetoclax + Obinutuzumab ³ CIT: CLBO Ibrutinib oder Acalabrutinib ⁴	↓ Ibrutinib oder Acalabrutinib ⁴ Venetoclax + Obinutuzumab ³ Venetoclax Idelalisib + Rituximab

BR: Bendamustin + Rituximab; CIT: Chemoimmuntherapie; CLBO: Chlorambucil + Obinutuzumab; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab; IGHV: variable Bereiche der schweren Ketten von Immunglobulin-Genen.
¹ CIT als alternative Behandlung, nur wenn Gründe gegen die Behandlung mit zielgerichteten Therapien vorliegen oder bei Nichtverfügbarkeit; ² BR kann alternativ bei Patient/innen > 65 Jahren in Erwägung gezogen werden; ³ Falls verfügbar; ⁴ Falls zugelassen und verfügbar
 Quelle: Eichhorst 2020

Abbildung 1. Behandlungsempfehlungen für die Front-Line-Therapie

Medikamentenverfügbarkeit und Potenzial zur Einhaltung der Behandlung werden ebenfalls berücksichtigt.

Eine Monotherapie mit Ibrutinib oder Ibrutinib + CD20-Antikörpern hat zu einem längeren progressionsfreien Überleben geführt als eine Chemoimmuntherapie mit festgeschriebener Dauer. Die Erstlinientherapie mit Ibrutinib + Venetoclax scheint ein tiefgehendes und anhaltendes Ansprechen zu bieten. Die Evaluierung in Jahr 2 bei Patient/innen mit zuvor nicht behandelter CLL, die Ibrutinib + Venetoclax erhalten hatten, zeigte eine MRD-negative Rate von 65,4 % im Knochenmark vs. 0 % bei der Ibrutinib-Monotherapie (FLAIR study; Hillmen 2022). In Jahr 3 wiesen Patient/innen, die an der CAPTIVATE-Studie (festgeschriebene Dauer der Gabe von Ibrutinib + Venetoclax bei zuvor nicht behandelten Patient/innen) teilnahmen, eine PFS-Rate von 88 % auf, einschließlich Raten von ≥ 80 % bei Patient/innen mit del(17p)/mutiertem TP53 oder nicht mutierten IGHV (Wierda 2022).

In der GAIA/CL13-Studie wurden die koprimären Endpunkte (MRD-Negativität nach 15 Monaten und mittleres PFS) sowohl für die Erstlinientherapie mit Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chemoimmuntherapie als auch bei Ibrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chemoimmuntherapie bei fitten CLL-Patient/innen erreicht (Eichhorst 2021).

Rezidivierende/refraktäre Erkrankung

Bei CLL kommt es häufig zu Rezidiven. Molekulare und zytogenetische Tests sind ein wichtiger Teil der Behandlungsplanung bei Patient/innen mit rezidivierender/refraktärer (r/r) CLL. Wenngleich der IGHV-Mutationsstatus sich im Krankheitsverlauf nicht verändert und bei der Diagnose oder vor der ersten Behandlung ermittelt wird, können zytogenetische Anomalien wie

del(17p) und TP53-Mutationen im Laufe der Zeit entstehen und sollten daher vor jeder neuen Therapielinie erneut evaluiert werden. Die Empfehlung lautet, den TP53-Mutationsstatus und den FISH-Test auf del(17p) vor der Initiierung jeder Therapielinie zu wiederholen (Wierda 2022; Eichhorst 2020).

Die Zweitlinientherapie muss zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung nicht sofort initiiert werden. Die aktuellen Leitlinien enthalten spezifische Parameter zur Indikation der Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie, einschließlich progressiver Anämie oder Thrombozytopenie, massiver oder progressiver Splenomegalie, massiver (≥ 10 cm) oder progressiver Lymphadenopathie und zunehmender krankheitsbedingter Symptome. Das bedeutet, dass eine Behandlung bei vorliegendem Rezidiv nur bei symptomatischen Patient/innen und nicht einfach zum Zeitpunkt des erneuten Auftretens der Erkrankung begonnen werden sollte, weil viele Patient/innen über einen langen Zeitraum hinweg ohne Therapie überwacht werden können (Eichhorst 2020).

Mehrere Behandlungsoptionen bieten ein dauerhaftes PFS bei Patient/innen mit r/r CLL, einschließlich BTK-Inhibitoren und Venetoclax (Tabelle 1). Phosphoinositid-3-Kinase-Inhibitoren sind ebenfalls zugelassen und können für manche Patient/innen in Erwägung gezogen werden. Die Chemoimmuntherapie spielt bei r/r CLL keine Rolle, und eine wiederholte Verabreichung von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab wird aufgrund der erhöhten Toxizitätsraten/des Risikos eines sekundären myeloischen Neoplasmas nicht empfohlen.

Die Entscheidung, welche Behandlung bereitgestellt werden soll, ist mit dem/der Patienten/Patientin zu besprechen. In diesem Gespräch sollten die folgenden

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Tabelle 1. Behandlungsempfehlungen bei rezidivierender Erkrankung

Symptomatische rezidivierende CLL		
TP53-Mutation oder del(17p)	Kurze Remissionsdauer (< 36 Monate)	Lange Remissionsdauer (> 36 Monate)
Ibrutinib oder Acalabrutinib Venetoclax + Rituximab ¹ Venetoclax allein ² Idelalisib + Rituximab alloSCT bei fitten Patient/innen erwägen	Ibrutinib oder Acalabrutinib Venetoclax + Rituximab ¹ Venetoclax allein ² Idelalisib + Rituximab	Front-Line wiederholen oder Wechsel zu Ibrutinib oder Acalabrutinib Venetoclax + Rituximab ¹ Idelalisib + Rituximab CIT ³
IloSCT: allogene Stammzelltransplantation; CIT: Chemoimmuntherapie ¹ Bevorzugte Therapien, nachdem zuvor Ibrutinib verabreicht wurde; ² Bevorzugte Therapie, nachdem zuvor CIT und B-Zell-Rezeptorinhibitor verabreicht wurden; ³ Wiederholung Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab nicht empfohlen; ⁴ Falls zugelassen und verfügbar Quelle: Eichhorst 2020		

Punkte angesprochen werden:

- Behandlungsdauer (kein Endpunkt vs. festgeschriebene Dauer)
- Verabreichungsweg (oral vs. intravenös)
- Einhaltungprobleme
- Verfügbare klinische Evidenz
- Komplikationsrisiko
- Ansprechen auf und Nebenwirkungen von vorherigen Therapien
- Anzahl und Komplexität erforderlicher Nachfolgeuntersuchungen zur Überwachung des Ansprechens (Eichhorst 2020).

Allogene Stammzelltransplantation

Grundsätzlich wird die allogene Stammzelltransplantation (alloHCT) bei CLL nicht empfohlen, sollte aber in Erwägung gezogen werden bei:

- Patient/innen, die nicht auf die Chemoimmuntherapie angesprochen haben, mit TP53-Mutation oder del(17p), die jedoch auf die neuartige Inhibitortherapie voll ansprechen. Das Risiko transplantationsbedingter unerwünschter Ereignisse sollte gering sein
- Patient/innen, die nicht auf die Chemoimmuntherapie oder die Therapie mit neuartigem Inhibitor angesprochen haben, selbst die mit einem hohen Risiko von nicht rezidivbedingter Mortalität
- Patient/innen mit Richter-Transformation in Remission nach Therapie

Eine modifizierte Form der alloHCT (Reduced-Intensity Conditioning oder nicht myeloablativ) kann eine Option für Patient/innen sein, die auf andere Behandlungen nicht

ansprechen. Diese Art der Transplantation wird häufig bei Hochrisiko-CLL-Patient/innen mit del(17p) oder TP53-Mutationen, die frühzeitig im Verlauf der Erkrankung erkannt werden, gewählt. Sie kann auch Patient/innen mit rezidivierender CLL angeboten werden, die bereits mehrere andere Therapien erhalten haben.

Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung

Das Ergebnis von CLL-Patient/innen hängt von der Interaktion verschiedener Faktoren ab, die mit dem/der Patienten/Patientin, den Erkrankungseigenschaften, der Therapie, dem Ansprechen auf die Therapie und dem Umfeld zusammenhängen. Die Beurteilung des MRD ist ein hochsensibler Indikator für die Krankheitslast. Die MRD-Beurteilung kann mit Hilfe von Blut oder Knochenmark durchgeführt werden.

Das Erreichen eines vollständigen Ansprechens mit **nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung (uMRD; < 1 CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten im Blut oder Knochenmark)** am Ende der Behandlung ist der stärkste Prädiktor für das verbesserte Überleben von Patient/innen mit erstmalig diagnostizierter CLL sowie r/r CLL (Dimier 2018). Es gibt jedoch nicht „die eine“ Reihe von prädiktiven Biomarkern, da diese Marker sich im Verlauf der Erkrankung verändern können und daher vor der Entscheidung für eine Behandlung festgestellt werden müssen (Montserrat 2019).

Zusätzlich zur MRD sollte die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung auch die Anamnese, die körperliche Untersuchung sowie das große Blutbild und das Differenzialblutbild umfassen (Hallek 2018).

Chronische myeloische Leukämie

Das Ergebnis der CML-Behandlung hat sich in den letzten

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

zwei Jahrzehnten mit der Entdeckung des BCR-ABL1-Fusionsgens und der Entwicklung der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie (TKI-Therapie) dramatisch verändert. Mit den aktuellen TKI-Therapien können die meisten Patient/innen, die die Diagnose CML in der chronischen Phase erhalten, damit rechnen, die gute Lebensqualität über eine normale Lebensspanne hinweg zu bewahren. Die Anwendung von TKIs hat damit CML von einer potenziell tödlichen Erkrankung in eine kontrollierbare Erkrankung verwandelt. Jedoch sprechen nicht alle Patient/innen auf TKIs an, und einige entwickeln eine Resistenz gegen diese Medikamente.

Im Zeitraum von 1970 bis 2000 wurden die meisten CML-Patient/innen mit Interferon behandelt, und die Knochenmarkstransplantation war die einzige kurative Behandlungsstrategie. Imatinib war der erste TKI, der zur Anwendung kam und der besser wirkte sowie weniger unerwünschte Ereignisse auslöste als Interferon. TKIs der zweiten Generation, die ein schnelleres und tiefergehendes Ansprechen auslösten (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) kamen zwischen 2007 und 2013 auf den Markt. In der Folge wurde auch ein TKI der dritten Generation, Ponatinib, zugelassen.

TKIs sind eine Form der zielgerichteten Therapie, die oral verabreicht wird. Diese Wirkstoffe identifizieren bestimmte Arten von Krebszellen und greifen sie an, während sie dabei weniger Schäden an normalen Zellen verursachen als konventionelle chemotherapeutische Behandlungen. Bei CML zielen TKIs auf das veränderte BCR-ABL1-Protein ab, das das unkontrollierte CML-Zellwachstum verursacht, und blockieren die Funktionsfähigkeit dieses veränderten Proteins, sodass die CML-Zelle zerstört wird. Da jeder TKI eine etwas andere Wirkungsweise hat, können Patient/innen mit einem Medikament starten und zu einem anderen Medikament wechseln, sollte die erste Behandlungsentscheidung sich als nicht wirksam erweisen.

Behandlungsziele bei CML sind eine normale Überlebensdauer und eine gute Lebensqualität ohne lebenslange Behandlung (Shah 2022; Bower 2016) sowie das Erreichen einer **behandlungsfreien Remission (TFR)** nach Beendigung der TKI-Therapie (Kumar 2021). Patient/innen mit chronischer CML, die über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren hinweg ein stabiles und **tiefes molekulares Ansprechen (DMR)** gehalten haben, gelten als gute Kandidaten für die Beendigung der TKI-Behandlung; dies gilt insbesondere für jüngere Patient/innen. Patient/innen fühlen sich häufig durch die Aussicht auf Absetzen der TKIs, wirtschaftliche Einsparungen, weniger durch Medikamente bedingte unerwünschte Ereignisse und Off-Target-Effekte und auf eine wahrscheinliche Verbesserung der Lebensqualität ohne die Behandlung motiviert, in eine behandlungsfreie Remission zu gehen. TFR-Perioden können von wenigen Monaten bis hin zu

mehreren Jahren andauern, und viele Patient/innen, die erneut in die Behandlung gehen müssen, können wieder ein umfassendes molekulares Ansprechen erreichen und halten. Das TFR-Konzept ist jedoch noch relativ neu, und man weiß noch wenig über die molekularen Komponenten die die behandlungsfreie Remission regulieren (Minciacchi 2021).

Die Behandlung sollte in Kooperation mit einem spezialisierten Überweisungszentrum erfolgen, das schnellen Zugang zu qualitätskontrollierten und zuverlässigen Tests bietet, darunter die Chromosomen-Bänderungsanalyse, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) mit Mutationsanalyse (Hochhaus 2020a).

Chronische Phase: Erstlinientherapie

Bei vielen Patient/innen mit der Diagnose CML in der chronischen Phase gibt es keinen Anlass, einen TKI der zweiten Generation Imatinib vorzuziehen, das über ein etabliertes Sicherheitsprofil ohne bisher festgestellte lebensbedrohliche langfristige Nebenwirkungen verfügt (**Tabelle 2**) (Hochhaus 2017; Smith 2020). Bei der Nachbeobachtung nach 10 Jahren lag das Gesamtüberleben bei Patient/innen, die Imatinib allein oder in Kombination erhalten hatten, bei 82 % (Giralt 2017). Bemerkenswert in Bezug auf diese Studie ist, dass das Gesamtüberleben von der Risikogruppe den chromosomalen Major-Route-Veränderungen, den Komorbiditäten, dem Rauchen und dem Behandlungszentrum und nicht unbedingt von möglichen Behandlungsoptimierungen signifikant beeinflusst wurde.

