

CML

Chronische myeloische Leukämie

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OÄ Priv. Doz. Dr. Veronika Buxhofer-Ausch (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (OKL); OA Dr. Dieter Buchinger (SK); OÄ Priv. Doz. Dr. Sonja Heibl (KWG); Dr. Petra Hasengruber (OKL); OÄ Dr. Emine Kaynak (OKL); Prim. Univ. Prof. Dr. Andreas Petzer (OKL); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); Prim. Univ. Doz. Dr. Karl Aichberger (RO); Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Thaler (KWG); OA Dr. Dietrich Strohm (SD)
Fachliche Freigabe:	OÄ Priv. Doz. Dr. Veronika Buxhofer-Ausch Revision v. 08.05.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	3
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	Diagnostik bei Erstdiagnose	3
2.2	Klinischer Prognose-Score	3
3	Behandlungsplan	4
3.1	Therapieempfehlungen in chronischer Phase (alle Therapielinien)	4
3.1.1	TKI Empfehlungen bei Mutationen	5
3.1.2	Monitoring des Ansprechens auf Firstline TKI	5
3.1.3	Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens	6
3.1.4	Definition des Ansprechens auf jeglichen first-line TKI oder second line.....	6
3.2	Therapieempfehlungen bei CML in Blastenkrise (BC)	7
3.4	Indikationen zur Allogenen Stammzelltransplantation (inkl. Spendersuche)	7
4	Besondere klinische Situationen	8
4.1	Kriterien für einen Absetzversuch der TKI Therapie (TFR, Treatment free remission)	8
4.2	Fertilitätsberatung und Schwangerschaft.....	9
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	9
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	9
7	Literatur/Quellenangaben	10
	Anhang: Kardiovaskuläres Management von Patienten mit CML und TKI	11
	Anhang: Studienblatt (optional).....	13
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	13

1 Allgemeines

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostik bei Erstdiagnose

- Labor mit BB und Differentialblutbild
- RT-Q-PCR aus peripherem Blut
- Knochenmark inkl. Histologie und Zytogenetik
- US Abdomen
- Dokumentation der palpatorischen Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen
- Mutationsanalyse nur bei erhöhtem Blastenanteil (>10%) oder BC (Blastenkrise)

Kennzeichen der Blastenkrise (BK) - mindestens 1 Kriterium zutreffend:

Khouri JD et al., Leukemia 2022

- >20% Blasten im PB oder KM
- Extramedulläre Blasten (exklusive Leber und Milz)
- Erhöhte lymphatische Blasten im PB oder KM (Grenzwert nicht definiert)

2.2 Klinischer Prognose-Score

Risikoscores

Study	Calculation	Risk definition by calculation
Sokal-Score <i>Sokal, Blood 1984</i>	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	Low risk: < 0.8 Intermediate risk: 0.8-1.2 High risk: >1.2
Euro-Score 1 <i>Hasford, J Natl Cancer Inst 1998</i>	$0.666 \text{ when age } \geq 50 \text{ y} + (0.042 \times \text{spleen}) + 1.0956 \text{ when platelet count } > 1500 \times 10^9/\text{L} + (0.0584 \times \text{blast cells}) + 0.20399 \text{ when basophils } > 3\% + (0.0413 \times \text{eosinophils}) \times 100$	Low risk: ≤ 780 Intermediate risk: 781-1480 High risk: >1480
EUTOS-Score 1 <i>Hasford, Blood 2011</i>	$\text{Spleen} \times 4 + \text{basophils} \times 7$	Vorhersage einer kompletten zytogenetischen Remission (CCgR) 18 Monate nach Therapiestart Low risk (≤ 87) High risk (> 87)
ELTS-Score (EUTOS-long term survival score) <i>Pfirschmann, Leukemia 2016 2</i>	$0.0025 \times (\text{age in completed years}/10)^3 + 0.0615 \times \text{spleen size below costal margin} + 0.1052 \times \text{blasts in peripheral blood} + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000)^{-0.5}$	Low risk ($\leq 1,5680$) Intermediate risk ($>1,5680$ und $\leq 2,2185$) High risk ($>2,2185$)

Für die Berechnung der Scores gelten nur Werte vor Therapieeinleitung:

- Age: Alter in Jahren
- Spleen: Milz in Zentimetern unterhalb des Rippenbogens (maximaler Abstand)
- Blast cells, eosinophils, and basophils: in Prozentangabe vom Differentialblutbild

Der ELTS-Score ist laut aktuellen ELN guidelines bevorzugt zu verwenden!

