

Aus der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Therapie der chronischen myeloischen Leukämie in einer
hämatologischen Schwerpunktpraxis mit Fokus auf
Tyrosinkinaseinhibitor-Absetzversuche**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Elisabeth Sieglinde Plate

aus Gera

Magdeburg 2022

Bibliografische Beschreibung

Plate, Elisabeth S.: Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie in einer hämatologischen Schwerpunktpraxis mit Fokus auf TKI-Absetzversuche. – 2022. – 78 Bl., 7 Abb., 7 Tab., 4 Anl.

Kurzreferat

Einleitung: Die chronische myeloische Leukämie ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Über 95 % der CML-Patienten weisen ein Ph-Chromosom auf, welches durch eine zielgerichtete Therapie mittels Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt werden kann. Ziel der Therapie ist das Erreichen einer tiefen, langanhaltenden Remission mit bestmöglicher Lebensqualität.

Material und Methoden: Gegenstand dieser Studie ist die retrospektive Analyse von 214 Patienten, die sich mit einer CML in einem Zeitraum von etwa 40 Jahren (15.7.79 bis 06.11.20) in der "Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie in Magdeburg" vorstellten. Analysiert wurde unter anderem das Erreichen einer Absetzphase und deren Fortbestehen.

Ergebnisse: Viele der hier erhobenen Ergebnisse zur Charakterisierung der Gruppe der TKI-Ära entsprachen größtenteils den Daten aus Studien. Die Auswahl eines für den Patienten geeigneten TKI im täglichen Alltag stellte sich als sehr anspruchsvoll dar, weil ein individueller Abwägungsprozess zwischen Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen erforderlich war. Das molekulargenetische Monitoring spielte bei der Bewertung des Therapieansprechen eine wichtige Rolle. Die angestrebten Absetzversuche erfolgten im klinischen Alltag mit ähnlicher prozentualer Häufigkeit von TFR und Rezidiv wie in Studien. Patienten mit entsprechend langer TKI-Behandlung (im Median 7,3 Jahre) mit entsprechend langer TMR (im Median 3,5 Jahre) beendeten im Verlauf ihre TKI-Therapie. Insgesamt konnten 27 % der Patienten (n=44) ihren TKI absetzen, 64 % davon erfolgreich unter Beibehalten einer TFR. Die restlichen Patienten erlitten ein Rezidiv mit Verlust der MMR.

Diskussion: Das Erreichen einer therapiefreien Zeit ist sowohl aus ökonomischer als auch gesundheitlicher Sicht Ziel der heutigen CML-Therapie. Mindestvoraussetzungen sollten dafür auch in der Praxis zwingend eingehalten werden, um das Leben des Patienten nicht zu gefährden (Verhinderung einer Blastenkrise oder akzelerierten Phase).

Schlüsselwörter

Chronische myeloische Leukämie, Tyrosinkinaseinhibitor, Tyrosinkinaseinhibitor-Absetzversuch, Therapiefreie Remission, Rezidiv

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1.1 Grundlagen	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Pathogenese	1
1.2 Diagnose.....	3
1.2.1 Klinisches Bild.....	3
1.2.2 Diagnostik	3
1.2.3 Phasen- und Risikoscoreeinteilung.....	4
1.3 Therapie.....	5
1.3.1 Therapieziele- und monitoring.....	5
1.3.2 Therapiestrategie	6
1.3.3 Effektivität der Therapie.....	6
1.4 Absetzen von TKI	7
2 Material und Methoden	9
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	9
2.2 Statistische Methoden.....	9
3 Ergebnisse	11
3.1 Charakterisierung und Einteilung des Patientenkollektivs	11
3.2 TKI-Ära: Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren	13
3.2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs der TKI-Ära	13
3.2.2 Zytogenetische und molekulare Remission	14
3.2.3 Initiale Krankheitsphase.....	14
3.2.4 Tyrosinkinaseinhibitor-Resistenz.....	15
3.2.5 Unverträglichkeiten unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren	16
3.2.6 Relevanz des EUTOS-Risikoscore und Transkripttyps.....	16
3.3 TKI-Absetzversuch	17
3.3.1 Charakterisierung der Patientengruppe mit TKI-Absetzversuch.....	17
3.3.2 Verlauf der Erkrankung nach Absetzen des TKI	20
3.3.3 Verlauf nach erneutem TKI-Beginn	21
4 Diskussion	22
4.1 Grenzen der Arbeit.....	22
4.2 Charakterisierung des ambulanten Patientenkollektivs und Vergleich mit bekannten Daten von CML-Patienten	22
4.3 Patientenkohorte der TKI-Ära	25
4.3.1 TKI-Auswahl.....	25
4.3.2 TKI-Wechsel.....	26
4.3.3 Nebenwirkungsspektrum und Resistenzen der einzelnen TKI	27

4.3.4	Monitoring und TKI-Therapieerfolg.....	29
4.3.5	Einfluss verschiedener Parameter auf das Erreichen einer Remission.....	30
4.4	Therapiefreie Remission und Rezidiv nach TKI-Absetzen.....	31
5	Zusammenfassung.....	37
6	Literaturverzeichnis	39
	Danksagung.....	48
	Ehrenerklärung.....	49
	Darstellung des Bildungsweges	50
	Anlagen	51
	Anlage A1- Abbildungsverzeichnis	51
	Anlage A2- Tabellenverzeichnis	51
	Anlage A3- Rohdaten in Tabellenform	52
	Anlage A4- Statistische Daten.....	60

Abkürzungsverzeichnis

AP-CML	akzelerierte Phase der CML
BC-CML	Blastenkrise der CML
BCR-ABL1	<i>breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>
CyCR	komplette zytogenetische Remission
CHR	komplette hämatologische Remission
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP-CML	chronische Phase der CML
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
ELTS	<i>EUTOS-Long Term Survival- Langzeitüberlebens- Score</i>
EURO-SKI	<i>Europe Stop Tyrosine Kinase Inhibitors</i>
EUTOS	<i>European Treatment and Outcome Study</i>
IS	Internationaler Standard
KI	Konfidenzintervall
MMR	<i>major molecular remission, < 0,1 % BCR-ABL nach IS</i>
MR	<i>molecular response</i>
MR4	< 0,01 % BCR-ABL nach IS
MR4.5	< 0,0032 % BCR-ABL nach IS
NCR	<i>no cytogenetic response</i>
p-Wert	Signifikanzwert
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> , Polymerasekettenreaktion
Ph	Philadelphia
q	kurzer Chromosomenarm
RT-PCR	<i>real-time-PCR</i>
SD	<i>Standard deviation</i> , Standardabweichung
SEM	<i>standard error of the mean</i> , Standardfehler des Mittelwertes
STIM	<i>STOP-IMATINIB</i>
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation
TMR	tiefe molekularen Remission
TFR	therapiefreie Remission
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation

Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Definition

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Sie zählt laut *World Health Organization* (WHO)- Klassifikation 2016 zu den myeloproliferativen Neoplasien und ist definiert durch das Vorliegen des BCR-ABL1-Fusionsgens (*breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*). Dieses stellt sich meist auf zytogenetischer Ebene als sogenanntes Philadelphia (Ph)- Chromosom dar (Hagemeijer et al. 1993). Die Erkrankung verläuft in drei Phasen. Sie beginnt mit einer chronischen Phase (CP-CML), kann in eine akzelerierte Phase (AP-CML) übergehen und in einer Blastenkrise (BC-CML) enden. Letztere stellt unbehandelt eine tödlich verlaufende akute Leukämie dar (Melo and Barnes 2007).

1.1.2 Epidemiologie

Etwa 20 % aller Leukämien entfallen auf die CML. Die Inzidenz liegt bei 1,2 bis 1,5/100.000 Fällen pro Jahr mit einem medianen Alter bei Erstdiagnose von 55 bis 60 Jahren. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.400 Patienten an einer CML. Die Mortalität liegt bei circa 1,7 % (Hochhaus et al. 2018). Aufgrund verbesserter Therapieoptionen durch Einführung zielgerichteter Therapien ist die Überlebensrate seit über zehn Jahren angestiegen. Deswegen ist bei gleichbleibender Inzidenz ein kontinuierlicher Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen (Hehlmann et al. 2007; Rohrbacher and Hasford 2009). CML-Patienten haben gegenwärtig im Vergleich zur Normalbevölkerung eine nahezu normale Lebenserwartung (Bower et al. 2016).

1.1.3 Pathogenese

Über 95 % der CML-Patienten zeigen eine spezifische Chromosomenaberration, das sogenannte Ph-Chromosom. Es besteht aus einer reziproken Translokation (t) zwischen den langen Armen (q) der Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)(q34;q11)). Dabei fusioniert auf molekularer Ebene das auf Chromosom 9 lokalisierte Gen der ABL1-Tyrosinkinase mit dem BCR-Gen auf Chromosom 22. Das dadurch entstehende onkogene BCR-ABL1-Rearrangement kodiert für eine konstitutiv aktive Tyrosinrezeptorkinase. Diese aktiviert dauerhaft Signalwege, die zu einer gesteigerten und unkontrollierten Proliferation der hämatopoetischen Stammzelle führen. Bei Ph-negativ, BCR-ABL1-positiven Patienten

entsteht das Fusionsgen meist als Folge submikroskopischer Insertionen von Teilen des ABL1-Gens in den BCR-Locus (Hagemeijer et al. 1993).

Grundsätzlich können Gene an verschiedenen Positionen brechen, wodurch unterschiedlich große Fusionstranskripte beziehungsweise -proteine mit entsprechenden Molekülmassen entstehen. Beim Bruchpunkt b3a2 beispielsweise fusioniert das BCR-Exon 3 mit dem ABL1-Exon 2. Bei den meisten Patienten (95 %) wurde ein 210-kilodalton Phosphoprotein (p210) gefunden, das zu b2a2- oder b3a2-Varianten führt. Nach aktuellem Wissensstand scheint kein signifikanter prognostischer Unterschied zwischen den beiden p210-BCR/ABL Varianten zu bestehen. Weiterhin tritt bei Patienten die koexprimierte Variante b2a2/b3a2 sowie andere Fusionen beispielsweise e1a2 (p190-BCR/ABL) auf. Eine prozentuale Verteilung dieser Varianten ist bisher nicht eindeutig geklärt. Die Lokalisation der Bruchpunkte kann Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. So weisen Fusionsproteine mit kleinerem BCR-Anteil, beispielsweise e1a2, eine schlechtere Prognose auf (Melo 1996; Bennour et al. 2013).

Die Pathogenese der CML erscheint in Form eines Modellcharakters, der sogenannten Multi-Step-Karzinogenese. Diese entsteht durch im Krankheitsverlauf schrittweise neu aufgetretene zytogenetische Aberrationen und molekulargenetische Mutationen und spiegelt sich in den typischen drei Phasen der CML wider (CP-CML, AP-CML, BC-CML, Schmitt and Brümmendorf 2016).

Bei Erstdiagnose werden bei bis zu 10 % der Patienten neben der Ph-Translokation zusätzliche zytogenetische Aberrationen festgestellt. Der Anteil an Patienten mit Zusatzaberrationen nimmt im Verlauf der Erkrankung zu und beträgt ungefähr 30 % in der AP-CML und 60 bis 80% in der BC-CML (Anastasi et al. 1995; Johansson et al. 2002; Chen et al. 2017; Hehlmann et al. 2020). Das *European LeukemiaNet* (ELN) unterscheidet zwischen Hoch- und Niedrigrisikoanomalien (Wang et al. 2016; Gong et al. 2017; Hehlmann et al. 2020). Zu den Hochrisikozusatzaberrationen gehören Trisomien der Chromosomen 8 und 19, ein zusätzliches Ph-Chromosom, Isochromosom 17q, Deletion von Chromosom 7, Aberration von 11q23 und 3q26.2, ein komplexer Karyotyp und mehr/gleich als zwei Aberrationen neben t(9;22). Zu den Aberrationen mit niedrigem Risiko zählen Deletion von Chromosom 17 oder Y, ein zusätzliches Chromosom 17 oder 21 oder t(3;21). Hochrisikoveränderungen bedeuten ein schlechteres Therapieansprechen, ein erhöhtes Progressionsrisiko sowie insgesamt eine schlechtere Prognose (Hochhaus et al. 2020a) und werden seit 2016 nach WHO auch bei der Stadieneinteilung der CML (akzelerierte Phase) berücksichtigt.

Auch die Komplexität der Mutationen nimmt mit Progress der Erkrankung zu (Branford et al. 2018; Adnan Awad et al. 2020). Da bestimmte Mutationen Resistenzen für einzelne Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) vermitteln und andere TKI dagegen weiterhin wirksam sein können, ist die genaue Evaluation der Mutation für Therapieentscheidungen wichtig (Hochhaus et al. 2020a). So ist beispielsweise T315I bis auf Ponatinib gegen alle TKI resistent (Hochhaus et al. 2002; Hochhaus and La Rosée 2004; Soverini et al. 2011). Beim Auftreten von Mutationen in einem dominanten Klon mit komplettem Wirkverlust beispielsweise Y253H, E255K/V oder T315I sollte zur Verhinderung der weiteren Selektion resistenter Zellen die Therapie beendet und entsprechend der Mutation eine alternative

TKI-Therapie begonnen werden (Müller et al. 2002; Hochhaus and La Rosée 2004; Soverini et al. 2020; Liu et al. 2020).

1.2 Diagnose

1.2.1 Klinisches Bild

In den meisten Fällen wird die CML zufällig durch Veränderungen des Blutbildes mit einer ausgeprägten Leukozytose mit pathologischer Linksverschiebung diagnostiziert. Des Weiteren können unspezifische Symptome wie chronische Müdigkeit und B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von über 10 % des Körpergewichts) neben einer Splenomegalie als Zeichen einer vermehrten extramedullären Blutbildung mit linksseitigen Schmerzen im Epigastrium oder der Flanke auftreten. Bei Progredienz der Erkrankung leidet der Patient unter zunehmender Anämie und Thrombopenie mit entsprechender Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Blässe beziehungsweise petechialen Blutungen. Ein erneuter Progress der Erkrankung kann sich durch Fehlen reifer Granulozyten mit Neutropenie und erhöhter Infektneigung darstellen.

1.2.2 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine CML erfolgen neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Sonographie des Abdomens und eine Begutachtung des Blutbildes (Hehlmann et al. 2007).

Bei der zytomorphologischen Untersuchung werden die Zellen des peripheren Blutes sowie des Knochenmarkes mikroskopisch analysiert. Neben der reinen Auszählung ist eine Charakterisierung der Zellen wie beispielsweise die Verteilung der verschiedenen Reifungsstufen der Leukopoese relevant für die Stadieneinteilung der CML.

Einen zytogenetischen Status erhält man durch Untersuchung der Metaphasen aus peripherem Blut und/oder aus heparinisiertem Knochenmark. Dabei wird der Anteil Ph-positiver Metaphasen bestimmt. Bei der Chromosomenanalyse kann die laut WHO für die Diagnosestellung charakteristische Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ festgestellt werden. Bei Ph-negativ, BCR-ABL1-positiven Patienten mit unauffälligem Karyotyp kann das auf molekularer Ebene befindliche Fusionsgen mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung und/oder *polymerase chain reaction* (PCR) nachgewiesen werden.

Bei der molekulargenetischen Untersuchung wird das periphere Blut mittels quantitativer *Real-time*-PCR (RT-PCR) auf BCR-ABL1-Transkripte (Quotient aus BCR-ABL1 zum Kontrollgen ABL1 nach internationalem Standard (IS)) getestet. Die Untersuchung wird anhand von BCR-ABL1-Expressionsleveln routinemäßig zur Kontrolle des Therapieansprechens und zur Identifizierung von Resistenzmutationen bei Therapieversagen eingesetzt.

1.2.3 Phasen- und Risikoscoreeinteilung

Da die ELN-Definition in fast allen klinischen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von TKI verwendet wurde, wird sie aktuell als Grundlage zur Phaseneinteilung empfohlen (Hochhaus et al. 2020a). In mehr als 97 % einer erstdiagnostizierten CML liegt bei Erwachsenen eine chronische und stabile Erkrankungsphase vor. Laut ELN befinden sich dafür unter 15 % Blasten im Blut oder Knochenmark. Eine AP-CML zum Diagnosezeitpunkt kann durch eine Vielzahl an Faktoren wie beispielsweise einer persistierenden und therapieunabhängigen Thrombozytopenie, einer progredienten Fibrose des Knochenmarkes oder der Entstehung bestimmter zusätzlicher Chromosomenaberrationen trotz Behandlung klassifiziert werden. Nach Definition der ELN spricht man von einer BC-CML ab einem Blastenanteil von $\geq 30\%$ in Blut oder Knochenmark ($\geq 20\%$ nach WHO 2016) oder dem Nachweis einer Proliferation extramedullärer Blasten (vgl. TABELLE 1).

TABELLE 1 ELN- KLASSIFIKATION DER CML¹

Chronische Phase	< 15 % Blasten in Blut oder Knochenmark
Akzelerierte Phase	15- 29 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder > 30 % Blasten + Promyelozyten im Blut oder Knochenmark (mit < 30 % Blasten) oder $\geq 20\%$ Basophile in Blut oder Knochenmark oder persistierende, therapieunabhängige Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) oder Thrombozyten $> 1 \text{ Mio./}\mu\text{l}$ oder progrediente Fibrose des Knochenmarks oder Entstehung zusätzlicher chromosomaler Abberationen in Ph ⁺ -Zellen (<i>major route</i>) trotz Behandlung oder progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf Therapie nicht ansprechen
Blastenkrise	$\geq 30\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark oder Nachweis einer Proliferation extramedullärer Blasten (außer Milz)

¹Nach der Definition der ELN liegt die entsprechende Phase vor, wenn eines der aufgeführten Kriterien zutrifft.

Es stehen verschiedene Scores zur Verfügung, unter anderem ein Score im Rahmen der *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS, 2011) und der *EUTOS-Long Term Survival- Langzeitüberlebens-Score* (ELTS, 2016). Der EUTOS-Score gibt Aussage über das Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission (CCyR) binnen 18 Monaten und wird durch die klinischen Parameter Milzgröße und Basophile im Blut berechnet. Aktuell wird laut ELN der aus dem EUTOS weiterentwickelte ELTS-Score empfohlen, da er in der heutigen TKI-Ära die größte prognostische Relevanz besitzt. Er berechnet aus klinischen Parametern wie Alter, Milzgröße, Thrombozyten und Blasten im Blut einen Risikoscore und dient somit der Vorhersage der CML-bedingten Mortalität der Patienten unter Berücksichtigung der aktuellen Lebenserwartung (Pfaffmann et al. 2016; Geelen et al. 2018; Hochhaus et al. 2020a).

1.3 Therapie

Die grundsätzliche Therapiestrategie leitet sich vom krankheitsverursachenden BCR-ABL1-Fusionsgen ab und besteht in der zielgerichteten Inhibition der konstitutiv aktiven Tyrosinkinase in leukämischen Stammzellen. Dafür stehen insgesamt fünf zugelassene TKI unterschiedlicher Generationen (1. bis 3.) zur Verfügung: Imatinib (1.), Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib (2.) sowie Ponatinib (3.). Die Auswahl des TKI erfolgt unter Berücksichtigung einer Vielzahl an Faktoren. Die Therapiedauer richtet sich neben möglichen Komplikationen in erster Linie nach dem hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Therapieansprechen. Komplementär kann bei deutlich erhöhten Leukozytenzahlen oder Symptomen eines Hyperviskositätssyndroms eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxycarbamid noch vor Detektion eines BCR-ABL1-Status als Initialtherapie für bis zu sechs Wochen eingesetzt werden.

1.3.1 Therapieziele- und monitoring

Um den Erfolg einer Therapie ermitteln zu können, sollten gemeinsam mit dem Patienten kurz-, mittel-, und langfristige Ziele vor Therapiebeginn definiert werden. Dauerhaft steht dabei eine gute Verträglichkeit der Therapie mit bestmöglicher Lebensqualität im Vordergrund. Während als kurzfristiges Ziel eine komplette hämatologische Remission (CHR), also eine Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße, anzustreben ist, steht mittelfristig die Tiefe des Ansprechens auf zytogenetischer und molekularer Ebene im Vordergrund. Langfristig ist eine uneingeschränkte Lebenserwartung durch bestmögliche Kontrolle der Erkrankung in möglichst tiefer molekularer Remission (TMR) gewünscht. Zuletzt rückt darüber hinaus das Therapieziel einer therapiefreien Remission (TFR) zunehmend in den Mittelpunkt der Therapieplanung. Ziel ist eine Krankheitskontrolle, bei der eine stabile molekulare Remission auch nach Absetzen der TKI-Therapie bestehen bleibt.

Das hämatologische, zytogenetische und molekulare Ansprechen (*molecular response*, MR) wird nach festgelegten Remissionskriterien bestimmt (Hochhaus et al. 2018). So ist eine CHR erreicht, wenn $< 10\%$ BCR-ABL1-Transkripte gemessen werden. Eine CCyR ist erreicht, wenn der BCR-ABL1-Transkriptspiegel $< 1\%$ liegt und sich keine Ph-Chromosomen in Metaphasen befindet. Ein gutes molekulares Ansprechen (*major molecular remission*, MMR) ist definiert durch einen BCR-ABL1-Transkriptwert $\leq 0,1\%$.

Um optimale Therapieergebnisse erreichen zu können, ist laut ELN eine systematische Beobachtung des therapeutischen Ansprechens entscheidend. Es wird empfohlen, in regelmäßigen zeitlichen Abständen, entsprechend dem molekularen Status des Patienten, hämatologische, molekulare und zytogenetische Untersuchungen durchzuführen. Beispielsweise sollte nach Therapiebeginn alle drei Monate bis zum Erreichen einer MMR, bei stabiler tiefer Remission alle drei bis sechs Monate und nach TKI-Absetzen alle vier Wochen im ersten halben Jahr, alle sechs Wochen im zweiten Halbjahr und anschließend alle drei Monate ein molekularer Status erhoben werden (Hochhaus et al. 2020a).