Einige Patient/innen profitieren unter Umständen von der Gabe von TKIs der zweiten Generation vor Beginn der Therapie:

- Patient/innen mit höherem/mittlerem ELTS oder Sokal-Score, bei denen eine Reduzierung der Progression der Erkrankung mit TKIs der zweiten Generation erreicht wurde
- Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden möchten und für die ein schnelleres molekulares Ansprechen, das mit einem TKI der zweiten Generation erreicht werden kann, wünschenswert wäre
- Jüngere Patient/innen (< 30 Jahre) und Kinder in gutem gesundheitlichen Zustand, die gegebenenfalls Kandidaten für eine Stammzelltransplantation sind und deren Erkrankung sich bei der Diagnose aggressiver präsentiert (Shah 2022; Smith 2020)

Zu den Untersuchungen vor Beginn der Therapie zählen:

Elektrokardiogramm (EKG), Lipidprofil,

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Tabelle 2. Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Behandlung von CML

Medikament	Dosis/Verabreichung	Indikation	Kontraindikationen
Imatinib (1. Gen.)	400 mg/Tag (Standarddosis) - 300 mg/Tag bei CP, wenn 400 mg nicht vertragen werden - 400 mg zwei Mal/Tag bei AP Oral	Erstmalig diagnostizierte Erwachsene/Kinder in Ph+ bei CP mit niedrigem Risiko-Score	Keine bekannt; Patient/innen mit niedriger Herzauswurfleistung und geringer Glomerulärer Filtration bedürfen der Überwachung
Bosutinib (Bosulif) (2. Gen.)	400 mg/Tag erstmalig diagnostiziert 500-600 mg/Tag zuvor behandelt Oral	Erstmalig diagnostizierte Erwachsene in Ph+ bei CP mit niedrigem/mittlerem/hohem Risiko-Score; Erwachsene, die auf die vorherige Therapie bei CP, AP, BP nicht angesprochen/sie nicht vertragen haben	Mutationen T315I, V299L, G250E, F317L Gleichzeitige Gabe von Histamin-Rezeptor-Antagonisten vermeiden ¹
Dasatinib (2. Gen.)	100 mg/Tag bei CP 70 mg zwei Mal/Tag BP & AP Oral	Erstmalig diagnostizierte Erwachsene Ph+ chronische Phase, mit niedrigem/mittlerem/hohem Risiko-Score; Erwachsene, die auf die vorherige Therapie in der chronischen, akzelerierten oder Blastenphase nicht angesprochen/sie nicht vertragen haben	Mutationen T315I/A, F317L/V//C, V299L Gleichzeitige Gabe von Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten vermeiden ¹ ; Vorsicht bei Patient/innen mit Atemversagen und vorheriger/gleichzeitiger pleuropulmonaler oder perikardialer Erkrankung
Nilotinib (Tasigna) (2. Gen.)	300 mg zwei Mal/Tag Oral	Erstmalig diagnostizierte Erwachsene/Kinder (≥ 1 Jahr) mit Ph+ bei CP mit niedrigem/mittlerem/hohem Risiko-Score; Erwachsene, die auf die vorherige Therapie bei CP nicht angesprochen/sie nicht vertragen haben; Kinder (≥ 1 Jahr), die auf die vorherige Therapie nicht angesprochen/sie nicht vertragen haben	Mutationen T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I Gleichzeitige Gabe von Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten vermeiden ¹ ; gleichzeitige Gabe von Antidepressiva nach Möglichkeit vermeiden ² ; gleichzeitige Gabe von kardiovaskulären Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowie von starken CYP3A4-Inhibitoren vermeiden ³ ; koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, periphere Verschlusskrankheit in der Anamnese
Ponatinib (3. Gen.)	45 mg/Tag 30 mg – 15 mg/Tag bei Herzinsuffizienz Oral	Erwachsene mit CP, AP, BP; Erwachsene mit T315I-positiv bei CP, AP, BP	Nicht empfohlen für erstmalig diagnostizierte CP
Asciminib (Allosterischer Inhibitor)	Ph+: 80 mg/Tag Ph+ bei T315I-Mutation: 200 mg zwei Mal/Tag Oral	Erwachsene mit Ph+ bei CP, zuvor behandelt mit ≥ 2 TKIs; Ph--Erkrankung bei CP mit T315I-Mutation	Keine bekannt; Überwachung auf Myelosuppression, pankreatische Toxizität, Hypertonie, kardiovaskuläre Toxizität; gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren vermeiden

¹einschl. Famotidin, Ranitidin, Nizatidin; ²einschl. Fluoxetin, Bupropion, Citalopram; ³einschl. Amiodaron, Diltiazem, Verapamil
 AP: akzelerierte Phase (accelerated phase); BP: Blastenphase; CP: chronische Phase; Gen.: Generation
 Quellen: Shah 2022; Hochhaus 2020a; Scemblix-Packungsbeilage (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig1lbl.pdf)

Nüchternblutglukose oder HbA1c, Beurteilung des kardiovaskulären Risikos (Echokardiographie und angiologische Beurteilung, wenn Nilotinib oder Ponatinib geplant werden, was höhere Risiken von kardiovaskulären Komplikationen mit sich bringt), Screening auf Hepatitis B und C; Untersuchung auf Komorbiditäten, Beurteilung möglicher

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Gespräch mit dem/der Patienten/Patientin zur Feststellung von Behandlungspräferenzen.

Von einigen TKIs (d. h. Imatinib) stehen mittlerweile hochwertige Generika zur Verfügung, was den Vorteil hat, dass die Therapiekosten häufig signifikant reduziert

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

werden können. Reduzierte Kosten und allgemeine Verfügbarkeit sollten bei Problemen mit der Einhaltung der Therapie helfen (siehe Modul 5).

Chronische Phase: Zweitlinientherapie und darüber hinaus

Häufig erfolgt nach der TKI-Erstlinientherapie ein Wechsel der Behandlung, was unterschiedliche Gründe haben kann. Ein Wechsel ist zwingend indiziert, wenn ein Behandlungsversagen vorliegt oder der/ Patient/in auf die Behandlung nicht anspricht. Im Fall von Unverträglichkeit oder behandlungsbedingten Komplikationen wird die Entscheidung für den Behandlungswechsel in Absprache mit dem/der Patienten/Patientin und dem Hämatologen/Onkologen getroffen, während Optionen für die unterstützende Versorgung und das Maß des Ansprechens auf die Erstbehandlung berücksichtigt werden. Während es unter Umständen nicht möglich ist, die leukämischen Stammzellen vollständig zu beseitigen, sind nach der Behandlung zurückbleibende leukämische Zellen die Ursache für Rezidive und das Fortschreiten der Erkrankung.

Die Kriterien für die Wahl des Second-Line-TKI sind nahezu vollständig patientenbedingt und hängen von Alter, Komorbiditäten, Toxizität des ersten TKI und anderen Faktoren ab (Hochhaus 2020b). Wenn es keine Alternativen gibt, sollte ein TKI auch bei CML-Patient/innen in der chronischen Phase, die kein zytogenetisches Ansprechen erreichen, weiter verabreicht werden, weil die TKI-Behandlung einen Überlebensvorteil für diese Patient/innen bietet, wenngleich die Evidenzlage zur Unterstützung dieser Beobachtung gering ist (Hochhaus 2020b).

Die Bewertung des Ansprechens (Erreichen von Meilensteinen) auf die Zweitlinientherapie sollte auf denselben Kriterien basieren wie die Bewertung der Erstlinientherapie.

Es gibt keine feststehenden Definitionen für ein akzeptables Ansprechen auf die Dritt-, Viert- und Fünftlinientherapie. Jedoch sind ein BCR-ABL1-Transkript-Spiegel von $> 1\%$ oder ein zytogenetisches Ansprechen, das nicht vollständig ist ($\text{Ph}^+ > 0\%$) für ein optimales Überleben nicht ausreichend. Die Wahl des nachfolgenden TKI hängt vom Sensibilitätsprofil bestimmter BCR-ABL1-Mutationen ab. Wenn das Ansprechen auf zwei oder mehr TKIs suboptimal ist, sollte eine alloHCT in Erwägung gezogen werden.

Behandlungsresistente BCR-ABL1-Mutationen

Bei 10 % bis 15 % der Patient/innen und in Bezug auf den TKI der zweiten Generation bei $< 10\%$ kommt es zur Imatinib-Resistenz bei Verabreichung als Erstlinientherapie (Hochhaus 2020b). Das fehlende Ansprechen auf eine Behandlung kann darauf zurückzuführen sein, dass

der/die Patient/in die verschriebene Medikation nicht vollständig einhält. Die Resistenz kann auch auf die Unfähigkeit des TKI, die Proteinproduktion zu hemmen, zurückzuführen sein. Alternativ kann die Resistenz auch mit der klonalen Evolution (zusätzliche chromosomale Veränderungen, zusätzliche chromosomale Anomalien) sowie mit der Aktivierung von BCR-ABL1-unabhängigen Pfaden zusammenhängen.

Zu den Behandlungsoptionen zählen Ponatinib, Asciminib oder die alloHCT.

Fortgeschrittene Phase

Glücklicherweise kommt es seit der Entwicklung der TKI-Behandlung nicht häufig zur Progression der CML in die akzelerierte oder Blastenphase. Nicht alle Patient/innen, die an CML sterben, erreichen das Blastenniveau, das die Blastenphase definiert. Sobald die Blastenphase erreicht ist, liegt die Überlebensdauer in der Regel bei < 1 Jahr, wobei die Todesursache dann meistens eine Infektion oder Blutung ist (Hochhaus 2020a). Wie jedoch in der Studie von Chalandon und Kollegen (2023) nachgewiesen wurde, kommt eine zunehmende Anzahl von Patient/innen aufgrund der Progression in die akzelerierte oder Blastenphase trotz des Ansprechens auf die TKI-Behandlung für eine Transplantation in Frage, weil die Überwachung in diesen Situationen weniger intensiv ist. Die Überlebensdauer von Patient/innen, die in einer fortgeschrittenen Phase eine Transplantation erhalten haben (akute Phase und Blastenphase sowie diejenigen, die sich in einer zweiten oder nachfolgenden chronischen Phase befinden), scheint kürzer zu sein als die von Patient/innen, die unter günstigeren Erkrankungsvoraussetzungen transplantiert wurden (Chalandon 2023).

Die Behandlung der fortgeschrittenen CML sieht häufig eine intensive Kombination aus Chemotherapie und in der Regel einem TKI vor, um in Vorbereitung auf die alloHCT nach Möglichkeit zur chronischen Phase oder zur Remission zurückzugelangen. Die Wahl eines TKI wird letztlich von Komorbiditäten des/der Patienten/Patientin, Kosten, vorheriger Behandlung und BCR-ABL1-Mutationsstatus beeinflusst.

Ein robustes Ansprechen auf TKIs zeigt sich bei Patient/innen, die sowohl unter Imatinib als auch TKIs der zweiten Generation erneut in eine akzelerierte Phase der CML eintreten. Bei Patient/innen, die auf den TKI der zweiten Generation nicht ansprechen, ohne dass spezifische Mutationen vorliegen, ist Ponatinib dem Wechsel des TKI der zweiten Generation vorzuziehen, es sei denn, es liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor (Shah 2022; Hochhaus 2020a).

Die Anwendung der Chemotherapie, ausgehend von akuter myeloischer Leukämie in Blastenphasen-Behandlungsschemata kann bei Patient/innen in der

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Blastenphase versucht werden. Die Induktion der Chemotherapie wird zusammen mit einem TKI empfohlen, weil die Ansprechraten, die mit TKI-Behandlungen allein assoziiert werden, inadäquat sind (How 2021). Ein palliativer Ansatz kann für Patient/innen, die eine weitere intensive Therapie nicht vertragen würden, die geeignetere Option sein.

Allogene Stammzelltransplantation

Die alloHCT kann eine potenziell kurative Option für einige CML-Patient/innen darstellen, was den kontinuierlichen Fortschritten im Bereich der Alternativen von Spendenquellen, genauer gesagt den HLA-Tests und der Anwendung von weniger intensiven Konditionierungstherapien zu verdanken ist. Erkrankungsphase, HLA-Matching, Alter und Geschlecht von Spender und Empfänger sowie die Dauer von der Diagnose bis zur Transplantation spielen eine Rolle, was die Transplantationsrisikofaktoren angeht (Gratwohl 1998). In der ersten chronischen Phase ist die alloHCT die bevorzugte Option für das Management einer kleinen Anzahl von Patient/innen, die auf die TKI-Behandlung nicht ansprechen oder sie nicht vertragen. Ebenso sollte ein/e Patient/in, der/die in der akzelerierten Phase vorstellig wird, für die alloHCT in Frage kommen, wenn das Ansprechen auf die Behandlung nicht optimal ist, und Patient/innen, die während der Behandlung in die akzelerierte Phase progressieren, sollten sofort für die alloHCT in Betracht gezogen werden. Patient/innen, die in der Blastenphase vorstellig werden oder in diese übergehen, sollte eine alloHCT nach Erreichen der Erstkontrolle ihrer Erkrankung angeboten werden (Hochhaus 2020).

Imatinib wird Patient/innen empfohlen, die mit chronischer CML sowie CML fortgeschrittenen Stadium nach der alloHCT rezidivieren (Shah 2022). Bei Patient/innen, bei denen Imatinib zuvor nicht angeschlagen hat, können Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib oder Omacetaxin die geeignetere Option sein; auch der kürzlich zugelassene Wirkstoff Asciminib kann in Betracht gezogen werden.

Behandlung

Die Evidenz legt nahe, dass die Lebenserwartung von CML-Patient/innen, die mit TKIs behandelt werden, der Lebenserwartung der allgemeinen Bevölkerung nahekommt (Hochhaus 2020b). Off-Target-Effekte von TKIs, unerwünschte Ereignisse und die hohen Kosten durch die lebenslange Behandlung mit TKIs haben Forscher/innen dazu gebracht, die Möglichkeit des Absetzens der TKI-Behandlung bei Patient/innen in Erwägung zu ziehen, die ein tiefes molekulares Ansprechen ($BCR-ABL1 < 0,01$) erreicht haben (Minciacchi 2021).

Die Beurteilung des Ansprechens auf eine Behandlung durch molekulare Überwachung der peripheren Blutzellen oder des Knochenmarks mit Hilfe der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR) ist ein starker Prädiktor für das Ergebnis und die sequenzielle Überwachung und kann ein inadäquates Ansprechen sowie ein steigendes Erkrankungsniveau aufdecken, das ein Hinweis auf das Entwickeln einer Resistenz gegen die TKI-Behandlung ist (Smith 2020). Knochenmarkaspirat, zytogenetische Analyse und FISH sind für die Überwachung des Ansprechens nicht erforderlich, können jedoch bei bestimmten Patient/innen empfohlen werden (Smith 2020).