Links zu den Scores: [Sokal and Euro risk score](#)
[EUTOS risk score](#)
[ELTS-Score](#)

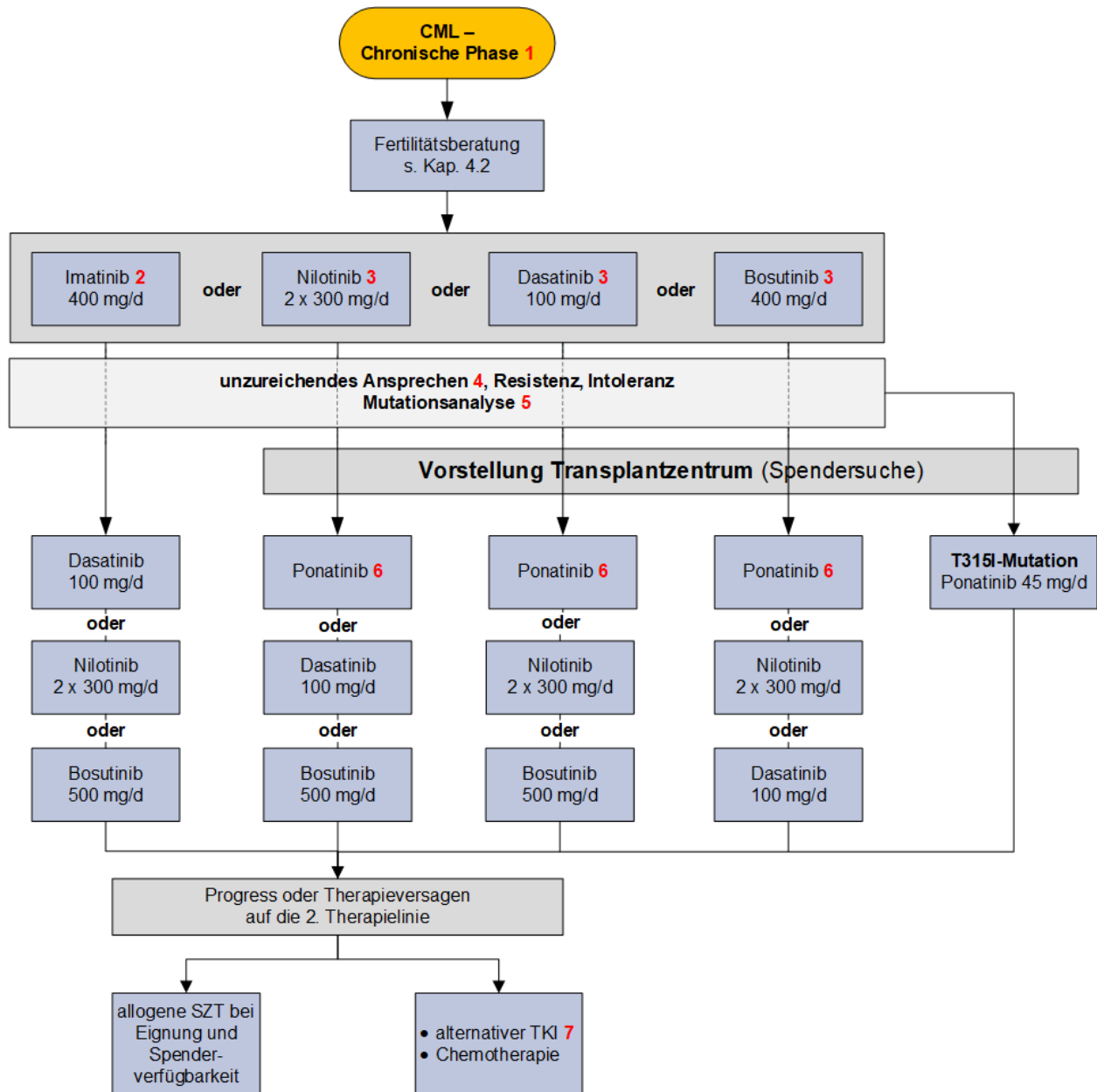
1 Calculation of relative risk. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.

2 Kumulatives Risiko nach 8 Jahren an CML zu versterben: High risk: 11%, Low risk: 2%

ELN guidelines 2020, Hochhaus et al., Leukemia 2020, 34: 2074-2086

3 Behandlungsplan

3.1 Therapieempfehlungen in chronischer Phase (alle Therapielinien)



1 Patienten mit Blasten $\geq 10\%$ und $\leq 20\%$ bitte vorab mit Zentrum besprechen.

2 Imatinibserumspiegelmessung 4 Wochen nach Start Glivec in der [Uniklinik Innsbruck](#):

- 1 Serumröhrchen vor nächster Einnahme abnehmen (Talspiegel), gekühlt und mit Begleitschein für auswärtige Untersuchungen schicken.
- Bei Talspiegel $<1000\text{mg/ml}$ \rightarrow Imatinib 600mg; neuerliche Kontrolle nach 12 Wochen:
 - Bei BCR-Abl IS $<10\%$: Imatinib 600mg fortsetzen unabhängig vom Spiegel
 - Bei BCR-Abl IS $>10\%$ und Spiegel $<1000\text{mg/ml}$ \rightarrow 2G TKI oder alternativ Imatinib 800mg (Cave: Verträglichkeit)
 - Bei BCR-Abl IS $>10\%$ und Spiegel $>1000\text{mg/ml}$ \rightarrow 2G TKI

3 2nd Generation TKI vor allem bei Patienten mit intermediate und high-risk-ELTS-Score und/oder Major-route Zytogenetik (siehe Kapitel Diagnostik) andenken.

- 4** Mögliche Reaktionen auf Warnzeichen in der chronischen Phase:
- (1) Adhärenz prüfen
 - (2) Fortsetzen der Therapie
 - (3) Dosissteigerung des TKI
 - (4) Alternativer TKI (Mutationen beachten)
- 5** Mutationsanalyse: [Labor für Molekularbiologie und Tumorzytogenetik](#) OKL BHS
- 6** Ponatinib in der 2. Linie bevorzugen, wenn keine kardiovaskuläre Kontraindikation*! **Startdosis 45 mg**, falls Bcr-Abl $\geq 10\%$, **wenn Bcr-Abl $<10\%$ dann 30 mg**. Reduktion auf **15 mg** (unabhängig von gewählter Anfangsdosierung), **sobald $\leq 1\%$ Bcr-Abl erreicht wird!**
Kontraindikationen gegen Ponatinib:
- 1) Myokardinfarkt, Instabile Angina pectoris, cerebraler Insult, TIA, PAVK, arterielle Stents in der Anamnese
 - 2) Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV oder reduzierte LVEF innerhalb der letzten 6 Monate
 - 3) Klinisch signifikante atriale oder ventriculäre Arrhythmien in der Anamnese
 - 4) venöse Thromboembolie (wie zB tiefe Beinvenenthrombose, Pulmonalarterienembolie) innerhalb von 6 Monaten
 - 5) Unkontrollierte (>150 systolisch, >90 diastolisch) oder schwer therapierbare arterielle Hypertonie
 - 6) Schlecht eingestellter Diabetes mellitus (HbA1C $>7.5\%$)
- 7** Ponatinib oder Asciminib bevorzugen (Mutationsstatus beachten!)
- Ponatinibvorbereitung \rightarrow Asciminib
 - Ponatinib-naive Patienten:
 - Bei suboptimalem Ansprechen/“warning“ oder Intoleranz \rightarrow Asciminib
 - Bei Therapieversagen/Resistenz \rightarrow Ponatinib (falls keine Kontraindikation)

* **Kardiovaskuläres Management** von Patienten mit CML und TKI siehe [Anhang](#).

3.1.1 TKI Empfehlungen bei Mutationen

Hochhaus et al., ELN 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia, Leukemia 34, 966-984.

T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib ^a , or ponatinib
V299L	Nilotinib or ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib ^a , or ponatinib

^aThere are limited data available regarding mutations associated with clinical resistance to bosutinib in vivo. Some in vitro data suggest that the E255K and, to a lesser extent, the E255V mutation, might be poorly sensitive to bosutinib.

3.1.2 Monitoring des Ansprechens auf Firstline TKI

Baccarani M et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.

Monitoring des Ansprechens auf Firstline TKI	
Hämatologisch	Zum Diagnosezeitpunkt, dann alle 2 Wochen bis zur Bestätigung der CHR, dann mindestens alle 3 Monate, oder wie klinisch erforderlich.
Molekular (RT-Q-PCR)	Zur Diagnose: Qualitative Bestimmung des dominierenden BCR-ABL-Transkripttyps, alle 3 Monate bis zum Erreichen und der Bestätigung der MMR, danach alle 3 Monate, nach 5 Jahren bei tiefem molekularem Response alle 4-6 Monate.
Zytogenetisch (konventionell aus Knochenmark)	Zur Diagnose Immer bei V.a. TKI-Resistenz (nicht Erreichen oder Verlust einer MMR), sowie bei unklarer Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie. Regelmäßig nur bei atyp. BCR-ABL-Transkript.
Mutationsanalyse	Bei Blasten $> 5\%$, ansonsten bei suboptimalem Ansprechen oder TKI-Versagen, 5-10fachen BCR-ABL-Anstieg, Progression in BC, Verlust des hämatologischen Ansprechens, stets vor Wechsel des TKI.

3.1.3 Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens

Baccarani M, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.

Hämatologisch	
Komplett (CHR)	Leukozyten <10 G/l
	Basophile <5%
	Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differentialblutbild
	Thrombozyten <450 G/l
	Milz nicht tastbar
Molekular ¹	
Major (MMR) = MR 3.0	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,1\%$ nach dem internationalen Standard
MR 4.0 (DMR ³)	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,01\%$ nach dem internationalen Standard
MR 4.5	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,0032\%$ nach dem internationalen Standard
MR 5.0	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,001\%$ nach dem internationalen Standard
Molecularly undetectable disease	PCR negative (BCR-ABL nicht detektierbar)
Zytogenetisch ² (nur im Ausnahmefall bestimmen, siehe oben)	
Komplett (CCyR)	Keine Ph+ Metaphasen
Partiell (PCyR)	1- 35% Ph+ Metaphasen
Minor (mCyR)	36-65% Ph+ Metaphasen
Minimal (minCyR)	66-95% Ph+ Metaphasen
None (kein CyR)	> 95% Ph+ Metaphasen

¹ Für eine standardisierte Bestimmung des molekularen Ansprechens wird ein Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um das Ergebnis nach dem internationalen Standard ausdrücken zu können.

² PCyR und CCyR bilden gemeinsam das majore zytogenetische Ansprechen (MCyR)

³ DMR = deep molecular response

3.1.4 Definition des Ansprechens auf jeglichen first-line TKI oder second line

Hochhaus et al., ELN 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia, Leukemia 34, 966-984.

Milestones for treating CML expressed as BCR-ABL1 on the International Scale (IS).			
	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ if confirmed within 1–3 months
6 months	$\leq 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 months	$\leq 0.1\%$	$> 0.1-1\%$	$> 1\%$
Any time	$\leq 0.1\%$	$> 0.1-1\%$, loss of $\leq 0.1\%$ (MMR) ^a	$> 1\%$, resistance mutations, high-risk ACA

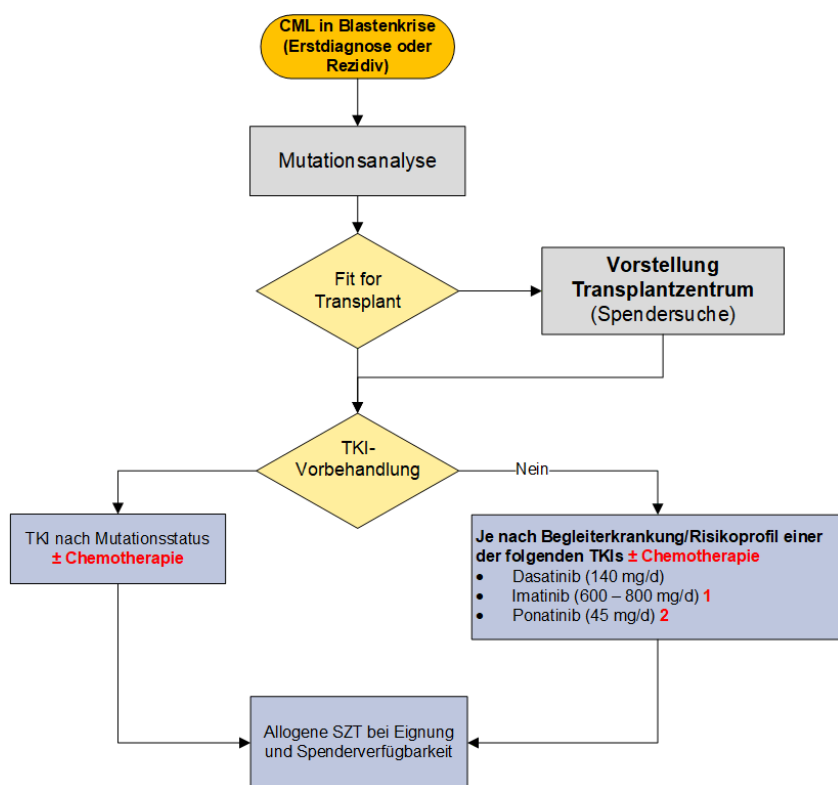
For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$ (MR⁴).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph+ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

^aLoss of MMR (BCR-ABL1 $> 0.1\%$) indicates failure after TFR

3.2 Therapieempfehlungen bei CML in Blastenkrisis (BC)



1 Nur bei Kontraindikation gegen einen 2nd-generation-TKI

2 Bei entsprechenden Mutationen

3.4 Indikationen zur Allogenen Stammzelltransplantation (inkl. Spendersuche)

Teil 1: Spendersuche (Familienspender, Fremdspender)	
Zur Diagnose (initial)	- Bei Patienten mit Blasten >10%
	- Bei Kindern und Jugendlichen < 20 Jahre
	- Bei Patienten mit zytogenetischen Zusatzaberrationen
Bei TKI-Versagen	- Kritische Mutationen (T315I) - Bei Progress mit Blastenanstieg oder BC - Bei Versagen nach zumindest eines 2G-TKI

Teil 2 – Diskussion/Andenken einer allo-SZT	
Nach Diagnose (initial)	- Bei Patienten mit Blasten >10% bei Dx und suboptimalem Ansprechen auf TKI - Bei Patienten mit BC nach Vorbehandlung mit TKI +/- Chemotherapie
Imatinib-Versagen	- Bei Patienten nach Progress mit Blastenanstieg >10% oder BC (nach Vorbehandlung mit alternativem TKI +/- Chemotherapie) - bei Patienten mit T315I-Mutation nach Vorbehandlung mit alternativem TKI
Versagen nach zweiter TKI-Linie	- Alle geeigneten Patienten

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Kriterien für einen Absetzversuch der TKI Therapie (TFR, Treatment free remission)

adaptiert nach ELN guidelines 2020, Hochhaus et al., Leukemia 2020, 34: 2074-2086

Kriterium	
ELTS Score zur Diagnose	Kein hohes Risiko
BCR-Abl Transcripte zur Diagnose	Typische B2A2 oder B3A2 (e13a2 oder e14a2)
CML Verlauf	Nur chronische Phase
Ansprechen auf Erstlinien TKI (ELN Kriterien)	Optimal
Dauer der gesamten TKI-Therapie	≥ 5 Jahre bei Imatinib ≥ 4 Jahre bei 2nd GEN-TKI
Tiefe des molekularen Response	mind. MR 4.0
Dauer des tiefen molekularen Ansprechens	> 2 Jahre wenn MR 4.5 > 3 Jahre wenn MR 4.0

Monitoring von BCR-Abl nach Absetzen:

Monate 1-6: monatlich

Monate 7-12: 2-monatlich

ab Monat 13: 3-monatlich

Wiederbeginn der TKI-Therapie:

Bei Verlust von MR 3.0 (MMR) mit einmaliger kurzfristiger Bestätigung

4.2 Fertilitätsberatung und Schwangerschaft

Fertilität

Mit männlichen Patienten sollte bei Erstdiagnose die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien diskutiert werden. Es besteht aber kein bekanntes Risiko bei männlichen Patienten unter einer Therapie mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib.

Fertilitätsberatung vor Einleitung einer TKI-Therapie bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch bzgl. Kryokonservierung von Ovarialgewebe: Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.

Kontakt: Kepler-Universitätsklinikum, Kinderwunschzentrum, Tel.: +43 (0)5 7680 84 – 24630

Schwangerschaft

Von einer Schwangerschaft ist unter der TKI-Therapie wegen des teratogenen Risikos abzuraten. Deshalb sind für Patientinnen mit Kinderwunsch individuelle Maßnahmen erforderlich, um die erreichte Remission während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI zu erhalten. Eine Therapieunterbrechung ist nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem BCR-ABL-Spiegel $<0,01\%$ (MMR4) zu empfehlen. In Fällen mit einem BCR-ABL Spiegel von 0,01-0,1% sollte bei geplanter Schwangerschaft die Therapie zunächst intensiviert werden (Wechsel auf 2ndG TKI), um diesen Grenzwert zu unterschreiten. Bei einer stabilen Situation über 3-6 Monate ist die Remissionserhaltung über eine 9-monatige Schwangerschaft wahrscheinlich. Falls notwendig kann IFN (Pegasys) in einer Dosis von 90-135 Mikrogramm / Woche während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Es gibt aber ausreichend Evidenz bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen mit pegyliertem Interferon (*Ellis & Mills, Internataional Medicine Journal 2015; Beauverd et al. Haematologica 2015*).

Es empfiehlt sich die Rücksprache mit einem Zentrum.

Unter einer TKI-Therapie darf nicht gestillt werden.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Qualitätsparameter:

- Hämatologischer,
- zytogentischer und
- molekularer Response (siehe Kap. 3.1.2)

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.

Beauverd et al. *Haematologica* 2015.

Bhandari A, Rolan K, Shah BK, Management of Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy: *Anticancer Research* 35:1-12(2015).

Ellis & Mills, *International Medicine Journal* 2015.

Hughes TP, Ross DM, Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML: *Blood* 2016 Jul 7;128(1):17-23.

Cortes JE et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial, *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(3):231-237.

Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018 Jul 26; 132(4): 393-404.

Kondapalli L et al. Collaborative cardiovascular management of patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors. *Vasc Med*. 2020 Jun;25(3):246-254.

Pfirschmann M et al., Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia, *Leukemia* volume 30, pages 48–56 (2016).

Hochhaus et al., European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia, *Leukemia* 2020 Apr;34(4):966-984.

Zeng P, Schmaier A, Ponatinib and other CML Tyrosine Kinase Inhibitors in Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(18), 6556.

Anhang: Kardiovaskuläres Management von Patienten mit CML und TKI

- 1) Alle derzeit verfügbaren Bcr-Abl TKIs sind mit einem gewissen kardiovaskulärem Risiko assoziiert! Ponatinib zeigt die höchste kardiovaskuläre Thromboserate (MCI, Insult, PAVK): Inzidenz-Ratio (16.3%), gefolgt von Dasatinib (16%), Nilotinib (9.3%) und Imatinib (4.7%). Zeng et al (International Journal of Molecular Sciences, 2020)

Table 3. CML TKIs and their risk for adverse cardiovascular events.

TKIs/Syndromes	Imatinib	Nilotinib	Bosutinib	Dasatinib	Ponatinib	Asciminib
Cardiac arrhythmias	0.3(0.1–1.4)	2.7(2.1–3.5)	1.6(0.2–11.7)	1(0.6–1.6)	1(0.5–2.2)	NA
Cardiac failure	1.1(0.8–1.6)	1.5(1.3–1.7)	3.5 (1.9–6.6)	4.1(3.7–4.6)	1.8(1.4–2.4)	NA
Cardiomyopathy	1.2(0.7–2.0)	0.4(0.2–0.6)	NA	0.4(0.3–0.7)	0.6(0.3–1.2)	NA
Embolic, thrombotic	0.4(0.3–0.5)	1.3(1.1–1.4)	1(0.5–1.9)	0.5(0.4–0.6)	1.4(1.2–1.6)	NA
Hypertension	0.2(0.1–0.5)	0.9(0.8–1.1)	1.2(0.4–3.7)	0.8(0.6–1.0)	3.5(2.9–4.3)	NA
Ischemic heart	0.6(0.4–0.9)	6.7(6.2–7.2)	2.5(1.3–4.8)	1.0(0.8–1.2)	2.9(2.4–3.5)	NA
Pulmonary hypertension	3.9(2.4–6.4)	1.1(0.6–1.7)	NA	8.5(6.8–10.6)	1.3(0.6–3.9)	NA
QT prolongation	0.8(0.6–2.5)	12.2(10.3–14.6)	NA	2.5(1.6–3.7)	0.9(0.3–2.4)	NA

The table presents an adjusted reported odds ratio to a specific adverse cardiovascular event. A “green background” means there is a protective effect of the drug. A “red” background means that the drug use was associated with an adverse cardiovascular effect. These data were extracted and tabulated presently from information in Supplementary Tables S1–S8 presented in Reference [94].

- 2) Vor TKI Start ausführliche Anamnese bez. CV Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, anamnestisch KHK/MCI, CAVK/Insult, PAVK, venöse Thromboembolie). Bei diesen Pat. sollte, wenn möglich, Imatinib oder Busutinib bevorzugt werden.

Anhand einer Auswertung der PACE Studie hatten Pat. with ≥ 2 CV Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Übergewicht) oder positiver Anamnese von ischämischer/ nicht ischämischer Herzerkrankung oder venöser Thromboembolie ein relatives Risiko für arterielle Verschlussereignisse unter Ponatinib von 2,2 (95%1.5-3.3) verglichen zu Pat mit 1 RF (RR 0.8, 95% CI 0.5-1.2) und keinem RF (0.4; 95% CI 0.2-0.7) (Cortes et al, Blood 2018).

- 3) Kardiovaskuläres Management: Kondapalli et al, Vascular Medicine2020.

Table 2. Pragmatic clinical recommendations for tailored cardiovascular monitoring of patients with CML receiving BCR-ABL TKIs.

Assessment	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Ponatinib	Nilotinib
	More favorable CV profile	More favorable CV profile	Pulmonary HTN, effusions	HTN, vascular events ^a	Hyperglycemia, vascular events ^a , and QT prolongation
Baseline					
Clinical cardiovascular assessment	GCP	Recommend	Recommend	Recommend	Recommend
Blood pressure check	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend
Fasting glucose	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend
Fasting lipid panel	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend
Echocardiogram	GCP	As needed	If CP sx	As needed	As needed
ECG	GCP	As needed	Recommend	As needed	Baseline, after 7 days, and after each dose change
ABI	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend
1-month follow-up					
Clinical cardiovascular assessment	GCP	Recommend	Recommend	Recommend	Recommend
Blood pressure check	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend
3- to 6-month follow-up					
Clinical cardiovascular assessment	GCP	Recommend	Recommend	Recommend	Recommend
Blood pressure check	GCP	As needed	As needed	As needed	Recommend
Fasting glucose	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend
Fasting lipid panel	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend
Echocardiogram	GCP	As needed	If CP sx	As needed	As needed
ECG	GCP	As needed	As needed	As needed	If dose changes
ABI	GCP	As needed	As needed	Recommend	Recommend

^aVascular events include coronary, cerebral, and peripheral vascular events.

ABI, ankle-brachial index; CML, chronic myeloid leukemia; CP sx, cardiopulmonary symptoms; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogram; GCP, good clinical practice; HTN, hypertension; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

4) Präventive ABCDE Checkliste (Kondapalli et al, Vascular Medicine, 2020)



ABCDE's TKI Checklist

- A**
 - ✓ Awareness of arterial and vascular events
 - Education about potential signs and symptoms of coronary, cerebral and peripheral vascular events.
 - ✓ Aspirin in select patients
 - ✓ Ankle-brachial index measurement at baseline and f/u for PAD (ponatanib / nilotinib)
- B**
 - ✓ Blood pressure control
 - Hypertension defined as > 130/80*
- C**
 - ✓ Cholesterol monitoring and management if clinically indicated
 - ✓ - Calculate ASCVD score if no history of CVD or DM.
 - ✓ Cigarette / Tobacco cessation
- D**
 - ✓ Diabetes mellitus monitoring and management if clinically indicated
 - ✓ Diet and weight management
 - ✓ Drug interactions with TKIs
- E**
 - ✓ Exercise
 - 150 minutes (2.5 hours) per week moderate-intensity or 75 minutes per week vigorous-intensity physical activity†
 - Muscle strengthening activities on 2 or more days a week†

Figure 2. Preventative 'ABCDE' checklist for TKIs.
ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; PAD, peripheral artery disease; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.
* = ref. 49; † = ref. 48.

5) Imatinib, Bosutinib, Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib werden über CYP3A metabolisiert! Interaktionen mit CYP3A Inhibitoren und Induktoren beachten (Kondapalli et al, Vascular Medicine, 2020)

CYP 3A Inhibitors, Inducers, and Substrates			
Inhibitors		Inducers	
Strong	Moderate	Strong	Moderate
Atazanavir	Aprepitant	Carbamazepine	Bosentan
Clarithromycin	Conivaptan	Enzalutamide	Efavirenz
Cobicistat	Diltiazem	Fosphenytoin	Eslicarbazepine
Indinavir	Dronedarone	Phenobarbital	Etravirine
Itraconazole	Erythromycin	Phenytoin	Modafinil
Ketoconazole	Fluconazole	Primidone	Nafcillin
Nefazodone	Grapefruit Juice	Rifampin	Rifabutin
Nelfinavir	Imatinib		
Posaconazole	Isavuconazole		
Ritonavir	Nilotinib		Weak
Voriconazole	Verapamil		Dexamethasone
	Weak		Oxcarbazepine
	Amiodarone		
	Ciprofloxacin		
	Cyclosporine		
Substrates of CYP3A4			
Alprazolam	Cyclosporine	Felodipine	Quinidine
Amiodarone	Dasatinib	Imatinib	Rifabutin
Amlodipine	Dexamethasone	Losartan	Rivaroxaban
Apixaban	Diltiazem	Lovastatin	Sildenafil
Aripiprazole	Dronedarone	Midazolam	Simvastatin
Atorvastatin	Efavirenz	Modafinil	Tacrolimus
Bosutinib	Eplerenone	Nifedipine	Trazodone
Clarithromycin	Erythromycin	Nilotinib	Verapamil
Conivaptan	Estradiol	Ponatinib	Vincristine

Figure 1. CYP 3A inhibitors, inducers, and substrates.
CYP, cytochrome P450.

Anhang: Studienblatt (optional)

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