1.3.2 Therapiestrategie

Die Auswahl und Dosierung des TKI erfolgt unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Aspekten. Dazu zählen Effektivität, klassen- und substanzspezifisches Nebenwirkungsprofil der TKI sowie individuelle Risikofaktoren, welche insbesondere im Rahmen von Komorbiditäten des Patienten in Erscheinung treten. Zu den klassenspezifischen Nebenwirkungen der TKI gehören Hämatotoxizität, kutane Nebenwirkungen und eine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit. Bei vorbestehender Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen und Blockbildern im Elektrokardiogramm sind alle TKI mit Vorsicht einzusetzen (Stegmann et al. 2016; Cortes et al. 2018b). Des Weiteren sollten insbesondere bei komorbiden Patienten potenzielle Arzneimittelinteraktionen, insbesondere via des Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Enzymsystems mit Induktion des TKI-Abbaus, beachtet werden.

Nebenwirkungen können entweder reversibel oder irreversibel, je nach Kinetik, zu bestimmten Zeitpunkten auftreten. Bei Bosutinib tritt beispielsweise eine gastrointestinale Symptomatik bei Initialtherapie auf (Cortes et al. 2011). Sogenannte *Off-Target*-Effekte, bei denen die TKI aufgrund eines Mangels an Spezifität der BCR-ABL1-Inhibition noch andere Kinaseproteine hemmen, können ebenfalls ursächlich für Nebenwirkungen sein (Stegmann et al. 2012).

Ebenso entscheidend für eine erfolgreiche Therapie ist die Therapieadhärenz mit entsprechender Compliance des Patienten, also die Einhaltung einer gemeinsamen Therapievereinbarung. Die WHO teilt die Adhärenz in insgesamt fünf Dimensionen ein: sozial/ökonomisch, medizinische Betreuung, krankheitsbedingte Faktoren, therapiebezogene Faktoren und patientenbezogene Faktoren (Sabaté and World Health Organization 2003). Die Ursachen für fehlende Adhärenz sind multifaktoriell. Das Spektrum beginnt beispielsweise bei fehlender Einsicht zur Therapie bei gering ausgeprägter Symptomatik bei Erstdiagnose im Rahmen eines Zufallsbefundes über das unbeabsichtigte Vergessen bis hin zur beabsichtigten Nichteinnahme des Medikamentes aufgrund von kurzfristiger Erkrankung oder störender Medikamentennebenwirkungen (Eliasson et al. 2011).

1.3.3 Effektivität der Therapie

Die Effektivität der Therapie wird nach ELN in optimales Ansprechen, Warnzeichen und Therapieversagen eingeteilt. Optimaler Weise sollten Patienten nach drei Monaten eine frühes MR mit BCR-ABL1-Transkripten $\leq 10\%$ erreicht haben, da es mit dem Überleben und der Chance auf das Erreichen einer TMR korreliert (for the SAKK and the German CML Study Group et al. 2012, 2014). Die 6-Jahres-Daten der *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials–Newly Diagnosed Patients* (ENESTnd)-Studie zeigen, dass ein früher Abfall der BCR-ABL1-Konzentration nach drei Monaten auf unter 1 % sogar prädiktiv für eine TMR sind (Hochhaus et al. 2016b). Im Falle der Detektion von Warnzeichen ist eine entsprechende Verlaufskontrolle notwendig. Dazu gehören unter anderem das Auftreten ungünstiger prognostischer Faktoren zum Diagnosezeitpunkt (Fabarius et al. 2011), fehlende CCyR nach einem Jahr, klonale Evolution unter Therapie sowie ein signifikanter Anstieg der BCR-ABL1-Transkripte mit Verlust der MMR (Hochhaus et al. 2018). Ursache für ein nicht

optimales Ansprechen der Therapie kann eine mutationsbedingte TKI-Resistenz sein, weswegen in Abhängigkeit des Mutationsstatus unter Umständen ein TKI-Wechsel indiziert sein kann (Hochhaus et al. 2020a). Weiterhin sollte bei allen Patienten mit steigenden BCR-ABL1-Transkriptwerten grundsätzlich die Compliance überprüft beziehungsweise die Neueinnahme von Medikamenten erfragt werden (Hochhaus and La Rosée 2004).

Ein Therapieversagen bedingt nach Ausschluss mangelnder Therapieadhärenz oder medikamentöser Interaktionen ein rasches Absetzen des betreffenden TKI mit Wechsel auf einen alternativen TKI entsprechend Mutationsprofil, Zytogenetik und Nebenwirkungsprofil hinsichtlich bestehender Komorbiditäten des Patienten (Hochhaus et al. 2020a).

1.4 Absetzen von TKI

Vorrangigstes Behandlungsziel einer CML-Therapie ist nach aktuellem Forschungsstand die nicht lebenslange TKI-Einnahme mit dauerhafter Remission (therapiefreie Remission, TFR, Sauße et al. 2016; Clark 2019; Hochhaus et al. 2020a; Ross and Hughes 2020). Vor allem durch die europaweite und bislang größte Studie zum TKI-Absetzen, der *Europe Stop Tyrosine Kinase Inhibitors* (EURO-SKI)-Studie wie auch der *STOP-IMATINIB* (STIM)-Studie konnten erste klinische Parameter für ein sicheres und erfolversprechendes TKI-Absetzen definiert werden, die auch prognostischen Wert haben (Mahon et al. 2010; Saussele et al. 2018).

Dazu sollten die Patienten bestenfalls eine Vielzahl an institutionellen und patientenspezifischen Voraussetzungen erfüllen (vgl. TABELLE 2).

TABELLE 2 MINDESTVORAUSSETZUNGEN ZUM ABSETZEN DER TKI

Institutionelle Voraussetzungen
<ol style="list-style-type: none"> 1. Verfügbarkeit einer akkuraten, sensitiven und international standardisierten quantitativen PCR 2. Schnelle Verfügbarkeit und unmittelbare Bewertung der PCR-Ergebnisse 3. Durchführung der PCR alle 4 bis 6 Wochen möglich, wenn erforderlich 4. Strukturierte Pläne zur Intervention und Wiederbeginn der Therapie bei Anstieg der BCR-ABL1-Transkripte 5. Zeitgerechte Rückmeldung der Befunde an die Patienten
Patientenspezifische Voraussetzungen
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kein Hochrisiko-Score zur Diagnose 2. Typische b2a2- oder b3a2-BCR-ABL1-Transkripte (mRNA), oder atypische Transkripte, welche über 4,5 log-Stufen quantifiziert werden können 3. Chronische Phase der CML 4. Optimales Ansprechen auf Erstlinientherapie 5. Dauer der TKI-Therapie insgesamt länger als 5 Jahre bei Imatinib-Therapie, bei Zweitgenerations-TKI länger als 3 Jahre¹ 6. MR4,5 erreicht

- | |
|---|
| 7. Dauer der tiefen molekularen Remission (MR4 oder MR4,5) anhaltend über mehr als 2 Jahre, in zertifiziertem Labor standardisiert bestimmt |
|---|

¹Zweitgenerations- TKI länger als 3 Jahre eingefügt nach Hochhaus et al. 2017. Gemäß Hughes et al. 2016, Saussele et al. 2018.

Zu den institutionellen Voraussetzungen gehört beispielsweise die regelmäßige Durchführung einer sensitiven und international standardisierten quantitativen PCR in bestimmten zeitlichen Abständen nach TKI-Absetzen. Im Rahmen der patientenspezifischen Voraussetzungen sollten sich Patienten bei Erstdiagnose in einer CP-CML befinden und keinen Hochrisiko-Score oder atypische mRNA-Transkripte aufweisen. Ein optimales Ansprechen auf eine Erstlinientherapie sowie eine ausreichend lange Dauer der TKI-Einnahme und Dauer einer TMR werden vor dem Absetzen empfohlen (Mahon et al. 2010; Hughes and Ross 2016; Hochhaus et al. 2017b, 2018; Saussele et al. 2018).

In publizierten Absetzstudien konnte zirka ein Drittel der CML-Patienten einen TKI-Absetzversuch durchführen (Mahon et al. 2010; Saussele et al. 2018). Laut aktueller Datenlage konnten 40 bis 60 % der Patienten mit einer CP-CML, die im Verlauf eine TMR erreichten, ihre Therapie dauerhaft ohne Rezidiv beenden (Saussele et al. 2016; Hochhaus et al. 2020a; Ross and Hughes 2020).

Als wichtigsten prädiktiven zentralen Parameter für ein erfolgreiches Absetzen wurde die Dauer der TMR unter TKI-Therapie definiert (for the SAKK and the German CML Study Group et al. 2017; Saussele et al. 2018). Weiterhin waren die Dauer der TKI-Einnahme (Mahon et al. 2016; Saussele et al. 2018; Yoshida et al. 2021) und der Zeitpunkt des Erreichens einer MR auf einen TKI entscheidend (Cortes 2012; Hughes et al. 2014).

Bei ungefähr einem Viertel der Patienten trat nach Absetzen eines TKI ein sogenanntes Absetzsyndrom, eine Art Entzugssyndrom mit akuter Entzündung des muskuloskelettalen Systems, auf. Davon benötigte etwa ein Drittel der Betroffenen eine symptomatische Behandlung mit Antiphlogistika und/oder Glukokortikoiden zur Symptomkontrolle der Muskel- und Gelenkschmerzen. Bei Patienten, die erneut ein TKI benötigten, verschwanden die Beschwerden in etwa 50 % der Fälle wieder nach zirka drei Wochen. Bei den anderen Patienten dauerten die Symptome einige Wochen bis Monate an. Risikofaktoren für das Eintreten eines Absetzsyndroms stellten einerseits eine früher bereits vorherrschende Problematik des muskuloskelettalen Systems und andererseits eine lange TKI-Behandlung dar (Saussele et al. 2018; Berger et al. 2019).

Studienergebnisse zeigten, dass bei Patienten mit Rezidiv nach TKI-Absetzen diese in 80 bis 90 % der Fälle innerhalb der ersten sechs Monate auftraten, unabhängig von der TKI-Vorbehandlung (Mahon et al. 2010; Saussele et al. 2018; Hughes et al. 2021). Die Wirksamkeit einer erneuten Re-Exposition mit einem TKI nach Auftreten eines Rezidivs wurde in großen internationalen Studien belegt. In neueren Absetzstudien (*ENESTfreedom*, *DASFREE*) konnte durch Wiederbeginn der Therapie bei über 80 bis 90% der Patienten eine erneute TMR erreicht werden (Hochhaus et al. 2017b; Ross et al. 2018; Shah et al. 2020).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Gegenstand dieser Studie ist die retrospektive Analyse von Patienten, die sich mit einer CML in einem Zeitraum von etwa 40 Jahren (15.07.1979 bis 06.11.2020) in der „Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie in Magdeburg“ vorstellten. Die Daten wurden von fünf Ärzten/-innen mit Hilfe der Praxis-Software CGM MediStar dokumentiert.

Insgesamt wurden Daten von 230 Patienten erhoben. Zur Auswertung wurden die Patienten entsprechend ihrer Therapie in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet Patienten, die vor Beginn der TKI-Ära behandelt wurden (Prä-TKI-Ära, n=32), die zweite Gruppe Patienten, die eine Therapie mit TKIs erhielten (TKI-Ära, n=171). In der dritten Gruppe sind Patienten eingeschlossen, die während der Behandlung eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, unabhängig von der vorherigen Therapie (n=27). Das Gesamtkollektiv wurde zum einen für die Auswertung der Geschlechtsverteilung und Altersstruktur bei Erstdiagnose sowie zum anderen zur Beschreibung des Risikoprofils der Patienten verwendet. Für alle anderen statistischen Analysen wurden die Daten von 16 Patienten nicht einbezogen (korrigiertes Kollektiv, n=214). Dies betrifft Patienten, bei denen die Therapieführung nicht vollständig erfasst werden konnte und somit aktuelle Daten fehlen. Das korrigierte Kollektiv beinhaltete 31 Patienten der Prä-TKI-Ära, 163 Patienten der TKI-Ära und 20 Patienten der SZT (beispielsweise durch externe Behandlung, vgl. TABELLE 3).

TABELLE 3 EINTEILUNG DES CML-PATIENTENKOLLEKTIVS DER STUDIE

	Prä-TKI-Ära	TKI-Ära	SZT
Gesamtkollektiv (n=230)	13,9 % (n=32)	74,3 % (n=171)	11,7 % (n=27)
Korrigiertes Kollektiv (n=214)	14,5 % (n=31)	76,2 % (n=163)	9,3 % (n=20)

2.2 Statistische Methoden

Die Datensätze wurden mit Hilfe des Programms Microsoft ExcelTM in Form einer Tabelle eingelesen und gespeichert.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung der Software IBM SPSS Statistic, Version 26 beziehungsweise 28.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für qualitative Daten absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für quantitative Daten wurden Lage- und Streuungsparameter (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum) bestimmt.

Zusammenhänge zwischen qualitativen Variablen wurden mittels Kontingenztafelanalysen untersucht. Dabei fand der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (zum Teil der exakte Test nach Fisher)

Anwendung. Dichotome Variablen (MMR, CCyR etc.) zu verschiedenen Zeitpunkten wurden mit dem Symmetrietest nach McNemar-Test verglichen. Vergleiche quantitativer Variablen bzgl. verschiedener Untergruppen erfolgten mittels nichtparametrischer Tests für unabhängige Stichproben (Mann Whitney-U-Tests, Kruskal-Wallis-Tests). Überlebenszeiten wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens untersucht.

Bei allen statistischen Tests wurde als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0.05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung und Einteilung des Patientenkollektivs

Die Geschlechtsverteilung lag bei nahezu 1:1 (Frauen $n=112$, Männer $n=118$). Das mediane Alter der Patienten betrug bei Erstdiagnose 59 Jahre ($n=230$, Minimum 16 Jahre, Maximum 87 Jahre). Die Überlebenszeit betrug durchschnittlich 16 Jahre nach Diagnosestellung (SEM 1,5 Jahre, 95 %-KI 13,4 bis 19,3 Jahre). Zirka die Hälfte der Patienten (47 %, $n=101$) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben.

Frauen waren im Median bei Erstdiagnose 63 Jahre und Männer 56 Jahre alt. Beim Vergleich der Geschlechter wurde bei Männern zwischen 20 und 40 Jahren und bei Frauen ab 70 Jahren signifikant häufiger in der entsprechenden Altersgruppe eine CML erstdiagnostiziert (Chi-Quadrat nach Pearson $p=0,029$). Vergleicht man die Überlebenszeit zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Frauen lebten durchschnittlich 15 Jahre (SEM 1,4 Jahre) und Männer 16 Jahre (SEM 1,9 Jahre) nach Diagnosestellung.

Im Zeitraum der retrospektiven Analyse hat sich die Therapie der CML mit der Einführung von TKIs grundlegend geändert.

Zur Auswertung wurden die Patienten deshalb entsprechend ihrer Therapie in drei Gruppen eingeteilt (vgl. 2.1). Mit 74 % ($n=171$) wurde die Vielzahl der Patienten mit TKIs behandelt. 14 % der Patienten ($n=32$) gehören der Gruppe an, die vor Beginn der TKI-Ära therapiert wurden und 12 % der Patienten erhielten eine autologe ($n=2$) beziehungsweise allogene ($n=25$) SZT.

Durchschnittlich lebten Patienten der Prä-TKI-Ära mit 3,5 Jahren (SEM 0,38 Jahre, $n=31$) nach Erstdiagnose signifikant kürzer als Patienten der TKI-Ära ($n=163$) mit durchschnittlich 14 Jahren (SEM 0,86 Jahre, paarweiser Vergleich $p<0,001$). Patienten, die eine SZT erhielten, lebten durchschnittlich 27 Jahre (SEM 4,22 Jahre, $n=20$) nach Erstdiagnose (vgl. ABBILDUNG 1).

Unabhängig der Einteilung in Therapieepochen befanden sich bei Erstdiagnose etwa drei Viertel der CML-Patienten (71,7%, $n=165$) in der CP-CML und ein Viertel (24,8%, $n=57$) in der AP-CML. 3,5% der Patienten ($n=8$) waren im Blastenschub. Patienten in initial CP-CML überlebten unabhängig von ihrer Therapie mit durchschnittlich 18 Jahren (SEM 1,82 Jahre) nach Diagnosestellung signifikant am längsten. Patienten, die sich initial in der AP-CML befanden, lebten durchschnittlich 12 Jahre (SEM 1,78 Jahre) lang. Signifikant am kürzesten mit 2 Jahren (SEM 0,97 Jahre) nach Erstdiagnose überlebten Patienten, die sich bei Diagnosestellung im Blastenschub befanden (Gesamtvergleich Log Rank $p<0,001$). Dabei verstarben sechs der insgesamt sieben Patienten im Blastenschub, drei während der Prä-TKI-Ära und drei innerhalb der TKI-Ära. Ein Patient konnte aufgrund externer Behandlung nicht analysiert werden (vgl. ABBILDUNG 2).

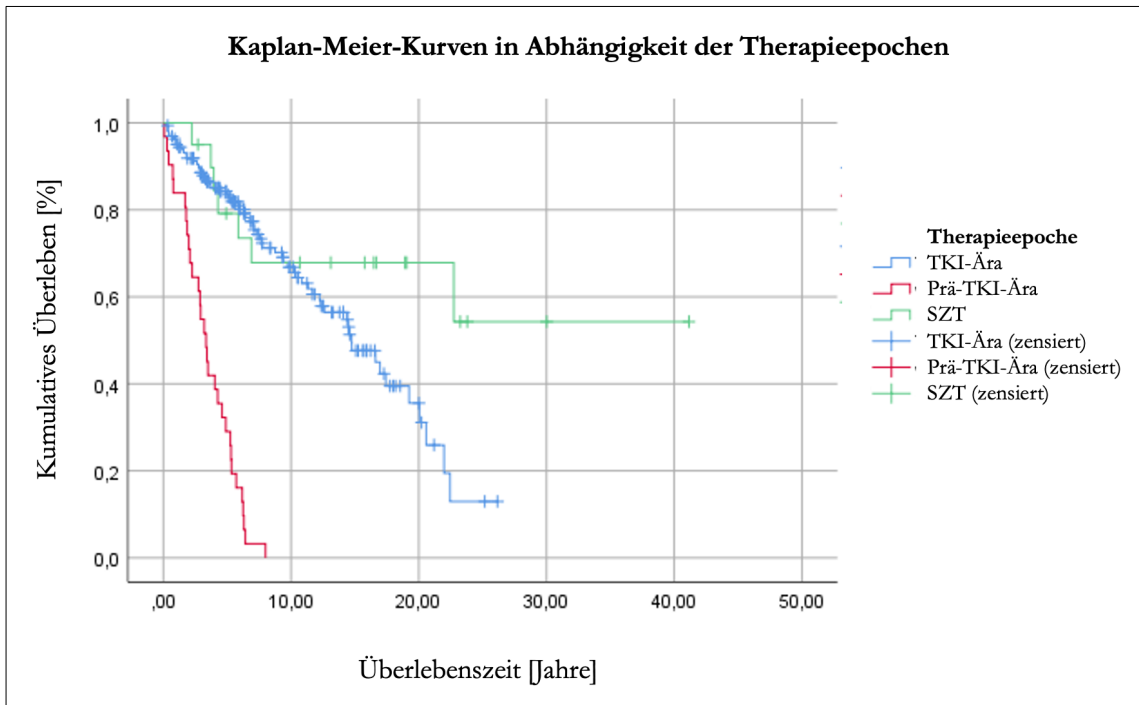


ABBILDUNG 1 KAPLAN-MEIER-KURVEN IN ABHÄNGIGKEIT DER THERAPIEPOCHEN:
PRÄ-TKI-ÄRA, TKI-ÄRA UND SZT

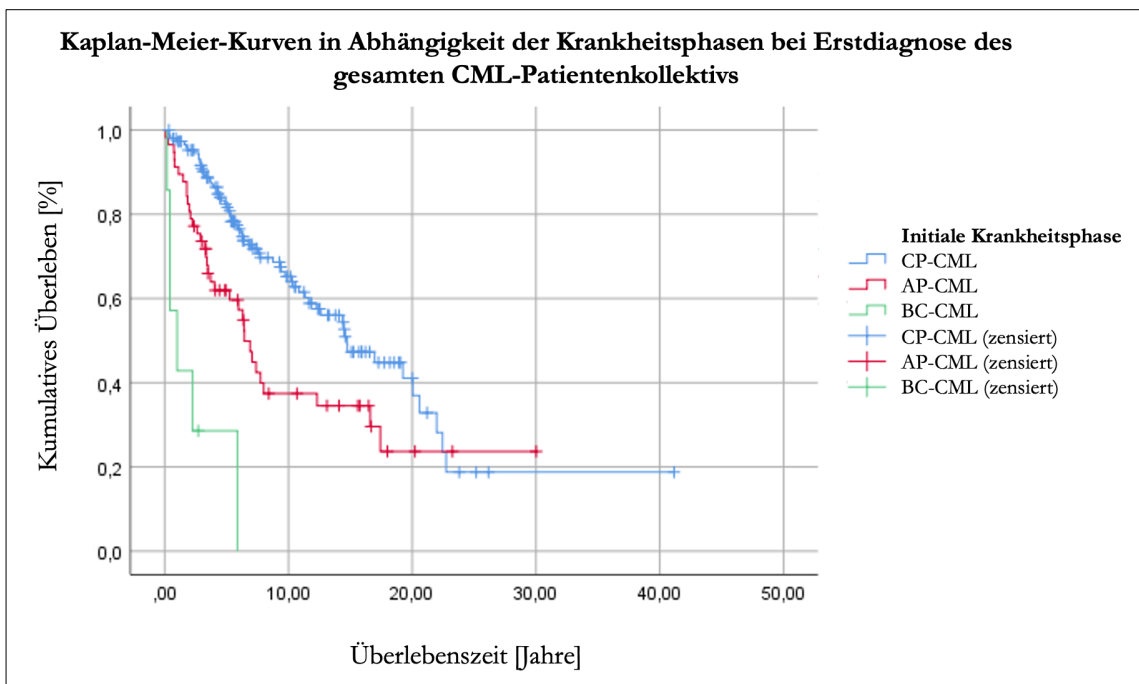


ABBILDUNG 2 KAPLAN-MEIER-KURVEN IN ABHÄNGIGKEIT DER KRANKHEITSPAHSEN
BEI ERSTDIAGNOSE DES GESAMTEN CML-PATIENTENKOLLEKTIVS, N=214

3.2 TKI-Ära: Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren

3.2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs der TKI-Ära

Nachfolgend wird detailliert das Patientenkollektiv der TKI-Ära (n=171) beschrieben.