Mutationen des BCR-ABL1-Gens verändern die Form des BCR-ABL1-Proteins, was sich auf die hemmende Wirkung von TKI-Wirkstoffen auf BCR-ABL1 auswirken und das weitere Wachstum von leukämischen Zellen verhindern kann. Die RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) wird herangezogen, um das Ansprechen auf die Behandlung durch Beurteilung des **molekularen Ansprechens (MR)** zu verfolgen, das als das Verhältnis des BCR-ABL1-Transkripts anhand der Internationalen Skala (IS) definiert wird. Die IS wurde als Standardisierungstool für die Quantifizierung und Interpretation des molekularen Ansprechens entwickelt und ermöglicht den Vergleich von Ergebnissen zwischen unterschiedlichen getesteten Stellen (**Kasten 2**). Die IS definiert die standardmäßige Basislinie als BCR-ABL1 100 %.

Bewertung des Ansprechens auf die

Meilensteine des Ansprechens auf die Behandlung

Kasten 2. Erläuterung der Internationalen Skala für die Standardisierung der BCR-ABL-1 Werte in Bezug auf das molekulare Ansprechen bei CML

1-Log-Reduktion	BCR-ABL1-Spiegel bis zum Zehnfachen unter der standardisierten Basislinie	BCR-ABL 10%
2-Log-Reduktion	BCR-ABL1-Spiegel bis zum Hundertfachen unter der standardisierten Basislinie	BCR-ABL1 1%
3-Log-Reduktion	BCR-ABL1-Spiegel ca. bis zum Tausendfachen unter der standardisierten Basislinie	BCR-ABL1 0.1%
4.5-Log-Reduktion	Wird als vollständiges molekulares Ansprechen (CMR) oder MR4.5 bezeichnet; weist darauf hin, dass ca. 0,0032 % der Zellen das BCR-ABL1-Gen haben	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$

Übernommen von: Hochhaus 2020a

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Tabelle 3. Frühe Meilensteine des Ansprechens auf die Behandlung bei CML

BCR-ABL1 (IS)	3 Monate	6 Monate	12 Monate ¹
> 10% ²			
> 1% - 10%			
> 0.1% - 1%			
≤ 0.1% DMR			

¹ BCR-ABL1 ≤ 0.1% bei 12 Monaten wird mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit des nachfolgenden Verlusts des Ansprechens und mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des Erreichens des nachfolgenden tiefen molekularen Ansprechens (MR4) assoziiert, was die Voraussetzung für einen Durchgang der behandlungsfreien Remission (TFR) ist. ² Patient/innen mit BCR-ABL1 etwas > 10 % nach 3 Monaten und/oder mit einem starken Abfall von der Basislinie können < 10 % bei 6 Monaten erreichen und haben ein günstigeres Ergebnis; daher sollte der Wert bei 3 Monaten interpretiert werden, bevor ein Wechsel der Behandlungsstrategie erfolgt

DMR: tiefes molekulares Ansprechen (deep molecular response); IS: Internationale Skala

Rot TKI-resistente Erkrankung; Wechsel zum alternativen TKI und Evaluierung auf allogene Stammzelltransplantation

Gelb Mögliche TKI-Resistenz; Wechsel zum alternativen TKI oder Fortsetzung mit dem gleichen TKI (ein anderer als Imatinib) oder Erhöhung der Imatinib-Dosis auf max. 800 mg; Evaluierung auf allogene Stammzelltransplantation

Grün TKI-sensibel; wenn optimal, mit dem gleichen TKI fortfahren; wenn nicht optimal, gemeinsame Entscheidung mit dem/der Patienten/Patientin

Grün TKI-sensibel; mit dem gleichen TKI fortfahren

Übernommen von: Shah 2022

Tabelle 4. Kriterien für Ansprechen und Rezidiv bei CML

Ansprechen/Rezidiv	Definition
Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)	Vollständige Normalisierung des peripheren Blutbildes, Leukozytenzahl < 10 x 10 ⁹ /L, Plättchenzahl < 450 x 10 ⁹ /L Keine unreifen Zellen (Myelozyten, Promyelozyten, Blasten) im peripheren Blut Keine Anzeichen/Symptome der Erkrankung, Auflösung der palpablen Splenomegalie
Zytogenetisches Ansprechen	Vollständiges zytogenetisches Ansprechen: keine Ph+-Metaphasen Umfassendes zytogenetisches Ansprechen: 0 % bis 35 % Ph+-Metaphasen Partielles zytogenetisches Ansprechen: 1 % bis 35 % Ph+-Metaphasen Geringes zytogenetisches Ansprechen: > 35 % bis 65 % Ph+-Metaphasen
Molekulares Ansprechen	EMR: BCR-ABL1 ≤ 10 % bei 3 und 6 Monaten MMR: BCR-ABL1 ≤ 0,1 % oder ≥ 3-Log-Reduktion im BCR-ABL1-Transkript von der standardisierten Basislinie, wenn qPCR nicht verfügbar ist DMR/CMR: BCR-ABL1 ≤ 0,01 % (MR4) oder BCR-ABL1 ≤ 0,0032 % (MR4.5)
Rezidiv	Anzeichen des Verlusts des hämatologischen Ansprechens Die Anzeichen des Verlusts des CCyR oder des molekularen Ansprechens korrelieren (↑ im BCR-ABL1-Transkript zu > 1 %) 1-Log-Anstieg im BCR-ABL1-Transkript-Spiegel bei Verlust des MMR

CCyR: vollständiges zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response); CMR: vollständiges molekulares Ansprechen (complete molecular response); DMR: tiefes molekulares Ansprechen (deep molecular response); EMR: frühes molekulares Ansprechen (early molecular response); MMR: umfassendes molekulares Ansprechen (major molecular response)

Übernommen von: Shah 2022

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

Behandlungsergebnisse werden anhand von erreichbaren Meilensteinen diskutiert. Eine frühzeitige Bewertung des molekularen Ansprechens auf die Behandlung ermöglicht die Identifizierung von Patient/innen mit dem Risiko eines schlechteren Überlebens (**Tabelle 3 und 4**). Meistens erfolgt die Überwachung des BCR-ABL1-Transkript-Spiegels bei 3, 6 und 12 Monaten, um festzustellen, ob die derzeitige Behandlung fortgesetzt werden oder ein Wechsel erfolgen sollte. Diese Behandlungsmeilensteine, ausgedrückt als BCR-ABL1 auf der Internationalen Skala, sind:

- Frühes molekulares Ansprechen (EMR): BCR-ABL1 < 10 % bei 3 Monaten und 6 Monaten nach Behandlungsbeginn.
- Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR): das Fehlen des Ph-Chromosoms im Knochenmark, wie durch zytogenetische Tests gemessen; BCR-ABL1 0,1 % bis 1 %; idealer Weise erreicht innerhalb von 12 bis 18 Monaten nach Behandlungsbeginn
- Umfassendes molekulares Ansprechen (MMR): BCR-ABL1 < 0,1 %; kann ein CML-spezifisches Überleben prognostizieren, das bei nahezu 100 % liegt, weil die Progression der Erkrankung unwahrscheinlich ist, sobald dieses Maß an Zytoreduktion erreicht wurde (Hochhaus 2020a).
- Vollständiges molekulares Ansprechen (CMR) oder tiefes molekulares Ansprechen (DMR): Molekular nicht feststellbare Leukämie; BCR-ABL1 \leq 0,0032 % (Hochhaus 2020a). Wenn das DMR über mindestens zwei Jahre hinweg gehalten wird, kann in Erwägung gezogen werden, die Behandlung des/der Patienten/ Patientin zu beenden.

Behandlung während der Schwangerschaft und Elternzeit

Gemäß den verfügbaren Daten müssen Männer, die eine Vaterschaft planen, die Behandlung mit Imatinib oder TKIs der zweiten Generation nicht beenden (Hochhaus 2020a). Bei Frauen bedarf das Management von in der Schwangerschaft auftretender CML der individuellen Gestaltung.

Die TKI-Therapie sollte insbesondere im ersten Trimester vermieden werden und wird sowohl mit einer höheren Fehlgeburtenrate als auch mit fetalen Fehlbildungen assoziiert. Wenn die TKI-Therapie in der Schwangerschaft in Erwägung gezogen wird, müssen die potenziellen Risiken und der Nutzen sorgfältig abgewogen werden, sowohl in Bezug auf die Gesundheit der Mutter als auch des Risikos für den Fötus und zwar auf individueller Basis vor Beginn der TKI-Therapie. Eine verlängerte Auswaschungsphase vor der Schwangerschaft, die sofortige Abwägung der Unterbrechung der TKI-Therapie

(sofern die Schwangerschaft während der TKI-Therapie eintritt) und eine enge Überwachung sind in Erwägung zu ziehen. Wenn während der Schwangerschaft eine Behandlung erforderlich ist, sind Interferone (Interferon Alfa-2a oder Peginterferon Alfa-2a) vorzuziehen (Hochhaus 2020a).

Die Empfängnisverhütung wird während der aktiven TKI-Therapie aufgrund des Risikos von fetalen Fehlbildungen dringend empfohlen (Shah 2022). Vor dem Versuch schwanger zu werden sollten Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner zu den potenziellen Risiken und dem Nutzen des Beendens der TKI-Therapie sowie zur möglichen Wiederaufnahme der Therapie, falls die CML während der Schwangerschaft erneut auftritt, beraten werden. Die Fertilitätserhaltung sollten mit allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Beginn der TKI-Therapie besprochen werden. Die Überweisung an einen Facharzt für Hochrisikoschwangerschaften wird empfohlen.

Management von behandlungs- und erkrankungsbedingten Nebenwirkungen:

- Hydroxyurea wird während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, nicht empfohlen.
- Die Leukapherese kann bei erhöhter Zahl weißer Blutplättchen zum Einsatz kommen, wenngleich es an Daten dazu fehlt, ab welchem Punkt die Leukapherese initiiert werden sollte.
- Aspirin in niedriger Dosierung oder niedermolekulares Heparin kann zur Behandlung von Thrombozytose in Betracht gezogen werden.
- Die monatliche Überwachung mit qPCR und die Initiierung der Behandlung, wenn der BCR-ABL1-Wert bei > 1,0 % liegt, wird empfohlen.

Die TKI-Therapie kann nach der Geburt wieder aufgenommen werden, jedoch sollte Patientinnen davon abgeraten werden, während der TKI-Therapie zu stillen. Das Stillen ohne TKI-Therapie kann bei molekularer Überwachung in Ordnung sein, jedoch vorzugsweise bei Patientinnen mit CML, die ein dauerhaftes DMR erreicht haben. Die enge molekulare Überwachung wird für Patientinnen empfohlen, die den behandlungsfreien Zeitraum wegen des Stillens verlängern. Wenn jedoch der Verlust des MMR nach Beendigung der Behandlung bestätigt wird, sollte abgestillt und die TKI-Therapie wieder aufgenommen werden.

Im Fall einer ungeplanten Schwangerschaft während der TKI-Behandlung sollte der Wirkstoff sofort abgesetzt und Ultraschalluntersuchungen des Fötus durchgeführt werden. Das nachfolgende Management der Schwangerschaft und der CML entspricht dem von Frauen, die mit CML in der Schwangerschaft vorstellig

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

werden (Smith 2020).

Behandlungsfreie Remission

Bei einigen Patient/innen ist das Absetzen des TKI sicher und wird mit dem Erreichen der behandlungsfreien Remission (TFR) assoziiert. Der Begriff TFR bezieht sich auf das Erreichen eines stabilen tiefen molekularen Ansprechens, ohne die Notwendigkeit der Fortsetzung der TKI-Behandlung. Ein tiefes molekulares Ansprechen (DMR) wird definiert als BCR-ABL1-Transkript-Restspiegel von mindestens MR4 auf der internationalen Skala (Hochhaus 2021). Dieses Ansprechen erfolgt in der Regel schneller, und die DMR-Inzidenz zu bestimmten Zeitpunkten ist höher bei TKIs der zweiten Generation als bei Imatinib (Kantarjian 2021).

In einer nicht randomisierten Studie blieben beispielsweise 61 % der Patient/innen nach drei Monaten in der behandlungsfreien Remission. Darüber hinaus wurde das Absetzen des TKI mit Verbesserungen der von Patient/innen gemeldeten Ergebnisse assoziiert, z. B. eine spürbare Verbesserung von Erschöpfung, Depression, Diarrhöe, Schlafstörungen und Beeinträchtigungen durch Schmerzen (Atallah 2021).

Bei etwa 50 % der Patient/innen kommt es nach dem Absetzen der Behandlung zum Rezidiv, unabhängig vom angewandten TKI (Shah 2022). Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Absetzen des Medikaments auf. Das Absetzen der Behandlung ist sicher, wenn die dafür in Frage kommenden Patient/innen sorgfältig ausgewählt werden und qualitativ hochwertige standardisierte quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) zur BCR-ABL1-Feststellung genutzt wird (**Kasten 3**).

Die Entscheidung zur Beendigung der Behandlung sollte mit dem/der Patienten/Patientin besprochen werden.

Kasten 3. Kriterien für das Absetzen des TKI

Alter \geq 18 Jahre
CML in der chronischen Phase, keine CML in der akzelerierten oder Blastenphase in der Anamnese
Seit mindestens 3 Jahren in zugelassener TKI-Behandlung
Vorherige Evidenz eines quantifizierbaren BCR-ABL1-Transkripts
Stabiles molekulares Ansprechen für \geq 2 Jahre, wie durch mindestens 4 Tests im Abstand von mindestens 3 Monaten dokumentiert
Zugang zu einem zuverlässigen qPCR-Test
Monatliche molekulare Überwachung über mindestens 6 Monate nach dem Absetzen, dann alle zwei Monate während der Monate 7 bis 12 und anschließend vierteljährlich
Sofortige Wiederaufnahme der TKI-Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach dem Verlust des MMR mit monatlicher molekularer Überwachung, bis das MMR wieder erreicht ist, anschließend alle 3 Monate; Wiederaufnahme der TKI-Behandlung, wenn das MMR nach 3 Monaten nicht erreicht ist (Shah 2022)

Viele Patient/innen sind verängstigt oder beunruhigt, wenn die Behandlung beendet wird, und es kann innerhalb weniger Wochen nach dem Absetzen des TKI zu Absetzsymptomen wie muskuloskeletalen und/oder Gelenkschmerzen kommen. Das Absetzen des TKI basiert wahrscheinlich auf der Freisetzung von Off-Target-Effekten des TKI (Hochhaus 2021). In den meisten Fällen sind die Symptome leicht und vorübergehend, jedoch bedürfen einige Patient/innen gegebenenfalls einer temporären entzündungshemmenden Behandlung. Aus diesem Grund sollten die Patient/innen eng überwacht werden, nachdem der TKI abgesetzt wurde.

