





# Inhaltsverzeichnis

	<b>Einführung</b>	<b>16</b>
1.1.	Definition.....	16
1.2.	Historie.....	16
1.3.	Epidemiologie.....	17
1.3.1.	Alter und Geschlecht.....	17
1.4.	Ätiologie.....	19
1.4.1.	Ionisierende Strahlen.....	19
1.4.1.1.	Atombombenexplosion-Überlebende.....	19
1.4.2.	Bechterew-Patienten.....	20
1.4.3.	Zervixkarzinom-Patientinnen.....	20
	<b>Grundlagen</b>	<b>22</b>
2.1.	Pathogenese und Molekularbiologie.....	22
2.1.1.	Das BCR-ABL Onkogen.....	22
2.1.2.	Struktur-Funktionsbeziehung von BCR-ABL.....	23
2.1.3.	Die durch BCR-ABL beeinflusste Signaltransduktion.....	24
2.1.4.	Die Aktivierung des Ras-Signalweges.....	24
2.1.5.	BCR-ABL und die Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase.....	25
2.1.6.	JAK2/STAT Weg.....	25
2.2.	Stammzellbiologie.....	26
	<b>Klinik</b>	<b>32</b>
3.1.	Krankheitsstadien der CML (CP, AP, BC).....	32
3.1.1.	Chronische Phase.....	33
3.1.2.	Akzelerationsphase.....	33
3.1.3.	Blastenkrise.....	34
3.2.	Klinische Symptome.....	35
3.3.	Diagnostik.....	36
3.3.1.	Morphologie.....	36
3.3.1.1.	CML – chronische Phase.....	36
3.3.1.2.	Morphologische Differenzialdiagnosen der CML, chronische Phase.....	39
3.3.1.3.	Akzelerationsphase.....	39
3.3.1.4.	Blastenphase.....	39
3.3.2.	Zytogenetik.....	41
3.3.3.	Molekulargenetik.....	42
3.4.	Prognoseparameter/Scores.....	43
3.4.1.	Sokal-Score.....	44
3.4.2.	Hasford-("Euro")-Score.....	44
3.4.3.	EUTOS-Score.....	44
3.4.4.	Gratwohl-Score.....	44
	<b>Therapie</b>	<b>48</b>
4.1.	BCR-ABL.....	48
4.2.	SRC.....	48
4.3.	Weitere Zielstrukturen.....	48

<b>■</b>	<b>Molekular zielgerichtete Therapie</b>	<b>50</b>
5.1.	Einführung in die molekular zielgerichtete Therapie der CML	50
5.2.	Imatinib	52
5.2.1.	Entwicklung von Imatinib	52
5.2.2.	In-vitro Profil vom Imatinib	52
5.2.3.	Klinische Studien mit Imatinib	53
5.2.3.1.	Phase-I-II-Studien	53
5.2.4.	Phase-III-Studien Primärtherapie CML-CP	54
5.2.4.1.	IRIS-Studie	54
5.2.5.	Hochdosis Imatinib (TOPS-Studie)	55
5.2.6.	Verträglichkeits-adaptiertes Hochdosis-Imatinib und Kombination mit Interferon- $\alpha$ (CML-IV Studie)	55
5.2.7.	Imatinib und Peginterferon alpha-2a (SPIRIT-Studie)	56
5.2.8.	Langzeitnebenwirkungen unter Imatinib (ILTE-Studie)	56
5.2.9.	Dauer der Imatinibtherapie	56
5.2.10.	Management von Nebenwirkungen	57
5.2.11.	Zusammenfassung	59
5.3.	Nilotinib	59
5.3.1.	Einleitung	59
5.3.2.	Rationalen für die Entwicklung von Nilotinib	59
5.3.3.	In-vitro Charakterisierung von Nilotinib	60
5.3.3.1.	Struktur und Bindungsverhalten	60
5.3.4.	Aktivität bei Imatinibresistenz-induzierenden Mutationen	60
5.3.5.	Effekte von Nilotinib auf Stammzellpersistenz	61
5.3.6.	"Off target"-Effekte	61
5.3.7.	Klinische Effektivität und Sicherheit	61
5.3.7.1.	Erstlinientherapie bei CML in chronischer Phase	61
5.3.7.2.	Zweitlinientherapie	62
5.3.7.3.	Verbesserung der molekularen Remissionstiefe bei gutem molekularem Ansprechen	62
5.3.7.4.	Nebenwirkungsprofil, Toxizitäten, Metabolisierung	63
5.3.8.	Ausblick auf zukünftige Therapiekonzepte	63
5.3.8.1.	Monotherapie	63
5.3.8.2.	Kombinationstherapie mit Interferon alpha	64
5.3.9.	Zusammenfassung	65
5.4.	Dasatinib	65
5.4.1.	Einleitung	65
5.4.2.	Zugelassene Indikationen und Dosierung	65
5.4.3.	Studienergebnisse zur Erstlinientherapie mit Dasatinib	65
5.4.4.	Studienergebnisse zur Zweit- und Drittlinientherapie mit Dasatinib	68
5.4.5.	Studienergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung	68
5.4.6.	Unerwünschte Ereignisse	68
5.5.	Bosutinib	71
5.5.1.	Einleitung	71
5.5.2.	Chemische Bezeichnung und Strukturformel	72
5.5.3.	Dosierung, Verabreichung und Pharmakokinetik	72
5.5.4.	Zelluläre Angriffspunkte von Bosutinib	72

5.5.5.	Klinische Wirksamkeit von Bosutinib .....	72
5.5.5.1.	Bosutinib in der Erstlinien-Therapie .....	72
5.5.5.2.	Bosutinib in der Zweitlinien-Therapie .....	73
5.5.5.3.	Bosutinib in dritter und vierter Behandlungslinie .....	73
5.5.5.4.	Bedeutung von BCR-ABL-Mutationen für die Wirksamkeit von Bosutinib .....	73
5.5.6.	Sicherheit und Verträglichkeit von Bosutinib .....	74
5.5.7.	Hämatologische Toxizität .....	74
5.5.7.1.	Gastrointestinale Toxizität .....	74
5.5.8.	Laborchemische Veränderungen .....	74
5.5.9.	Zusammenfassung und Kommentar .....	75
5.6.	Ponatinib - Drittgenerationsinhibitor für die Therapie der CML .....	75
5.6.1.	T315I-BCR-ABL-Mutationen und Therapieresistenz .....	75
5.6.2.	Ponatinib – Inhibitor der dritten Generation .....	75
5.6.3.	Wirksamkeit von Ponatinib in klinischen Studien .....	77
5.6.4.	Unerwünschte Wirkungen von Ponatinib in klinischen Studien .....	78
5.6.5.	Ausblick und Zusammenfassung .....	79
5.7.	Neue zielgerichtete Therapiestrategien in der Behandlung der CML .....	79
5.7.1.	Hintergrund .....	79
5.7.2.	Mechanismen der TKI-Resistenz .....	80
5.7.3.	Neue Substanzen zur Behandlung BCR-ABL-abhängiger Resistenzen .....	80
5.7.3.1.	DCC-2036 .....	80
5.7.3.2.	Allosterische BCR-ABL-Inhibitoren .....	81
5.7.3.3.	HG-7-85-01 .....	81
5.7.4.	Weitere Therapiestrategien .....	81
5.7.4.1.	Stammzelltargeting (Targeting von BCR-ABL unabhängigen Resistenzen) .....	81
5.7.4.2.	Hemmung des $\beta$ -Catenin und Wnt-Signalwegs .....	81
5.7.4.3.	Hemmung des Hedgehog-Signalwegs .....	81
5.7.4.4.	Targeting des JAK/PP2A-Signalwegs .....	82
5.7.4.5.	HDAC-Inhibitoren .....	82
5.7.4.6.	Autophagie-Inhibitoren .....	82
5.7.5.	Immuntherapie .....	83
5.7.5.1.	Spezifische Immunisierung mittels Peptiden .....	83
5.7.5.2.	Spezifische Immunisierung mittels Dendritischer Zellen .....	83
5.7.5.3.	Kombination von TKI mit Checkpoint-Antikörpern .....	83
5.7.6.	Ausblick .....	84

## **Therapieziele und -monitoring 93**

6.1.	Therapieziele .....	93
6.2.	Therapiemonitoring .....	95
6.2.1.	Therapiemonitoring unter Erstlinientherapie .....	95
6.2.2.	Monitoring einer Zweitlinientherapie .....	96
6.2.3.	Monitoring nach Absetzen einer TKI-Therapie (im Rahmen von Studien) .....	98

## **Resistenzentstehung und -mechanismen 100**

7.1.	Resistenzen gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren in der Therapie der CML .....	100
7.1.1.	Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren in der Behandlung von Patienten mit einer CML .....	100
7.1.2.	Molekulare Mechanismen der Resistenzentstehung gegenüber TKIs .....	100
7.2.	Bcr-Abl-abhängige Mechanismen der Resistenzentstehung .....	101
7.2.1.	Mutationen in der Bcr-Abl-Kinasedomäne als Resistenzmechanismus gegenüber Imatinib .....	101
7.2.2.	Mutationen in der Bcr-Abl-Kinasedomäne als Resistenzmechanismus gegenüber Zweit- und Drittgenerations-TKIs .....	103
7.2.3.	Überexpression von Bcr-Abl .....	105

7.3.	Bcr-Abl-unabhängige Mechanismen der Resistenzentstehung .....	105
7.3.1.	Einfluss des Plasmaspiegels und der intrazellulären Konzentration von TKIs auf die Effektivität der Therapie .....	105
7.3.2.	Aktivierung alternativer Signalwege als Resistenzmechanismus .....	106
7.4.	Klonale Evolution der Resistenzentstehung .....	107
7.5.	Therapeutische Optionen beim Auftreten einer Resistenz .....	108
7.5.1.	Erhöhung der Imatinibdosis .....	108
7.5.2.	Wechsel auf einen anderen TKI .....	108
7.5.3.	Neue therapeutische Optionen .....	108

## **Therapieadhärenz** **114**

8.1.	Definition, Allgemeines .....	114
8.2.	Messmethoden der Adhärenz .....	114
8.3.	CML und Adhärenz .....	114
8.4.	Ursachen für Non-Adhärenz bei CML .....	116
8.5.	Maßnahmen zur Adhärenzverbesserung .....	116

## **Stammzelltransplantation** **117**

9.1.	Die Rolle der Stammzelltransplantation bei der CML .....	117
9.2.	Welche CML-Patienten werden transplantiert? .....	117
9.3.	Familienspender oder Fremdspender? .....	119
9.4.	Stammzellen aus Knochenmark oder aus peripherem Blut? .....	119
9.5.	Risikoscore bei der allogenen Stammzelltransplantation der CML .....	120
9.6.	Konditionierungsregime .....	120
9.7.	Monitoring nach Allo-SCT und Behandlung des molekularen Rezidivs .....	120

## **Psychoonkologische Aspekte** **123**

10.1.	CML - Einfluss auf die Lebensqualität .....	123
10.2.	Implikationen für die Arzt-Patienten-Kommunikation .....	124
10.3.	Implikationen für den klinischen Alltag .....	125
10.4.	Implikationen für die Psychoonkologie .....	125

## **Patientenorganisationen und Selbsthilfe** **129**

11.1.	Rolle von Patientenorganisationen und der Selbsthilfe .....	129
11.2.	Deutsche Leukämie- & Lymphomhilfe e.V. (DLH) .....	129
11.3.	Elternverein für Kinder mit chronisch myeloischer Leukämie e.V. ....	129
11.4.	Leukämie-Online/LeukaNET e.V. ....	130
11.5.	CML Advocates Network .....	130

## **Forschung und Ausblick** **132**

## **Index** **135**