Die Geschlechtsverteilung war nahezu ausgeglichen (Frauen n=86, Männer n=85). Das mediane Alter der Patienten betrug bei Erstdiagnose 62 Jahre (Minimum 16 Jahre, Maximum 87 Jahre). Die Überlebenszeit betrug durchschnittlich 14 Jahre nach Diagnosestellung (SEM 0,86 Jahre, 95 %-KI 12,8 bis 16,1 Jahre). Etwa ein Drittel der Patienten (37%, n=63) waren bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. Sie starben im Median im Alter von 76 Jahren (Minimum 41 Jahre, Maximum 92 Jahre). Bei neun Patienten war der Status unklar.

Patienten der TKI-Ära wurden im Median 82 Monate (Minimum 1,4 Monate, Maximum 314 Monate) ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung behandelt.

Von allen Patienten der TKI-Ära erhielten als Erstlinientherapie 76 % (n=124) Imatinib, 18 % (n=29) Nilotinib, 5 % (n=8) Dasatinib und 1 % (n=2) Bosutinib. Bei einem Drittel der Patienten (32,5%, n=53) fand ein TKI-Wechsel statt. Ursache für diesen Wechsel war erstens eine TKI-Unverträglichkeit (n=26), zweitens eine im Verlauf entwickelte TKI-Resistenz (n=8) oder drittens eine Kombination dieser beiden Gründe (n=18). Eine Person wechselte ohne Resistenzentwicklung oder Unverträglichkeit ihr TKI, weil sie nach einem TKI-Absetzversuch einen anderen TKI erhielt.

Etwa zwei Drittel aller Patienten (67,5 %, n=110) bekamen ausschließlich eine Erstlinientherapie, wovon mit 77 % (n=85) am meisten Imatinib eingesetzt wurde. Ein Viertel (23 %, n=25) bekamen als erste Therapielinie ein Zweitgenerations-TKI. Bei 18 % (n=20) wurden Nilotinib und bei 5 % (n=5) Dasatinib gegeben.

Insgesamt 55 Patienten wurden im Rahmen einer Studie behandelt - 14 Patienten in der TIGER V (Nilotinib/Absetzversuch), 10 Patienten in der OSHO#28 (HU/IFN), je 4 Patienten in der DasaHit (Dasatinib), der NIS Moment II (Nilotinib) und der OSHO#68 (HU/Imatinib), 4 in der NIS Target (Nilotinib), je 3 Patienten in der AV001 (Bosulif), der ABL01 (Asciminib) und der OSHO#27 (IFN/AraC), je 2 in der Enestfreedom (Nilotinib/Absetzversuch), der Enestpath (second line Nilotinib) und je 1 Patient in NiloDeeper (Nilotinib) und in der Fascination (Asciminib).

Etwa ein Viertel der Patienten (27 %, n=44) der TKI-Ära wurden vor Einsatz eines TKI länger oder gleich sechs Wochen mit einer zytoreduktiven Therapie vorbehandelt. Davon erhielten 2 % (n=1) Interferon- α , 27 % (n=12) Hydroxyurea und 55 % (n=24) eine Kombination aus beidem. Die restlichen 16 % (n=7) nahmen andere Chemotherapeutika ein.

3.2.2 Zytogenetische und molekulare Remission

Das zytogenetische und molekulare Ansprechen wurde nach drei, sechs, zwölf und achtzehn Monaten nach Therapiebeginn untersucht (vgl. ABBILDUNG 3). Bei 64 % (n=105), 72 % (n=117), 72 % (n=117) und 66 % (n=108) der Patienten wurden zu den drei-, sechs-, zwölf- und achtzehnmonatigen ELN-definierten-Meilensteinen die Transkriptwerte innerhalb der ersten Therapielinie erfasst (Monitoring).

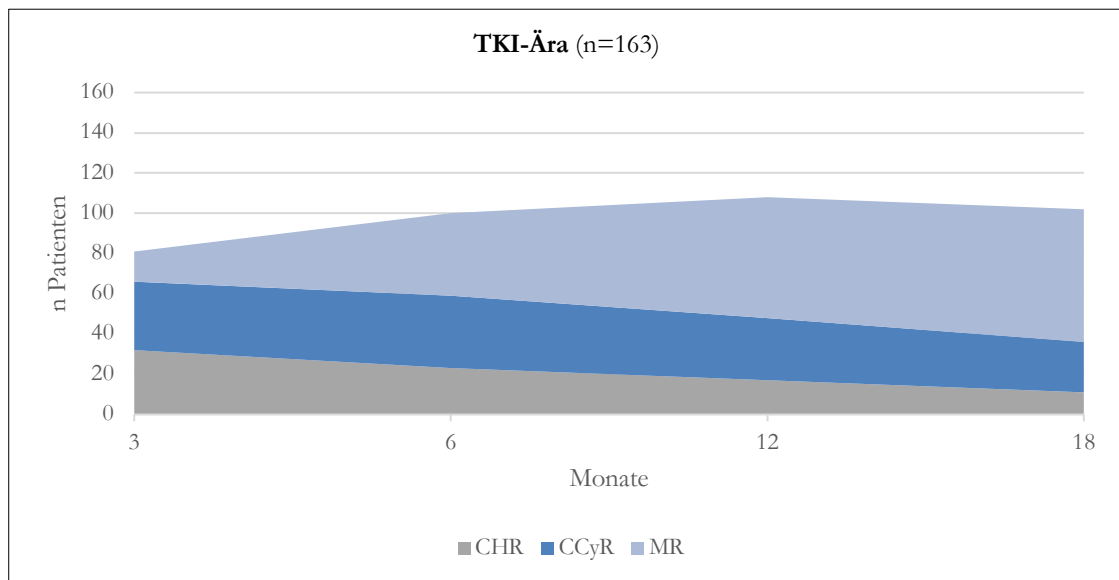


ABBILDUNG 3 ZYTOGENETISCHES UND MOLEKULARES ANSPRECHEN NACH 3, 6, 12 UND 18 MONATEN BEI PATIENTEN DER TKI-ÄRA (N=163)

Dabei erreichten nach drei Monaten die meisten Patienten eine Remission auf hämatologischer und zytogenetischer Ebene (CHR 40 %, CCyR 42 %). Etwa ein Fünftel der Patienten (15 %) erzielten eine MMR und 4 % eine TMR. Nach sechs Monaten zeigte die Untersuchung bei zirka 40 % der Patienten eine molekulare Remission (MMR 25 %, TMR 16 %). Ein Jahr nach Therapiebeginn hatten 56 % der Patienten eine molekulare Remission erreicht (MMR 27 %, TMR 29 %) und damit signifikant mehr als zu Beginn der Therapie (McNemar-Test, $p < 0,05$). Achtzehn Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine ähnliche Verteilung mit 64 % (MMR 30 %, TMR 34 %).

Von allen Patienten der TKI-Ära erreichten insgesamt 82 % (n=111) eine MMR und 70 % (n=91) eine MR4. Im Median wurde eine MMR 13 Monate und eine MR4 23 Monate nach Diagnosestellung erreicht. Im Vergleich der ersten mit der zweiten TKI-Generation erreichten mit 90,5 % (n=19) mehr Patienten unter Therapie der zweiten Generation eine MMR als unter Imatinib-Therapie (78,3 %, n=47). Eine MR4 wurde unter beiden Generationen gleichermaßen mit etwa 70 % (2. Generation n=15, Imatinib n=39) erzielt, es dauerte unter Imatinib nur länger.

Die Analyse der Patienten der TKI-Ära zeigte, dass von den 110 Patienten, die ihr TKI nicht wechselten, die Mehrzahl eine molekulare Remission erreichten (85 % MMR, 72 % MR4). Zum Vergleich

erreichten von den Patienten (n=53), die ihr TKI im Verlauf wechselten, 79 % der Patienten eine MMR und 66 % eine MR4.

Frauen der TKI-Ära (n=84) erreichten mit 86 % öfter eine MMR als Männer (n=79, 77 %). Diese Tendenz konnte auch bei dem Erreichen einer MR4 detektiert werden (Frauen 72 %, Männer 68 %).

3.2.3 Initiale Krankheitsphase

80 % (n=137) der Patienten der TKI-Ära befanden sich bei Erstdiagnose in der CP-CML, 18 % (n=31) in der AP-CML und 2 % (n=3) in der BC-CML. Zirka 70 % (n=113) der Patienten verblieben in ihrer initialen Erkrankungsphase. Bei den übrigen Patienten (n=50, 31 %) ging die Erkrankung von einer chronischen in eine akzelerierte Phase oder Blastenkrise beziehungsweise von einer akzelerierten Phase in eine Blastenkrise über.

Eine MMR wurde signifikant häufiger erreicht, wenn initial eine chronische Krankheitssituation vorlag. Im Gegensatz dazu erreichten Patienten in initial akzelerierter Phase und Blastenkrise signifikant weniger häufig eine MMR (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$).

3.2.4 Tyrosinkinaseinhibitor-Resistenz

Insgesamt entwickelten 19 % (n=31) aller Patienten der TKI-Ära eine Resistenz gegen ein TKI, zeigten somit einen BCR-ABL1-Anstieg unter einer TKI-Therapie. Vier dieser Patienten hatten nachweislich eine Mutation (drei Patienten T315I-Mutation, ein Patient F359V/A474T) und 18 Patienten eine chromosomale Aberration (drei Patienten zusätzliches Ph+, 15 Patienten strukturelle Chromosomenaberrationen).

Wie bereits erwähnt, wechselten 26 Patienten aufgrund einer TKI-Resistenz ihren TKI. Drei Patienten starben vor einem möglichen TKI-Wechsel (Myelodysplastisches Syndrom/Akute Myeloische Leukämie, metastasiertes Nierenzellkarzinom, Sepsis/Multiorganversagen/Pneumonie). Zwei Patienten wurden nach TKI-Resistenzentwicklung auf ein Chemotherapeutikum umgestellt und verstarben im Blastenschub.

Erhielten Patienten vor Einsatz eines TKI eine Chemotherapie, die länger als sechs Wochen andauerte (n=44), wurde signifikant häufiger eine TKI-Resistenz festgestellt als bei Patienten ohne eine solche Vortherapie (Chi-Quadrat-Tests $p = 0,031$).

Patienten mit einer Resistenz erlitten signifikant häufiger einen Progress im Krankheitsverlauf. Patienten ohne TKI-Resistenz wiederum verblieben signifikant häufiger in ihrer initialen Krankheitsphase ($p < 0,001$).

Nicht nur im Krankheitsverlauf, sondern auch im Therapieerfolg lassen sich Unterschiede erkennen. Patienten, bei denen eine Resistenz gegen ein TKI vorlag, erreichten signifikant häufiger keine MMR (Chi-Quadrat-Test nach Pearson $p < 0,001$).

Patienten ohne TKI-Resistenz lebten im Durchschnitt 15 Jahre (SEM 0,91 Jahre) und Patienten mit Resistenz 12 Jahre (SEM 1,7 Jahre) nach Erstdiagnose.

3.2.5 Unverträglichkeiten unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Bei der Auswertung der TKI-Unverträglichkeiten wurden alle Patienten herangezogen, die im Verlauf ein TKI eingenommen haben, auch Patienten mit Stammzelltransplantation (n=179). Da mehrere Patienten im Therapieverlauf ihr TKI änderten, wurden insgesamt 264 TKI-Einnahmen ausgewertet.

Jedes eingenommene TKI wurde für sich gewertet. In etwa der Hälfte aller Fälle (47 %, n=123) gaben die Patienten Unverträglichkeiten gegenüber einem TKI an. Im Vergleich traten die häufigsten Nebenwirkungen unter Ponatinib (67 %, n=6) und Dasatinib (64 %, n=27) auf. Imatinib (n=66), Nilotinib (n=21) und Bosutinib (n=3) hingegen verursachten in 30 % bis 45 % der Fälle Nebenwirkungen.

Es zeigte sich, dass ein TKI bei einem Patienten meist mehrere unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) parallel verursachte. Bei 123 eingenommenen TKI wurden 161 UAW erfasst. Im Durchschnitt hatten Patienten nach Einnahme eines TKI damit eine 1,3-fache Symptomlast. Die UAW wurden zum einen in gastro-intestinale, ischämisch-vaskuläre, kardiale und dermatologische Symptome sowie zum anderen in Flüssigkeitsretentionen (Pleuraerguss und Ödem) eingeteilt. Eine Vielzahl von Symptomen, die nicht deklariert werden konnten, wurden in der Rubrik „unspezifische Symptome“ erfasst. Dazu gehören vor allem Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombopenie/-zytose, Leukopenie), Blutzuckeränderungen und unspezifische Beschwerdesymptomatiken (Haarausfall, Gelenk- und Muskelschmerz, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerz).

Im Vergleich der einzelnen TKI traten unter Imatinib und Bosutinib am häufigsten gastro-intestinale Nebenwirkungen auf. Imatinib verursachte am häufigsten Lid- und Unterschenkelödeme. Unter Dasatinib traten am häufigsten Pleuraergüsse auf. Kardial und ischämisch-vaskuläre Nebenwirkungen gab es am häufigsten unter Nilotinib und Ponatinib. Dermatologische Symptome traten am häufigsten unter Imatinib und Nilotinib auf. Myelosuppressive Auswirkungen zeigten alle TKI, vor allem Imatinib, Bosutinib und Ponatinib. Hepatische Auffälligkeiten konnten vor allem bei Imatinib und Dasatinib detektiert werden. In knapp einem Fünftel traten unter den meisten TKI unspezifische UAW auf.

92,6 % der Patienten der TKI-Ära zeigten sich, soweit beurteilbar, hinsichtlich ihrer Therapie compliant. Ein Zusammenhang der Compliance mit einer TKI-Unverträglichkeit ließ sich in dieser Kohorte nicht feststellen.

3.2.6 Relevanz des EUTOS-Risikoscore und Transkripttyps

Patienten der TKI-Ära wurden bei dem verwendeten EUTOS-Score zu 91 % (n=143) in Niedrigrisiko- und zu 9 % (n=14) in Hochrisikopatienten eingeteilt. Patienten mit niedrigem Score lebten durchschnittlich 8 Jahre signifikant länger als solche mit hohem Score (niedrig 15 Jahre, SEM 0,93

Jahre beziehungsweise hoch 7 Jahre, SEM 1,25 Jahre nach Diagnosestellung, Log Rank $p=0,062$, vgl. ABBILDUNG 4).

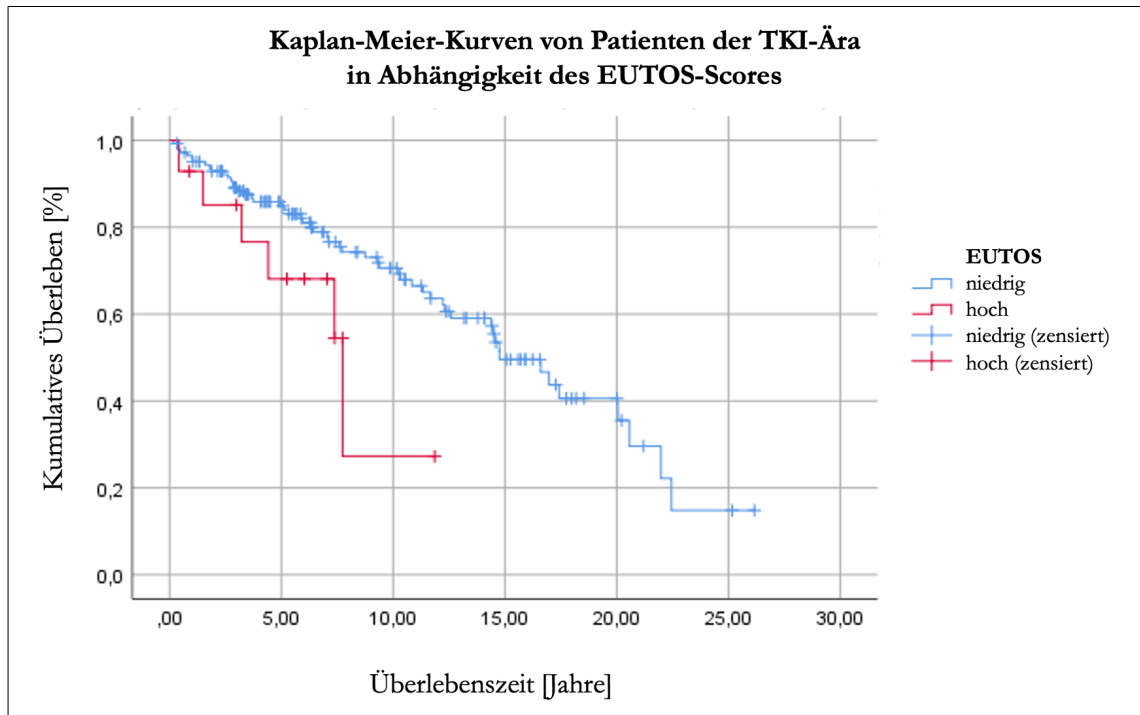


ABBILDUNG 4 KAPLAN-MEIER-KURVEN VON PATIENTEN DER TKI-ÄRA IN ABHÄNGIGKEIT DES EUTOS-SCORES (BLAU: NIEDRIG N = 143, ROT: HOCH N=14)

Die Daten zeigen, dass der EUTOS-Score auch in Zusammenhang mit dem Erreichen einer molekularen Remission steht. Patienten mit niedrigem Score erreichten im Verlauf tendenziell signifikant öfter eine MMR. Patienten mit hohem Score erreichten tendenziell signifikant häufiger keine MMR (Chi-Quadrat-Test $p = 0,057$).

Die Mehrzahl der Patienten der TKI hatte mit 44 % ($n=71$) das Fusionstranskript b3a2, gefolgt von b2a2 (36 %, $n=58$) und b2a2/b3a2 (15 %, $n=25$). Eine Minderheit der Patienten (5 %, $n=9$) wies die Transkripte e1a2, e1a2/b2a2 oder b3a3 auf. In der Analyse des Patientenkollektivs der TKI-Ära erreichten 85 % der Patienten ($n=51$) mit b3a2-Transkripten, 80 % ($n=16$) der Patienten mit b2a2/b3a2-Transkripten und 80 % der Patienten ($n=41$) mit b2a2-Transkripten eine MMR.

3.3 TKI-Absetzversuch

3.3.1 Charakterisierung der Patientengruppe mit TKI-Absetzversuch

Im Rahmen der Analyse der TKI-Absetzversuche wurden alle Patienten der TKI-Ära einbezogen. 27 % der Patienten der TKI-Ära ($n=44$) konnten im Verlauf ihren TKI absetzen (vgl. TABELLE 4).

TABELLE 4 CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTENGRUPPE MIT TKI-ABSETZVERSUCHEN

n=44	%	Median	Minimum - Maximum	Mittelwert	SD
Geschlecht: weiblich	54,5				
Erstdiagnose-Alter [Jahre]		56	26-77	56	13
Alter bei Absetzen des TKI [Jahre]		64	33-90	64	14
Dauer der TKI-Behandlung bis zum Absetzen					
	[Monate]	88,03	24,07-174,21	89,89	50,91
	[Jahre]	7	2-16	7	4
Dauer einer tiefen molekulare Remission vor TKI-Absetzen					
	[Monate]	42,3	11,9-147,7	63,4	44,9
	[Jahre]	4	1-12	5	4
Therapiezeit aller Patienten					
	[Monate]	121,1	37,51-269,6	129,9	58,0
	[Jahre]	10	3-22	11	5

Die Geschlechtsverteilung war nahezu ausgeglichen (Frauen n=24, Männer n=20). Die Patienten waren bei Erstdiagnose im Median 56 Jahre und beim Absetzen des TKI 64 Jahre alt.

Da die Therapiezeit einen langen Zeitraum einnimmt (drei bis 22,5 Jahre), wurde eine Einteilung nach Häufigkeiten gewählt. Die meisten Patienten wurden nach Erstdiagnose zwischen vier und 12,5 Jahren (50 bis 150 Monaten) behandelt (vgl.

ABBILDUNG 5).

Etwas mehr als die Hälfte (57 %, n=25) der Patienten erhielten eine Erstlinientherapie mit Imatinib, 41 % (n=18) mit Nilotinib und 2 % (n=1) mit Dasatinib.

Nach Therapiebeginn erreichten nach drei Monaten zunächst 26 % eine molekulare Remission (n=9, MMR n=7, TMR n=2). Nach sechs Monaten wiesen in etwa ein Viertel der Patienten eine TMR auf. Nach einem Jahr konnten mit 46 % knapp die Hälfte der Patienten eine TMR verzeichnen. Nach achtzehn Monaten hatten sogar zirka 60 % eine TMR. Zu diesem Zeitpunkt der Therapie erreichten, gemeinsam mit den Patienten, die eine MMR erreichten (22 %), insgesamt über 80 % der Patienten eine molekulare Remission (vgl. ABBILDUNG 6).