Zukunftsperspektiven der Behandlung der chronischen Leukämie

Die frühzeitige Intervention kann die eher traditionelle Strategie des „Abwartens und Beobachtens“ bei asymptomatischen CLL-Patient/innen ablösen, wenn dies einen Nutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben bietet. Die zelluläre Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T) kann bei CLL-Hochrisikopatient/innen gemeinsam mit der allogenen Stammzelltransplantation (allo-SCT) zur Verfügung gestellt werden (Iovino 2020). Die hohe finanzielle Belastung der Behandlung mit neuartigen Wirkstoffen, insbesondere wenn sie in Kombination verabreicht werden, bedarf der Evaluierung in den kommenden Jahren, um eine unnötige Überbehandlung von Patient/innen zu vermeiden. In diesem Zusammenhang sollten Anstrengungen unternommen werden, um den Zugang zu neuartigen Wirkstoffen für Patient/innen in aller Welt zu verbessern.

Die wachsende Auswahl an BTK-Inhibitoren in der Entwicklung (d. h. Wirkstoffe der nächsten Generation wie Zanubrutinib, Orelabrutinib, LOXO-305 und ARQ 531) wird möglicherweise eine umsetzbare Behandlungsoption bieten, die es Patient/innen ermöglicht, zu einem anderen BTK-Inhibitor zu wechseln, wenn es aufgrund von erworbenen Mutationen zu Resistenz kommt (Patel 2021). Aufkommende zielgerichtete Therapien wie CD3/CD20-bispezifische Antikörper können Optionen für Hochrisikopatient/innen darstellen.

Zusätzlich zur wachsenden Zahl von Wirkstoffen, die für die CLL-Behandlung zum Einsatz kommen können, wird derzeit bezüglich der optimalen Behandlungssequenz, der Sicherheit und der Wirksamkeit von Kombinationstherapien sowie zu Modifikationen bestehender Behandlungsschemata geforscht, z. B. zur intermittierenden Sequenztherapie zur Deckung bisher nicht erfüllter Bedürfnisse in der CLL-Therapie (Patel 2021).

Die Ergebnisse aktueller Studien haben demonstriert,

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

dass die CAR-T-Zell-Therapie langfristige erkrankungsfreie Remissionen bei CLL-Patient/innen induzieren kann, und die Forschungen in diesem Bereich laufen weiter. Weiter Medikamente, die für die Behandlung von CLL untersucht werden, sind: Lenalidomide, PD-1-Checkpoint-Inhibitoren (d. h. Nivolumab, Pembrolizumab).

Die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) bietet CML-Patient/innen heute Überlebensraten, die denen der allgemeinen Bevölkerung nahekommen. Jedoch sind die Zuzahlungen für Patient/innen und die Kosten der lebenslangen TKI-Therapie für das Gesundheitswesen signifikant.

Eine Frage gilt es weiterhin zu beantworten: Welcher

TKI ist für die Erstbehandlung des/der jeweiligen Patienten/Patientin mit individuellen klinischen und biologischen Eigenschaften optimal? Die meisten Behandlungsentscheidungen basieren auf indirekten Vergleichen nicht miteinander zusammenhängender Studien und persönlichen Präferenzen (Sasaki 2021). Ein durch Maschinenlernen gestützter Ansatz kann die Entscheidungsfindung in komplexen klinischen Situationen unterstützen. Beispielsweise wurde mit Hilfe des kürzlich entwickelten Leukemia Artificial Intelligence Program (LEAP) bei chronischer CML im Vergleich zu konventionellen Methoden eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit erzielt (Sasaki 2021).

Literaturverzeichnis

- Alrawashdh N, McBride A, Erstad B, et al. Cost-effectiveness and economic burden analyses on all first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Value in Health* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.001>
- Atallah E, Schiffer CA, Radich JR, et al. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50
- Awan FT. Evolving considerations in the treatment and management of chronic lymphocytic leukemia. *J Managed Care Medicine* 2022; 25:12-15
- Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current perspectives on therapy for chronic lymphocytic leukemia. 2020 ASCO Educational Book. DOI https://doi.org/10.1200/EDBK_279099
- Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34:2851-2857
- Canet J, Cony-Makhoul P, Orazio S, et al. Second- or third generation tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of chronic myeloid leukemia in general population: Is there a real benefit? *Cancer Med* 2021; DOI: 10.1002/cam4.418698:112-121
- Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working part of the EBMT. *Am J Hematol* 2023;
- Dimier N, Delmar P, Ward C, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood* 2018; 131:955-962
- Eichhorst B, Niemann C, Kater AP, et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (RvE, GvE, GIVe) vs standard chemoimmunotherapy (CIT:FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL) of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the Intrnational Intergroup GAIA (CLL13) trial. *Blood* 2021; 138 (Abstract 642):71-74
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33
- Frustaci AM, Deodato M, Zamprogn G, et al. SOHO state of the art updates and next questions: What is fitness in the era of targeted agents? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022; 22:356-361
- Garcia-Gutierrez V, Breccia M, Jabbour E, et al. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *J Hematol Oncol* 2022; 15: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0>
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Lancet* 1998; 352:1087-1092
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745-2760

Modul IV: Behandlungsstrategien bei chronischen Leukämieerkrankungen

- Hehlmann R, Lauseker M, Saußebe S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31:2398–2406
- Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. S145: The combination of ibrutinib plus venetoclax results in a high rate of MRD negativity in previously untreated CLL: the results of the planned interim analysis of the phase III NCRI FLAIR trial. *HemaSphere* 2022; 6:46-47
- Hochhaus A, Ernst T. TKI discontinuation in CML: how do we make more patients eligible? How do we increase the chances of a successful treatment-free remission? *Hematology* 2021; 2021:106-112
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020a; 34:966-984
- Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D, et al. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2020b; 136(Supplement 2):4
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376:917-927
- How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Am Soc Hematol Educ Prog* 2021; 2021:122-128
- Iovino L, Shadman M. Novel therapies in chronic lymphocytic leukemia: a rapidly changing landscape. *Curr Treat Options in Oncol* 2020; 21. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0715-5>
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021; 35:440-453
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012; 119:1981–87
- Kumar R, Krause DS. Recent advances in understanding chronic myeloid leukemia: where do we stand? *Faculty Reviews* 2021; 10. <https://doi.org/10.12703/r/10-35>
- Minciocchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705
- Patel K, Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol & Oncol* 2021; 14:69
- Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. The Leukemia Artificial Intelligence Program (LEAP) in chronic myeloid leukemia in chronic phase: a model to improve patient outcomes. *Am J Hematol* 2021; 96:241-250
- Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol*. 2015;2:e186–93.
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Myeloid Leukemia. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Abruf im August 2022
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* 2019; 381:432-443
- Smith G, Apperley J, Milojkovic D, et al. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2020; 191;171-193
- Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Abruf im August 2022
- Wierda WG, Barr PM, Siddiqi T, et al. Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)-small lymphocytic lymphoma (SLL): three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *J Clin Oncol* 2022; DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7519

Quick Facts

1. Häufige erkrankungs- und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse bei chronischer Leukämie sind Anämie, Myalgie, Erschöpfung, Infektionsrisiko, dermatologische Ereignisse und Thrombozytopenie.
2. Weil geringgradige Toxizitäten von BTK-Inhibitoren nachteilige Auswirkungen auf die Lebensqualität haben können, sollten sie frühzeitig erkannt und behandelt werden, um das Absetzen/die Nichteinhaltung der medikamentösen Behandlung zu verhindern.
3. Kardiovaskuläre Toxizitäten von BTK-Inhibitoren sind potenziell lebensbedrohlich; eine detaillierte klinische Basislinienervaluierung des Risikos und eine enge Überwachung sind daher von essenzieller Bedeutung, um Komplikationen zu vermeiden.
4. Häufige Nebenwirkungen von TKIs sind Zytopenie, Übelkeit, Diarrhöe, Erschöpfung, Hautausschlag und Leberschäden, wengleich einige dieser Nebenwirkungen medikamentenspezifisch sind. Wengleich Nebenwirkungen regelmäßig auftreten, lassen sich die meisten durch eine Reduzierung der Dosis oder eine Unterbrechung der Verabreichung des Medikaments managen.
5. Die Nichteinhaltung der Behandlung mit oralen Krebswirkstoffen kann viele Ursachen haben. Interventionen im Zusammenhang mit der Nichteinhaltung konzentrieren sich auf die Aufklärung und Unterstützung, den Wechsel zu einem alternativen Wirkstoffe, wenn die Nebenwirkungen die Ursache der Nichteinhaltung sind, und die Einbeziehung des/der Patienten/Patientin bzw. der Angehörigen in die Entscheidungsfindung.

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

- A. Einleitung
- B. Management der häufigen krankheitsbedingten Nebenwirkungen von chronischen Leukämien
 - a. Allgemeine Symptome
 - b. B-Symptome
- C. Management von behandlungsbedingten Toxizitäten bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
 - a. Management von Toxizitäten in Bezug auf BTK-Inhibitoren
 - b. Management von Toxizitäten in Bezug auf die Chemoimmuntherapie
- D. Management von behandlungsbedingten Toxizitäten bei chronischer myeloischer Leukämie (CML)
 - a. Management von Toxizitäten in Bezug auf TKI
- E. Langfristige Nachbehandlung
 - a. Langfristige Nachbehandlung bei CLL
- F. Unterstützende Pflegemaßnahmen (Supportive Care)
 - a. Kommunikation mit Patient/innen und Angehörigen
- G. Einhaltung der Medikation
- H. Überleben

Literatur

Ressourcen für Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patient/innen

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Einleitung

Zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen unerwünschten Ereignissen sollte unterschieden werden. Hämatologische unerwünschte Ereignisse wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie sind in der Regel auf den ersten Behandlungszeitraum begrenzt, können eine vorübergehende Dosisanpassung oder Unterstützung mit G-CSF erforderlich machen, sind selten die Ursache für einen Behandlungswechsel und verursachen sehr selten Komplikationen. Nicht hämatologische unerwünschte Ereignisse sind in Nebenwirkungen, die sich auf die Behandlungsverträglichkeit und Nebenwirkungen, die sich auf die Lebensqualität auswirken und einen Behandlungswechsel auslösen, zu unterscheiden (d. h. Erschöpfung, Diarrhöe, Hautausschlag, kardiovaskuläre Veränderungen). Einige dieser nicht hämatologischen Ereignisse können schwerwiegend genug sein, um signifikante Auswirkungen auf die Gesundheit des/der Patienten/Patientin zu haben und potenziell sogar das Ableben zu verursachen.

Management der häufigen krankheits- und behandlungsbedingten Nebenwirkungen von chronischen Leukämien

Die Nebenwirkungen der Krebsbehandlung können sich auf zahlreiche Aspekte des Wohlbefindens des/der Patienten/Patientin auswirken. Es treten unterschiedliche Nebenwirkungen auf, je nach Wirkungsmechanismus des verabreichten Wirkstoffs und je nachdem, wie der/die Patient/in den Wirkstoff verträgt, was von Patient/in zu Patient/in variiert. Komorbiditäten, gleichzeitig verabreichte Medikamente, Alter und vorherige Krebsbehandlungen wirken sich auf die Art und die Schwere von Nebenwirkungen aus. Häufige krankheits- und behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Wirkstoffen, die zur Behandlung chronischer Leukämien eingesetzt werden, sowie ihr präventives und tatsächliches Management werden in **Tabelle 1** beschrieben.

Problem	Ursachen	Klinische Präsentation	Management
Anämia	BTKs, Chemotherapie, chronische Leukämie	Erschöpfung, Kurzatmigkeit, Schmerzen in der Brust bei Belastung, Herzklopfen, Blässe der Haut/Schleimhaut, Tinnitus	Untersuchung auf Anzeichen/Symptome; Aufklärung über das erwartete Eintreten von Anämie; Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (Verabreichung ist sorgfältig abzuwägen); Bluttransfusionen
Arthralgie/ Myalgie Kopfschmerzen	BTKs, TKIs	Gelenk-/Muskelbeschwerden/-schmerzen treten frühzeitig nach Beginn der Behandlung auf	Gabe entzündungshemmender Medikamente und kurzer Durchläufe von Kortikosteroiden; nicht verschreibungspflichtige Schmerzmittel; Koffein bei Kopfschmerzen
Erschöpfung	BTKs, Chemotherapie, chronische Leukämie	Allgemeine Schwäche, Schwierigkeiten bei der Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens; Schlaflosigkeit; kein Gefühl des Ausgeruhtheits nach dem Schlaf in der Nacht; kann selbstlimitiert oder chronisch sein	Untersuchung und Einholung des Berichts des/der Patienten/Patientin über Schwere und Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens; Empfehlung von körperlicher Aktivität, ausgewogener Ernährung, ausreichendem Trinken, Reduzierung von Stress, Ausruhen nach Bedarf, Priorisierung von Aktivitäten; Überweisung an einen Physiotherapeuten
Infektionen aufgrund von Neutropenie	BTKs, Chemotherapie, chronische Leukämie	Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Unwohlsein, Übelkeit, Hypotonie, Hypoxie, Sepsis (Temperatur > 38,5°C, Tachykardie, Muskelschwäche, Erschöpfung, Verwirrung, Abfall des Blutdrucks)	Aufklärung über die Prävention und frühzeitige Erkennung von Infektionen sowie darüber, wann die HCP zu kontaktieren ist; Händewaschen, Einhaltung allgemeiner Infektionsschutzempfehlungen; Erwägung der antimikrobiellen Prophylaxe
Hautrötungen, dermatologische Ereignisse	BTKs, TKIs	Makulopapulöser Ausschlag, akneartiger Ausschlag Trockene Haut, brüchige Nägel	Unterstützende Pflegemaßnahmen, topische Pflegecreme, Kortikosteroide; Überweisung an einen Dermatologen zur Beurteilung des Ausschlags; Absetzen des BTK, bei Schweregrad ≥ 3 des Ausschlags
Thrombozytopenie/Blutung	BTKs, Chemotherapie, chronische Leukämie	Mukosale/gastrointestinale Blutung; vermehrte kleinflächige Hautblutungen; Petechien	Aufklärung des/der Patienten/Patientin über Sicherheitsmaßnahmen zu ↓ Blutungsereignissen, Aufklärung über S/S von Blutungen und den Zeitpunkt zur Kontaktaufnahme zum HCP; Vermeidung der Gabe von Aspirin oder Ibuprofen; Evaluierung der Notwendigkeit der Antikoagulation und Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patientinnen, die für die BTK-Behandlung in Betracht kommen; nach Möglichkeit vor Beginn der Therapie absetzen

ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens; BTK: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren; HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens (healthcare professional); S/S: Anzeichen und Symptome (signs and symptoms; TKI, tyrosine kinase inhibitors)
Quellen: Dunse 2021; Wilson 2018

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Management von behandlungsbedingten Toxizitäten bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

In der Regel sind die unerwünschten Ereignisse, die mit oralen Therapien (d. h. Ibrutinib) assoziiert werden, primäre im ersten Jahr der Therapie ein Problem (**Tabelle 2**), stehen jedoch nichtsdestotrotz im Zusammenhang mit Problemen der Verträglichkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dunse 2021).

