

Inhaltsverzeichnis

Einführung	16
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
Grundlagen	22
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
Klinik	32
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
Therapie	48
4.1. BCR-ABL	48
4.2. SRC	48
4.3. Weitere Zielstrukturen	48

Molekular zielgerichtete Therapie	50
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- α (CML-IV Studie)	55
5.2.7. Imatinib und Peginterferon alpha-2a (SIPRIT-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. Rationale 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 β-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