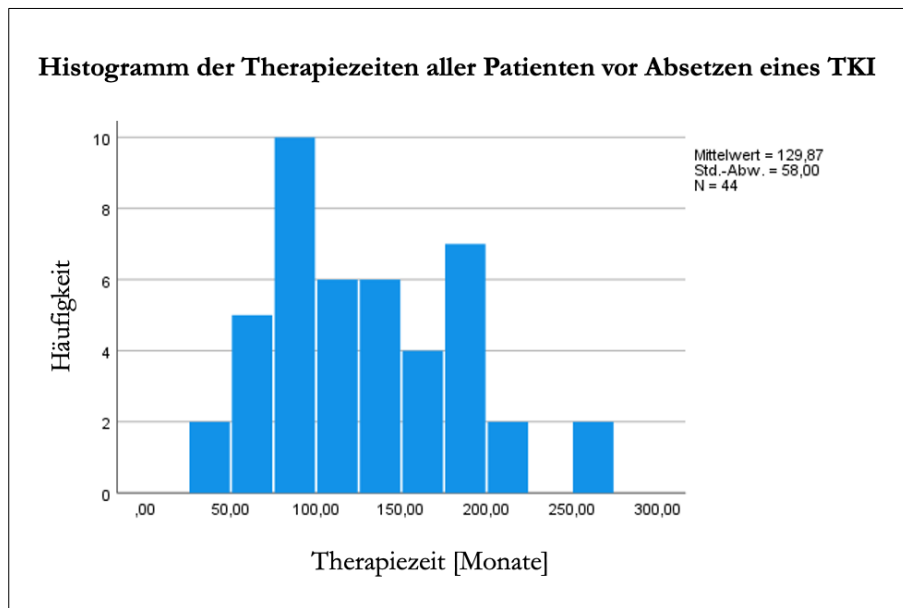


ABBILDUNG 5 THERAPIEZIT ALLER PATIENTEN VOR ABSETZEN EINES TKI

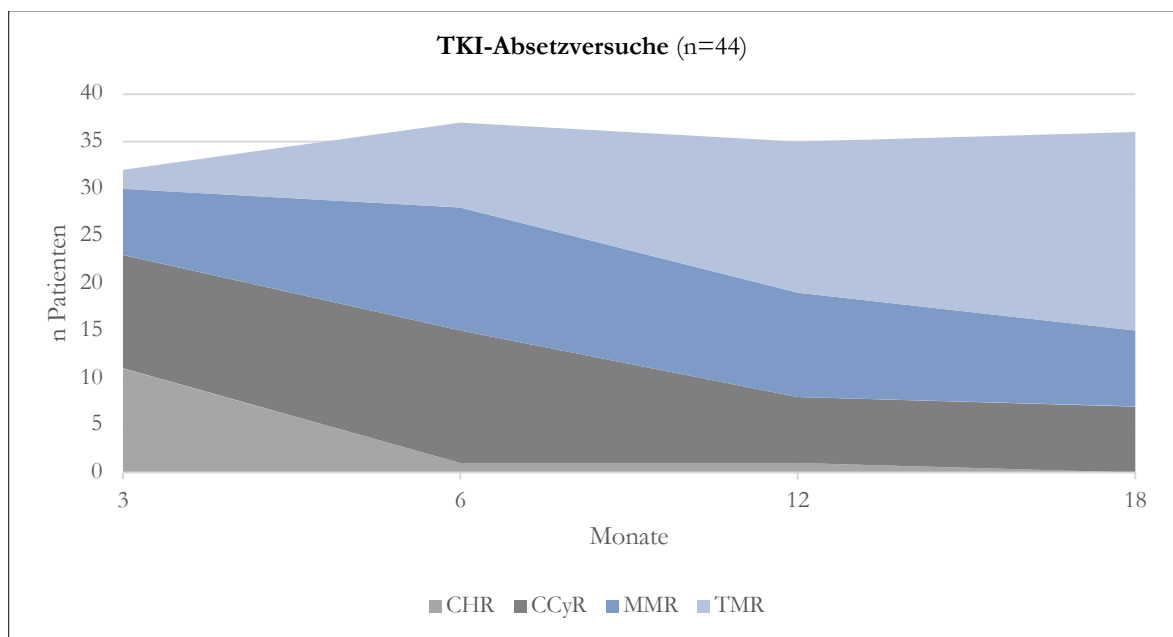


ABBILDUNG 6 ZYTOGENETISCHES UND MOLEKULARES ANSPRECHEN NACH 3, 6, 12 UND 18 MONATEN BEI PATIENTEN DER TKI-ÄRA MIT ABSETZVERSUCH (N=44)

Im Median wurde das TKI bis zum Absetzen 7 Jahre eingenommen (Minimum 2 bis Maximum 15 Jahre). Die TMR dauerte im Median 3,5 Jahre (Minimum 1 bis Maximum 12 Jahre) bis zum Zeitpunkt des Absetzens an.

Bei der Betrachtung der gesamten Therapiezeit vor TKI-Absetzen konnten insgesamt 98 % der Patienten (n=43) eine TMR verzeichnen. Eine Patientin beendete aufgrund von Schwangerschaft ihre TKI-Therapie.

Zum Zeitpunkt des Absetzens befanden sich 38 Patienten in einer TMR. Bei sechs Patienten wurde die TKI-Therapie aus anderen Gründen beendet. Drei Patienten erreichten eine MMR und hatten zusätzlich einen spezifischen Anlass zum Beenden der TKI-Therapie (Schwangerschaft, Exanthem/Mukositis unter Imatinib, Wunsch des Patienten). Bei drei Patienten konnte aufgrund unvollständiger Primärdaten keine Aussage getroffen werden.

Alle Patienten hatten den Transkripttyp b3a2, b2a2 oder das gemischte Fusionstranskript b2a2/b3a2. Die Mehrzahl der Patienten (57 %, n=25) hatten den Transkripttyp b3a2, gefolgt von b2a2 (27 %, n=12) und dem gemischten Transkripttyp b2a2/b3a2 (16 %, n=7). Zirka ein Zehntel wies einen hohen EUTOS-Score auf und etwa ein Zehntel zeigten genetische Auffälligkeiten.

3.3.2 Verlauf der Erkrankung nach Absetzen des TKI

Von den 44 Patienten, die ihre TKI-Therapie beendeten, erreichten 64 % (n=28) eine anhaltende Therapiefreie-Remission (TFR). Bei 36 % der Patienten (n=16) schlug der Absetzversuch fehl und die Patienten erlitten ein Rezidiv.

Von den Patienten, die in einer TFR lebten, verstarben drei während dieses Zeitraums (zwei Patienten altersbedingt, ein Patient aufgrund von Sepsis). Im Median wurde ein TKI bei Patienten mit TFR vor Absetzen 8 Jahre eingenommen. Insgesamt nahmen 17 Patienten Imatinib und 11 Patienten ein Zweitgenerations-TKI als Erstlinientherapie ein. Drei Patienten nahmen im Verlauf ein zweites TKI aufgrund von Unverträglichkeit ein. Keiner der Patienten mit TFR wies eine TKI-Resistenz auf. Die Mehrzahl der Patienten, die sich in einer TFR befanden, erreichten vor Absetzen eine TMR (MR5 48 % n=12, MR4.5 32 % n=8, MR4 16 % n=4). Ein Patient (4 %) hatte vor Absetzen eine MMR.

Patienten, die nach Absetzen ein Rezidiv bekamen, nahmen ihr TKI vorher im Median 5,8 Jahre ein. Das Rezidiv trat bei den Patienten im Median vier Monate (Minimal 2 bis maximal 29 Monate) nach Absetzen auf. In Abhängigkeit des molekularen Status vor Absetzen des TKI, bekamen 67 % (n=2) der Patienten mit einer MMR und 37 % (n=14) der Patienten mit einer TMR ein Rezidiv (vgl. TABELLE 5).

Ursache für die Wiederaufnahme eines TKI nach Rezidiv war bei 94 % (n=15) der Patienten ein Verlust der MMR. Ein Patient nahm aufgrund von erhöhten BCR-ABL1-Transkriptwerten trotz Beibehalten der MMR erneut einen TKI auf.

TABELLE 5 ANZAHL DER PATIENTEN MIT REZIDIV ABHÄNGIG VOM MOLEKULAREN STATUS VOR TKI-ABSETZEN

	n*	n Rezidiv	% Rezidiv
MMR	3	2	66,7
MR4	7	3	42,9
MR4.5	17	9	52,9
MR5	14	2	14,3

*Bei drei Patienten war der molekulare Status vor TKI-Absetzen unbekannt.

Etwa ein Viertel der Patienten entwickelten nach Absetzen des TKI ein Absetzsyndrom. Sie gaben unterschiedlichste physische und auch psychische Beschwerden an. Neben unspezifischen Symptomen wie Reduktion des Allgemeinzustandes, Müdigkeit, Arterielle Hypotonie, Juckreiz und Flimmern der Augen waren Knochen-, Muskel- und Gliederbeschwerden auffällig. Einige Patienten klagten nach Absetzen über psychische Probleme, beispielsweise einer Panikattacke.

3.3.3 Verlauf nach erneutem TKI-Beginn

Von den 16 Patienten, die nach Rezidiv eine erneute TKI-Therapie begannen, erreichten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung bis auf einen Patienten alle erneut eine MMR. Diese wurde im Median nach 3 Monaten detektiert (Minimum 1,6 bis Maximum 7,0 Monate).

4 Diskussion

In den vorliegenden retrospektiven Analysen von 230 Patienten einer ambulanten hämatologischen Schwerpunktpraxis spiegelt sich die Evolution der CML-Therapie im Verlauf der letzten 40 Jahre (1979 bis 2020) wider. Besonderer Schwerpunkt galt dabei der Analyse von Patienten, die mit TKIs behandelt wurden. Bewertungen von Wirksamkeit, Nebenwirkung und Therapieerfolg einer TKI-Therapie aus dem klinischen Alltag und außerhalb von Studien existieren nach aktueller Datenlage vergleichsweise selten.

4.1 Grenzen der Arbeit

Die Datenerhebung stellte sich teilweise problematisch dar. Hinsichtlich der Auswertung konnte keine Vollständigkeit der Primärdaten in Form einer Excel-Tabelle erreicht werden. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Zum einen könnte sie am Patienten selbst gelegen haben, beispielsweise auf Grund verpasster Termine in der Praxis. Zum anderen könnten auch Probleme bei der Datenübermittlung durch externe Institutionen, beispielsweise von Laborbefunden, gegeben haben. Ein weiterer Grund könnte in der Art der Dokumentation in Form einer digitalen Patientenakte mit Freitext zu den einzelnen Patienten gelegen haben.

Ein Vergleich von Daten des hier ausgewerteten ambulanten Patientenkollektivs und einer in Studien eingebetteten Patientengruppe konnte deshalb nur bedingt erfolgen. Als Hauptursache ist am ehesten die große Heterogenität der Gruppen anzusehen. So wurden in Studien, anders als in der täglichen Praxis, nur Patienten mit bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien in diese eingeschlossen. Dadurch entstand eine meist homogene Gruppe, die zur Klärung einer bestimmten Fragestellung gebildet wurde. Das Patientenkollektiv der ambulanten Schwerpunktpraxis hingegen stellte sich als hochgradig divers dar, was vor allem an den im Laufe der Zeit veränderten Therapiemöglichkeiten und -strategien der CML lag.

Einige Fragestellungen konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen oder unvollständiger Primärdaten nicht beantwortet werden.

4.2 Charakterisierung des ambulanten Patientenkollektivs und Vergleich mit bekannten Daten von CML-Patienten

Das Alter bei Erstdiagnose von Patienten der vorliegenden Erhebung (Median 59 Jahre) entspricht den epidemiologischen Werten einer CML mit medianem Alter von 55 bis 60 Jahren (Hochhaus et al. 2018). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung bestand im Gegensatz zu Daten aus der CML-Leitlinie, in der ein leichter Männerüberschuss beschrieben wurde, eine ausgeglichene Verteilung. Frauen waren im Median bei Erstdiagnose mit 63 Jahren sieben Jahre älter als Männer. Es ist bereits bekannt, dass die CML in allen Altersgruppen auftreten kann. Wie in Abschnitt 3.1 erwähnt, traten beim hier

ausgewerteten Patientenkollektiv hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose geschlechtsspezifische Unterschiede auf.

Bei einem medianen Alter von 59 Jahren bei Erstdiagnose wurden 95 % der Patienten, deren Daten im Zeitraum von etwa 40 Jahren in der Praxis erhoben wurden, zwischen 72 und 78 Jahren alt. Eine exakte Analyse des untersuchten ambulanten Kollektivs ist nicht möglich. Die lange Zeitspanne der retrospektiven Studie und die sich jährlich ändernden Daten vom statistischen Bundesamt hinsichtlich der Lebenserwartung im Rahmen der demographischen Entwicklung, erschweren einen Vergleich. Laut Datenlage haben Patienten, die leitliniengerecht behandelt werden, eine annähernd normale Lebenserwartung. Nach aktueller Meinung könnten Begleiterkrankungen inzwischen die Haupttodesursache bei CML-Patienten darstellen (Cortes 2020). Eine retrospektive Studie zeigte, dass sich Komorbiditäten negativ auf das Gesamtüberleben auswirkten (Saußele et al. 2015).

Wie detailliert in Abschnitt 3.1 beschrieben, befanden sich bei Erstdiagnose die meisten Patienten (72 %) in der chronischen Krankheitsphase, was im Vergleich zu allgemeinen CML-Daten mit einer Prozentzahl von 90 % etwas geringer ausfällt (Schmitt and Brümmendorf 2016). Ursache dafür könnte in der Einteilung der Patienten in eine AP-CML gelegen haben, die sich aus verschiedenen Gründen schwierig gestaltete. Die Definition an sich stellte ein Problem dar, da es nach ELN und WHO unterschiedliche Kriterien für die Einteilung gibt. Zudem wurde im Laufe der Zeit durch Hinzunahme von molekular- und zytogenetischen Faktoren die Definition einer AP-CML geändert, letztmalig im Jahre 2016. In der Prä-TKI-Ära wurde die Diagnose beispielsweise überwiegend rein morphologisch gestellt. Aktuell besteht laut ELN eine AP-CML, wenn eines von acht definierten Kriterien zutrifft (vgl. TABELLE 1).

Zur vollständigen Abfrage der Kriterien (unter anderem progrediente Fibrose des Knochenmarks) zur Einteilung einer AP-CML bedarf es einer Vielzahl von Untersuchungen. Im ambulanten Bereich konnten bei Diagnosestellung zum Teil die Untersuchungen nicht durchgeführt werden, beziehungsweise erfolgten auf Wunsch des Patienten oder des Arztes nicht beziehungsweise waren über die lange Zeitspanne als Datensatz nicht mehr vorhanden. Aus diesen Gründen ist eine über die Zeit einheitliche Einteilung nach ELN oder WHO in eine AP-CML der hier ausgewerteten Kohorte nicht in jedem Fall möglich gewesen. Auch die prozentuale Wichtung der initialen Krankheitsphase der Patienten könnte so von Werten der Literatur abweichen. Trotz Definition des ELN ist daher durch die bestehende Heterogenität der Faktoren eine Einteilung in eine AP-CML allgemein umstritten. Hochhaus et al. empfiehlt deshalb, solche Patienten initial als Hochrisiko-Patienten einzustufen (Hochhaus et al. 2018).

Unabhängig von der Therapieform überlebten Patienten in initial chronischer Phase signifikant am längsten und Patienten, die sich bei Diagnosestellung im Blastenschub befanden signifikant am kürzesten. Das deckt sich mit Erkenntnissen zur Pathogenese der Erkrankung. Ursächlich für diesen Sachverhalt könnte die bereits erwähnte Multi-Step-Karzinogenese in Zusammenschau mit dem

erhöhten Progressrisiko und der insgesamt schlechteren Prognose bei Hochrisikoveränderungen sein (vgl. 1.1.3).

Mit Erstzulassung von Imatinib im Jahre 2001 in Deutschland veränderte sich die CML-Therapie grundlegend. Aufgrund der Wirkstoffgruppe der TKI ist die CML damit eine Erkrankung geworden, die ambulant gut und sehr lange behandelbar ist. Eine Gruppierung der Patienten erfolgte gemäß Abschnitt 3.1. Im Überblick der retrospektiven 40-Jahres-Analyse, befand sich der mit Einführung von Imatinib genannte Wendepunkt der CML-Therapie zirka in der Hälfte des gesamt ausgewerteten Zeitraums. In den ersten 20 Jahren der retrospektiven Analyse, in der Zeit der Prä-TKI-Ära, wurden 32 Patienten aufgrund einer CML in der Praxis behandelt. Nach Einführung von TKIs (TKI-Ära) wurden in der gleichen Zeit fünfmal so viele Patienten behandelt (n=171). Ein Grund dafür liegt unter anderem in der personellen Vergrößerung der ambulanten Schwerpunktpraxis im Laufe der Zeit, etwa alle sieben Jahre wuchs das Ärzteteam um eine Ärztin beziehungsweise Arzt.

Wie detailliert beschrieben, lebten Patienten der Prä-TKI-Ära signifikant kürzer als Patienten der TKI-Ära. Die Daten beweisen die seit über 15 Jahren bekannte Effektivität von TKIs und die damit verbesserte Prognose von Patienten mit CML (Hochhaus et al. 2017a).

Etwa 12 % der Patienten des untersuchten Kollektivs erhielten eine hämatopoetische SZT. Bis auf zwei Patienten wurden alle allogene transplantiert (zwei Patienten im Rahmen einer Therapiestudie – autolog transplantiert). Diese beiden Patienten wurden in die SZT-Gruppe aufgenommen, da die Fallzahlen für das Bilden einer separaten Gruppe zu gering waren. Die Therapiemöglichkeit der SZT hat einen besonderen Stand unter den Therapien der CML, da sie seit Beginn der Zeit bis heute noch nach Versagen der Standardtherapie als Ultima Ratio eingesetzt werden kann und als einzig kurative Therapie gilt. So kann eine SZT bei ausgewählten Patienten das Überleben verbessern (Hehlmann et al. 2020). Indikationen sind beispielsweise Patienten in AP-CML oder BC-CML oder mit T315I-Mutation bei TKI-Versagen (Hochhaus et al. 2018). Auf Empfehlung der ELN sollte bei Therapieversagen von zwei oder mehr TKI oder rezidivierenden Neutropenien unter TKI-Therapie oder bei zusätzlichen chromosomalen Aberrationen eine Transplantation in Erwägung gezogen werden (Hochhaus et al. 2020a). Trotz dessen sollte der Einsatz dieser Therapiemöglichkeit gut abgewogen werden. Eine potenziell gefährliche Nebenwirkung der Transplantation ist die *graft versus host disease* (GvHD- der Haut, der Leber, des gastrointestinalen Traktes), die eine der Hauptursache für Morbidität und Mortalität der Patienten ist (Harris et al. 2016). Insgesamt ist die Mortalität der allogenen SZT in den letzten Jahren deutlich besser geworden. Empfohlen wird die allogene SZT auch heute noch bei TKI-Versagen/T315I-Mutationen sowie bei Patienten in AP/BC-CML. Bis auf zwei Patienten, bei denen die initiale Erkrankungsphase nicht bekannt ist, befanden sich vor Transplantation alle Patienten der hier ambulant ausgewerteten Kohorte in einer AP- beziehungsweise BC-CML, entweder initial oder im Verlauf aufgetreten. 95 % der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, lebten durchschnittlich 19 bis 35 Jahre nach Erstdiagnose. Im Vergleich zu den anderen beiden Ären lebten die Patienten nach einer Stammzelltransplantation bis zum Zeitpunkt der

Datenerhebung durchschnittlich am längsten. Kritisch zu betrachten ist allerdings, dass die SZT-Gruppe im Vergleich zu den anderen eher wenig Patienten umfasst ($n=20$) und sehr heterogen ist. Hervorzuheben ist, dass ein Viertel der Patienten an den Folgen der Transplantation verstarb, was sich mit den Aussagen aus Studien deckt. Von den dreizehn noch zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebenden Patienten nahmen neun Patienten anschließend ein TKI ein. Fünf davon konnten im Verlauf diese TKI erfolgreich absetzen, vier Patienten verblieben noch zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Therapie. Die restlichen Patienten ($n=4$) waren nach SZT ohne medikamentöse Therapie in Nachsorge.

4.3 Patientenkohorte der TKI-Ära

4.3.1 TKI-Auswahl

Laut Leitlinie soll nach einer CML-Erstdiagnose und ausführlicher Aufklärung gemeinsam mit dem Patienten eine Therapievereinbarung geschlossen werden. Neben Effektivität, Klassen- und Substanz-spezifischem Nebenwirkungsprofil des TKI fließen dabei insbesondere individuelle Risikofaktoren des Patienten im Rahmen von Komorbiditäten in den Prozess der Entscheidungsfindung ein.

Wie in Abschnitt 3.2.1 aufgelistet, nahmen mit über 70 % die Mehrzahl der Patienten als Erstlinientherapie Imatinib ein. Das Erstgenerations-TKI wurde auch in einer Vielzahl klinischer Studien zu meist eingenommen, so beispielsweise in der SIMPLICITY-Beobachtungsstudie der klinischen Routinepraxis von in Europa rekrutierten Patienten ($n=431$, (Gambacorti-Passerini et al. 2021). Grund dafür liegt unter anderem an dem Zeitpunkt der Zulassung der einzelnen TKI. Imatinib bekam als erstes TKI eine Zulassung und konnte damit deutlich länger als die Zweitgenerations-TKI eingesetzt werden (O'Brien et al. 2003).

Mit der Zulassung von Nilotinib kam der erste Zweitgenerations-TKI auf den Markt, wodurch signifikant Progress und Letalität der CML reduziert werden konnte (Giles et al. 2010). Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass unter Zweitgenerations-TKI höhere Raten zytogenetischer und molekularer Remission mit Reduktion früher Akzelerationsphasen und Blastenkrisen erreicht werden konnten (Kantarjian et al. 2011, 2021; Hochhaus et al. 2016a; Cortes et al. 2016, 2018a; Brümmendorf et al. 2020).

Warum die Gruppe der Zweitgenerations-TKI trotzdem nur in knapp einem Fünftel der Fälle in der hier ausgewerteten Praxis als Erstlinientherapie eingesetzt wurde, kann nur vermutet werden. Ein Grund könnte, wie eben erwähnt, die zeitliche Komponente der TKI-Zulassung gewesen und die damit verbundene Erfahrung mit diesem TKI sein. Auch der Fakt, dass jedes TKI ein individuelles Wirk- und auch Nebenwirkungsspektrum hat, könnte eine Rolle gespielt haben. In Zusammenschau der bestehenden Komorbiditäten des einzelnen Patienten, fiel eine entsprechende Auswahl bis hin zur Kontraindikation aus. Die höheren Nebenwirkungsraten von Zweitgenerations-TKI können manchmal laut Daten gegen die Verwendung in der Erstlinientherapie sprechen (Hochhaus et al.

2016b; Cortes et al. 2016; Kantarjian et al. 2021). In einer systematischen Metaanalyse wurde dies bestätigt. TKI der zweiten oder dritten Generation führten zwar im Vergleich zu Imatinib zu einem besseren Therapieansprechen, waren aber bei Patienten mit Komorbiditäten nicht immer geeignet (Vener et al. 2020). Laut Hochhaus et al. ist das generisches Imatinib zudem die kostengünstigere Erstbehandlungsstrategie für CP-CML. Bis Zweitgenerations-TKI den Patentschutz verlieren, so Hochhaus et al., wird die Kosteneffizienz weiterhin ein wichtiges Thema bei der Wahl der Erstlinien-TKI sein, da nach aktuellen Daten die meisten Patienten lebenslang eine TKI-Therapie erhalten werden (Hochhaus et al. 2020a).

Insgesamt zeigen diese Überlegungen, dass die Auswahl eines für den Patienten geeigneten TKI im täglichen Alltag sehr anspruchsvoll ist, da ein individueller Abwägungsprozess erforderlich ist.