Off-Target-Effekte sind bei BTK-Inhibitoren der zweiten Generation mit nachfolgend höherer Verträglichkeit in gewisser Weise reduziert. Diese Toxizitäten können bei bestimmten BTK-Inhibitoren verstärkt auftreten. Beispielsweise wurde Ibrutinib in einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei Patient/innen mit resistenter/refraktärer CLL mit einer höheren Inzidenz von Diarrhöe als Acalabrutinib assoziiert (Byrd 2021). Patient/innen, die einen bestimmten BTK nicht vertragen, erleben unter Umständen bei einem anderen BTK keine dosisbeschränkenden Toxizitäten. Letztlich treten kardiovaskuläre Ereignisse, die lebensbedrohlich sein können, unter Acalabrutinib seltener auf als unter Ibrutinib, und die Inzidenz von Vorhofflimmern und

Hypertonie scheint in realen Settings und bei der längerfristigen Nachbehandlung mit Ibrutinib höher zu sein (Cheung 2020).

Geringgradige Toxizitäten von BTKs (d. h. Arthralgie, Myalgie, Kopfschmerzen, Diarrhöe, Hautausschlag, Erschöpfung, kleine Blutungen) sind in der Regel nicht lebensbedrohlich, können sich jedoch negativ auf die Lebensqualität auswirken und zum Absetzen des Medikaments führen. Aus diesem Grund sind die Identifikation und das Management von unerwünschten Ereignissen zeitnah durchzuführen, um das Absetzen und/oder die Nichteinhaltung der medikamentösen Behandlung zu verhindern. Schwerwiegendere und potenziell lebensbedrohliche Toxizitäten (d. h. kardiovaskuläre Ereignisse, große Blutungen, Infektionen) bedürfen der sofortigen Intervention (Dunse 2021).

Management von behandlungsbedingten Toxizitäten bei chronischer myeloischer Leukämie (CML)

Alle für das CML-Management zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) hemmen eine Reihe von Kinasen, abgesehen von ABL; die Nebenwirkungen von TKIs werden mit dieser Inhibition assoziiert. In

Tabelle 2. Management von Toxizitäten der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie

Medikament/ Verabreichungsweg	Häufigste Toxizitäten	Pflegemanagement
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK)		
Toxizitäten, die bei allen BTK-Inhibitoren auftreten		
	Infektionen (Virus, Pilz) aufgrund von Neutropenie	Erhöhtes Risiko von viralen Infektionen und Reaktivierung; Aufklärung über die Prävention und frühzeitige Erkennung von Infektionen sowie darüber, wann die HCP zu kontaktieren ist; Händewaschen, Einhaltung allgemeiner Infektionsschutzempfehlungen; Erwägung der Virusprophylaxe; jährliche Grippeimpfung ratsam (nur Totimpfstoffe); Überwachung auf Pilz- und opportunistische Infektionen (siehe Tabelle 1)
	Thrombozytopenie/Blutungsrisiko	(siehe Tabelle 1)
	Kardiovaskulär: Hypertonie, Vorhofflimmern (seltener unter Acalabrutinib)	Detaillierte klinische Basislinienuntersuchung auf kardiovaskuläre Komorbiditäten, Prüfung der gleichzeitigen Gabe anderer Medikationen; enge Überwachung auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, einschl. Herzklopfen/Schmerzen in der Brust/Vorhofflimmern, während der Blutdrucküberwachung; Entwicklung einer neuen/Verschlechterung der Hypertonie, assoziiert mit schweren kardialen Komplikationen (d. h. Arrhythmien, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Tod)

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Tabelle 2. Management von Toxizitäten der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie		
Medikament/ Verabreichungsweg	Häufigste Toxizitäten	Pflegemanagement
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK)		
	Leberfunktionsstörung	BTKs bei Patient/innen mit schwerer Leberfunktionsstörung vermeiden; BTK-Dosis bei leichter/mittlerer Störung reduzieren; Leberenzyme überwachen
	Diarrhöe: erhöhte Frequenz des Stuhlgangs, dünner/wässriger/weicher Stuhl, Bauchkrämpfe, Dehydrierung, Gewichtsverlust	Aufklärung des/der Patienten/Patientin über die Frequenz/den zeitlichen Ablauf von Diarrhöe und über die bei Auftreten zu ergreifenden Maßnahmen: ↑ Aufnahme von nicht koffeinhaltigen, nicht kohlen säurehaltigen, nicht alkoholischen Getränken, kleinere/regelmäßige Mahlzeiten (ballaststoffarm, kalorienreich); Einnahme von Durchfallmitteln (d. h. Loperamid), Kontaktaufnahme zum HCP, wenn die Diarrhöe schlimmer wird; Abwägung des Absetzens der BTK-Behandlung und Neuevaluierung der Symptome
Ibrutinib Oral	Überlegungen bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente	Vermeiden der gleichzeitigen Verabreichung von starken CYP3A-Inhibitoren, starken CYP3A-Erreger, Warfarin und sonstigen Vitamin-K-Antagonisten; vorsichtige gleichzeitig Gabe von Medikamenten, die das PR-Intervall verlängern; Dosisreduzierung bei moderaten CYP3A-Inhibitoren, Voriconazol; Vermeiden von Grapefruit, Orangen, Fischöl, Flachssamen, Vitamin-E-Präparaten
Acalabrutinib Oral	Überlegungen bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente	Vermeiden der gleichzeitigen Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren, starken CYP3A-Erregern, Protonpumpen-Inhibitoren, abgestufter Dosierung mit H2-Rezeptor-Antagonisten und Antazida (Wechselwirkungen von Medikamenten können bei neuen Formulierungen von Acalabrutinib variieren)
	Kopfschmerzen	(siehe Tabelle 1)
BCL-Inhibitoren		
Venetoclax Oral	Neutropenie	Verabreichen von Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) bei Neutropenie Grad 4; möglicherweise Dosisreduzierung
	Tumorlyse-Syndrom	Präventivmaßnahmen: ↑ Flüssigkeiten, Überwachung der Elektrolyten; Überwachung von S/S (↑ Kalium, ↑ Harnsäure, ↑ Phosphor, ↑ LDH, ↓ Kalzium, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Lethargie, Gelenkschmerzen); Verabreichung von Allopurinol oder Rasburicase; Aufklärung des/der Patienten/Patientin über Auftreten, Risiken, Management
PI3K Inhibitor		
Idelalisib Oral	Hepatotoxizität	Vermeiden bei Patient/innen mit schwerer Leberfunktionsstörung; Leberenzyme überwachen
	Kolitis, Diarrhöe	Einnahme auf Loperamid nach Anweisung des HCP; Flüssigkeitsaufnahme, häufiges Essen/Trinken kleiner Mengen, ballaststoffreiche Lebensmittel meiden; Kontaktaufnahme zum HCP, wenn die Diarrhöe innerhalb von 24 Stunden nicht abklingt oder trotz Medikation länger als 36 Stunden anhält
Chemotherapie-Wirkstoffe		
Chlorambucil (Alkylierungsmittel) Oral	Infektionen aufgrund von Neutropenie	Enge Überwachung auf die Entwicklung von infektiösen Komplikationen; Überwachung auf Pilz- und opportunistische Infektionen; Aufklärung des/der Patienten/Patientin über Anzeichen/Symptome von Infektionen, regelmäßiges Händewaschen, Kontaktaufnahme zum HCP, wenn die Temperatur auf > 38°C steigt; Erwägung der Virusprophylaxe; jährliche Grippeimpfung ratsam (nur Totimpfstoffe)
	Thrombozytopenie/Blutung	(siehe Tabelle 1)

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Tabelle 2. Management von Toxizitäten der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie

Medikament/ Verabreichungsweg	Häufigste Toxizitäten	Pflegemanagement
PI3K Inhibitor		
Cyclophosphamid (Alkylierungsmittel) Oral, Intravenös	Hämorrhagische Zystitis	Aufklärung über S/S für Blaseninfektion, regelmäßiges Urinieren empfehlen; zur hohen Flüssigkeitsaufnahme anregen
	Alopezie	Aufklärung des/der Patienten/Patientin über das Auftreten; sanftes Shampoo verwenden, vorsichtig bürsten, Kopfbedeckung verwenden, um vor Sonnenbrand zu schützen, Mineralöl auf die Kopfhaut aufbringen, um Jucken zu vermeiden
	Anorexie, Übelkeit, Erbrechen	Empfehlung an den/die Patienten/Patientin zur Einnahme von Antiemetika nach Verordnung; viel trinken
Fludarabin (Antimetabolit) Intravenös	Infektionen aufgrund von Neutropenie	(siehe oben; siehe Tabelle 1)
	Thrombozytopenie/Blutungsrisiko	(siehe Tabelle 1)
Monoklonale Antikörper		
Obinutuzumab Monoklonale Anti-CD20-Antikörper Intravenös	Infektionen aufgrund von Neutropenie	(siehe oben; siehe Tabelle 1) Reduzierung der B-Zell-Immunität, reduzierte Wirksamkeit von Impfungen
	Thrombozytopenie/Blutungsrisiko	(siehe Tabelle 1)
Rituximab Monoklonaler Antikörper Intravenös	Allergische Reaktionen (bei Infusion)	Verabreichung der Prämedikation mit Antihistamin- und antipyretischer Wirkung; Überwachung von S/S für allergische Reaktion, einschließlich Rötung, Hautausschlag, Nesselsucht, Jucken, Schwindelgefühl, Anschwellen, Atemproblemen
	Tumorlyse-Syndrom	(siehe oben)
	Infektionen aufgrund von Neutropenie	(siehe oben; siehe Tabelle 1)
	Thrombozytopenie/Blutungsrisiko	(siehe Tabelle 1)

BP: Blutdruck (blood pressure); EKG: Echokardiogramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte colony stimulating factor); GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte macrophage colony stimulating factor); HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens (healthcare professional); LDH: Laktat-Dehydrogenase; S/S: Anzeichen/Symptome (signs/symptoms)
Quellen: BCCancer 2021; Dunse 2021

der Regel sind die häufigsten Nebenwirkungen von TKIs Zytopenie, Übelkeit, Diarrhöe, Erschöpfung, Hautausschlag und Leberschäden (Garcia-Gutierrez 2019), wengleich es auch unerwünschte Ereignisse gibt, die medikamentenspezifisch sind (**Tabelle 3**). Wengleich diese Nebenwirkungen regelmäßig auftreten, lassen sich die meisten durch eine Reduzierung der Dosis oder eine Unterbrechung der Verabreichung des vorübergehenden Medikaments managen (Garcia-Gutierrez 2019). Einige Nebenwirkungen können jedoch persistieren, was zu Beeinträchtigungen der Lebensqualität (QoL) des/der Patienten/Patientin führt.

Bei vielen der häufigen Behandlungstoxizitäten von TKIs geht es beim Management in erster Linie um die Evaluierung des Risikos für Beginn der Therapie, die kontinuierliche Überwachung und die Unterbrechung oder Absetzung der Behandlung, wenn schwere Toxizitäten auftreten. Alle TKIs haben Toxizitäten, die klinisch relevante Komplikationen verursachen können, und diese sollten im Zusammenhang mit dem allgemeinen Gesundheitszustand des/der Patienten/Patientin berücksichtigt werden. Beispielsweise scheinen im Zusammenhang mit TKIs auftretende kardiovaskuläre Ereignisse häufiger bei Patient/innen mit kardiovaskulären

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Tabelle 3. Management von Toxizitäten der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie		
Medikament/ Verabreichungsweg	Häufigste Toxizitäten	Pflegemanagement
Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs)		
Toxizitäten, die bei allen TKIs auftreten	Kardiovaskulär	Vor Beginn der Behandlung eine allgemeine kardiovaskuläre Risikobeurteilung durchführen; Untersuchungen auf Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus sollten regelmäßig nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden; Überwachung des Kalium-/Magnesiumspiegels; Behandlungsunterbrechung und kardiologische Beratung, falls es zum Ereignis kommt
	Diarrhöe	Tritt in den ersten Wochen der Therapie auf; häufig selbstlimitierend; tritt häufig unter Bosutinib auf; Verabreichen von Diphenoxylat/Atropin oder Loperamid; Management der Symptome; Reduzierung/Unterbrechung der TKI-Dosis, sofern schwerwiegend. Aufklärung des/der Patienten/Patientin darüber, dass Diarrhöe häufig auftritt, Ernährungsberatung anbieten (würzige/fettige Speisen, Koffein, Alkohol, Milchprodukte, rohes Obst/Gemüse vermeiden), ballaststoffarme, kalorienreiche Speisen in kleinen Mahlzeiten einnehmen
	Verstopfung	Hohe Flüssigkeitsaufnahme und ballaststoffreiche Ernährung sicherstellen, wenn aus medizinischer Sicht ratsam; körperliche Aktivität erhöhen; Laxative und Stimulanzen erwägen
	Hepatotoxizität (insbesondere unter Ponatinib)	Überwachung auf Hyperbilirubinämie, ↑ Transaminase; Alkoholkonsum einschränken/vermeiden; Behandlung unterbrechen/beenden, sofern schwerwiegend
	Zytopenie	In der Regel auf die ersten Wochen/Monate der Behandlung beschränkt; Schwere ↓ im Verlauf der Zeit Unterstützende Versorgung mit G-CSF, vorübergehende Unterstützung mit Blutprodukten, sofern schwerwiegend; Dosisanpassung nach Bedarf; wöchentliche Überwachung der Blutkörperchen in den ersten Behandlungswochen; Aufklärung des/der Patienten/Patientin bzw. der versorgenden Person über Präventionsmaßnahmen und frühe Erkennung von Infektionen und Blutungen sowie darüber, wann der HCP zu kontaktieren ist
	Kutane Probleme (peripheres Ödem, makulopulöser erythematöser Ausschlag, Hauteruptionen, Pigmentveränderungen)	Tritt in den ersten 3 bis 4 Wochen der Behandlung auf, Schwere ist dosisabhängig und selbstlimitierend; häufiger bei älteren Patient/innen; Behandlung mit Antihistaminen, topischen/systemischen Therapien
	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen	Häufig unter Imatinib, Nilotinib; Serumelektrolyte überwachen; Symptommanagement (nicht verschreibungspflichtige Schmerzmittel, Massagen, Wärme, Koffein)
	Tumorlyse-Syndrom	Präventivmaßnahmen: ↑ Flüssigkeiten, Überwachung der Elektrolyten; Überwachung von S/S (↑ Kalium, ↑ Harnsäure, ↑ Phosphor, ↑ LDH, ↓ Kalzium, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Lethargie, Gelenkschmerzen); Verabreichung von Allopurinol oder Rasburicase
Imatinib ¹ Oral	Akutes Nierenversagen (selten)	Häufig reversibel, Nierenersatztherapie ggf. erforderlich; auf Tumorlyse-Syndrom überwachen und entsprechend vorgehen
Bosutinib ² (Bosulif) Oral	↑ Serumlipase	Überwachung auf S/S für Pankreatitis; Aufklärung des/der Patienten/Patientin
	Übelkeit/Erbrechen	Wirkstoff mit dem Essen, zu verschiedenen Tageszeiten oder bei Auftreten von Symptomen einnehmen; kleine Mahlzeiten und Snacks essen; säurearme Lebensmittel essen (Bananen, Reis, Apfelmus, Toast); Antiemetika nach Bedarf nehmen

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Tabelle 3. Management von Toxizitäten der Behandlung der chronischen myeloischer Leukämie

Medikament/ Verabreichungsweg	Häufigste Toxizitäten	Pflegemanagement
	Kutane Probleme (peripheres Ödem, makulopulöser erythematöser Ausschlag, Hauteruptionen, Pigmentveränderungen)	Tritt in den ersten 3 bis 4 Wochen der Behandlung auf, Schwere ist dosisabhängig und selbstlimitierend; häufiger bei älteren Patient/innen; Behandlung mit Antihistaminen, topischen/systemischen Therapien
	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen	Häufig unter Imatinib, Nilotinib; Serumelektrolyte überwachen; Symptommanagement (nicht verschreibungspflichtige Schmerzmittel, Massagen, Wärme, Koffein)
	Tumorlyse-Syndrom	Präventivmaßnahmen: ↑ Flüssigkeiten, Überwachung der Elektrolyten; Überwachung von S/S (↑ Kalium, ↑ Harnsäure, ↑ Phosphor, ↑ LDH, ↓ Kalzium, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Lethargie, Gelenkschmerzen); Verabreichung von Allopurinol oder Rasburicase
Imatinib ¹ Oral	Akutes Nierenversagen (selten)	Häufig reversibel, Nierenersatztherapie ggf. erforderlich; auf Tumorlyse-Syndrom überwachen und entsprechend vorgehen
Bosutinib ² (Bosulif) Oral	↑ Serumlipase	Überwachung auf S/S für Pankreatitis; Aufklärung des/der Patienten/Patientin
	Übelkeit/Erbrechen	Wirkstoff mit dem Essen, zu verschiedenen Tageszeiten oder bei Auftreten von Symptomen einnehmen; kleine Mahlzeiten und Snacks essen; säurearme Lebensmittel essen (Bananen, Reis, Apfelmus, Toast); Antiemetika nach Bedarf nehmen
Dasatinib ² Oral	Pleuraerguss	Höheres Risiko bei fortgeschrittenem Alter, Dosierung zwei Mal pro Tag, zuvor/gleichzeitig bestehend Herzerkrankung oder Autoimmunstörungen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Erkrankung in der fortgeschrittenen Phase. Auf trockenen Husten, Erschöpfung, Schmerzen in der Brust und Dyspnoe achten; Management kann Dosierungsunterbrechungen, Diuretika, niedrigdosierte Steroide umfassen
	Dysfunktionale Blutplättchen	Überwachung auf Blutung im ungleichen Verhältnis zur Plättchenzahl
Nilotinib ² (Tasigna) Oral	↑ Serumlipase	Überwachung auf Anzeichen/Symptome für Pankreatitis
	Verlängerung des QR-Intervalls	Regelmäßige EKG-Überwachung; bei Nachweis eines Ereignisses Behandlung unterbrechen
	Hyperglykämie	Strenge Glukoseüberwachung bei Patient/innen mit DM
	Hypercholesterinämie	Überwachung von Serumlipiden bei Basislinie und während der Behandlung
Ponatinib ³ Oral	Arterienverschluss (peripher)	Gründliche Untersuchung vor der Behandlung auf Risikograd; Überwachung der Herzfunktion während der Behandlung; Reduzierung der Dosis bei Patient/innen mit geringer Resistenz/Unverträglichkeit oder ↑ kardiovaskulärem Risiko; Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes kontrollieren; Empfehlung, das Rauchen aufzugeben
Asciminib Oral	Asciminib Oral	Asciminib Oral

¹TKI der ersten Generation; ²zweiten Generation; ³dritten Generation; DM: Diabetes mellitus; EKG: Elektrokardiogramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte colony stimulating factor); GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte macrophage colony stimulating factor); HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens (healthcare professional); S/S: Anzeichen/Symptome (signs/symptoms)
Quellen: Shah 2022; Awan 2020; Hochhaus 2020; Cortes 2018; Steegmann 2016

Risikofaktoren oder bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen aufzutreten (Manouchehri 2020), so dass eine zuvor oder gleichzeitig bestehende arteriovasculäre Erkrankung eine starke Kontraindikation zu Nilotinib in der Erstlinientherapie und Ponatinib in der Zweit- oder Drittlinientherapie ist (Andrews 2019; Jain 2019). Wenngleich für Ponatinib eine starke Wirksamkeit bei Vorhandensein verschiedener genetischer Mutationen nachgewiesen wurde, zählt es zu den kardiotoxischsten der zugelassenen TKIs. Atemversagen und zuvor oder gleichzeitig bestehende pleuropulmonale Erkrankungen sind starke Kontraindikationen zu Dasatinib in der Erstlinientherapie (Hochhaus 2020).

Toxizitäten sollten nicht nur frühzeitig erkannt werden, sondern das Management sollte so schnell wie möglich implementiert werden, um eine schlechte Einhaltung der Behandlung zu verhindern. Da darüber hinaus die Dauer der CML-Behandlung verlängert wird, bedarf es für das optimale Management einer besonderen Versorgung in Bezug auf Komplikationen bei der chronischen TKI-Therapie. Zu Beginn der Behandlung mit TKIs kann die Verabreichung einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer Dosisescalation bei Patient/innen mit zuvor bestehenden relevanten Komorbiditäten oder vorherigen TKI-Unverträglichkeiten mit niedrigerem Erkrankungsrisiko die Einhaltung verbessern und das vorzeitige Absetzen der medikamentösen Behandlung verringern (Cortes 2018). Wenngleich es bei einer TKI-Behandlung häufig zu unerwünschten Ereignissen kommt, sind diese in der Regel tolerierbar (Claudiani 2022).

Zusätzliche Informationen

TKIs können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, bestimmten Lebensmitteln, Vitaminen, Nahrungsergänzungsmitteln und alternativen Kräutertherapien haben. Verschiedene klinisch relevante medikamentöse Wechselwirkungen mit TKIs wurden identifiziert. Die meisten Wechselwirkungen betreffen die veränderte Bioverfügbarkeit aufgrund des veränderten pH-Werts im Magen, den veränderten Metabolismus durch Zytochrom-P450-Isoenzyme und die Verlängerung des QTc-Intervalls. Patient/innen müssen gleichzeitig eingenommene Medikationen (sowohl verschriebene als auch frei verkäufliche Medikamente) mit Fachkräften des Gesundheitswesens absprechen, bevor die Behandlung beginnt (Van Leeuwen 2014).

Frauen im gebärfähigen Alter, die einen TKI erhalten, sollten während der Behandlung aufgrund der dokumentierten Teratogenizität für geeignete Empfängnisverhütung sorgen und das Stillen vermeiden (Steggmann 2016).

Langfristige Nachbehandlung

Sekundäre Malignome wie CML, myelodysplastische Syndrome (MDS), Melanome, gastrointestinaler Krebs und andere Krebsarten können nach der CLL-Behandlung mit Fludarabin, Cyclophosphamid oder Rituximab auftreten. Bei männlichen Patienten im Alter von 60 Jahren und älter besteht ein höheres Risiko für sekundäre Malignome. Regelmäßige Nachfolgetermine bei einem Onkologen/hämatologischen Onkologen und eine jährliche umfassende Hautuntersuchung werden empfohlen.

Aufgrund des hohen Risiko von kardiovaskulären Ereignissen in dieser Bevölkerungsgruppe, insbesondere bei Patient/innen, die mit Ibrutinib behandelt wurden, sollte die aufmerksame Überwachung auf solche Ereignisse während der BTK-Inhibitor-Behandlung fortgeführt werden (Dunse 2021).

Präventive Maßnahmen und langfristige Nachbehandlung von CLL-Patient/innen

Patient/innen mit der Diagnose CLL haben ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund der gestörten zellulären und humoralen Immundefunktion. Aus diesem Grund sind Patient/innen darüber zu informieren, dass ihre Immunreaktion auf Impfungen schwächer ausfällt als bei der allgemeinen Bevölkerung und dass sie Schutzmaßnahmen wie das Tragen von Masken und das Vermeiden der Exposition gegenüber Personen mit Infektionen einhalten sollen (**Kasten 1**).

Kasten 1. Präventive Überlegungen bei CLL-Patient/innen

- Lebendimpfstoffe vermeiden
- Jährliche Grippeimpfung und rekombinante Zoster-Impfung erhalten
- Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV20 bei zuvor ungeimpften Patient/innen oder Patient/innen, die zuvor den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff erhalten haben, im Abstand von einem Jahr empfohlen
- Einhaltung der nationalen Empfehlungen für COVID-19-Impfungen und -Schutzmaßnahmen
- Intravenöse Immunglobulin-Infusionen alle 6 bis 8 Wochen können bei Patient/innen mit häufigen Sinus-/Lungenentzündungen und Hypogammaglobulinämie (IgG-Spiegel < 500 mg/dL) sinnvoll sein
- Einhaltung der altersspezifischen Leitlinien für das Krebs-Screening
- Screening oder genetische Tests von Angehörigen sind nicht indiziert

Übernommen von: Shadman 2023

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Ein eingeschränktes Immunsystem kann den/die Patienten/Patientin nicht nur für ein erhöhtes Infektionsrisiko prädisponieren, sondern auch zu einem erhöhten Risiko von sekundären Krebsarten wie Hautkrebs beitragen. CLL-Patient/innen haben ein höheres Risiko, an einer sekundären Krebsart zu erkranken als die allgemeine Bevölkerung (Eichhorst 2020). Daher sollten Patient/innen über die Warnzeichen für Hautkrebs informiert und mindestens jährlich ein Krebs-Screening durchgeführt werden, vorzugsweise von einem Dermatologen. Die Hautkrebsprävention ist von entscheidender Bedeutung (**Kasten 2**).

Kasten 2. Hautkrebsprävention und -überwachung

Präventionsempfehlungen:

- Bei Aufenthalt im Freien während des Tages Sonnenschutz auftragen. Das Auftragen von Sonnenschutz in die regelmäßige Hautpflegeroutine integrieren
- Sonnenschutz nach zwei Stunden, nach dem Schwimmen oder nach übermäßigem Schwitzen erneut auftragen
- Einen Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden (ein Produkt mit sowohl UVA- als auch UVB-Schutz mit einem Mineralbestandteil wie Zink oder Titanium), mindestens LSF 30, vorzugsweise LSF 50
- Bei längeren Aufenthalten im Freien einen breitkrempigen Hut, langärmelige Oberteile und lange Hosen tragen
- Sonnenschutz ist wichtig, auch wenn es bewölkt ist oder man sich im Schatten aufhält

Was bei selbst entdeckten bestehenden Leberflecken oder Hautflecken zu beachten ist:

- Asymmetrie: Hat der Leber- oder Hautfleck eine unregelmäßige Form?
- Rand: Ist der Rand unregelmäßig oder zackig?
- Farbe: Ist die Farbe des Leber- oder Hautflecks unregelmäßig?
- Durchmesser: Ist der Leber- oder Hautfleck größer als eine Erbse?
- Entwicklung: Hat sich der Leber- oder Hautfleck in den letzten Wochen oder Monaten verändert?

Übernommen von: CLL Society 2022

Unterstützende Pflegemaßnahmen (Supportive Care)

Kommunikation mit Patient/innen und Angehörigen

Unterstützende Pflegemaßnahmen für den/die Patienten/Patientin mit chronischer Leukämie umfassen nicht nur das Angehen von Problemen in Bezug auf den Krebs und die Behandlung, sondern auch das Anerkennen der psychosozialen Situation und die Unterstützung des Wohlbefindens des/der Patienten/Patientin. Die Kommunikation klarer, evidenzbasierter Informationen zu Behandlungsentscheidungen und möglichen langfristigen Folgen der Behandlung ist eine essenzielle Komponente

der Unterstützung von Patient/innen mit chronischer Leukämie.