4.3.2 TKI-Wechsel

Ein TKI-Wechsel kann unterschiedliche Gründe haben. Neben einer TKI-Unverträglichkeit oder Resistenz können mangelnde Therapieadhärenz und medikamentöse Interaktion Ursache sein.

Bezugnehmend auf Abschnitt 3.2.1 fand bei knapp einem Drittel der Patienten der hier ausgewerteten Population ein TKI-Wechsel statt. In die Auswertung eingeschlossen wurden nicht nur Wechsel einer Erst- zu Zweitlinientherapie, sondern auch spätere Therapiewechsel (Einnahme von drei oder mehr als drei TKI).

Bei einer in den Niederlanden analysierten Kohorte von CML-Patienten ($n=457$) brachen 44 % der Patienten ihre Erstlinientherapie ab- hauptsächlich aufgrund von Unverträglichkeit und Behandlungsversagen (Geelen et al. 2017a). Eine retrospektiv ausgewertete Studie aus dem Vereinigten britischen Königreich ($n=257$) sprach in etwa von der Hälfte der Patienten, die von einer Erst- auf eine Zweitlinie wechselten. Dabei beendeten mit 65 % ($n=73$) die meisten Patienten aufgrund von Resistenzen die laufende Therapie (Milojkovic et al. 2021). Daten der SIMPLICITY-Beobachtungsstudie besagen, dass eine TKI-Unverträglichkeit der häufigste primäre Grund für eine Umstellung des Wirkstoffs war, gefolgt von einer TKI-Resistenz. Gambacorti-Passerini et al. untersuchten die Entwicklung des TKI-Wechsels in einem bestimmten Zeitraum. Es stellte sich heraus, dass insgesamt zirka ein Drittel der Patienten in den untersuchten drei Jahren die Behandlung unterbrach. Mit 18 % fand dabei am häufigsten ein TKI-Wechsel innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn statt (Gambacorti-Passerini et al. 2021).

In etwa 30 bis 50 % der Fälle wechselten Patienten ihr TKI im klinischen Alltag, wobei in Studien ausschließlich Erst- auf Zweitlinientherapien beurteilt wurden. Die beiden Hauptursachen eines TKI-Wechsels waren TKI-Unverträglichkeit und Resistenz. Die Unterschiedlichkeit der prozentualen Angaben der ausgewerteten Studien lässt vermuten, dass weitere Faktoren zusätzlich Einfluss auf einen TKI-Wechsel haben. Was diese Zahlen jedoch wiedergeben, ist die Bedeutung der optimalen Überwachung des molekularen Ansprechens und der behandlungsbedingten Nebenwirkungen, damit ein rechtzeitiger Wechsel sichergestellt werden kann.

4.3.3 Nebenwirkungsspektrum und Resistenzen der einzelnen TKI

TKI-Nebenwirkungsprofile entstehen unter anderem durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Kinasen (vgl. 1.3.2). Wie ausführlich in Abschnitt 3.2.5 beschrieben wurde, litten in etwa die Hälfte der Patienten an Unverträglichkeiten gegenüber einem TKI (vgl. TABELLE 6). Die Daten zeigten, dass ein TKI bei einem Patienten meist mehrere UAW parallel verursachte, im Durchschnitt je TKI-Einnahme 1,3-fach. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen TKI müssen aufgrund der Fallzahlen die Daten kritisch betrachtet werden. Unter der Einnahme von Ponatinib traten beispielsweise nur sechsmal Nebenwirkungen auf, unter Bosutinib sogar nur dreimal (allerdings wurden diese auch seltener eingesetzt).

TABELLE 6 TKI-NEBENWIRKUNGSSPEKTRUM VON PATIENTEN DER TKI-ÄRA

TKI	Nebenwirkung			
	Myelosuppression	Flüssigkeitesretention	Ischämisch-kardio-vaskulär	Gastro-intestinal
Imatinib n=147	+++	++	+	+++
Nilotinib n=56	+	+	+++	++
Dasatinib n=42	++	+++	+	++
Bosutinib n=10	(+++)	(-)	(-)	(+++)
Ponatinib n=9	(+++)	(++)	(+++)	(-)

0 < x ≤ 10% = „+“; 10 < x ≤ 20% = „++“; x < 20% = „+++“, Daten in Klammern aufgrund von geringer Fallzahl kritisch zu betrachten

Hochhaus et al empfiehlt eine Einteilung der UAW in hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen. In der Regel beschränken sich hämatologisch unerwünschte Ereignisse auf die erste Behandlungsperiode und erfordern in erster Linie eine Dosisanpassung. Sie ist laut Hochhaus et al. selten Ursache für Behandlungsänderungen (Hochhaus et al. 2020a).

In einer großen Studie wurden 553 Patienten unter Imatinib-Therapie beobachtet. Die häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren Ödeme (60 %), Übelkeit (50 %), Durchfall (45 %), Muskelkrämpfe (49 %), Hautprobleme (40 %), Müdigkeit (39 %), Gelenkschmerz (31 %) und Kopfschmerz (37 %), (Druker et al. 2006). Im Vergleich zu Nilotinib traten häufiger gastro-intestinale und Flüssigkeitsretentionsereignisse sowie hämatotoxische Ereignisse auf (Saglio et al. 2010; Hochhaus et al. 2016b). Diese Ergebnisse entsprechen den Werten von Patienten der hier ausgewerteten ambulanten Kohorte

Unter der Einnahme von Nilotinib hingegen traten vor allem ischämisch-kardio-vaskuläre Nebenwirkungen auf, was auch in der Literatur beschrieben wurde. Es ist zudem bekannt, dass unter der Einnahme Hyperglykämien auftreten können (Hochhaus et al. 2016b). Dies konnte bei Patienten der

ausgewerteten Kohorte nicht festgestellt werden, da routinemäßig HbA1c initial und mehrfach im Verlauf bestimmt und entsprechend darauf reagiert wurde.

In einer groß angelegten Auswertung von 2712 Patienten aus zwei Studienprogrammen (DAISION und 034/Dosisoptimierung) wurde beschrieben, dass bis zu 35% der Patienten unter Dasatinib Pleuraergüsse entwickelten (Hughes et al. 2019). Neben Pleuraergüssen sind myelosuppressive Wirkungen bekannt ((Shah et al. 2008). Unter Dasatinib zeigten sich im klinischen Alltag entsprechende UAW.

Unter Behandlung mit Bosutinib kommt es bei über 80 % der Patienten zu gastrointestinalen Ereignissen, vor allem Übelkeit, Erbrechen und insbesondere Durchfall (Isfort and Brümmendorf 2018). Typischerweise traten diese laut Cortes et al. in erster Linie aufgrund der reversiblen Kinetik des Medikamentes bei Initialtherapie auf (Cortes et al. 2011). Auch Lebertoxizitäten mit erhöhten Transaminasen und Lipasen wurden unter Bosutinib-Behandlung beschrieben und gelten in diesem Zusammenhang sogar als wichtigster Grund für das Absetzen des TKI (Isfort and Brümmendorf 2018). Über das Auftreten von Nebenwirkungen unter Bosutinib können aufgrund unzureichender Fallzahlen bei der Auswertung des Kollektivs nur Vermutungen geäußert werden. Die Daten deuten darauf hin, dass wie bekannt, vor allem gastro-intestinale Symptome gehäuft unter Einnahme auftraten. Hepatische Auffälligkeiten konnten zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht festgestellt werden.

Kritisch zu betrachten sind ebenso aufgrund unzureichender Fallzahlen die Werte von Ponatinib. Von sechs Personen, die mit Ponatinib behandelt wurden, hatte ein Patient ein thrombembolisches Ereignis (17 %, Apoplex). Die fünfjährige Nachbeobachtung von 449 Patienten der PACE-Studie (*Phase-II-Studie Ponatinib Ph+ALL and CML Evaluation*), die mit Ponatinib behandelt wurden, zeigte bei 31 % der Patienten arterielle und venöse Verschlussereignisse (Cortes et al. 2018b). Auch weitere Studien bestätigen das erhöhte Risiko für Thrombosen/Thrombembolien und kardiovaskuläre Ereignisse (Dorer et al. 2016; Jain et al. 2019). Möglicherweise ist die Ursache auch Dosisabhängig.

Eine detailliertere Bewertung der Unverträglichkeiten war nicht möglich, da bei der Datenaufnahme keine Schweregradeinteilung stattfand. Diese wurde zur Bewertung der akuten Toxizität einer Therapie im klinischen Umfeld und zur Unterscheidung von chronischen Wirkungen entwickelt. Weiterhin problematisch erscheinen Symptome, die erst später im Verlauf der Erkrankung auftraten und nicht zweifelsfrei als Nebenwirkung einem TKI zugeordnet werden konnten. Eine entsprechende Dokumentation und Zuordnung einer solchen Nebenwirkung konnten deshalb nicht erfolgen. Bei Nilotinib beispielsweise ist bekannt, dass bestimmte Ereignisse (Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit Verzögerung auftreten. Studien haben gezeigt, dass vor allem Nilotinib und Ponatinib Langzeitschäden an den Gefäßwänden verursachen.

Nebenwirkungen unter einer TKI-Therapie können sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten auswirken. Mit 80 % der Patienten nimmt die Mehrzahl lebenslang Medikamente ein, ohne das Therapieziel einer TMR jemals zu erreichen. Hochhaus et al empfehlen dementsprechend eine Einteilung der Nebenwirkungen in solche, die die Lebensqualität der Patienten

beeinträchtigen und solche, die schwerwiegendere Komplikationen beinhalten und bis zum Tod führen können (Hochhaus et al. 2020a). Die TKI-Auswahl sollte daher gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden, um eine langfristige Medikamenteneinnahme zu fördern. Zur Quantifizierung der Lebensqualitätsprobleme werden entsprechende Fragebögen empfohlen (Khoury et al. 2017). Solche Fragebögen dienen der Verifizierung und Auswertung der aktuellen Situation und Lebensqualität des Patienten. Eine solche Umsetzung fand bei Patienten der hier ausgewerteten Praxis nicht statt.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs der TKI-Ära wurde das Vorhandensein von TKI-Resistenzen untersucht. Bezugnehmend auf Abschnitt 3.2.4 entwickelten zirka ein Fünftel aller Patienten der TKI-Ära eine Resistenz gegen ein TKI. Davon konnte bei etwa 70 % der Patienten entweder eine Mutation oder eine chromosomale Aberration nachgewiesen werden. Es ist bekannt, dass zusätzliche chromosomale Aberrationen Einfluss auf Prognose, Progressionsrisiko und Therapieansprechen haben (vgl. Abschnitt 1.1.3). Die Daten des hier ausgewerteten Kollektivs zeigen, dass das Vorhandensein einer TKI-Resistenz signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer MMR, nicht jedoch auf die Überlebenszeit der Patienten hat. Auch hinsichtlich des Faktes, dass bestimmte Mutationen Resistenzen für einzelne TKI vermitteln, ist die Evaluation der Mutation, wie Daten vermuten lassen, auch im klinischen Alltag wichtig für Therapieentscheidungen.

In der ambulanten Schwerpunktpraxis zeigten sich hinsichtlich ihrer Therapie 92,6 % der Patienten compliant, sofern dies beurteilbar ist. Die Daten spiegeln eine gute Absprache mit Einverständnis hinsichtlich der Therapie des Patienten wider. Bei Patienten, die nicht compliant waren, konnte kein signifikantes Korrelat zu Unverträglichkeiten nach TKI-Einnahme festgestellt werden. Daraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass individuelle Gründe, unabhängig von der TKI-Therapie, zu einer Incompliance geführt haben. Eine detaillierte Analyse der Compliance erfolgte nicht, auch zum Schutz des Arzt-Patienten-Verhältnisses.

4.3.4 Monitoring und TKI-Therapieerfolg

Zu den von der ELN festgelegten Remissionskriterien zählt vor allem die regelmäßige Kontrolle der BCR-ABL1-Transkriptspiegel in festgelegten Abständen nach Therapiebeginn. In diesem Sinne erfolgte das Monitoring alle drei Monate. In der hier ausgewerteten ambulanten Schwerpunktpraxis wurde entsprechend nach drei, sechs, zwölf und 18 Monaten ein molekularer Status erhoben. In einer retrospektive Beobachtungsstudie mit 257 CML-Patienten wurden 79 % (n=204), 69 % (n=177) und 63 % (n=162) der Patienten zu den entsprechenden Meilensteinen, unabhängig von ihrer TKI-Linie, untersucht (Milojkovic et al. 2021). Die Daten des Monitorings von Patienten der hier ausgewerteten Kohorte sind ähnlich (vgl. 3.2.2). Es kann die Aussage getroffen werden, dass zwei Drittel der Patienten in der ambulanten Praxis leitliniengerecht bezüglich des molekularen Remissionsstatus (Transkriptstatus) überwacht wurden.

Des Weiteren gehört zu einem umfassenden Monitoring des Patienten die zytogenetische Untersuchung. Diesbezüglich konnte bei Patienten der TKI-Ära keine Aussage getroffen werden, da keine

Datenerhebung der Primärdaten stattfand. Studiendaten aus den Niederlanden (n=382) besagen, dass nur bei der Minderheit (18 %) drei oder mehr zytogenetische Tests durchgeführt wurden, während fast ein Drittel der Patienten im ersten Behandlungsjahr gar keine zytogenetische Nachsorge erhielt (Geelen et al. 2017b). Auch Milojkovic stellte heraus, dass insgesamt weniger häufig zytogenetische Untersuchungen (Chromosomenbandenanalyse oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) durchgeführt wurden (Milojkovic et al. 2021). 84 % der Patienten erfüllten den Mindestversorgungsstandard, was im ersten Jahr mindestens drei molekulare und/oder zytogenetische Untersuchungen beinhaltet. Geelen et al. zeigten, dass das Monitoring der TKI-Therapie von CML-Patienten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Dabei stützte sich das Monitoring hauptsächlich auf molekulare Tests (Geelen et al. 2017b).

Von allen Patienten der TKI-Ära erreichten in ihrem Krankheitsverlauf bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung über 80 % eine MMR und 70 % eine MR4. Im Median wurde eine MMR 13 Monate und eine MR4 23 Monate nach Diagnosestellung erreicht. In einer großen Studie wurde nach 10 Jahren unter Imatinib das Ansprechen kumuliert gemessen. Es erreichten nach im Median 15 Monaten 93 % der Patienten eine MMR und nach 37 Monaten 81 % eine MR4 (Hehlmann et al. 2017). Aufgrund der Daten lässt sich vermuten, dass die meisten Patienten, die eine stabile molekulare Remission erreichten, anschließend auch eine tiefe molekulare Remission erreichen konnten, auch unter realen Umständen in der Praxis.

4.3.5 Einfluss verschiedener Parameter auf das Erreichen einer Remission

Eine Vielzahl an Studien hat bereits belegt, dass der TKI-Wirkstoff Einfluss auf das Erreichen einer molekularen Remission hat. Zweitgenerations-TKI weisen gegenüber Imatinib eine bessere Effektivität mit höheren Raten zytogenetischer und tieferer molekularer Remission auf (Kantarjian et al. 2011, 2021; Hochhaus et al. 2016a; Cortes et al. 2016, 2018a; Brümmendorf et al. 2020). Mit einem Zweit-Generations-TKI erreichen mehr Patienten mit doppelt so großer Wahrscheinlichkeit eine MMR als unter Imatinib (Cortes et al. 2019). Dies gilt, wie Ergebnisse der Real-World-Studie SIMPLI-CITY zeigen, nicht nur in klinischen Studien, sondern auch unter Alltagsbedingungen (Goldberg et al. 2017; Cortes et al. 2019). Die Auswertung in der ambulanten Schwerpunktpraxis bestätigte die Tendenz (vgl. 3.2.2).

Laut einer Studie 2021 hat auch ein TKI-Wechsel Einfluss auf das Erreichen einer molekularen Remission. So ist ein Nicht-TKI-Wechsel ein starker Prädiktor für das Erreichen einer molekularen Remission (Gambacorti-Passerini et al. 2021). In der hier ausgewerteten Kohorte erreichten mehr Patienten ohne TKI-Wechsel eine MMR beziehungsweise eine MR4, als Patienten mit einem TKI-Wechsel (vgl. 3.2.2).

Männer erreichten signifikant seltener eine MMR und erlitten schneller ein Rezidiv (Lin et al. 2016). Eine andere Studie stellte heraus, dass das weibliche Geschlecht Prädiktor für eine stabile MR4.5 sein

könnte (Branford et al. 2013). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich ähnliche Ergebnisse bezüglich des Erreichens einer MMR beziehungsweise MR4 (vgl. 3.2.2).

Laut Lin et al. beeinflusst der BCR-ABL1-Transkripttyp das Erreichen einer MMR. Patienten mit b3a2- oder gemischten Transkripten hatten höhere MMR-Raten als jene mit b2a2 (Lin et al. 2016). Die Ergebnisse der ausgewerteten ambulanten Kohorte konnten diese Aussage nicht bestätigen (vgl. 3.2.6). Eine weitere Studie vermutet, dass sich die Länge der Transkripte auf die Zeit bis zur TMR und das Überleben auswirken (Baccarani et al. 2019).

In der Arbeit wurde herausgearbeitet, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen molekularer Remission und TKI-Resistenz bestand. Nicht nur im Therapieerfolg, sondern auch im Krankheitsverlauf lassen sich Unterschiede erkennen. Die Analyse weist darauf hin, dass die initiale Erkrankungsphase beziehungsweise der Übergang in eine andere Erkrankungsphase (Progress) Einfluss auf das Erreichen einer molekularen Remission hat (vgl. 3.2.4).

Auch der EUTOS-Score kann Hinweise auf den Verlauf der Erkrankung geben. Patienten mit niedrigem Score erreichten im Verlauf tendenziell signifikant öfter eine MMR. Bezugnehmend auf die Daten aus Abschnitt 3.2.6 wiesen mit über 90 % die deutliche Mehrzahl der Patienten ein niedriges Risiko bei der Untersuchung des EUTOS-Scores auf. Aktuell wird allerdings im klinischen Alltag laut ELN der ELTS-Score empfohlen, da er in der heutigen Ära der TKI die größte prognostische Relevanz besitzt (Pfirrmann et al. 2016; Geelen et al. 2018; Hochhaus et al. 2020a). Eine Aussage über den ELTS-Score bei Patienten der TKI-Ära konnte nicht getroffen werden, da er im Rahmen der Datenerhebung nicht bei allen Patienten bestimmt werden konnte. Mit dem ELTS-Score sollte eine Vorhersage der CML-bedingten Mortalität der Patienten möglich sein. Bei der Analyse des EUTOS-Scores des hier ausgewerteten Kollektivs wurde ebenfalls die Lebenszeit der Patienten betrachtet. Es konnte eine Tendenz der Überlebenszeit hinsichtlich des Risikoscores der Patienten gezeigt werden.

4.4 Therapiefreie Remission und Rezidiv nach TKI-Absetzen

Insgesamt konnten 27 % der Patienten der TKI-Ära (n=44) im Therapieverlauf ihren TKI absetzen. In zwei großen Absetzstudien mit 398 bzw. 755 Patienten beendeten 24 % bzw. 29 % der Patienten ihre TKI-Therapie (Saussele et al. 2018; Etienne et al. 2021). Bezugnehmend auf Abschnitt 3.3.1 gab es eine geringe Mehrheit am weiblichen Geschlecht, was den Daten der Literatur in etwa entspricht (Mahon et al. 2010; Saussele et al. 2018; Etienne et al. 2021).

Die Patienten der Praxis waren bei Erstdiagnose im Median 56 Jahre und beim Absetzen des TKI 64 Jahre alt. In bekannten Absetzstudien waren Patienten bei Erstdiagnose im Median zwischen 52 und 63 Jahren alt. Das Alter beim Absetzen betrug im Median 60 Jahre (Saussele et al. 2018; Etienne et al. 2021; Dulucq et al. 2022). Die Patientenstudien verhalten sich annähernd kohärent.

Das wichtigste Behandlungsziel einer CML-Therapie ist nach aktuellem Forschungsstand die nicht lebenslange TKI-Einnahme mit dauerhafter Remission (Therapiefreie Remission, (Saussele et al.

2016; Clark 2019; Hochhaus et al. 2020a; Ross and Hughes 2020). Vor allem durch die europaweite und bislang größte Studie zum TKI-Absetzen, der EURO-SKI-Studie konnten erste klinische Parameter für ein sicheres und erfolgversprechendes TKI-Absetzen definiert werden, die auch prognostischen Wert haben (Saussele et al. 2018). Dazu gehören die Dauer der TKI-Behandlung und die Dauer einer TMR vor Absetzen. Weiterhin scheinen der Zeitpunkt des molekularen Ansprechens vor Absetzen sowie der molekulare Remissionsstatus (Transkriptstatus) der Patienten Einfluss zu nehmen.

Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Therapieansprechen ist bei längerer TKI-Vorbehandlung größer (Mahon et al. 2016; Saussele et al. 2018; Yoshida et al. 2021). Im Median wurde in der französischen Absetzstudie die TKI-Therapie vor Absetzen 6 Jahre (Minimum 2,8 bis Maximum 11,2 Jahre) durchgeführt (Etienne et al. 2021). Die mediane Zeit von Erstdiagnose bis zum Absetzen der TKI-Therapie betrug in der EURO-SKI-Studie 7,7 Jahre (Minimum 5,1 bis Maximum 10,4 Jahre, (Saussele et al. 2018). Empfohlen wird von der ELN aktuell eine TKI-Therapie länger als fünf Jahre unter Imatinib-Einnahme und länger als drei Jahre bei Zweitgenerations-TKI.

Bezugnehmend auf die Ergebnisse der hier ausgewerteten Kohorte, nahmen die Patienten im Median insgesamt länger als die von der ELN empfohlene Zeit vor Absetzen ihr TKI ein (vgl. Abschnitt 3.3.1), was den Schluss zulässt, dass fast alle Patienten (98 %) im Therapieverlauf vor Absetzen eine TMR erreichten. Direkt vor Absetzen wiesen allerdings nur 87 % der Patienten eine TMR auf, was wiederum erneut die Situation im klinischen Alltag aufzeigt. In diesem spielen die individuellen Gründe der weiteren Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung nach Abwägen aller krankheits- und patientenbezogenen Fakten eine entscheidende Rolle.

Durch Analyse der EURO-SKI-Studie konnte herausgestellt werden, dass die Dauer der tiefen molekularen Remission vor Absetzen ein prädiktiver Faktor ist. Eine langanhaltende TMR vor TKI-Absetzen hat signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer TFR (Saussele et al. 2018).

Die mediane Dauer einer TMR zeigt sich in der Studie von Etienne mit 3,6 Jahren (Minimum 1,1 bis Maximum 9,45 Jahre), in der STIM2-Studie mit 3,1 Jahren (Minimum 1,9 bis Maximum 10,4 Jahre) und in der EURO-SKI-Studie mit 4,7 Jahren (Minimum 2,9 bis Maximum 6,9 Jahre, (Saussele et al. 2018; Etienne et al. 2021; Dulucq et al. 2022). Bezugnehmend auf die Daten aus Abschnitt 3.3.1 hatten auch hier im Median die Patienten länger als leitlinienkonform eine TMR vor Absetzen.

Wie die Daten der Patienten der hier ausgewerteten Kohorte zeigen, erreichen mehr Patienten, die ihr TKI im Verlauf absetzten, im Vergleich zum gesamten Kollektiv der TKI-Ära eine TMR (vgl. ABBILDUNG 7).

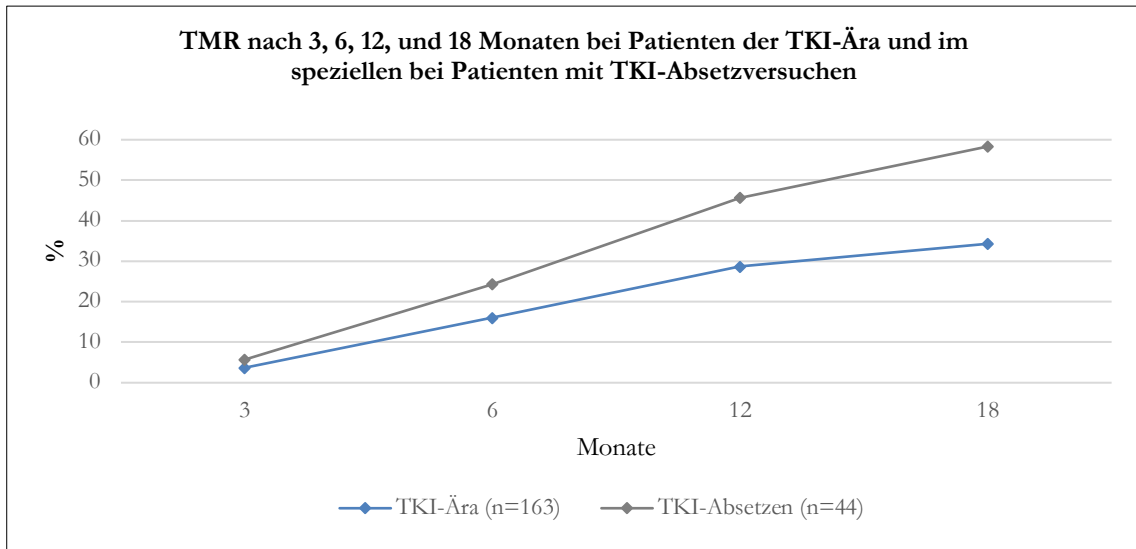


ABBILDUNG 7 TMR NACH 3, 6, 12, UND 18 MONATEN BEI PATIENTEN DER TKI-ÄRA (N=163) UND IM SPEZIELLEN BEI PATIENTEN MIT TKI-ABSETZVERSUCHEN (N=44)

Auch ein frühes molekulares Ansprechen auf einen TKI ist, wie verschiedene Studien belegen, für den Langzeitverlauf der CML entscheidend (Cortes 2012; Hughes et al. 2014). Die ELN definierte daher als Meilenstein in der CML-Therapie einen BCR-ABL-IS-Status weniger/gleich 10 % nach drei Monaten für ein optimales Ansprechen. Patienten, die diesen BCR-ABL-Wert nach IS erreichen, weisen die höchste Wahrscheinlichkeit für einen günstigen Langzeitverlauf auf (Hochhaus et al. 2020a). Schon frühe Studien zeigen, dass niedrige BCR-ABL1-Werte nach drei Monaten signifikant mit einer stabilen MR4,5 im weiteren Verlauf korrelieren (Hughes et al. 2003; Branford et al. 2013). Die 6-Jahres-Daten der ENESTnd-Studie zeigen, dass ein früher Abfall der BCR-ABL1-Konzentration nach drei Monaten auf unter 1 % sogar prädiktiv für ein späteres tiefes molekulares Ansprechen ist (Hochhaus et al. 2016b). Shanmuganathan et al. stellten 2021 die Halbwertszeit der BCR-ABL1-Transkripte nach Beginn der TKI-Therapie als stärksten unabhängigen Prädiktor für eine gelungene TFR heraus (Shanmuganathan et al. 2021).

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass typische BCR-ABL1-Transkripte als Prädiktor für eine anhaltende TFR dienen, so beispielsweise b3a2 (Shanmuganathan et al. 2021; Etienne et al. 2021). In der französischen Absetzstudie hatten 57 % b3a2, 33 % b2a2 und 3 % den gemischten Transkripttyp b2a2/b3a2 (Etienne et al. 2021). Aktuelle Daten dieses Jahres der STIM2-Studie weisen ähnliche Verteilungen auf (b3a2 45 %, b2a2 26 %, b3a2/b2a2 15 %, (Dulucq et al. 2022)). Die Ergebnisse aus Abschnitt 3.3.1 zeigen deutlich, dass Patienten der TKI-Ära mit Absetzversuchen eine gleiche Verteilung der Transkripttypen aufweisen.

Es gibt kumulative Beweise über eine Vielzahl von Symptomen, die nach Absetzen der TKI-Therapie begonnen haben (Absetzsyndrom). 23 bis 53 % der Patienten entwickelten ein Absetzsyndrom nach Absetzen des TKI, welches vor allem zu Beginn auftrat. Bei 30 % dieser Patienten war eine

symptomatische Behandlung notwendig. Im Laufe der Zeit nach Absetzen bestand eine Abfallkinetik des Auftretens der Symptomatik (Berger et al. 2019; Hughes et al. 2021). Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen des ausgewerteten Kollektivs (vgl. Abschnitt 3.3.2).

Laut aktueller Datenlage können 40 bis 60 % der Patienten mit einer CP-CML, die im Verlauf eine TMR erreichten, ihre Therapie dauerhaft ohne Rezidiv beenden (Saußele et al. 2016; Hochhaus et al. 2020a; Ross and Hughes 2020). Das Erreichen einer TFR nach Absetzen scheint in der realen Bevölkerung mit klinischen Studien vergleichbar zu sein (Rousselot et al. 2014, 2020; Rea et al. 2017b; Ross et al. 2018; Hernández-Boluda et al. 2018; Fava et al. 2019; Shah et al. 2020). Dies belegen auch die hier erhobenen Daten (vgl. Abschnitt 3.3.2). Im Median wurde ein TKI bei Patienten der TKI-Ära vor Absetzen im Median 8 Jahre lang eingenommen, was etwa 2,3 Jahre länger ist als bei den Patienten, die nach Absetzen ein Rezidiv erlitten. Dies untermauert nochmals den bereits erwähnten prädiktiven Wert der Dauer der Einnahme eines TKI vor Absetzen. Fast alle Patienten (96 %, n=27) erreichten vor Absetzen eine TMR.

Die Datenlage ist divers. Wie lange Patienten tatsächlich nach Eintritt in eine TFR in einer solchen verbleiben, bleibt fraglich. Die Auswertung verschiedener Studien zeigt, dass fünf Jahre nach Absetzen in etwa 40 % der Patienten in einer stabilen TFR verbleiben (vgl. TABELLE 7).

TABELLE 7 TFR-RATE BEI PATIENTEN ZU BESTIMMTEN ZEITPUNKTEN NACH TKI-ABSETZEN

Zeit nach Erstdiagnose [Jahren]	TFR-Rate [%]	Studie	n	Quelle
0,5	62	EURO-SKI	755	(Saussele et al. 2018)
1	55		115	(Shanmuganathan et al. 2021)
2	51,8	9 frz. Zentren	398	(Etienne et al. 2021)
3	61	A-STIM	80	(Rousselot et al. 2014, 2020)
3	46	EURO-SKI	755	(Saussele et al. 2018; Mahon et al. 2021)
5	38	STIM (frz)	100	(Mahon et al. 2010)
5	43,8	9 frz. Zentren	398	(Etienne et al. 2021)
5	42,6	ENESTfreedom	190	(Radich et al. 2021)
7	46	A-STIM-Studie	80	(Rousselot et al. 2014, 2020)

Eine definitive Aussage über den Verlauf einer TFR ist schwierig, da die Studien unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien zum Absetzen beinhalten, beispielsweise die Dauer und Tiefe der molekularen Remission vor dem Absetzen sowie die Definition eines Rezidivs.

Daten zeigen, dass nach TKI-Therapie mit einem Zweitgenerations-TKI ähnliche TFR-Raten erreicht werden konnten wie unter Imatinib (Hochhaus et al. 2016b; Cortes et al. 2016; Rea et al. 2017b; Ross et al. 2018; Shah et al. 2020; Brümmendorf et al. 2020; Radich et al. 2021; Hughes et al. 2021).

Etienne et al berichten davon, dass Patienten mit Erstlinientherapie der zweiten TKI-Generation im Vergleich sogar die geringste Wahrscheinlichkeit eines molekularen Rückfalls nach Absetzen hatten (Etienne et al. 2021).

Neben den maßgeblichen positiven Effekten für die Steigerung der Lebensqualität der Patienten einer TFR durch Wegfall der Nebenwirkungen sind ebenso sozioökonomische Faktoren für das Absetzen in Betracht zu ziehen. Durch das Absetzen einer medikamentösen Therapie könnten Kosten gespart werden.

In Studien wiesen nach Absetzen 30 % bis 60 % ein Rezidiv auf (Mahon et al. 2010; Shah et al. 2020; Haddad et al. 2021). In einer kürzlich von Haddad et al vorgestellten retrospektiven Studie (n=297) bekamen etwa ein Drittel der Patienten ein Rezidiv. Diese Fakten fanden sich auch bei der hier ausgewerteten Kohorte wider (vgl. Abschnitt 3.3.2). Es zeigte sich im Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib (Haddad et al. 2021). In der STIM-Studie wiesen sogar 61 % der Patienten (n=42) ein Rezidiv auf (Mahon et al. 2010). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten nach Absetzen von Imatinib verloren 54 % (n=108) der Patienten ihre MMR (Dulucq et al. 2022). In der großen EURO-SKI-Studie betrug die kumulative Inzidenz molekularer Rezidive 39 % nach sechs Monaten und 49 % nach 24 Monaten (Saussele et al. 2018).

Bei Patienten der ambulanten Schwerpunktpraxis trat das Rezidiv im Median 4 Monate nach Absetzen auf. In den meisten bisher durchgeführten Studien zeigte sich, dass der Verlust der MMR bei 80 bis 90 % der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate, unabhängig von der TKI-Vorbehandlung, auftrat (Mahon et al. 2010; Saussele et al. 2018; Hughes et al. 2021). Für späte Rezidive scheint insbesondere die TKI-Vorbehandlungsdauer von Bedeutung zu sein (Mahon et al. 2021).

In der A-STIM-Studie wurde der MMR-Verlust als Auslöser für die Wiederaufnahme der TKI-Behandlung festgestellt (Ross et al. 2013). Diese Werte können bei den in der ambulanten Praxis ausgewerteten Patienten bestätigt werden. Ursache für die Wiederaufnahme eines TKI nach Rezidiv war bei über 90 % (n=15) der Patienten ein Verlust der MMR (vgl. Abschnitt 3.3.2).

Die Wirksamkeit einer erneuten Re-Exposition des Patienten wurde in großen internationalen Studien belegt. 98 % der Patienten (n=58), die die Behandlung nach Rezidiv wieder aufgenommen hatten, erreichten erneut eine MMR, 93 % eine MR4.5. Die mediane Zeit bis zum Wiedererlangen einer MR4.5 betrug 2,9 Monate (Minimum 0,9 bis Maximum 22,5 Monate, (Hughes et al. 2021). Einen Ähnlichen Verlauf nach Re-Exposition eines TKI erlangten die Patienten des hier ausgewerteten Kollektivs (vgl. 3.3.3). In einer aktuellen Studie von Haddad et al erreichten 95 % der Patienten nach drei bis sechs Monaten nach Wiederaufnahme der TKI-Behandlung wieder eine TMR (Haddad et al. 2021). In der STIM-Studie sprachen alle Patienten mit Rezidiv auf den Wiederbeginn von Imatinib an: zwei Drittel (n=26) erreichten eine MMR, die restlichen Patienten zeigten eine Abnahme ihrer BCR-ABL1-Werte (Mahon et al. 2010).

Faktoren, die eine TFR beeinflussen sind bisher noch wenig erforscht und verstanden. Beginnend wurde erforscht, dass immunmodulierende Faktoren höchstwahrscheinlich Einfluss haben (Atallah and Sweet 2021). Möglicherweise hängt ein BCR-ABL1-Anstieg mit dem Überleben von leukämischen Stammzellen zusammen (Corbin et al. 2011; Hamilton et al. 2012). In den EURO-SKI- und STIM-Studien wurde gezeigt, dass die Dauer der TFR mit dem Anteil an ausgereiften Natürlichen Killerzellen assoziiert ist (Ilander et al. 2017; Rea et al. 2017a). Weiterhin spielt die Expression des T-Zell-inhibitorischen Rezeptor-Liganden *cluster of differentiation 86* (CD86) auf plasmazytoiden dendritischen Zellen eine Rolle für den Erhalt der TFR (Schütz et al. 2017). Daher stellt der Wirkstoff Pembrolizumab als *programmed death ligand-1* (PDL-1)-Ak (Inhibitor) eine mögliche Therapieoption der CML dar. Eine weitere neue Behandlungsoption für die CML-Therapie ist der seit neuestem zugelassene Wirkstoff Asciminib (ABL-001) als neuer BCR-ABL1-Inhibitor sein. Er bindet allosterisch an der Myristoyl-Bindungstasche von BCR-ABL. Die ASCSEMBL-Studie beschreibt unter Asciminib eine geringere Rate an Nebenwirkungen als unter Bosutinib bei gleichzeitiger Verbesserung der molekularen Ansprechrate und -geschwindigkeit (Hochhaus et al. 2020b). Ein weiterer Therapieansatz besteht in der zusätzlichen Gabe von Interferon-alpha zur TKI-Therapie, wodurch eine immunologische Kontrolle der Resterkrankung induziert werden und Raten an TMR erhöht werden konnten (Simonsson et al. 2011; Hochhaus et al. 2019).

Im Vergleich zu Studien, stellt die Auswertung der CML-Therapie im ambulanten Bereich nur eine Momentaufnahme dar, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung entsteht. Eine Verallgemeinerung kann deswegen nicht stattfinden. Diese Arbeit gibt nichtsdestotrotz Einblick in die Situation der ambulanten CML-Therapie. Aus den Daten leitet sich der Schluss ab, dass weitere Forschungen in Bezug auf Unklarheiten von TFR-Strategien in der klinischen Routine notwendig sind. Basierend auf einer Vielzahl von Studien hat das Konzept einer TFR zwar Eingang in die Behandlungsrealität einer CML gefunden. Es bleibt zu wünschen, dass in Zukunft das Erreichen einer TFR und das Absetzen der TKI-Therapie mehr Bedeutung in der Praxis findet.

5 Zusammenfassung

Die chronische myeloische Leukämie ist eine hämatologische Erkrankung, die sich aufgrund einer zielgerichteten Therapie zu einer, vor allem im ambulanten Bereich, behandelbaren Krankheit entwickelt hat.

Die Einführung von Imatinib, einem Erstgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor im Jahre 2001 in Deutschland legte dafür den Grundstein. Dadurch verlängerte sich die Lebenserwartung der Patienten, die aktuell der der Normalbevölkerung entspricht. Durch Optimierung der Therapie mit dem Erreichen von höheren und schnelleren Raten einer tiefen molekularen Remission konnten Patienten unter bestimmten Kriterien im Verlauf ihren Tyrosinkinaseinhibitor absetzen und eine Therapiefreie Remission erreichen. Die meisten Daten dazu wurden in weltweiten Studien generiert. Nur vereinzelt gibt es Patientenanalysen aus dem klinischen Alltag.

In dieser Arbeit wurde eine Kohorte, bestehend aus 230 Patienten mit Diagnose einer CML einer hämatologischen Schwerpunktpraxis, retrospektiv ausgewertet. Der Auswertungszeitraum umfasste zirka 40 Jahre. In diesem spiegelt sich die Veränderung der Therapiemöglichkeiten mit ihren Auswirkungen auf die Lebenszeit der CML-Patienten wider. Zur Auswertung wurden drei therapieabhängige Gruppen gebildet. Das Augenmerk lag dabei hauptsächlich auf der Patientengruppe der TKI-Ära (n=163). Diese Patienten lebten signifikant länger als Patienten der Prä-TKI-Ära, n=31).

Viele der hier erhobenen Ergebnisse zur Charakterisierung der Gruppe der TKI-Ära entsprachen größtenteils den Daten aus Studien. So erreichten über 80 % der Patienten (n=111) eine MMR und 70 % (n=91) eine MR4.

Problematisch war die Einteilung der Patienten in die unterschiedlichen Erkrankungsphasen bei Erstdiagnose, da die Definition der akzelerierten Phase aufgrund vieler möglicher Kriterien schwer in den klinischen Alltag integrierbar scheint und sich zudem im Laufe der Zeit durch bessere diagnostische Möglichkeiten (Zyto-/ Molekulargenetik) geändert hat. Eine Einteilung solcher Patienten in Hochrisikopatienten könnte dies vereinfachen.

Des Weiteren fällt bei Analyse der Daten auf, dass die Auswahl eines für den Patienten geeigneten TKI im täglichen Alltag sehr anspruchsvoll ist, da ein individueller Abwägungsprozess zwingend erforderlich scheint. Auch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der einzelnen TKI fand eine detaillierte Auswertung statt, die sich im Grunde mit den Daten aus den Studien decken.

Das Monitoring spielt bei der Therapie eine wichtige Rolle. Bezüglich des molekularen Remissionsstatus wurden die Patienten der Schwerpunktpraxis zu zwei Dritteln leitliniengerecht untersucht. Laut Studienlage besteht insgesamt ein Defizit in der regelmäßigen Kontrolle von molekularen und zytogenetischen Untersuchungen im realen klinischen Umfeld. Da das Monitoring möglicherweise Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, sollte eine Optimierung dieser Situation anzustreben sein.

Bei Patienten, die eine entsprechend lange TKI-Behandlung erhielten (im Median 7,3 Jahre) und sich darunter entsprechend lang in einer TMR befanden (im Median 3,5 Jahre), konnte ein Absetzversuch durchgeführt werden. Insgesamt konnten 27 % der Patienten (n=44) ihren TKI absetzen, 64 % (n=28) davon erfolgreich unter Beibehalten einer TFR. Die restlichen Patienten (n=16) erlitten ein Rezidiv mit Verlust der MMR.

Die Ergebnisse zeigen, dass, auch unabhängig von Studien, Absetzversuche im klinischen Alltag mit ähnlichen prozentualen Werten von TFR und Rezidiv erfolgen und daher sinnvoll sind. Aufgezeigt wurde allerdings auch, dass sich die Entscheidungen sehr viel variabler und individueller gestalten lassen als in durchgeführten Studien mit Absetzversuchen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Adnan Awad S, Kankainen M, Ojala T, et al (2020) Mutation accumulation in cancer genes relates to nonoptimal outcome in chronic myeloid leukemia. *Blood Advances* 4:546–559.
- 2 Anastasi J, Feng J, Le Beau MM, et al (1995) The relationship between secondary chromosomal abnormalities and blast transformation in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 9:628–633
- 3 Atallah E, Sweet K (2021) Treatment-Free Remission: the New Goal in CML Therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 16:433–439.
- 4 Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al (2019) The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia* 33:1173–1183.
- 5 Bennour A, Ouahchi I, Achour B, et al (2013) Analysis of the clinico-hematological relevance of the breakpoint location within M-BCR in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol* 30:348.
- 6 Berger MG, Pereira B, Rousselot P, et al (2019) Longer treatment duration and history of osteoarticular symptoms predispose to tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome. *Br J Haematol* 187:337–346.
- 7 Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al (2016) Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *Journal of Clinical Oncology* 34:2851–2857.
- 8 Branford S, Wang P, Yeung DT, et al (2018) Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 132:948–961.
- 9 Branford S, Yeung DT, Ross DM, et al (2013) Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML. *Blood* 121:3818–3824.
- 10 Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al (2020) Bosutinib (BOS) Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Final 5-Year Results from the Bfore Trial. *Blood* 136:41–42.
- 11 Chen Z, Shao C, Wang W, et al (2017) Cytogenetic landscape and impact in blast phase of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia* 31:585–592.
- 12 Clark RE (2019) Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Discontinuation for Patients with Chronic Myeloid Leukaemia in Clinical Practice. *Curr Hematol Malig Rep* 14:507–514.
- 13 Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al (2011) Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 121:396–409.

- 14 Cortes J (2020) How to manage CML patients with comorbidities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020:237–242.
- 15 Cortes JE (2012) Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:223–224.
- 16 Cortes JE, Chen C, Davis C, et al (2019) Cytogenetic and Molecular Response with First- and Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy in Simplicity: An Observational Study of Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). *Blood* 134:2929–2929.
- 17 Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al (2018a) Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *Journal of Clinical Oncology* 36:231–237.
- 18 Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al (2011) Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 118:4567–4576.
- 19 Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al (2018b) Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 132:393–404.
- 20 Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al (2016) Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 34:2333–2340.
- 21 Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al (2016) Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leukemia Research* 48:84–91.
- 22 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355:2408–2417.
- 23 Dulucq S, Nicolini FE, Rea D, et al (2022) Kinetics of early and late molecular recurrences after first-line imatinib cessation in chronic myeloid leukemia: updated results from the STIM2 trial. *haematol*.
- 24 Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D (2011) Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leukemia Research* 35:626–630.
- 25 Etienne G, Faberes C, Bauduer F, et al (2021) Relevance of treatment-free remission recommendations in chronic phase chronic leukemia patients treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med* 10:3635–3645.1

- 26 Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al (2011) Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 118:6760–6768.
- 27 Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, et al (2019) Observational study of chronic myeloid leukemia Italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice. *Haematologica* 104:1589–1596.
- 28 for the SAKK and the German CML Study Group, Hanfstein B, Müller MC, et al (2012) Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 26:2096–2102.
- 29 for the SAKK and the German CML Study Group, Hanfstein B, Shlyakhto V, et al (2014) Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 28:1988–1992.
- 30 for the SAKK and the German CML Study Group, Hehlmann R, Lauseker M, et al (2017) 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* 31:2398–2406.
- 31 Gambacorti-Passerini C, Chen C, Davis C, et al (2021) Treatment patterns and clinical outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic-phase CML in clinical practice: 3-year European SIMPLICITY data. *Eur J Haematol* 106:82–89.
- 32 Geelen IGP, Sandin F, Thielen N, et al (2018) Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of “real world” CML patients. *Leukemia* 32:2299–2303.
- 33 Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM, et al (2017a) Treatment outcome in a population-based, “real-world” cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 102:1842–1849.
- 34 Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM, et al (2017b) Impact of hospital experience on the quality of tyrosine kinase inhibitor response monitoring and consequence for chronic myeloid leukemia patient survival. *Haematologica* 102:e486–e489.
- 35 Giles FJ, Rosti G, Beris P, et al (2010) Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. *Expert Rev Hematol* 3:665–673.
- 36 Goldberg SL, Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, et al (2017) First-line treatment selection and early monitoring patterns in chronic phase-chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol* 92:1214–1223.
- 37 Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE, et al (2017) Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. *Blood Advances* 1:2541–2552.
- 38 Haddad F, Kantarjian H, Jabbour EJ, et al (2021) Treatment-Free Remission in Patients with

Chronic Myeloid Leukemia Following the Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Blood* 138:1480–1480.

39 Hagemeijer A, Buijs A, Smit E, et al (1993) Translocation of BCR to chromosome 9: A new cytogenetic variant detected by FISH in two Ph-negative, BCR-positive patients with chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosom Cancer* 8:237–245.

40 Hamilton A, Helgason GV, Schemionek M, et al (2012) Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. *Blood* 119:1501–1510.

41 Harris AC, Young R, Devine S, et al (2016) International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 22:4–10.

42 Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M (2007) Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet* 370:342–350.

43 Hehlmann R, Lauseker M, Saußebe S, et al (2017) 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* 31:2398–2406.

44 Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, et al (2020) High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. *Leukemia* 34:2074–2086.

45 Hernández-Boluda JC, Pereira A, Pastor-Galán I, et al (2018) Feasibility of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia in clinical practice: results from a nationwide series of 236 patients. *Blood Cancer J* 8:91.

46 Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al (2020a) European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34:966–984.

47 Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, et al (2018) Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML).

48 Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D, et al (2020b) Efficacy and Safety Results from ASCSEMBL, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). *Blood* 136:LBA-4-LBA-4.

49 Hochhaus A, Burchert A, Saussele S, et al (2019) Nilotinib Vs Nilotinib Plus Pegylated Interferon α (Peg-IFN) Induction and Nilotinib or Peg-IFN Maintenance Therapy for Newly Diagnosed BCR-ABL1 Positive Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (TIGER Study): The Addition of Peg-IFN Is Associated with Higher Rates of Deep Molecular Response. *Blood* 134:495–495.

50 Hochhaus A, Kreil S, Corbin A, et al (2002) Molecular and chromosomal mechanisms of resistance

to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 16:2190–2196.

51 Hochhaus A, La Rosée P (2004) Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 18:1321–1331.

52 Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al (2017a) Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 376:917–927.

53 Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al (2017b) Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 31:1525–1531.

54 Hochhaus A, Rosti G, Cross NCP, et al (2016a) Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia* 30:57–64.

55 Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al (2016b) Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 30:1044–1054.

56 Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, et al (2021) Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leukemia* 35:1631–1642.

57 Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al (2003) Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 349:1423–1432.

58 Hughes TP, Ross DM (2016) Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 128:17–23.

59 Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al (2014) Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 123:1353–1360.

60 Ilander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H, et al (2017) Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 31:1108–1116.

61 Isfort S, Brümmendorf TH (2018) Bosutinib in chronic myeloid leukemia: patient selection and perspectives. *J Blood Med* 9:43–50.

62 Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, et al (2019) Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv* 3:851–861.

- 63 Johansson B, Fioretos T, Mitelman F (2002) Cytogenetic and Molecular Genetic Evolution of Chronic Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica* 107:76–94.
- 64 Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al (2011) Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology* 12:841–851.
- 65 Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al (2021) Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 35:440–453.
- 66 Khoury HJ, Williams LA, Atallah E, Hehlmann R (2017) Chronic Myeloid Leukemia: What Every Practitioner Needs to Know in 2017. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 37:468–479.
- 67 Lin H-X, Sjaarda J, Dyck J, et al (2016) Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 96:360–366.
- 68 Liu J, Yang H, Xu X, et al (2020) Mutations in the BCR-ABL1 kinase domain in patients with chronic myeloid leukaemia treated with TKIs or at diagnosis. *Oncology Letters* 20:1071–1076.
- 69 Mahon F, Richter J, Guilhot J, et al (2016) Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response: Results of the Euro-Ski Trial. *Blood* 128:787–787.
- 70 Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, et al (2010) Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029–1035.
- 71 Mahon F-X, Richter J, Hochhaus A, et al (2021) FINAL Analysis of a PAN European STOP Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia: The EURO-SKI Study. *Blood* 138:633–633.
- 72 Melo J (1996) The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype [editorial; comment]. *Blood* 88:2375–2384.
- 73 Melo JV, Barnes DJ (2007) Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer* 7:441–453.
- 74 Milojkovic D, Cross NCP, Ali S, et al (2021) Real-world tyrosine kinase inhibitor treatment pathways, monitoring patterns and responses in patients with chronic myeloid leukaemia in the United Kingdom: the UK TARGET CML study. *Br J Haematol* 192:62–74.
- 75 Müller M, Lahaye T, Hochhaus A (2002) Resistenz auf tumorspezifische Therapie mit Imatinib

durch klonale Selektion mutierter Zellen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 127:2205–2207.

76 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al (2003) Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348:994–1004.

77 Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, et al (2016) Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 30:48–56.

78 Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al (2021) Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia* 35:1344–1355.

79 Rea D, Henry G, Khaznadar Z, et al (2017a) Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study. *Haematologica* 102:1368–1377.

80 Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al (2017b) Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 129:846–854.

81 Rohrbacher M, Hasford J (2009) Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology* 22:295–302.

82 Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al (2013) Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 122:515–522.

83 Ross DM, Hughes TP (2020) Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* 17:493–503.

84 Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, et al (2018) Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol* 144:945–954.

85 Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al (2014) Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 32:424–430.

86 Rousselot P, Loiseau C, Delord M, et al (2020) Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. *Blood Adv* 4:3034–3040.

87 abaté E, World Health Organization (eds) (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Geneva.

- 88 Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al (2010) Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 362:2251–2259.
- 89 Saußebe S, Krauß M-P, Hehlmann R, et al (2015) Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Blood* 126:42–49.
- 90 Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al (2018) Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multi-centre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 19:747–757.
- 91 Saußebe S, Richter J, Hochhaus A, Mahon F-X (2016) The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 30:1638–1647.
- 92 Schmitt K, Brümmendorf TH (2016) Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie - Diagnostik, Therapie und Monitoring. 3–12.
- 93 Schütz C, Inselmann S, Saussele S, et al (2017) Expression of the CTLA-4 ligand CD86 on plasmacytoid dendritic cells (pDC) predicts risk of disease recurrence after treatment discontinuation in CML. *Leukemia* 31:829–836.
- 94 Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al (2020) Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DAS-FREE study. *Leuk Lymphoma* 61:650–659.
- 95 Shah NP, Kantarjian HM, Kim D-W, et al (2008) Intermittent Target Inhibition With Dasatinib 100 mg Once Daily Preserves Efficacy and Improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *JCO* 26:3204–3212.
- 96 Shanmuganathan N, Pagani IS, Ross DM, et al (2021) Early BCR-ABL1 kinetics are predictive of subsequent achievement of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Blood* 137:1196–1207.
- 97 Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn B, et al (2011) Combination of pegylated IFN- α 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood* 118:3228–3235.
- 98 Soverini S, Bavaro L, De Benedittis C, et al (2020) Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study. *Blood* 135:534–541.
- 99 Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al (2011) BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 118:1208–1215.

100 Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al (2016) European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 30:1648–1671.

101 Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, et al (2012) Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 53:2351–2361.

102 Vener C, Banzi R, Ambrogi F, et al (2020) First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 4:2723–2735.

103 Wang W, Cortes JE, Tang G, et al (2016) Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood* 127:2742–2750.

104 Yoshida C, Yamaguchi H, Doki N, et al (2021) Importance of the Duration of TKI Treatment in Treatment-Free Remission of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results of D-Free Trial. *Blood* 138:1477–1477.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner betreuenden Universitätsprofessorin, Frau Prof. Dr. Kathleen Jentsch-Ullrich, für die unermüdliche Unterstützung und hervorragende Betreuung der Arbeit. Ohne ihr Engagement hätte diese Dissertation nicht realisiert werden können.

Weiterhin möchte ich mich gerne bei Frau Lux für die Ausarbeitung der Statistik bedanken.

Ich möchte mich von Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld, Mitarbeit und Zusprüche während der Fertigstellung bedanken. Ein besonderer Dank gilt hierbei meinem Ehemann Dr. Christian Plate und meinen Kindern Justus und Noah, denen ich diese Arbeit widmen möchte.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie in einer hämatologischen Schwerpunktpraxis mit Fokus auf Tyrosinkinaseinhibitor-Absetzversuche“ in der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg mit Unterstützung durch Frau Prof. Dr. Kathleen Jentsch-Ullrich und die Statistiker derselben Universität ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben

Magdeburg, den 16. November 2022

Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten

Vor- und Nachname	Elisabeth Sieglinde Plate, geb. Auge
Geburtsdatum	29. Dezember 1988
Geburtsort	Gera

Studium

08/08-09/11	Bachelor of Science Humanbiologie/Biomedical Science, Philipps Universität Marburg
04/12-06/19	Staatsexamen Humanmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

Berufliche Tätigkeit

10/19-12/21	Assistenzärztin in der Klinik für Kardiologie und Diabetologie, Klinikum Magdeburg
Ab 07/22	Assistenzärztin in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Abteilung Nuklearmedizin, Otto-von Guericke-Universität Magdeburg

Anlagen

Anlage A1- Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 KAPLAN-MEIER-KURVEN IN ABHÄNGIGKEIT DER THERAPIEPOCHEN: PRÄ-TKI-ÄRA, TKI-ÄRA UND SZT	12
ABBILDUNG 2 KAPLAN-MEIER-KURVEN IN ABHÄNGIGKEIT DER KRANKHEITSPAUSEN BEI ERSTDIAGNOSE DES GESAMTEN CML-PATIENTENKOLLEKTIVS, N=214.....	12
ABBILDUNG 3 ZYTOGENETISCHES UND MOLEKULARES ANSPRECHEN NACH 3, 6, 12 UND 18 MONATEN BEI PATIENTEN DER TKI-ÄRA (N=163)	14
ABBILDUNG 4 KAPLAN-MEIER-KURVEN VON PATIENTEN DER TKI-ÄRA IN ABHÄNGIGKEIT DES EUTOS-SCORES (BLAU: NIEDRIG N = 143, ROT: HOCH N=14).....	17
ABBILDUNG 5 THERAPIEZEIT ALLER PATIENTEN VOR ABSETZEN EINES TKI.....	19
ABBILDUNG 6 ZYTOGENETISCHES UND MOLEKULARES ANSPRECHEN NACH 3, 6, 12 UND 18 MONATEN BEI PATIENTEN DER TKI-ÄRA MIT ABSETZVERSUCH (N=44)	19
ABBILDUNG 7 TMR NACH 3, 6, 12, UND 18 MONATEN BEI PATIENTEN DER TKI-ÄRA (N=163) UND IM SPEZIELLEN BEI PATIENTEN MIT TKI-ABSETZVERSUCHEN (N=44).....	33

Anlage A2- Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 ELN- KLASSIFIKATION DER CML ¹	4
TABELLE 2 MINDESTVORAUSSETZUNGEN ZUM ABSETZEN DER TKI.....	7
TABELLE 3 EINTEILUNG DES CML-PATIENTENKOLLEKTIVS DER STUDIE.....	9
TABELLE 4 CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTENGRUPPE MIT TKI-ABSETZVERSUCHEN	18
TABELLE 5 ANZAHL DER PATIENTEN MIT REZIDIV ABHÄNGIG VOM MOLEKULAREN STATUS VOR TKI-ABSETZEN	21
TABELLE 6 TKI-NEBENWIRKUNGSSPEKTRUM VON PATIENTEN DER TKI-ÄRA.....	27
TABELLE 7 TFR-RATE BEI PATIENTEN ZU BESTIMMTEN ZEITPUNKTEN NACH TKI-ABSETZEN.....	34

Gez. Krankheitskategorie	Abstr. versch.	Pat.	Studie	7/1/0	Geburtsdat.	Steinberg	Erdlose	Vorstellung	letzte Krankheitsphase	Progress	Genet. Auffälligkeit	Mehrfachbefund	Vortherapie (<6 Wochen)	Vortherapie (>6 Wochen)	auszuschließen	1. TK (Beginn 1. TK)	Ende 1. TK	2. TK (Beginn 2. TK)	Ende 2. TK	3. TK (Beginn 3. TK)	Ende 3. TK	mehr als SZF	TK-Unterricht	TK-Resistenz	Remissionsstatus 3. Monat					
181	1	1	0	US	2	w	13.08.24	03.07.05	03.03.97	03.07.05	1	2	2	3	1	1	06.12.01	03.07.06				0	0	2	2	1				
182	1	1	0	US	2	w	19.10.59	10.09.14	13.01.20	1	2	2	1	2	0	1	24.09.14	13.01.20				0	0	2	2	1				
183	1	1	0	US	2	w	07.04.30	08.02.12	09.10.08	08.02.12	2	2	2	1	2	0	1	15.10.08	08.02.12				0	0	2	2				
184	1	1	0	ES	2	w	31.08.23	20.05.13	06.07.10	20.05.13	1	2	2	3	2	0	1	22.07.10	20.05.13				0	0	2	2				
185	1	1	0	ES	2	w	23.07.87	15.07.03	13.10.20	1	1	1	1	2	0	2	15.07.03	20.05.16	15.7.11	13.10.20		0	0	1	2	1				
186	1	1	0	VS	1	w	21.07.29	04.07.20	21.09.20	2	2	2	1	4	2	1	10.03.05	21.08.8	22.07.08	7.8.11	N	8.5.11	05.01.14	1	0	1				
187	1	1	0	VS	2	m	12.09.36	05.08.14	21.03.17	05.08.14	1	2	2	4	2	0	1	16.04.12	28.10.12	N	29.10.12	27.11.12	28.11.12	05.08.14	0	0	1			
188	1	1	0	ES	1	m	05.11.51	15.10.96	04.08.20	1	2	2	1	0	0	1	15.10.99	17.01.17				0	0	2	2	1				
189	1	1	0	VS	2	m	30.07.43	05.10.06	15.06.90	05.07.96	2	1	3	7	0	0	1	29.08.13	11.12.16	1	12.12.16	04.03.19		0	0	0	0			
190	1	1	0	SS	1	m	02.08.62	05.08.13	21.08.20	1	2	2	1	2	0	2	N	29.08.13	11.12.16	1	12.12.16	04.03.19		0	0	0	0			
191	1	1	0	ES	2	w	21.10.33	28.06.17	16.12.02	28.06.17	1	1	2	1	3	2	1	05.06.03	09.08.09	D	09.08.09	11.08.13	B	12.8.13	26.11.13	1	0	2	1	
192	1	1	0	PS	2	m	09.09.43	19.03.13	15.07.01	19.12.12	1	2	2	1	4	2	1	MW.03	14.11.06	N	15.11.06	19.03.13		0	0	2	1	1		
193	1	1	0	ES	2	w	20.06.24	23.05.16	25.08.08	23.05.16	2	2	2	2	2	0	1	03.09.08	23.05.16				0	0	2	1	1			
194	1	1	0	MS	2	m	09.11.28	04.11.05	03.02.03	04.08.05	1	2	2	1	3	1	1	17.05.04	04.11.05				0	0	2	2	1			
195	0	1	0	MS	2	m	30.03.64	21.11.06	27.12.12	1	1	1	1	0	0	1	04.12.06	27.12.12				0	0	2	2	2	1			
196	1	1	0	IT	1	w	19.12.62	21.08.17	20.07.20	1	2	2	2	2	0	1	N	19.9.17	20.07.20				0	0	2	2	5			
197	1	1	0	BT	2	w	12.12.42	24.05.18	05.10.20	2	2	2	3	2	0	1	D	02.07.18	03.06.19	B	18.06.19	05.10.20		0	0	2	1	1		
198	1	1	0	AT	2	w	12.06.35	19.06.99	15.03.93	19.03.99	2	1	3	7	0	0	0						0	0	0	0	0			
199	1	1	0	DI	2	m	21.11.36	27.04.17	09.10.20	1	2	2	1	2	0	2	1	27.07.17	03.11.17	D	27.02.18	12.07.19	B	23.08.19	05.03.20	1	0	1	3	4
200	1	1	0	DI	2	m	20.11.83	04.02.18	24.07.20	1	2	2	2	3	2	0	1	N	1.3.16	24.07.20				0	0	2	2	4		
201	1	1	0	RT	2	w	08.03.55	20.06.11	28.09.20	1	2	3	2	0	1	1	N	26.7.11	04.03.19	N	15.8.19	28.09.20		0	0	2	2	4		
202	1	1	0	PT	2	m	12.08.37	31.07.06	15.10.05	31.07.06	2	1	1	7	1	2	1	03.10.06	31.07.06				0	0	2	1	1			
203	1	1	0	HT	2	w	26.03.51	09.08.06	10.11.97	09.08.06	1	1	2	2	1	4	1	22.04.03	09.08.06				0	0	1	2	2	1		
204	1	1	0	RV	2	w	14.09.36	20.07.13	19.10.98	20.07.13	1	1	2	2	1	3	1	20.12.01	20.07.13				0	0	2	1	1			
205	1	1	0	EW	2	w	09.12.23	15.09.06	14.09.98	15.09.06	2	1	3	7	0	0	0						0	0	0	0	0			
206	1	1	0	EW	2	w	19.10.20	17.02.96	15.06.90	17.11.95	1	1	3	7	0	0	0						0	0	0	0	0			
207	1	1	0	FW	2	m	14.11.81	19.10.04	22.07.20	2	1	1	1	1	0	0	1	29.10.04	14.06.09	D	15.06.09	03.09.09	N	19.10.09	20.11.17	1	1	1	1	1
208	1	1	0	FW	2	m	03.02.88	27.01.20	01.10.20	1	2	2	2	3	2	0	2	N	23.20	01.09.20	1	1.10.20	01.10.20		0	0	2	1	4	
209	1	1	0	FW	2	m	27.07.61	28.06.95	15.06.91	28.03.95	2	1	3	7	0	0	0	0						0	0	0	0	0		
210	1	1	0	SW	2	w	28.08.55	13.05.09	13.08.20	1	2	2	2	2	0	1	1	15.05.09	13.08.20				0	0	2	1	1			
211	1	1	0	SW	2	w	22.11.02	12.12.94	26.08.94	12.09.94	2	2	3	7	0	0	0	0						0	0	0	0	0		
212	1	1	0	RV	2	m	08.08.66	15.07.08	28.07.20	1	2	1	2	0	0	1	15.01.08	28.07.20				0	0	2	1	1	1			
213	1	1	0	DW	1	w	03.04.57	15.07.99	25.09.20	1	2	2	1	1	3	1	1	20.07.03	25.09.20				0	0	2	2	1			
214	0	3	0	AW	2	w	19.10.65	15.03.02	28.03.18	3	2	3	7	0	0	0	1	15.02.03	08.08				0	0	2	2	1			
215	1	1	0	EW	2	w	12.03.32	15.10.98	29.06.93	15.07.98	1	1	3	7	0	0	0	0						0	0	0	0	0		
216	1	1	0	KW	2	w	23.05.60	31.03.17	30.09.20	1	2	2	8	2	0	1	05.05.17	30.09.20				0	0	2	1	4				
217	1	1	0	BW	2	w	16.06.56	15.12.06	09.09.20	1	1	2	2	2	0	1	17.01.07	29.09.20				0	0	2	2	1	4			
218	1	1	1	BW	1	w	31.07.44	03.06.14	09.10.20	2	2	2	2	0	1	N	15.6.14	07.03.18				0	0	2	2	3	5			
219	1	1	1	AW	2	w	19.07.53	16.02.06	20.09.20	1	2	2	3	2	0	1	04.05.06	15.09.16				0	0	2	2	2	2	5		
220	1	1	0	HW	2	m	28.10.50	11.08.11	16.11.07	11.08.11	1	2	2	2	1	2	0	1	21.12.07	11.08.11				0	0	2	2	2	2	
221	1	1	0	GW	2	w	11.01.27	23.12.13	23.11.13	23.12.13	2	2	3	1	0	0	0	0						0	0	0	0	0	0	
222	0	1	0	MW	2	w	23.09.92	08.06.16	16.07.18	1	2	2	2	2	0	0	N	8.6.16	16.07.18				0	0	2	1	5			
223	1	1	0	DW	2	m	01.06.63	29.01.04	15.04.02	30.10.03	2	2	3	7	0	0	0						0	0	0	0	0	0		
224	1	1	0	GW	2	m	19.10.42	03.07.08	27.11.95	03.07.08	1	1	1	1	3	2	1	10.09.04	14.10.02	N	15.10.02	05.11.02	D	06.11.02	03.07.08	0	0	1	1	3
225	1	1	0	GW	2	w	03.08.14	18.03.04	26.04.99	18.03.04	1	2	2	3	0	0	0	0						0	0	0	0	0	0	
226	1	1	0	MG	2	w	16.03.71	15.08.93	13.10.20	1	2	2	3	1	3	1	1	15.02.03	13.10.20				0	0	2	3	1	1		
227	1	1	0	IZ	2	m	18.05.66	15.03.03	19.11.13	2	2	3	7	0	0	1	15.04.03	Jun.03				0	0	2	2	1	1	1		
228	1	1	1	BZ	2	w	10.02.57	03.04.18	13.07.10	03.04.18	1	2	2	2	0	0	1	15.08.12	15.08.16	D	16.08.16	06.09.16		0	0	2	1	5		
229	0	1	0	SZ	2	w	03.03.62	20.03.14	21.08.19	1	2	2	2	2	0	0	N	25.04.14	15.19				0	0	2	2	5			
230	1	1	0	BZ	2	w	21.10.51	10.04.13	09.09.20	1	2	2	2	2	0	1	1	24.04.13	09.09.20				0	0	2	2	2	2		
231	1	1	0	AW	2	w	19.10.63	29.01.04	15.04.02	30.10.03	2	2	3	7	0	0	0						0	0	0	0	0	0		
232	1	1	0	GW	2	m	19.10.42	03.07.08	27.11.95	03.07.08	1	1	1	1	3	2	1	10.09.04	14.10.02	N	15.10.02	05.11.02	D	06.11.02	03.07.08	0	0	1	1	3
233	1	1	0	GW	2	w	03.08.14	18.03.04	26.04.99	18.03.04	1	2	2	3	0	0	0	0						0	0	0	0	0	0	
234	1	1	0	MG	2	w	16.03.71	15.08.93	13.10.20	1	2	2	3	1	3	1	1	15.02.03	13.10.20				0	0	2	3	1	1		
235	1	1	0	IZ	2	m	18.05.66	15.03.03	19.11.13	2	2	3	7	0	0	1	15.04.03	Jun.03				0	0	2	2	1	1	1		
236	1	1	1	BZ	2	w	10.02.57	03.04.18	13.07.10	03.04.18	1	2	2	2	0	0	1	15.08.12	15.08.16	D	16.08.16	06.09.16		0	0	2	1	5		
237	0	1	0	SZ	2	w	03.03.62																							

Anlage A4- Statistische Daten

Gesamtkollektiv (n=230)

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	230	57,4127	16,65660	59,0945	15,76	86,93

	Geschlecht	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	männlich	118	53,6197	16,41817	55,5644	15,76	84,59
	weiblich	112	61,4088	16,02645	62,6493	15,99	86,93
	Insgesamt	230	57,4127	16,65660	59,0945	15,76	86,93

Alter bei Erstdiagnose * Geschlecht Kreuztabelle

		Geschlecht [Anzahl]		Gesamt
		männlich	weiblich	
Alter bei Erstdiagnose	<=20	2	2	4
	20 - 30	11	4	15
	30 - 40	15	5	20
	40 - 50	15	12	27
	50 - 60	28	28	56
	60 - 70	28	24	52
	70 - 80	15	25	40
	> 80	4	12	16
Gesamt		118	112	230

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	15,262 ^a	7	,033	,029
Likelihood-Quotient	15,828	7	,027	,035
Exakter Test nach Fisher	15,229			,028
Anzahl der gültigen Fälle	230			

a. 2 Zellen (12,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,95.

Korrigiertes Kollektiv (n=214)

Kaplan-Meier-Analyse: Überlebenszeit nach Geschlecht

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Geschlecht	Mittelwert ^a [Jahre]				Median [Jahre]			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
männlich	15,824	1,920	12,060	19,587	12,309	2,461	7,485	17,133

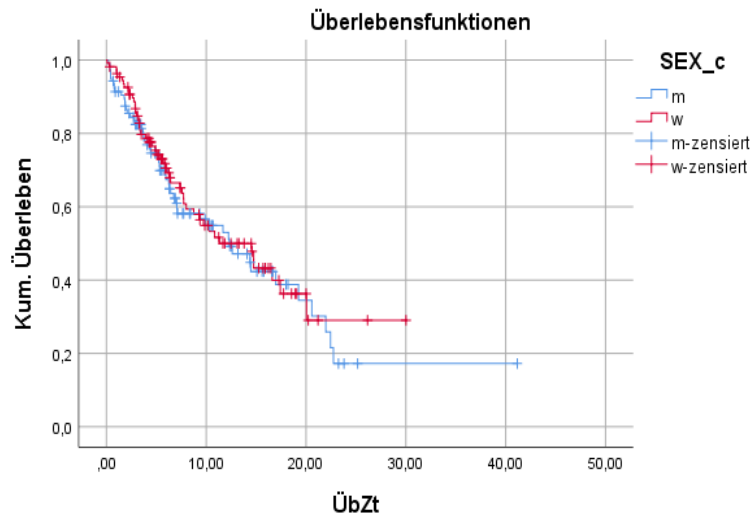
weiblich	15,010	1,422	12,224	17,797	11,343	2,356	6,724	15,962
Gesamt	16,371	1,512	13,407	19,335	12,309	1,762	8,856	15,763

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,156	1	,693
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,282	1	,596
Tarone-Ware	,199	1	,656

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Geschlecht.



Legende: SEX_c: Geschlecht korrigiertes Kollektiv, m: männlich, w: weiblich

Kaplan-Meier-Analyse: Überlebenszeit nach Therapieepoche

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

AERA	Schätzer	Mittelwert ^a [Jahre]			Median [Jahre]			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
TKI-Ära	14,444	,864	12,751	16,138	14,752	1,919	10,991	18,512
Prä-TKI-Ära	3,501	,377	2,761	4,241	3,346	,340	2,680	4,012
SZT	26,892	4,216	18,628	35,155
Gesamt	16,371	1,512	13,407	19,335	12,309	1,762	8,856	15,763

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
--	-------------	----------------	------

Log Rank (Mantel-Cox)	105,081	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	77,135	2	,000
Tarone-Ware	89,587	2	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von AERA.

Paarweise Vergleiche

	AERA	TKI-Ära		Prä-TKI-Ära		SZT	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	TKI-Ära			96,751	,000	3,600	,058
	Prä-TKI-Ära	96,751	,000			28,280	,000
	SZT	3,600	,058	28,280	,000		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	TKI-Ära			70,251	,000	,415	,520
	Prä-TKI-Ära	70,251	,000			20,804	,000
	SZT	,415	,520	20,804	,000		
Tarone-Ware	TKI-Ära			82,548	,000	1,235	,266
	Prä-TKI-Ära	82,548	,000			24,357	,000
	SZT	1,235	,266	24,357	,000		

Kaplan-Meier-Analyse: Überlebenszeit nach initialer Krankheitsphase

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Initiale Krankheitsphase	Mittelwert ^a [Jahre]				Median [Jahre]			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
CP-CML	17,718	1,815	14,160	21,276	14,752	2,131	10,574	18,929
AP-CML	11,783	1,758	8,337	15,228	6,434	,648	5,165	7,703
BC-CML	2,288	,974	,378	4,198	1,005	,774	,000	2,522
Gesamt	16,371	1,512	13,407	19,335	12,309	1,762	8,856	15,763

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	44,740	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	50,863	2	,000
Tarone-Ware	49,063	2	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Initialer Krankheitsphase.

Paarweise Vergleiche

	Initiale Krankheitsphase	CP-CML		AP-CML		BC-CML	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CP-CML			8,406	,004	50,369	,000
	AP-CML	8,406	,004			12,666	,000
	BC-CML	50,369	,000	12,666	,000		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	CP-CML			14,527	,000	53,063	,000
	AP-CML	14,527	,000			12,141	,000
	BC-CML	53,063	,000	12,141	,000		
Tarone-Ware	CP-CML			12,728	,000	51,901	,000
	AP-CML	12,728	,000			12,361	,000
	BC-CML	51,901	,000	12,361	,000		

TKI-Ära

Charakterisierung des Patientenkollektivs

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter bei Erst-diagnose [Jahre]	171	59,9038	14,67482	61,8329	15,99	86,93

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter bei Tod [Jahre]	63	74,4129	10,8517	76,2521	41,2329	91,9863

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Therapiezeit [Monate]	163	100,1921	71,81920	81,7973	1,41	314,17

Zytogenetische und molekulare Remission

Zytogenetisches und molekulares Ansprechen nach 3 Monaten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	CHR	32	19,6	39,5	39,5
	CCyR	34	20,9	42,0	81,5
	MMR	12	7,4	14,8	96,3
	MR4	2	1,2	2,5	98,8
	MR5	1	,6	1,2	100,0
	Gesamt	81	49,7	100,0	
Fehlend	unbekannt	58	35,6		
	NCR	24	14,7		
	Gesamt	82	50,3		
Gesamt		163	100,0		

Zytogenetisches und molekulares Ansprechen nach 6 Monaten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	CHR	23	14,1	23,0	23,0
	CCyR	36	22,1	36,0	59,0
	MMR	25	15,3	25,0	84,0
	MR4	5	3,1	5,0	89,0
	MR4.5	10	6,1	10,0	99,0
	MR5	1	,6	1,0	100,0
	Gesamt	100	61,3	100,0	
Fehlend	unbekannt	46	28,2		
	NCR	17	10,4		
	Gesamt	63	38,7		
Gesamt		163	100,0		

Zytogenetisches und molekulares Ansprechen nach 12 Monaten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	CHR	17	10,4	15,7	15,7
	CCyR	31	19,0	28,7	44,4
	MMR	29	17,8	26,9	71,3
	MR4	12	7,4	11,1	82,4
	MR4.5	10	6,1	9,3	91,7
	MR5	9	5,5	8,3	100,0
	Gesamt	108	66,3	100,0	
Fehlend	unbekannt	46	28,2		
	NCR	9	5,5		
	Gesamt	55	33,7		
Gesamt		163	100,0		

Zytogenetisches und molekulares Ansprechen nach 18 Monaten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	CHR	11	6,7	10,8	10,8
	CCyR	25	15,3	24,5	35,3
	MMR	31	19,0	30,4	65,7
	MR4	17	10,4	16,7	82,4
	MR4.5	11	6,7	10,8	93,1
	MR5	7	4,3	6,9	100,0
	Gesamt	102	62,6	100,0	
Fehlend	unbekannt	55	33,7		
	NCR	6	3,7		
	Gesamt	61	37,4		

Gesamt	163	100,0		
--------	-----	-------	--	--

MMR nach 3 Monaten (MMR_32)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	93	57,1	88,6	88,6
	1	12	7,4	11,4	100,0
	Gesamt	105	64,4	100,0	
Fehlend	System	58	35,6		
Gesamt		163	100,0		

MMR nach 6 Monaten (MMR_62)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	92	56,4	78,6	78,6
	1	25	15,3	21,4	100,0
	Gesamt	117	71,8	100,0	
Fehlend	System	46	28,2		
Gesamt		163	100,0		

MMR nach 12 Monaten (MMR_122)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	88	54,0	75,2	75,2
	1	29	17,8	24,8	100,0
	Gesamt	117	71,8	100,0	
Fehlend	System	46	28,2		
Gesamt		163	100,0		

MMR nach 18 Monaten (MMR_182)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	77	47,2	71,3	71,3
	1	31	19,0	28,7	100,0
	Gesamt	108	66,3	100,0	
Fehlend	System	55	33,7		
Gesamt		163	100,0		

Kreuztabelle

		MMR_62		Gesamt
Anzahl		0	1	
MMR_32	0	69	18	87
	1	7	4	11
Gesamt		76	22	98

Chi-Quadrat-Tests

Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
------	--------------------------	-------------------------

McNemar-Test		,043 ^a	,022 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	98		

a. Verwendete Binomialverteilung.

Kreuztabelle

		MMR_122		Gesamt
		0	1	
MMR_32	0	61	23	84
	1	9	2	11
Gesamt		70	25	95

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
McNemar-Test		,020 ^a	,010 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	95		

a. Verwendete Binomialverteilung.

Kreuztabelle

		MMR_182		Gesamt
		0	1	
MMR_32	0	55	26	81
	1	8	3	11
Gesamt		63	29	92

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
McNemar-Test		,003 ^a	,001 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	92		

a. Verwendete Binomialverteilung.

TMR nach 3 Monaten (MR4b5_32)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	78	47,9	96,3	96,3
	1	3	1,8	3,7	100,0
	Gesamt	81	49,7	100,0	
Fehlend	System	82	50,3		
Gesamt		163	100,0		

TMR nach 6 Monaten (MR4b5_62)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	84	51,5	84,0	84,0
	1	16	9,8	16,0	100,0
	Gesamt	100	61,3	100,0	
Fehlend	System	63	38,7		

Gesamt	163	100,0		
--------	-----	-------	--	--

TMR nach 12 Monaten (MR4b5_122)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	77	47,2	71,3	71,3
	1	31	19,0	28,7	100,0
	Gesamt	108	66,3	100,0	
Fehlend	System	55	33,7		
Gesamt		163	100,0		

TMR nach 18 Monaten (MR4b5_182)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	67	41,1	65,7	65,7
	1	35	21,5	34,3	100,0
	Gesamt	102	62,6	100,0	
Fehlend	System	61	37,4		
Gesamt		163	100,0		

Kreuztabelle

		MR4b5_62		
Anzahl		0	1	Gesamt
MR4b5_32	0	59	12	71
	1	0	3	3
Gesamt		59	15	74

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
McNemar-Test		<,001 ^a	<,001 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	74		

a. Verwendete Binomialverteilung.

Kreuztabelle

		MR4b5_122		
Anzahl		0	1	Gesamt
MR4b5_32	0	48	23	71
	1	1	2	3
Gesamt		49	25	74

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
McNemar-Test		<,001 ^a	<,001 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	74		

a. Verwendete Binomialverteilung.

Kreuztabelle

		MR4b5_182		Gesamt
		0	1	
MR4b5_32	0	43	25	68
	1	1	2	3
Gesamt		44	27	71

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
McNemar-Test		<,001 ^a	<,001 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	71		

a. Verwendete Binomialverteilung.

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeitspanne von Erst-diagnose bis 1. MMR [Monate]	111	23,8602	31,57922	12,6575	2,76	259,89
Zeitspanne von Erst-diagnose bis 1. MR4 [Monate]	91	34,8695	34,80411	22,8164	2,76	202,32
Imatinib (N=79)						
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeitspanne von Erst-diagnose bis 1. MMR [Monate]*	47	22,586	22,668	12,427	2,762	101,918
Zeitspanne von Erst-diagnose bis 1. MR4 [Monate]**	39	41,412	43,939	24,160	2,760	202,320

*Status bei 19 Patienten unbekannt, **Status bei 23 Patienten unbekannt

2. Generation (N=21)						
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeitspanne von Erst-diagnose bis 1. MMR [Monate]	19	12,074	9,101	11,901	3,222	39,551
Zeitspanne von Erst-diagnose bis 1. MR4 [Monate]	15	26,58	23,890	18,148	5,129	85,414

Initiale Krankheitsphase**Initiale Krankheitsphase * MMR Kreuztabelle**

	MMR		Gesamt
	ja	nein	
Anzahl	93	13	106

Initiale Krankheitsphase (IKP)	CP-CML	% von IKP	87,7%	12,3%	100,0%
		% von MMR	83,8%	52,0%	77,9%
	AP-CML	Anzahl	18	9	27
		% von IKP	66,7%	33,3%	100,0%
	BC-CML	% von MMR	16,2%	36,0%	19,9%
		Anzahl	0	3	3
		% von IKP	0,0%	100,0%	100,0%
	Gesamt	% von MMR	0,0%	12,0%	2,2%
		Anzahl	111	25	136
% von IKP		81,6%	18,4%	100,0%	
		% von MMR	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	19,987 ^a	2	<,001	<,001
Likelihood-Quotient	16,514	2	<,001	<,001
Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton	15,562			<,001
Anzahl der gültigen Fälle	136			

a. 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,55.

TKI-Resistenz

Kaplan-Meier-Analyse: Überlebenszeit nach TKI-Resistenz

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

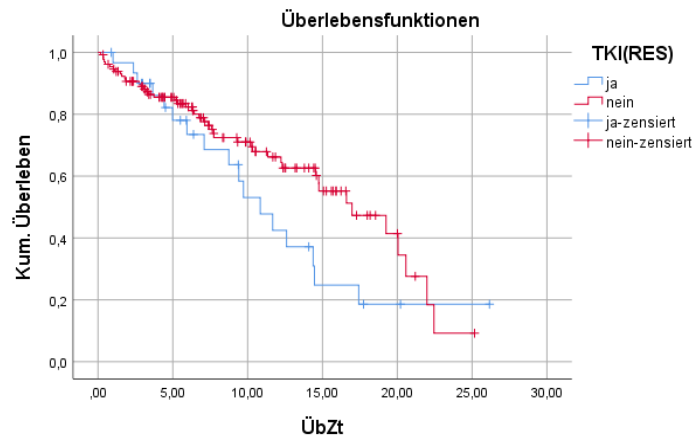
TKI-Resistenz	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Ja [Jahre]	12,372	1,697	9,046	15,698	10,845	1,552	7,803	13,886
Nein [Jahre]	14,977	,912	13,189	16,764	16,972	2,425	12,220	21,724
Gesamt	14,522	,866	12,824	16,220	14,752	1,143	12,512	16,991

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,439	1	,118
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,994	1	,319
Tarone-Ware	1,986	1	,159

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von TKI(RES).



Legende: TKI(RES): TKI-Resistenz

Vortherapie* TKI- Resistenz Kreuztabelle

		TKI-Resistenz		Gesamt	
		ja	nein		
Vor- therapie (TKI(VT))	ja	Anzahl	13	30	43
		% innerhalb von TKI(VT)	30,2%	69,8%	100,0%
		% innerhalb von TKI-Resistenz	41,9%	22,9%	26,5%
	nein (<= 6 W)	Anzahl	18	101	119
		% innerhalb von TKI(VT)	15,1%	84,9%	100,0%
		% innerhalb von TKI-Resistenz	58,1%	77,1%	73,5%
Gesamt	Anzahl	31	131	162	
	% innerhalb von TKI(VT)	19,1%	80,9%	100,0%	
	% innerhalb von TKI-Resistenz	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,658 ^a	1	,031	,041
Kontinuitätskorrektur ^b	3,733	1	,053	
Likelihood-Quotient	4,346	1	,037	,041
Exakter Test nach Fisher				,041
Anzahl der gültigen Fälle	162			

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,23.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Übergang in eine andere Erkrankungsphase * TKI-Resistenz Kreuztabelle

		TKI-Resistenz		Gesamt	
		ja	nein		
Übergang in eine andere Erkrankungs- phase	ja	Anzahl	24	25	49
		% von Übergang	49,0%	51,0%	100,0%
		% von TKI-Resistenz	77,4%	19,1%	30,2%

nein	Anzahl	7	106	113
	% von Übergang	6,2%	93,8%	100,0%
	% von TKI-Resistenz	22,6%	80,9%	69,8%
Gesamt	Anzahl	31	131	162
	% von Übergang	19,1%	80,9%	100,0%
	% von TKI-Resistenz	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	40,433 ^a	1	<,001	<,001	<,001
Kontinuitätskorrektur ^b	37,715	1	<,001		
Likelihood-Quotient	37,766	1	<,001	<,001	<,001
Exakter Test nach Fisher				<,001	<,001
Anzahl der gültigen Fälle	162				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 9,38.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

MMR * TKI-Resistenz Kreuztabelle

		TKI-Resistenz		Gesamt	
		ja	nein		
MMR	ja	Anzahl	13	98	111
		% innerhalb von MMR	11,7%	88,3%	100,0%
		% innerhalb von TKI-Resistenz	52,0%	88,3%	81,6%
	nein	Anzahl	12	13	25
		% innerhalb von MMR	48,0%	52,0%	100,0%
		% innerhalb von TKI-Resistenz	48,0%	11,7%	18,4%
Gesamt	Anzahl	25	111	136	
	% innerhalb von MMR	18,4%	81,6%	100,0%	
	% innerhalb von TKI-Resistenz	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	17,909 ^a	1	,000	,000
Kontinuitätskorrektur ^b	15,572	1	,000	
Likelihood-Quotient	14,992	1	,000	,000
Exakter Test nach Fisher				,000
Anzahl der gültigen Fälle	136			

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,60.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

EUTOS-Score

Kaplan-Meier-Analyse

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

EUTOS	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
niedrig	14,991	,927	13,175	16,807	14,754	1,269	12,267	17,242
hoch	7,139	1,252	4,686	9,593	7,743	1,698	4,415	11,070
Gesamt	14,635	,901	12,868	16,402	14,752	1,119	12,559	16,944

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,495	1	,062
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,586	1	,108
Tarone-Ware	3,034	1	,082

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von EUTOS2.

EUTOS * MMR Kreuztabelle

		MMR		Gesamt	
		ja	nein		
EUTOS	niedrig	Anzahl	102	19	121
		% von EUTOS	84,3%	15,7%	100,0%
		% von MMR	92,7%	79,2%	90,3%
	hoch	Anzahl	8	5	13
		% von EUTOS	61,5%	38,5%	100,0%
		% von MMR	7,3%	20,8%	9,7%
Gesamt	Anzahl	110	24	134	
	% von EUTOS	82,1%	17,9%	100,0%	
	% von MMR	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,136 ^a	1	,042	,057	,057
Kontinuitätskorrektur ^b	2,732	1	,098		
Likelihood-Quotient	3,447	1	,063	,124	,057
Exakter Test nach Fisher				,057	,057
Anzahl der gültigen Fälle	134				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,33.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

TKI-Absetzversuch**Charakterisierung der Patientengruppe**

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	44	55,5532	13,03739	55,7493	26,36	77,27
Alter bei TKI-Absetzen [Jahre]	43	63,8622	14,11904	63,8438	33,18	90,07
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Dauer der TKI-Behandlung bis zum Absetzen [Monate]	44	89,8857	50,91287	88,0250	24,07	174,21
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Dauer einer TMR vor TKI-Absetzen [Monate]	38	63,4	44,9	42,3	11,90	147,7
Therapiezeit [Monate]	44	129,9	58,0	121,1	37,51	269,6

Verlauf der Erkrankung nach Absetzen des TKI

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeitspanne Beginn Absetzversuch und Beginn TKI (Rezidiv) [Jahre]	16	7,0411	4,5795	5,8137	2,0055	14,4055
Zeitspanne Beginn Absetzversuch und Beginn TKI (TFR) [Jahre]	28	7,7472	4,1024	8,0658	2,0712	14,5178
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeit bis Verlust MMR (Rezidiv) [Monate]	16	7,6025	8,34305	4,0450	1,84	28,96

Verlauf nach erneutem TKI-Beginn

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeit bis zum Erreichen einer erneuten Remission [Monate]	15	3,5747	1,71538	3,0900	1,55	7,00