Nach Möglichkeit sollten Patient/innen dazu angeleitet werden, selbständig zu bleiben. Zu den Aktivitäten, die auf Förderung der Selbsteffektivität ausgerichtet sind, zählen:

- die Ermutigung des/der Patienten/Patientin bzw. der Pflegeperson zur Nutzung von Unterstützungsnetzwerken durch Vorlage aktueller Listen zu Unterstützungsquellen
- die Aufklärung von Patient/innen und ihre Anleitung zur Nutzung von Wissen und Fähigkeiten zur Minimierung von Stresseinflüssen und zur Minderung der Krankheitslast
- die Vorlage einer Liste von Unterstützungsgruppen an Patient/innen
- eine an den Bedürfnissen des/der Patienten/Patientin ausgerichtete Aufklärung an jedem Punkt im Verlauf der Erkrankung und ihrer Behandlung, einschließlich Informationen zur Selbstüberwachung der Erkrankungsprogression sowie der erkrankungs- und behandlungsbedingten Nebenwirkungen sowie darüber, wann eine Fachkraft des Gesundheitswesens zu kontaktieren ist
- der Verweis von Patient/innen auf vertrauenswürdige Informationsquellen
- die Etablierung einer auf Vertrauen basierenden Beziehung, die die gemeinsame Entscheidungsfindung stützt (Makoul 2006)

Einhaltung der Medikation

Trotz der signifikanten Wirksamkeit oraler neuartiger Medikamente, die bei der Behandlung von chronischen Leukämien zum Einsatz kommen, setzen viele Patient/innen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht fort, eine Situation, die in realen Settings regelmäßig vorkommt. Mit oralen Wirkstoffen geht die Verantwortung für die richtige Verabreichung und Überwachung von der Fachkraft des Gesundheitswesens auf den/die Patienten/Patientin über. Anstatt kurzer Blöcke der intravenösen Therapie erhalten Patient/innen darüber hinaus die orale über längere Zeiträume hinweg oder gar auf unbegrenzte Zeit. Dies erfordert die Erarbeitung von Vorgehensweisen für die sichere Verordnung und Verteilung von Medikamenten sowie die Aufklärung, Überwachung und Nachbehandlung von Patient/innen (**Kasten 3**).

Eine schlechte Einhaltung wird einheitlich als Treiber für steigende Belastungen und Kosten im Gesundheitswesen identifiziert. Zusätzlich zur erhöhten Beanspruchung und zu den steigenden Kosten im Gesundheitswesen können

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Kasten 3. Interventionen in Bezug auf die Prävention und das Management der Nichteinhaltung der Behandlung mit oralen Krebsmedikamenten

Etablierung eines Modells, bei dem die Meldung und das Management von Symptomen Teil der routinemäßigen Versorgung ist und in regelmäßigen Abständen durchgeführt wird; persönlicher Kontakt kann hilfreich sein, um die Einhaltung zu unterstützen

Aufklärung von Patient/innen bzw. Angehörigen sollte über das Team der onkologischen Versorgung hinweg einheitlich sein und Informationen darüber umfassen, wie wichtig die Einhaltung der Medikation ist

Vorlage von Informationen an Patient/innen und Pflegepersonen, Evaluierung des sozialen Unterstützungsnetzwerks des/der Patienten/Patientin, der persönlichen und kulturellen Überzeugungen und der Sprachbarrieren vor der Aufklärung

Die Beurteilung des Kenntnisstandes des Patient/innen, der Sicherheit im Umgang mit unerwünschten Ereignissen und der Notwendigkeit der Nachbehandlung sollte im Rahmen von Aufklärungsgesprächen erfolgen

Planung der Nachbehandlung in der Klinik 7 bis 14 Tage nach Beginn der Gabe des Wirkstoffs, um Anweisungen und Informationen zu onkolytischen Wirkstoffen zu wiederholen sowie die Einhaltung und die Toxizität zu beurteilen

Vorlage der Kontaktdaten von klinischen Ansprechpartnern und ggf. Übersetzern, an Patient/innen bzw. Pflegepersonen, falls erforderlich

Einleitung eines frühzeitigen und aggressiven Toxizitätsmanagements zur Verbesserung der Einhaltung und Beibehaltung der wirksamen Medikation

Abwägung des Wechsels zu einem alternativen Wirkstoff, wenn es zu Unverträglichkeit kommt oder Toxizitäten mit entsprechenden unterstützenden Pflegemaßnahmen nicht behandelt werden können

Einbeziehen von Patient/innen und Pflegepersonen in Behandlungsentscheidungen, Individualisierung der Behandlung, aktives Zuhören, wenn der/die Patient/in berichtet

Patient/innen nach der Einhaltung oraler Krebstherapien auf nicht verurteilende Weise befragen, mit besonderer Betonung auf den Hindernissen der Einhaltung wie Kosten und aufgetretene Nebenwirkungen.

Anregung zur Verwendung von Pillenkästchen/Medikationskassetten und/oder elektronischen Timern zur Förderung der routinemäßigen Einnahme der Medikamente

Wenn der/die Patient/in keine bekannten unerwünschten Reaktionen auf das Medikament zeigt, die gemeinhin mit dem spezifischen oralen Wirkstoff assoziiert werden (z. B. Neutropenie), Einhaltung der Behandlung durch den/die Patienten/Patientin beurteilen

Kommunikation innerhalb des onkologischen Teams und mit dem Hausarzt des/der Patienten/Patientin sollte laufend fortgeführt werden

Übernommen von: Mackler 2019; Kim 2018

Behandlungsunterbrechungen und die Nichteinhaltung zu unerwünschten klinischen Ergebnissen führen; daher ist die Einhaltung kritisch für erfolgreiche Krebsergebnisse. In einer Studie wurde die Nichteinhaltung der Behandlung mit Imatinib mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert: Patient/innen mit suboptimalem Ansprechen auf die Behandlung verpassten signifikant mehr Imatinib-Dosen (23 %) als Patient/innen mit optimalem Ansprechen (7 %) (Noens 2009). Im Vergleich zu anderen Krebsarten hatten jedoch CML-Patient/innen den höchsten mittleren Wert an Verordnungen für 30 Tage und die niedrigsten Abbruchraten über mehrere Krebsarten und Therapien hinweg (Doshi 2021). In dieser Studie könnte das Absetzen der ursprünglichen Medikamentenverordnung für die CML-Behandlung jedoch auch bedeutet haben, dass der/die Patient/in zu einem anderen oralen Wirkstoff gewechselt ist, d. h. zu einer neueren Generation der oralen Therapie, weil die Erkrankung fortgeschritten ist und/oder Toxizitäten aufgetreten sind. Kurze Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduzierungen, sofern erforderlich, haben nicht zwingend negative Auswirkungen auf die Kontrolle der Erkrankung oder andere Ergebnisse (Shah 2022).

Zu den Einhaltungshindernissen zählen geringe gesundheitliche Aufklärung, eingeschränktes Wissen auf Seiten der Patient/innen, komplexe Verabreichungsanweisungen, herausfordernde unerwünschte Ereignisse, hohe Selbstbeteiligungskosten, unzureichende soziale Unterstützung und komplexe Medikationsschemata (Schneider 2014; Given 2011; Jin 2008). In einer Studie waren die Faktoren, die mit schlechter Einhaltung assoziiert wurden, ein fortgeschrittenes Alter (≥ 65 Jahre), und die schlechte Einhaltung wurde damit assoziiert, dass die Behandlung in einer Notaufnahme erforderlich war. Im Gegensatz dazu, hatten Patient/innen, die sich an die Behandlung hielten, eine geringere ambulante und stationäre/notfallmäßige Nutzung (Dashputre 2020).

Die Nichteinhaltung ist häufig das Ergebnis der Symptomlast, und daher können Interventionen, die darauf ausgerichtet sind, das Melden von Symptomen zu verbessern, hilfreicher sein als solche, die die Einhaltung selbst verbessern sollen (Mackler 2019). Die Ergebnisse einer randomisierten Studie weisen darauf hin, dass eine Beratung mit maßgeschneiderten Informationen zu Wissensstrategien, Verhaltensweisen und affektiver Unterstützung durch eine Pflegekraft können für die Meldung von guten Einhaltungsergebnissen hilfreich sein können (Schneider 2014).

Im Gegensatz dazu wurde das Absetzen des TKI mit Verbesserungen der von Patient/innen gemeldeten Ergebnisse assoziiert, z. B. eine spürbare Verbesserung von Erschöpfung, Depression, Diarrhöe, Schlafstörungen und Beeinträchtigungen durch Schmerzen (Atallah 2021).

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Überleben

Die Diagnose chronische Leukämie, insbesondere CLL, kann ein Schock für Patient/innen sein, wenn diese sich zuvor gut gefühlt haben und die Erkrankung im Rahmen einer routinemäßigen Untersuchung festgestellt wird. Unter Umständen erleben Patient/innen einen zweiten Schock, wenn sie erfahren, dass eine Behandlung nicht erforderlich ist und stattdessen die Strategie des Abwartens/der aktiven Überwachung verfolgt wird. Diese Informationen sind für Patient/innen besonders verwirrend: *Die Diagnose Krebs wurde gestellt, es erfolgt aber keine Behandlung.*

Patient/innen erleben viele Veränderungen in Bezug auf ihren Gesundheitszustand und müssen sich entsprechend anpassen. Beispielsweise prädisponiert ein gestörtes Immunsystem Patient/innen für bestimmte Risiken im Verlauf der Zeit. Impfstoffe oder andere Medikationen oder Behandlungen können indiziert sein, um eine Infektion zu verhindern oder zu kontrollieren. Dazu zählen intravenöses Immunglobulin (IVIG), antivirale Medikamente (d. h. Acyclovir oder Valacyclovir).

Da unklar ist, ob lang anhaltende Remissionen, die bei einigen Patient/innen nach der Behandlung mit neuartigen Therapien, der Chemoimmuntherapie oder der allogenen Stammzelltransplantation einer funktionellen Heilung entsprechen, wird eine lebenslange Beobachtung und Nachbehandlung empfohlen (Hochhaus 2017). Aus diesem Grund sollte bei asymptomatischen Patient/innen alle 3 bis 12 Monate eine Nachbehandlung durch einen hämatologischen Onkologen erfolgen, einschließlich großes Blutbild und Abtasten der Lymphknoten, der Leber und der Milz.

Patient/innen und Pflegepersonen sind über die Bedeutung von Nachbehandlungen aufzuklären und dazu anzuregen, solche Termine wahrzunehmen und Kopien von Patientenakten aufzubewahren, um diese Fachkräften des Gesundheitswesens vorlegen zu können, die mit ihrem Fall nicht vertraut sind. Sonstige Unterlagen, die gesammelt und griffbereit gehalten werden sollten:

- Aufzeichnung der Krebsdiagnose, Zusammenfassung vorheriger Behandlungen (z. B. Bezeichnungen von Medikamenten, Dosierungen, Verabreichungsdaten, Ansprechen auf die Behandlung usw.)
- Liste aller behandelnden Ärzte
- Zusammenfassung der Diagnose mit Angaben zu Subtyp und/oder genetischen Markern
- Liste aufgetretener Nebenwirkungen und ihres Managements
- Aktualisierte Liste aller erhaltenen Impfungen

Es sollte regelmäßig ein Screening auf Krebsarten der Haut, des Gastrointestinaltrakt, der Nieren, des Blutes, der Blase, der Prostata, der Brust, der Lunge und sonstige Arten durchgeführt werden.

Patient/innen und Pflegepersonen sollten dazu angeregt werden, sich medizinische und psychosoziale Unterstützung in Bezug auf Erschöpfung, Depression und sonstige langfristige Auswirkungen zu suchen.

Patient/innen können einen Kontrollverlust in Bezug auf ihre Krebserkrankung erleben. Für einige Patient/innen sind das Setzen von Prioritäten, das Sammeln von Informationen, die Einbeziehung in die Versorgung, die Etablierung von Routinen und eines Tagesplans sowie die Ordnung des Lebens Möglichkeiten, die Kontrolle über ihre Lage zurückzugewinnen. Vorgehensweisen, die für Patient/innen, die mit chronischer Leukämie leben, hilfreich sein können:

- Informiert bleiben: Patient/innen sollten dazu angeregt werden, regelmäßig Antworten auf Ihre Fragen einzuholen und sich nach verfügbaren Diensten zu erkundigen
- Verstehen und akzeptieren, dass man unter Umständen nicht die volle Kontrolle über die Krebserkrankung hat
- Ängste anerkennen, jedoch lernen, wie sie überwindet, um keine Zeit und Energie mit unnötiger Besorgnis zu verschwenden
- Mit einem vertrauenswürdigen Freund oder Berater über Ängste oder Unsicherheiten sprechen: auch wenn es schwierig sein kann, über Gefühle zu sprechen, fühlen sich die meisten Patient/innen besser, wenn sie ihre Ängste und Sorgen zum Ausdruck gebracht haben
- Lernen, die Gegenwart zu genießen, statt an eine unsichere Zukunft oder eine schwierige Vergangenheit zu denken, und sei es nur für ein paar Minuten pro Tag
- Zeit für wichtige Aktivitäten einplanen
- An einer positiven Haltung arbeiten, die die Lebensperspektive verbessern kann, selbst wenn eine Heilung außer Reichweite ist Lernen, auf Gefühle, auch negativer Art, zu achten
- Den Fokus darauf richten, was jetzt getan werden kann, um so gesund wie möglich zu bleiben, z. B. gute Ernährungsentscheidungen treffen, täglich Sport treiben
- Wege (und Zeit) zum Entspannen finden (American Cancer Society 2019)

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

Ressourcen	
Ressourcen für Patient/innen	
CLL Society (Englisch)	Patient Education Toolkit: Resources to Support Patients with CLL/SLL Abrufbar auf: CLL/SLL Patient Education Toolkit - CLL Society
CLL Advocates Network	Die Mission von CLLAN besteht darin, die Ergebnisse für Patient/innen mit chronischer lymphatischer Leukämie zu verbessern. Home - CLL Advocates Network.
CML Advocates Network	Eine internationale Organisation, die 128 Patientenorganisationen in 93 Ländern der Welt verbindet. Home - CML Advocates Network
American Cancer Society -- CML (Englisch)	Aufklärungsinformationen zu Diagnose, Risikofaktoren, Behandlung, Zeit nach der Behandlung. Abrufbar auf: Chronic Myeloid Leukemia (CML) (cancer.org)
American Cancer Society -- CLL (Englisch)	Aufklärungsinformationen zu Diagnose, Risikofaktoren, Behandlung, Zeit nach der Behandlung. Abrufbar auf: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (cancer.org)
Leukemia & Lymphoma Society	Informationen, Ressourcen und Unterstützung für Patient/innen und Pflegepersonen, Forschungsfinanzierung Abrufbar auf: Leukemia & Lymphoma Society Blood Cancer Leaders LLS
Leukemia Patient Advocates Foundation (LePAF)	Patientengeführte, nicht gewinnorientierte Stiftung in der Schweiz, die als Rechtsplattform für selbstfinanzierte Patientenvertretungsinitiativen fungiert. Die Mission der Stiftung ist die Verbesserung des Lebens und Überlebens von Patient/innen mit Leukämie und anderen hämatologischen Malignomen. The Leukemia Patient Advocates Foundation - LePAF
Ressourcen für Fachkräfte des Gesundheitswesens	
The European Leukemia Net (Englisch)	Integration von führenden Leukämie-Trial-Gruppen, ihren fachübergreifenden Partnergruppen und der Industrie. Abrufbar auf: Home (leukemia-net.org)

Literaturverzeichnis

American Cancer Society. Managing Cancer as a Chronic Illness. 2019. Abrufbar auf: Managing Cancer as a Chronic Illness 2019; Accessed September 2022

Andrews C, Lipton J. The role of ponatinib in chronic myeloid leukemia in the era of treatment free remission. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:3099-3101

Atallah E, Schiffer CA, Radich JP. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50

Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current perspectives on therapy for chronic lymphocytic leukemia. 2020 ASCO Educational Book. DOI https://doi.org/10.1200/EDBK_279099

BCCancer.bc.ca: Cancer Drug Manual (bccancer.bc.ca). 2021. Abruf im August 2022

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39:3441-3452

Cheung MC, Amitai I. Real-world outcomes of patients treated with single-agent ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):14-14

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Society. The CLL nurse's note: understanding the importance of screening for skin cancer while living with CLL/SLL. 2022. Abrufbar auf: The CLL Nurse's Note: Understanding the Importance of Screening for Skin Cancer While Living with CLL/SLL - CLL Society. Abruf im September 2022

Claudiani S, Janssen JJWM, Byrne J, et al. A retrospective observational research study to describe the real-world use of bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in the United Kingdom and the Netherlands. *Eur J Haematol* 2022; 109:90-99

Modul V: Management von Patienten mit chronischer Leukämie

- Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol* 2018; 11:143. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0685-2>
- Dashputre AA, Gatwood KS, Gatwood J. Medication adherence, health care utilization, and costs among patients initiating oral oncolytics for multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26:186-196
- Doshi JA, Jahnke J, Raman S, et al. Treatment utilization patterns of newly initiated oral anticancer agents in a national sample of Medicare beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27:1457-1468
- Dunse N, Hibbert I, Doucette S, Christofides A. BTK inhibitors approved in Canada for CLL: Strategies for adverse event management. *Canadian Oncol Nurs J* 2021; 31(Suppl 1). <http://canadianoncologynursingjournal.com/index.php/conj/article/viewFile/1203/1005>
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33
- Garcia-Gutierrez V, Hernandez-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: efficacy and safety. *Front Oncol* 2019; 9:603. doi: 10.3389/fonc.2019.00603
- Given BA, Spoelstra SL, Grant M. The challenges of oral agents as antineoplastic treatments. *Seminars Oncol Nurs* 2011; 27:93-103
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Jain P, Kantarjian H, Boddur PC, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv* 2019; 3:851-861
- Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:269-286
- Kim DW, Saussele S, Williams LA, et al. Outcomes of switching to dasatinib after imatinib-related low-grade adverse events in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: the DASPERSE study. *Ann Hematol* 2018; 97:1357-1367
- Mackler E, Segal EM, Muluneh B, et al. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncology Therapy: Pharmacy Practice Standard. *J Oncol Pract* 2019; 15:e346-e355
- Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Counseling* 2006; 60:301-312
- Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, et al. Tyrosine kinase inhibitors in leukemia and cardiovascular events: From mechanism to patient care. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2020; 40:301-308
- Noens L, van Lierde M-A, DeBock R, et al. Prevalence, determinants and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113:5401-5411
- Schneider SM, Adams DB, Gosselin T. A tailored nurse coaching intervention for oral chemotherapy adherence. *J Adv Pract Oncol* 2014; 5:163-172
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Myeloid Leukemia. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Abruf im August 2022
- Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. *JAMA* 2023; 329(11):918-932
- Stegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30:1648-1671
- Van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman F. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncology*. 2014; 15:e315-26
- Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prevention of infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22:1-12

Glossary of Terms

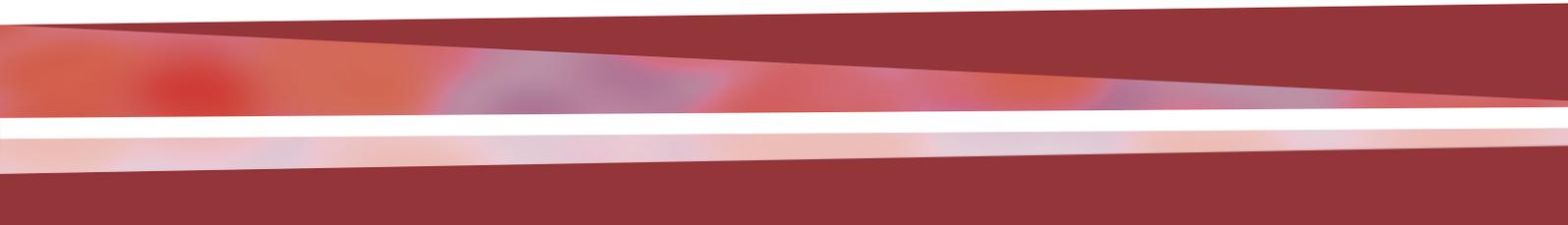
Begriff	Definition
Autologe Stammzelltransplantation	Ein Vorgang, bei dem Stammzellen gewonnen, gelagert und später dem Spender wieder zurückgegeben werden.
Behandlungsfreie Remission	Die Fähigkeit, ein molekulares Ansprechen nach Abschluss der Therapie beizubehalten.
Biomarker	Eine Substanz, eine Struktur oder ein Vorgang, die oder der sich im Körper oder in ihren oder seinen Produkten messen lässt und die Inzidenz oder das Ergebnis einer Erkrankung beeinflusst oder prognostiziert. Umfasst häufige klinische Variablen wie Alter, Anzahl der Blutkörperchen, Größe der Milz, Beteiligung der Lymphknoten und biologische Marker wie den Immunphänotyp, molekulare Eigenschaften und weitere.
Diagnostischer Biomarker	Ein Biomarker, der für die Diagnose einer bestimmten Erkrankung hilfreich ist, meistens in Kombination mit anderen Biomarkern.
Durchflusszytometrie	Liefert Informationen über Oberflächenmarker auf Blut- oder Knochenmarkszellen sowie Informationen über den Nachweis eines kanzerösen Klons.
Ereignisfreies Überleben	Die Dauer von der Randomisierung bis zu einem Ereignis, sei es das Fortschreiten der Erkrankung, die Beendigung der Behandlung aus jedwedem Grund oder der Tod.
FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)	Identifiziert Anomalien von Chromosomen und genetische Mutationen.
Genom/Genomik	Die Lehre des gesamten DNA-Satzes.
Genomische Charakterisierung Genetisches Profiling	Eine Labormethode zur Beurteilung von Genen und der Art und Weise, wie Gene miteinander und mit der Umwelt interagieren. Kann hilfreich sein zur Feststellung einer genetischen Prädisposition für bestimmte Krankheiten oder des Ansprechens auf eine Behandlung.
Gesamtüberleben (OS)	Die Zeitspanne entweder ab dem Datum der Diagnose oder ab dem Start der Behandlung, in welcher der/die mit dieser Krankheit diagnostizierte Patient/in noch am Leben ist; wird in klinischen Studien verwendet, um die Wirksamkeit einer Behandlung zu messen.
Hämatopoetische Stammzellen	Die Stammzellen, die andere Stammzellen im Rahmen eines als Hämatopoese bezeichneten Vorgangs entstehen lassen.
Hypogammaglobulinämie	Reduzierte Serum-Immunglobulin-Spiegel (Antikörper). Ursachen: zugrundeliegende primäre/kongenitale intrinsische Immundefekte (z. B. häufige variable Immunschwäche) oder sekundäre Immunschwächen (z. B. medikationsbedingt, hämatologisches Malignom, mit Proteinverlust einhergehende Krankheiten).
Immunphänotypisierung	Klassifizierung von Krebszellen nach den Substanzen (Antigenen) auf ihrer Oberfläche. Leukämiezellen können verschiedene Antigene haben, je nach Zelltyp, in dem die Leukämie ihren Ursprung hat, und je nach Zellreife.
Krankheitsfreies Überleben	Ein Konzept, das den Zeitraum nach der erfolgreichen Behandlung beschreibt, in welchem der/die Patient/in keine Anzeichen und Symptome der Krankheit aufweist
Lymphoblast	Ein modifizierter naiver Lymphozyt mit veränderter Zellmorphologie. Bezieht sich auf unreife Zellen, die sich typischerweise von reifen Lymphozyten unterscheiden. Bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bezieht sich dieser Begriff auf bösartige leukämische Zellen, Vorstufen der Lymphozyten, die sich unkontrolliert vermehren.
Messbare/minimale Resterkrankung (MRD)	Ein relevanter, eigenständiger Prognosefaktor, der für Behandlungsentscheidungen herangezogen wird. MRD bezieht sich auf die Anzahl der Krebszellen, die während und nach der Behandlung in einer Person verbleiben.
Molekulares Ansprechen Umfassendes molekulares Ansprechen	Analyse der Anzahl der Zellen in Blut und Knochenmark, die das BCR-ABL-Gen enthalten; ermittelt durch den PCR-Test (Polymerase-Kettenreaktion). Ein molekulares Ansprechen ist bei einer 1.000-fachen Reduzierung der BCR-ABL-Genzellen, ausgehend von der Basislinienmessung (vor der Behandlung), erreicht.

Chronische Leukämie

Begriff	Definition
Myeloblast	Eine unipotente Stammzelle, die sich in die Effektoren der Granulozytenreihe differenziert; tritt im Knochenmark auf.
Off-Target	Unerwartete Nebenwirkungen aufgrund der Auswirkungen anderer Targets oder der Struktur des Medikaments.
On-Target	Nebenwirkungen der Behandlungen auf normales Gewebe, die auftreten, wenn das Target, das im Tumor gehemmt wird, auch im normalen Gewebe gehemmt wird.
Onkogen	Tritt auf, wenn normale, im Körper vorhandene Gene (Protoonkogene) mutieren, was zu ihrer Aktivierung führt. Diese Gene kodieren Proteine, die die Zellteilung kontrollieren.
Onkoprotein	Ein Protein, das von einem viralen Onkogen kodiert wird, das in das Genom einer eukaryotischen Zelle integriert wurde und das an der Regulierung der Synthese von Proteinen beteiligt ist, die mit dem tumorerregenden Zellwachstum verbunden sind.
Prädiktiver Biomarker	Ein Biomarker, der das Ansprechen (oder mangelnde Ansprechen) auf eine bestimmte Therapie prognostiziert.
Prognosemodell	Eine Kombination aus Biomarkern, die die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ergebnisses bei Patientenkohorten prognostizieren oder damit korrelieren.
Prognostischer Biomarker	Ein Biomarker, der Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines bestimmten Ereignisses (z. B. die Progression der Erkrankung) bei unbehandelten Personen gibt.
Progressionsfreies Überleben	Die Zeit ab der Randomisierung in einer klinischen Studie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Tod durch jegliche Ursache.
Protoonkogen	Ein am normalen Zellwachstum beteiligtes Gen. Mutationen eines Protoonkogens können dazu führen, dass es zu einem Onkogen wird, das das Wachstum von Krebszellen verursachen kann.
Tiefes molekulares Ansprechen	Bei CML spricht man ab einem BCR-ABL-Spiegel von $< 0,01$ % ab der Basislinie von einem tiefen molekularen Ansprechen; dies ist die Voraussetzung für die Beendigung der TKI-Gabe.
TP53-Gen	Ein regulatorisches Protein, das häufig zu Krebs mutiert.
Transplantation von allogenen hämatopoetischen Zellen	Ein Vorgang, bei dem Stammzellen von einem genetisch passenden, jedoch nicht identischen Spender in den Empfänger transfundiert werden.
Tumorsuppressorgen	Ein Gen, das ein Protein produziert, das Tumorsuppressor genannt wird und das Zellwachstum unterstützt. Mutationen (DNA-Veränderungen) von Tumorsuppressorgen können zu Krebs führen. Auch als Antigen bezeichnet.
Vollständiges Ansprechen (CR)	Das Verschwinden von allen Anzeichen der Krebserkrankung als Reaktion auf die Behandlung. Das bedeutet nicht immer, dass die Krebserkrankung geheilt wurde. Wird auch komplette Remission genannt.
Vollständiges metabolisches Ansprechen	Ein mit Hilfe eines FDG PET-CTs bestätigter Befund, der das Verschwinden der metabolischen Tumoraktivität in Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen nachweist, gekennzeichnet durch einen Tumor-SUV, der dem des umgebenden normalen Gewebes entspricht.
Vollständiges molekulares Ansprechen (CMR)	BCR-ABL-Gen wird im PCR-Test (Polymerase-Kettenreaktion) nicht nachgewiesen.
Zytochemie	Die Biochemie der Zellen, insbesondere der Makromoleküle, die für die Zellstruktur und -funktion verantwortlich sind; beschreibt auch einen Prozess der Identifizierung des biochemischen Zellinhalts.
Zytogenetik	Die Lehre der Struktur von Chromosomen (DNA). Wird herangezogen, um chromosomale Anomalien zu erkennen, die mit einer Erkrankung assoziiert werden.

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.





Diese Broschüre wurde unterstützt von AstraZeneca Switzerland,
AbbVie AG, Novartis Pharma Switzerland, Pfizer AG.



Datum der Erstellung: 09.2023.

Copyright® 2023, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten