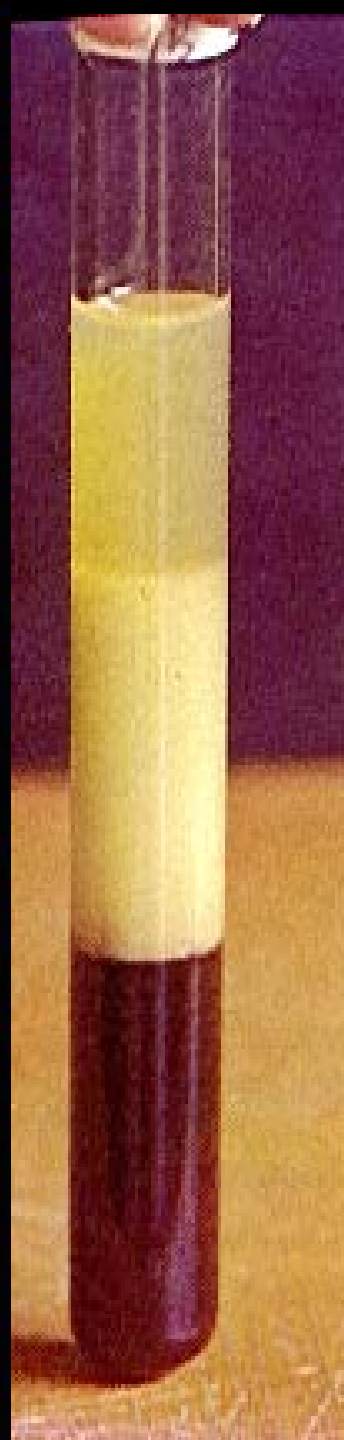
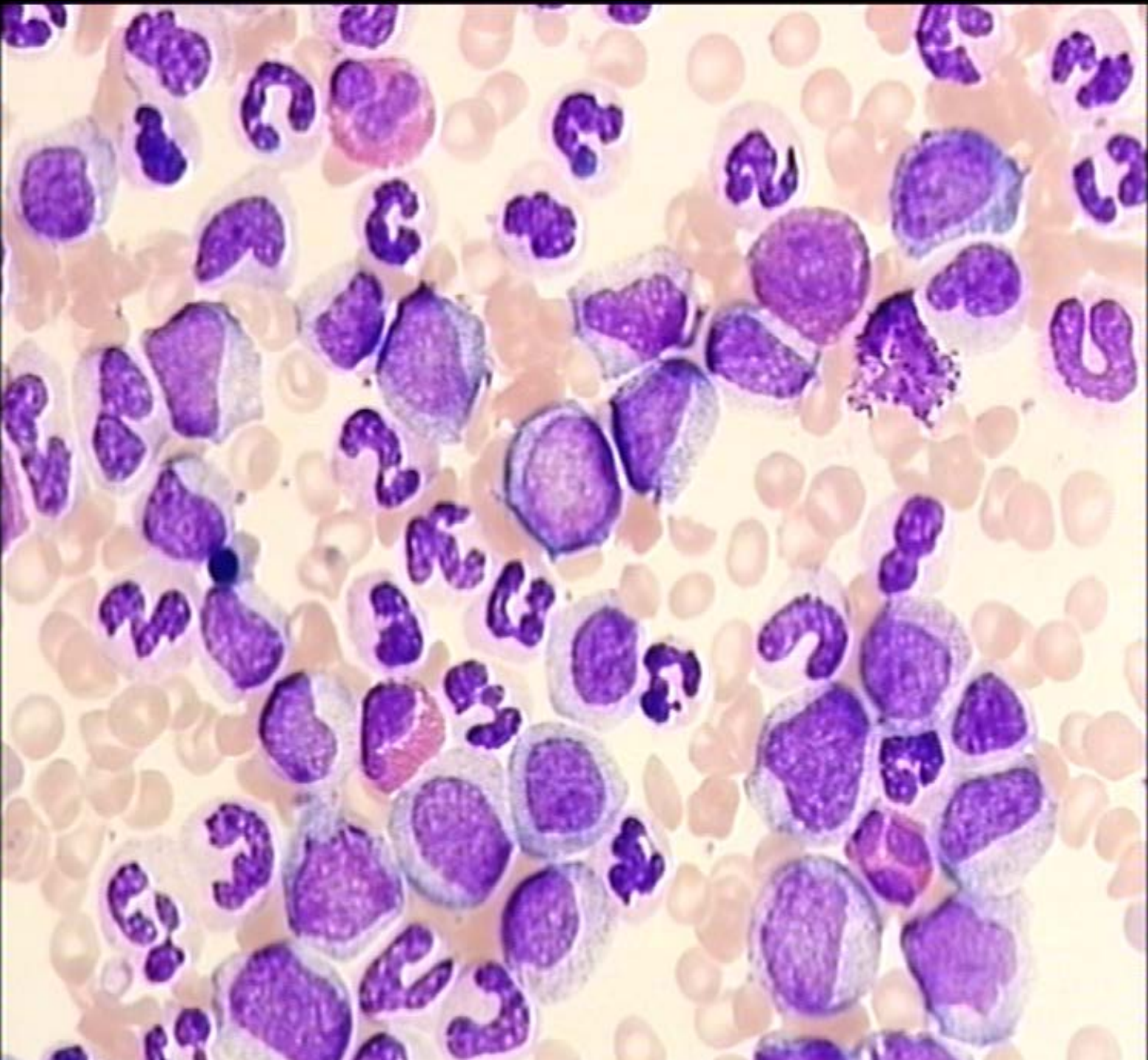


Aktuelle Therapieoptionen der chronischen myeloischen Leukämie

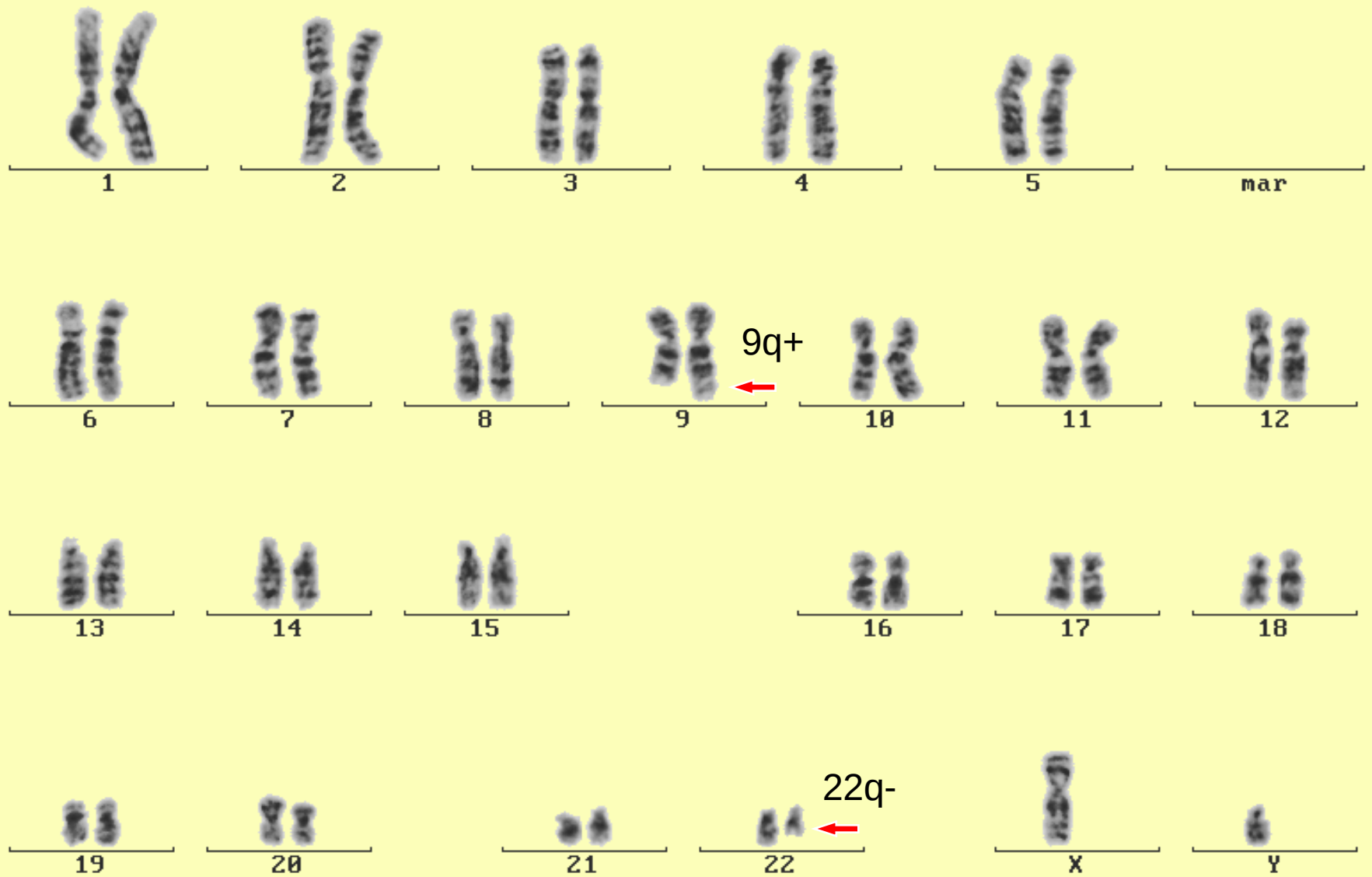
PD Dr. med. Andreas Hochhaus

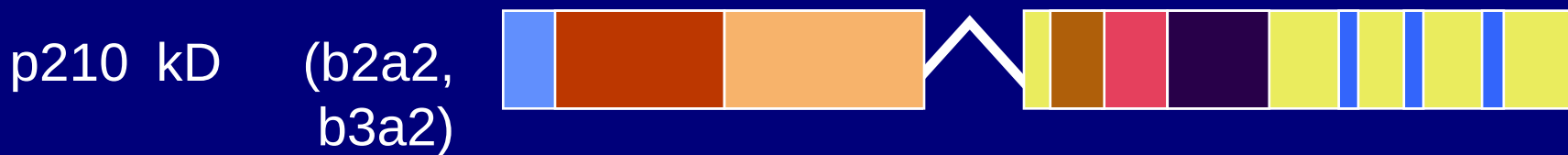
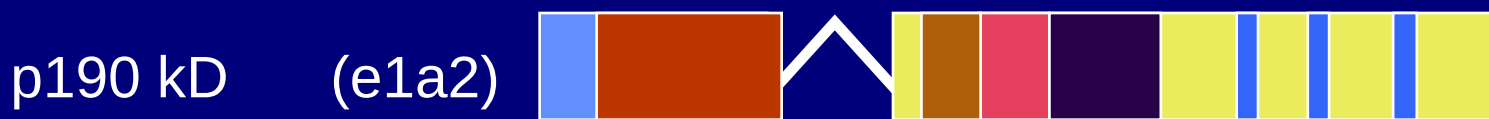
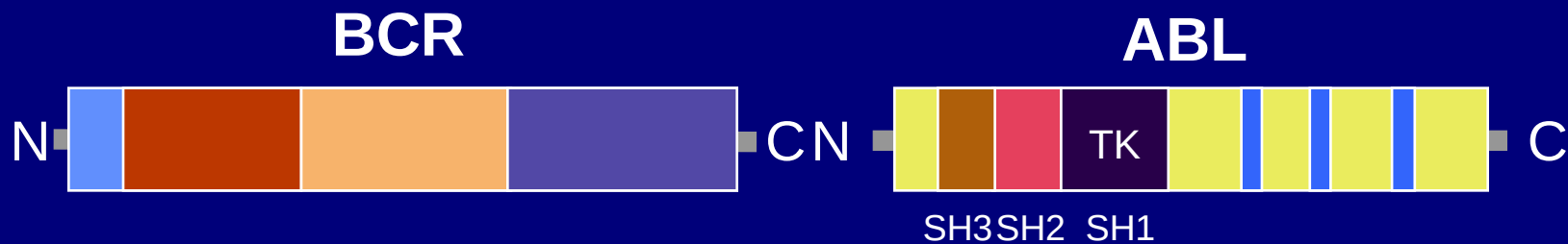
III. Medizinische Klinik

Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg

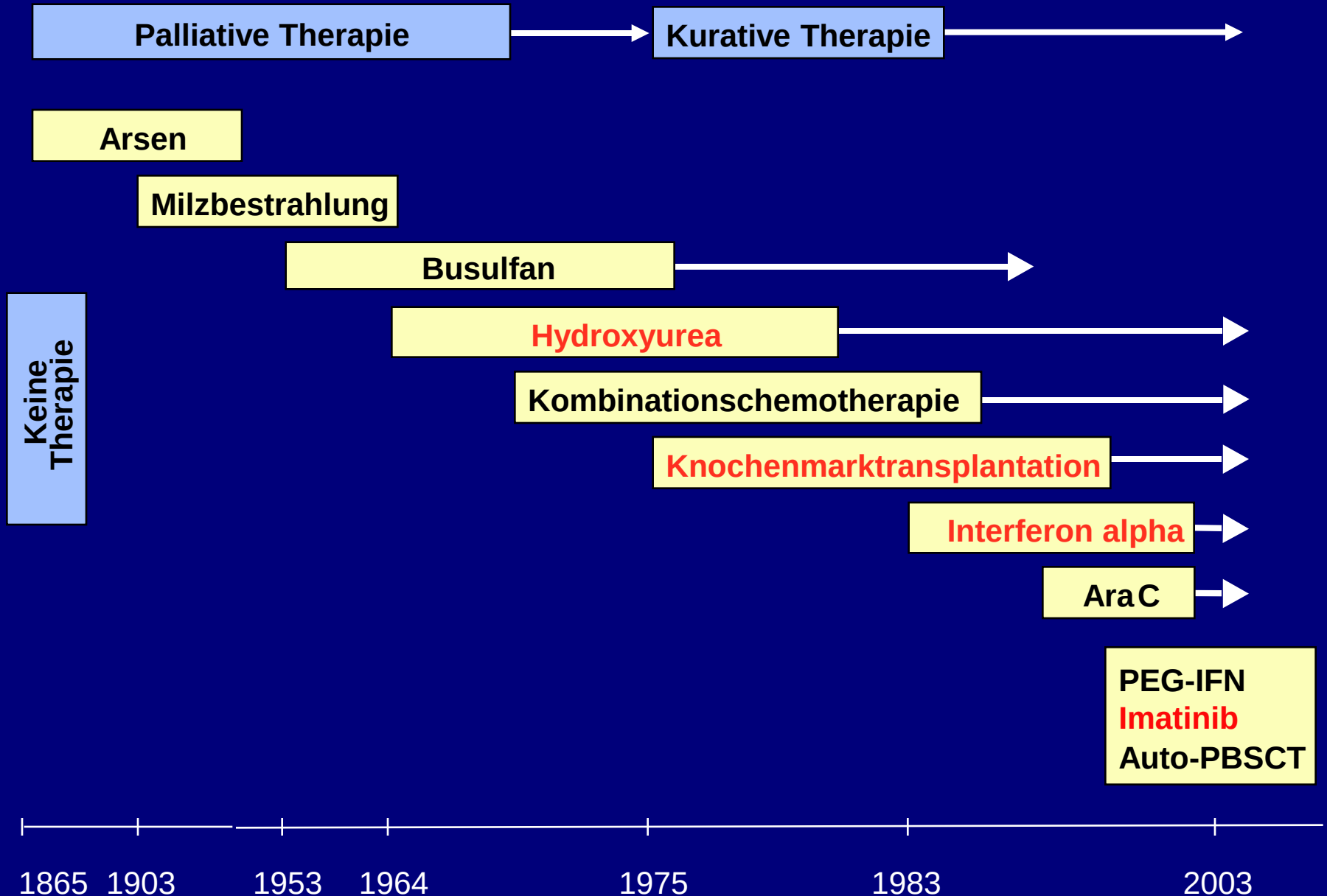


Karyotyp: 46,XY,t(9;22)(q34;q11)

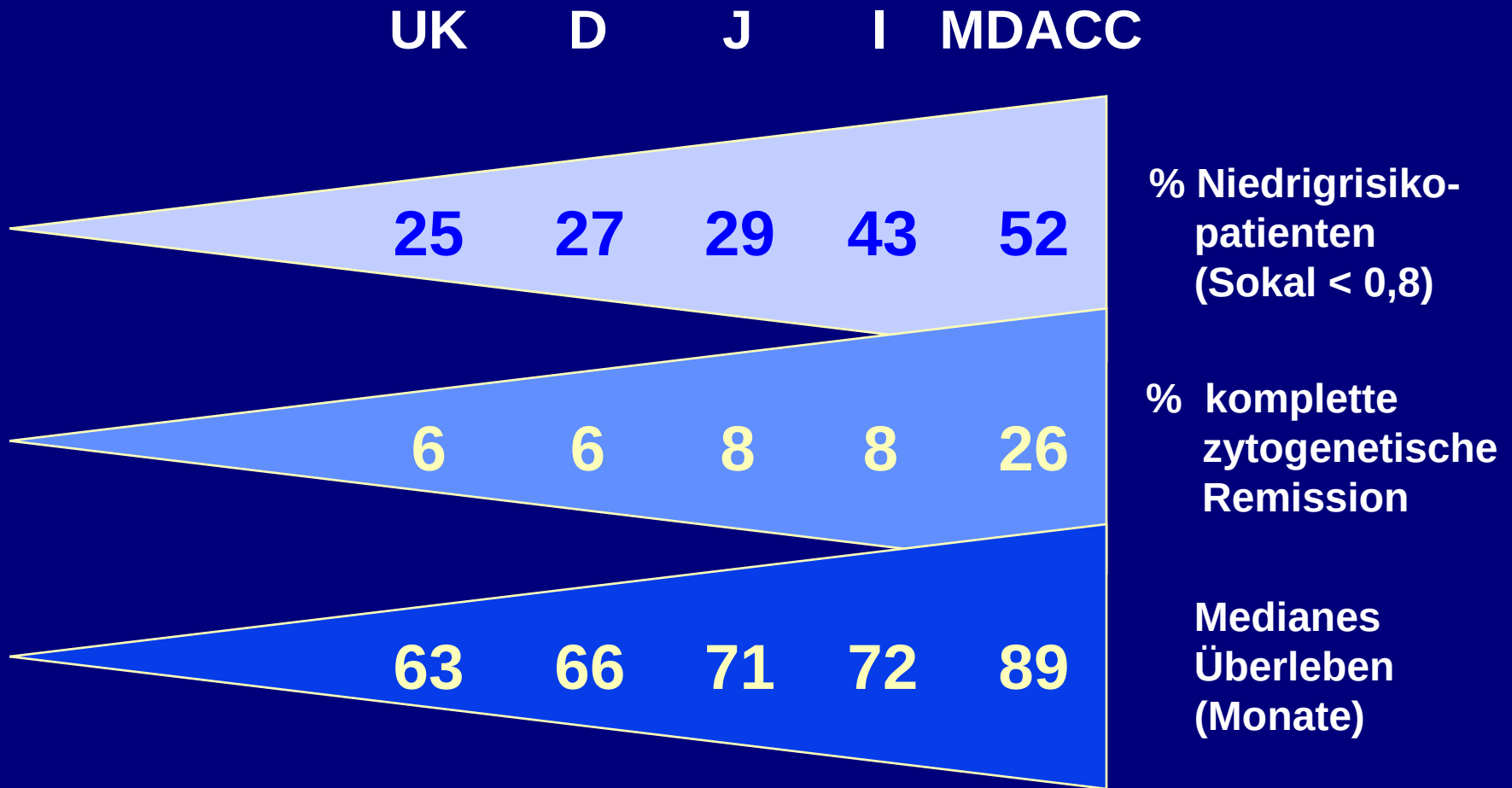




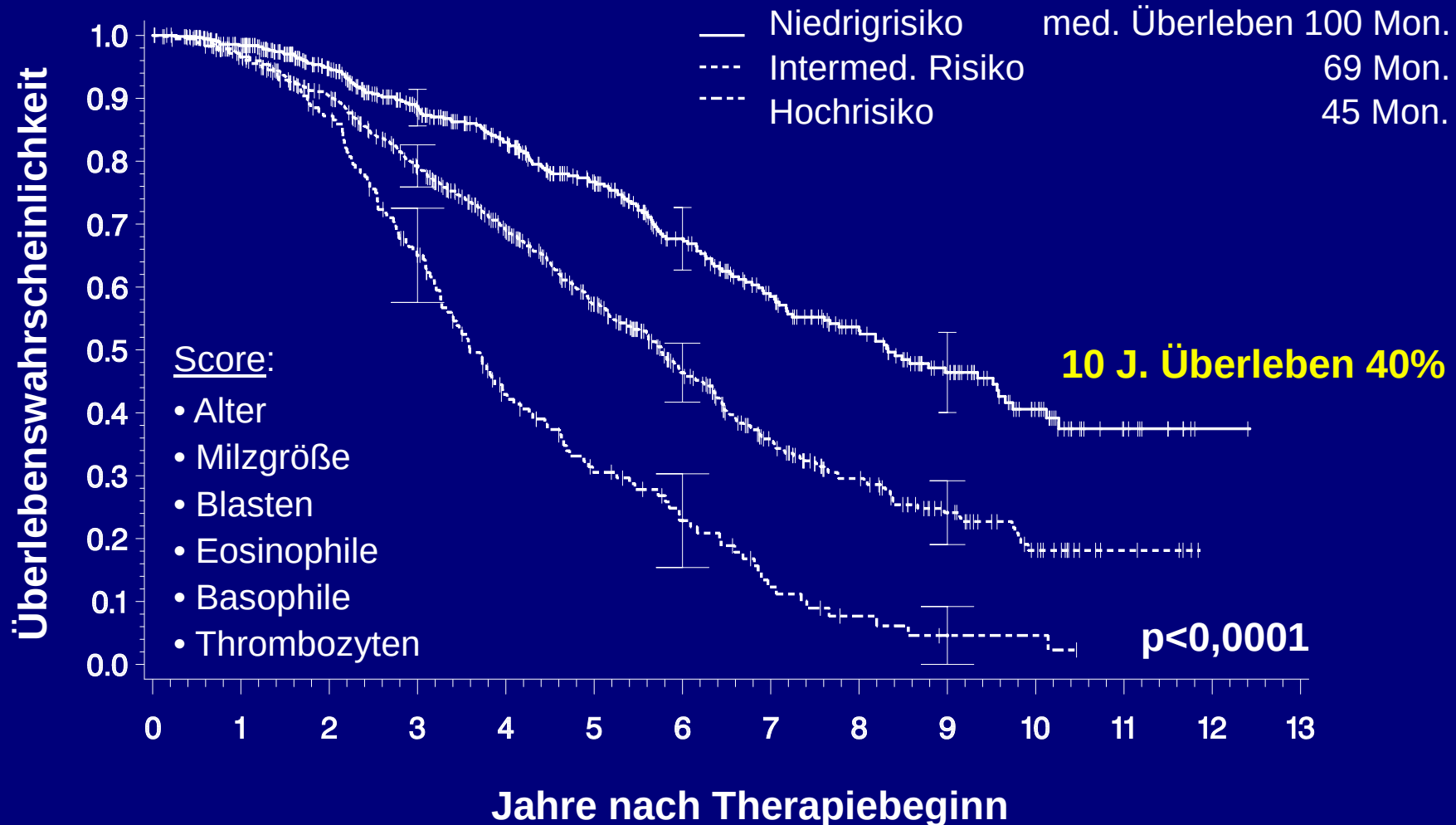
Historische Entwicklung der CML-Therapie



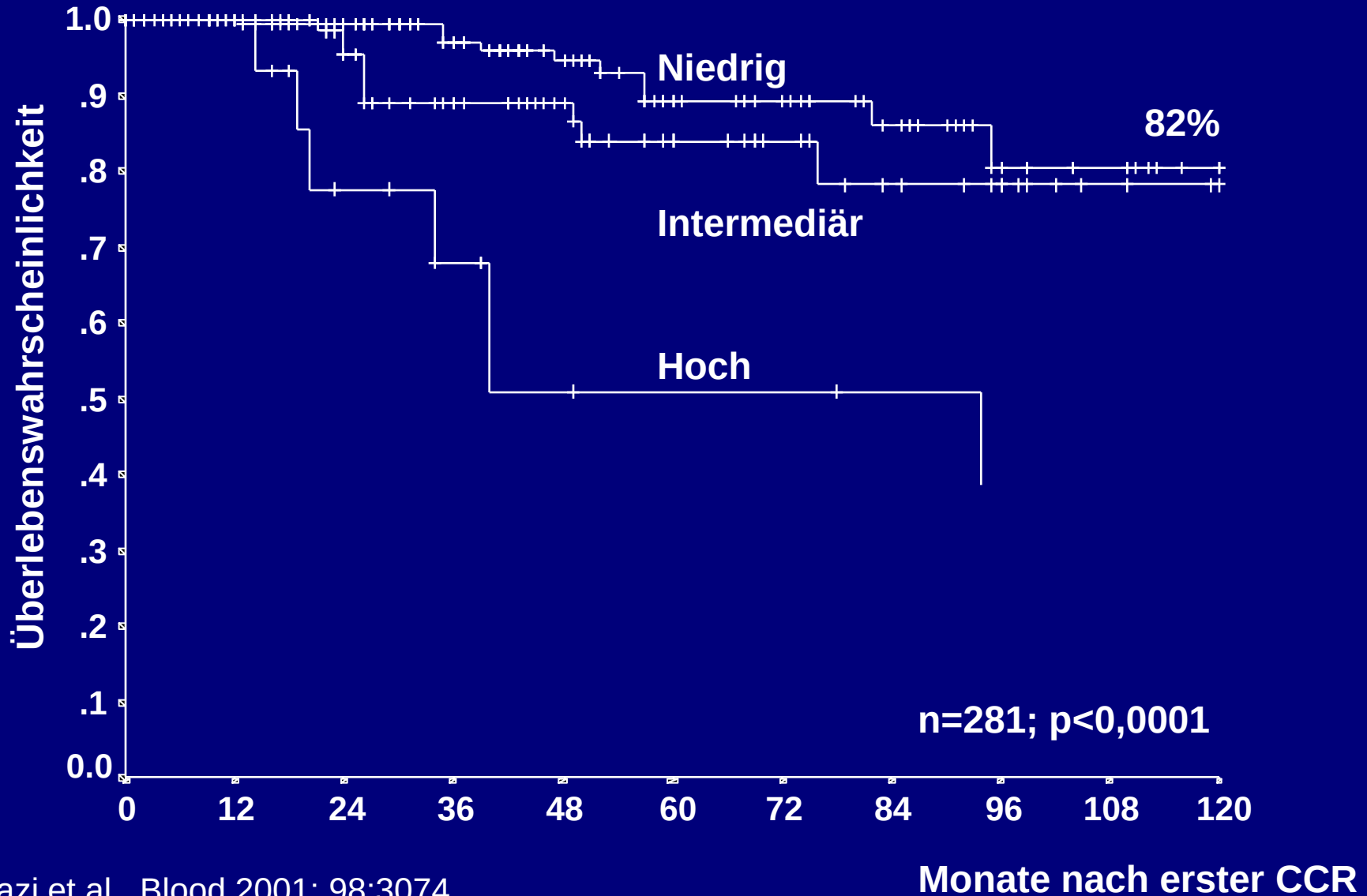
IFN- α bei CML – internationaler Vergleich



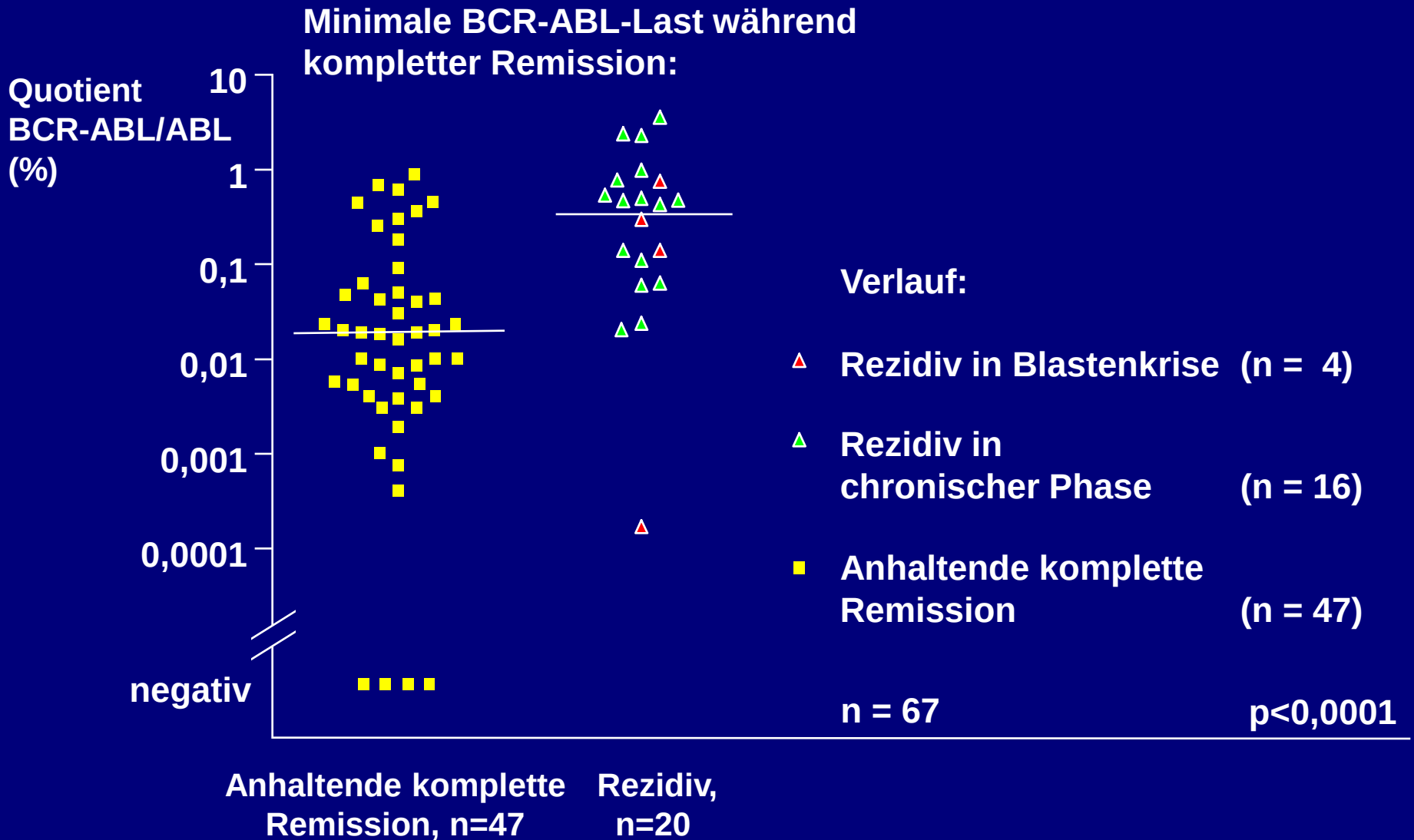
Neuer IFN-Score bei 1400 CML-Patienten in früher chronischer Phase unter IFN- α -Therapie



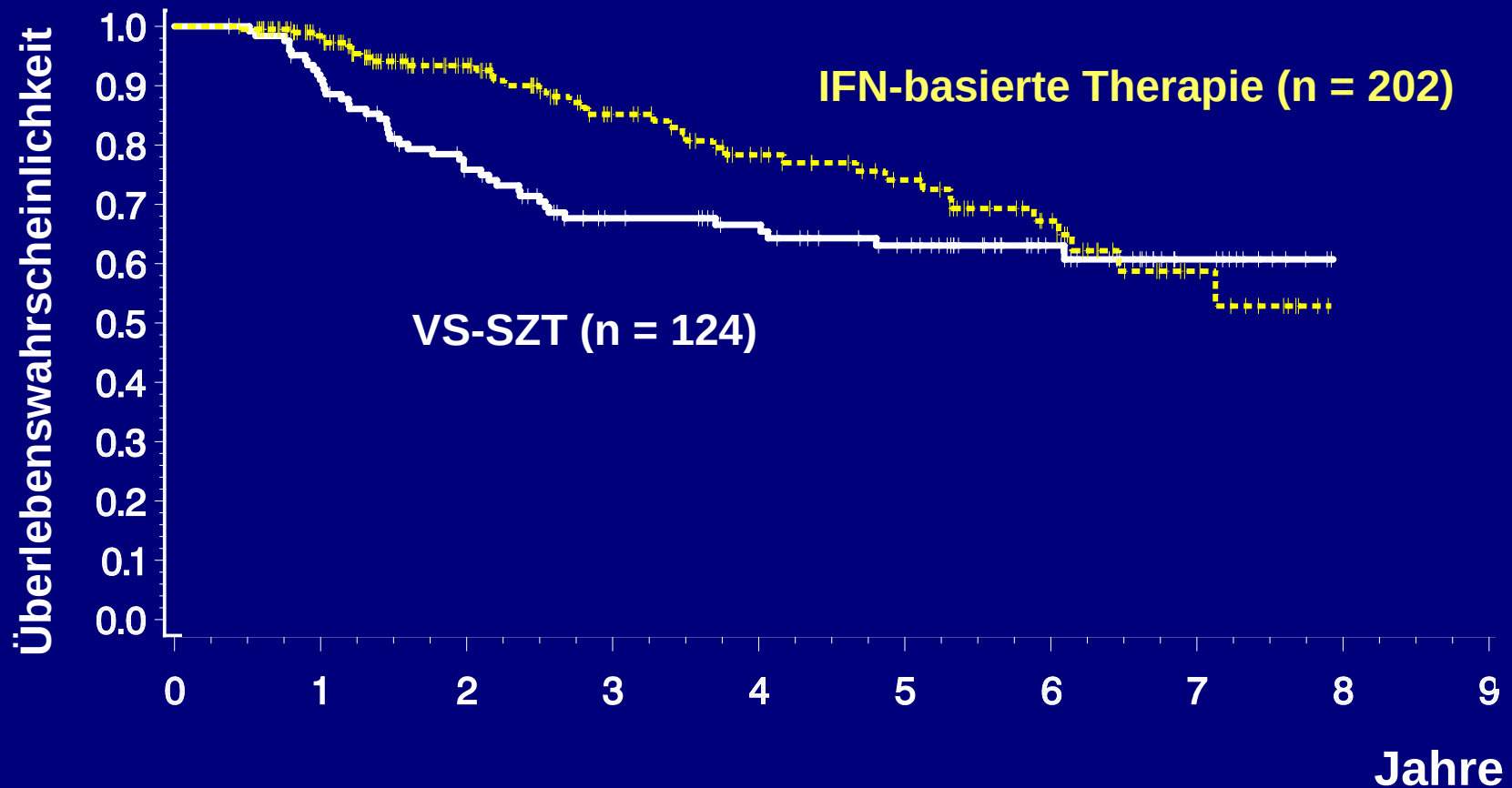
Überleben nach kompletter zytoгенetischer Remission in Abhängigkeit vom Risikoprofil



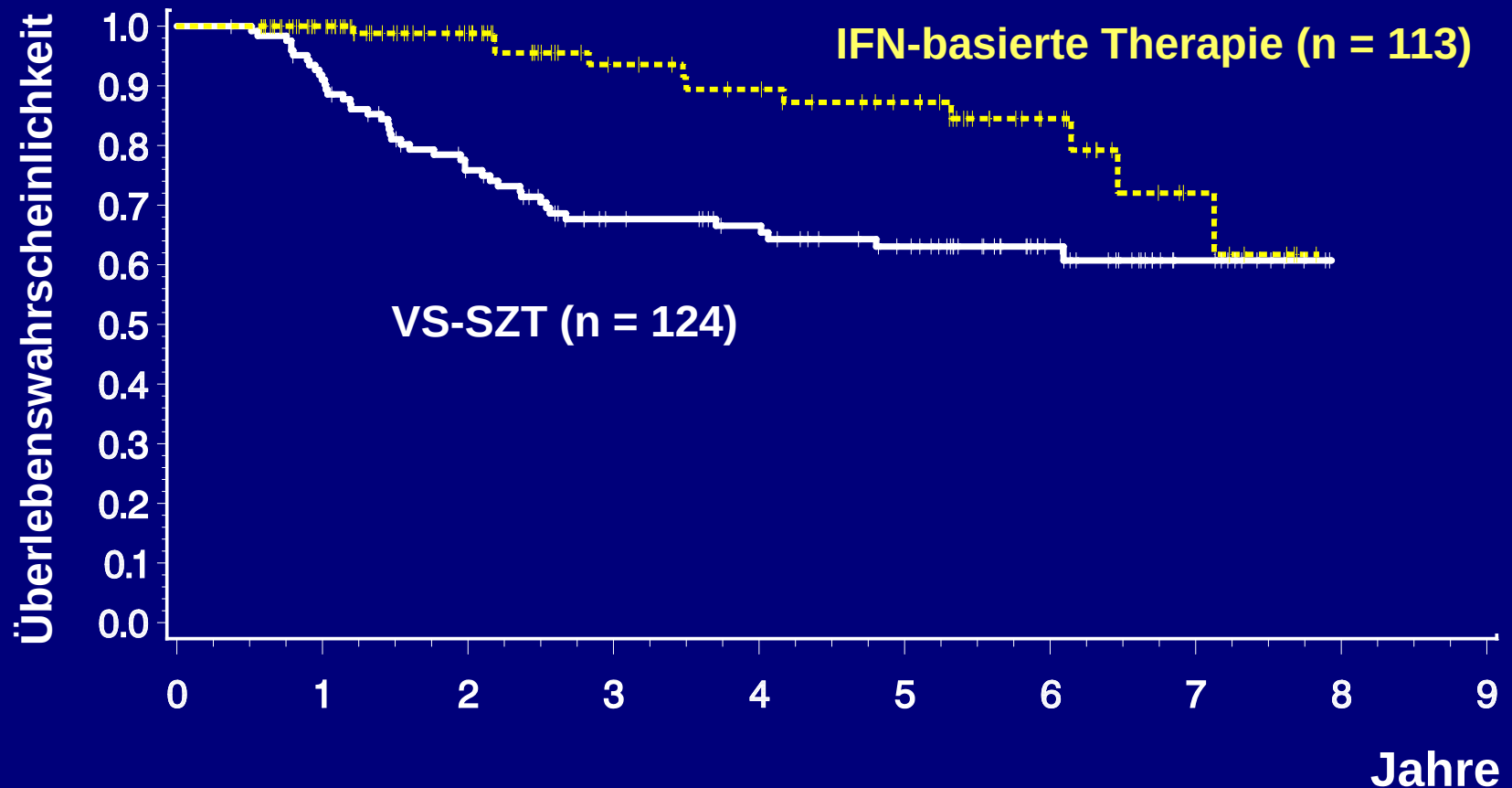
Rezidivrisiko nach kompletter zyto genetischer Remission unter IFN- α -Therapie



CML-Studien III / IIIA:
Überleben der für SZT geeigneten Patienten
VS-SZT vs. IFN-basierte Therapie (intent-to-treat)



CML-Studien III / IIIA:
Überleben der für SZT geeigneten Patienten
VS-SZT vs. IFN-basierte Therapie (Niedrigrisiko)



Der Internist

Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Schwerpunkt

Pathogenese und Biologie
der Leukämien

Leukämiediagnostik

Akute myeloische und
akute lymphatische Leukämie

Chronische myeloische
und chronische lymphatische
Leukämie

Therapiestudien im
Kompetenznetzwerk

Weiter- und Fortbildung

Hauteffloreszenzen
bei Infektionserkrankungen,
Teil 2

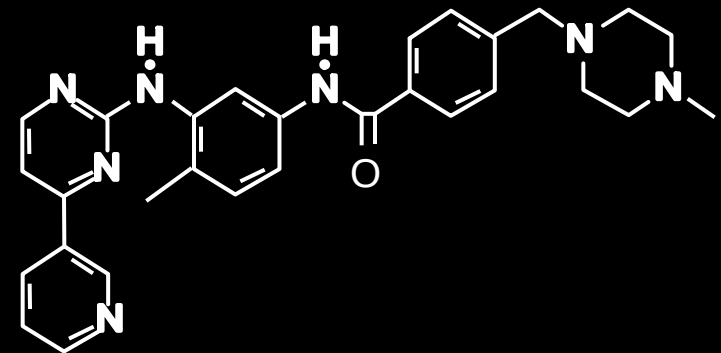
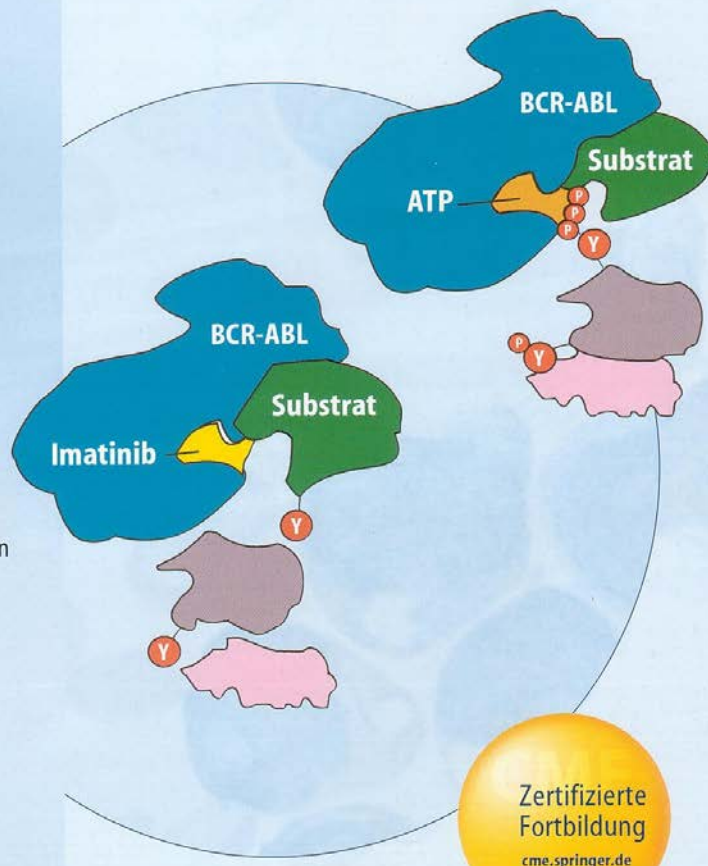
Arzneimitteltherapie

Substitution mit Mineralstoffen
und Spurenelementen

Indexed in Current Contents
and Index Medicus

www.DerInternist.de

Leukämien



Imatinib = STI571 = Glivec
2-Phenylaminopyrimidin



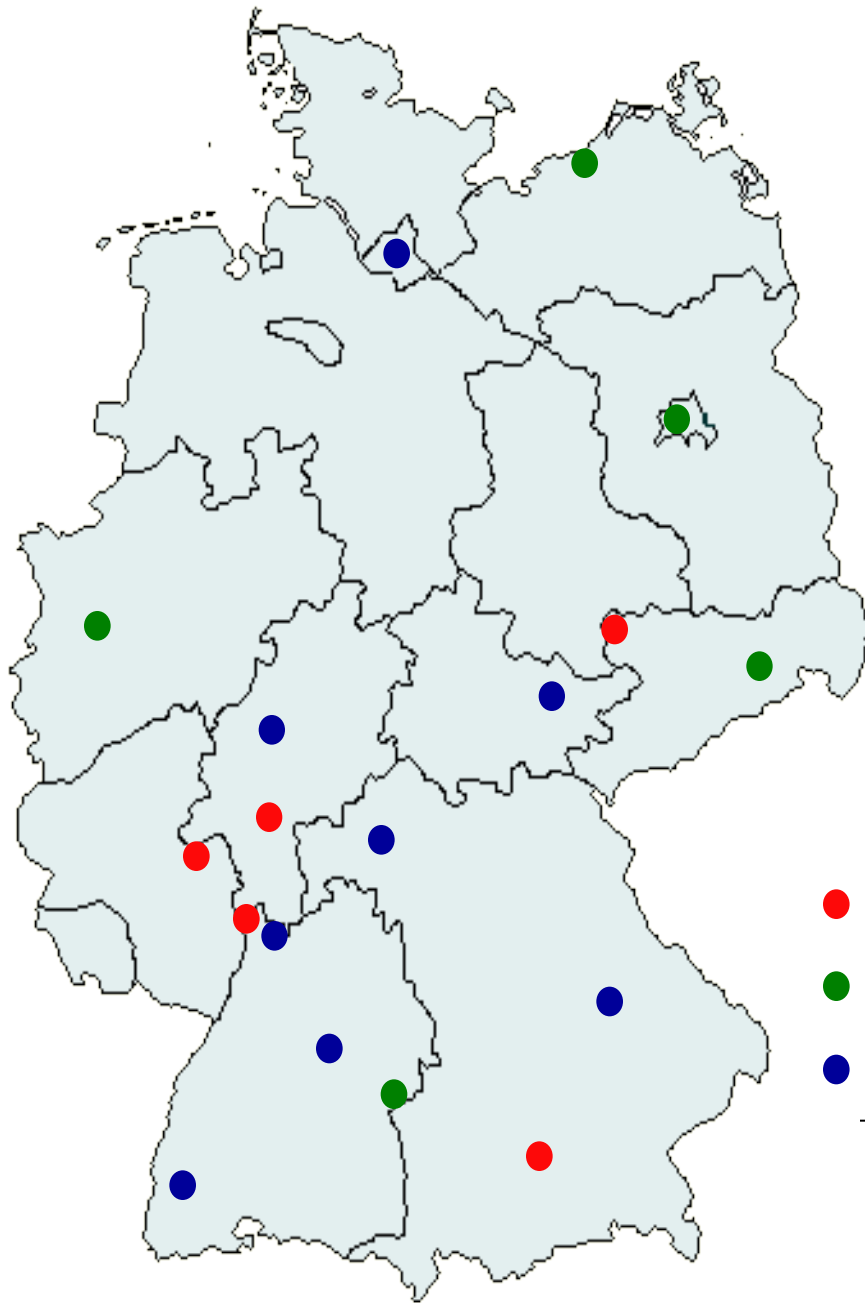
Springer

Zelluläre Selektivität von Imatinib: IC₅₀ [μM]

Gehemmte Kinasen

Nicht gehemmte Kinasen

v-ABL	0,1–0,3	Flt-3	>10
p210 ^{bcr-abl}	0,25	c-Fms, v-Fms	>10
p190 ^{bcr-abl}	0,25	EGF-Rezeptor	>100
TEL-ABL	0,35	c-erbB2	>100
PDGF R α und β	0,1	Insulin-Rezeptor	>100
TEL-PDGF R	0,15	IGF-1-Rezeptor	>100
c-kit	0,1	v-Src	>10
		JAK-2	>100



Imatinib (Glivec[®]): Klinische Studien (1999-2001)

- | | |
|----------------------------|------------------|
| ● Phase-II-Studien | 1999-2000, n=184 |
| ● Expanded-Access-Programm | 2000-2001, n=803 |
| ● Phase-III-Studien | 2000-2001, n=138 |

n=1125

Imatinib: Phase II

CP, IFN-resistant AP Myeloische BK

% der Patienten

(n=454)

(n=181)

(n=229)

Mediane Beobachtungszeit

18 Monate

17 Monate

4 Monate

Hämatologische Remission

95%

71%

31%

Komplett

95%

37%

8%

Komplett ohne vollst. Rekonstitution

-

14%

4%

Rückkehr zur chron. Phase

-

20%

18%

Zytogen. Remission (Ph+ $\leq$ 35%)

60%

26%

15%

Komplett

41%

18%

7%

Partiell

19%

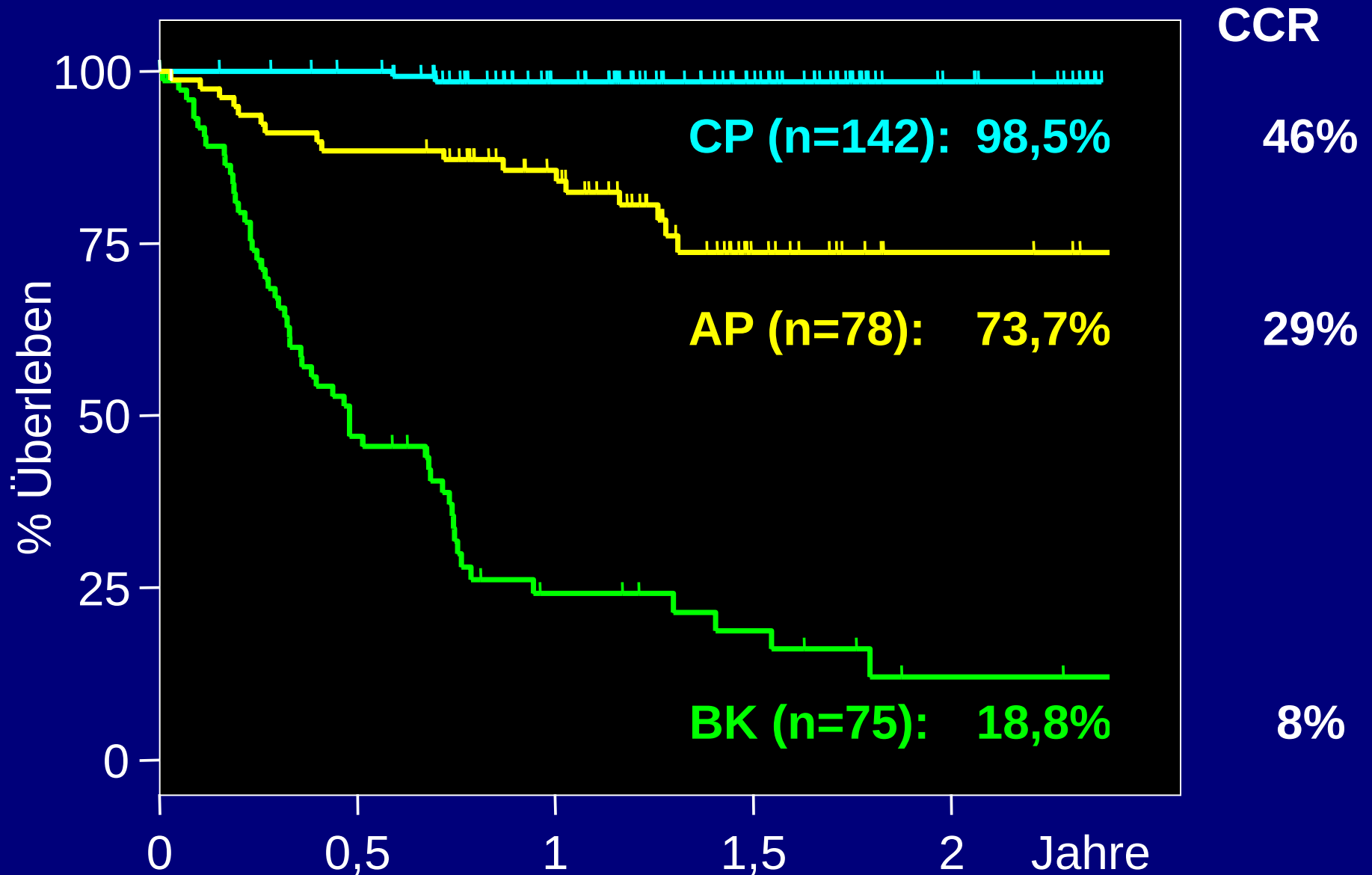
8%

8%

Grad 3/4 hämatologische Toxizität

	Grad	AP (n=235)	My. BK (n=260)
Neutropenie	3	23%	16%
	4	36%	48%
Thrombopenie	3	31%	29%
	4	13%	33%
Anämie	3	34%	41%
	4	6%	11%

Überleben nach 18 Mon. Imatinib-Therapie



Phase III - Studie

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Imatinib

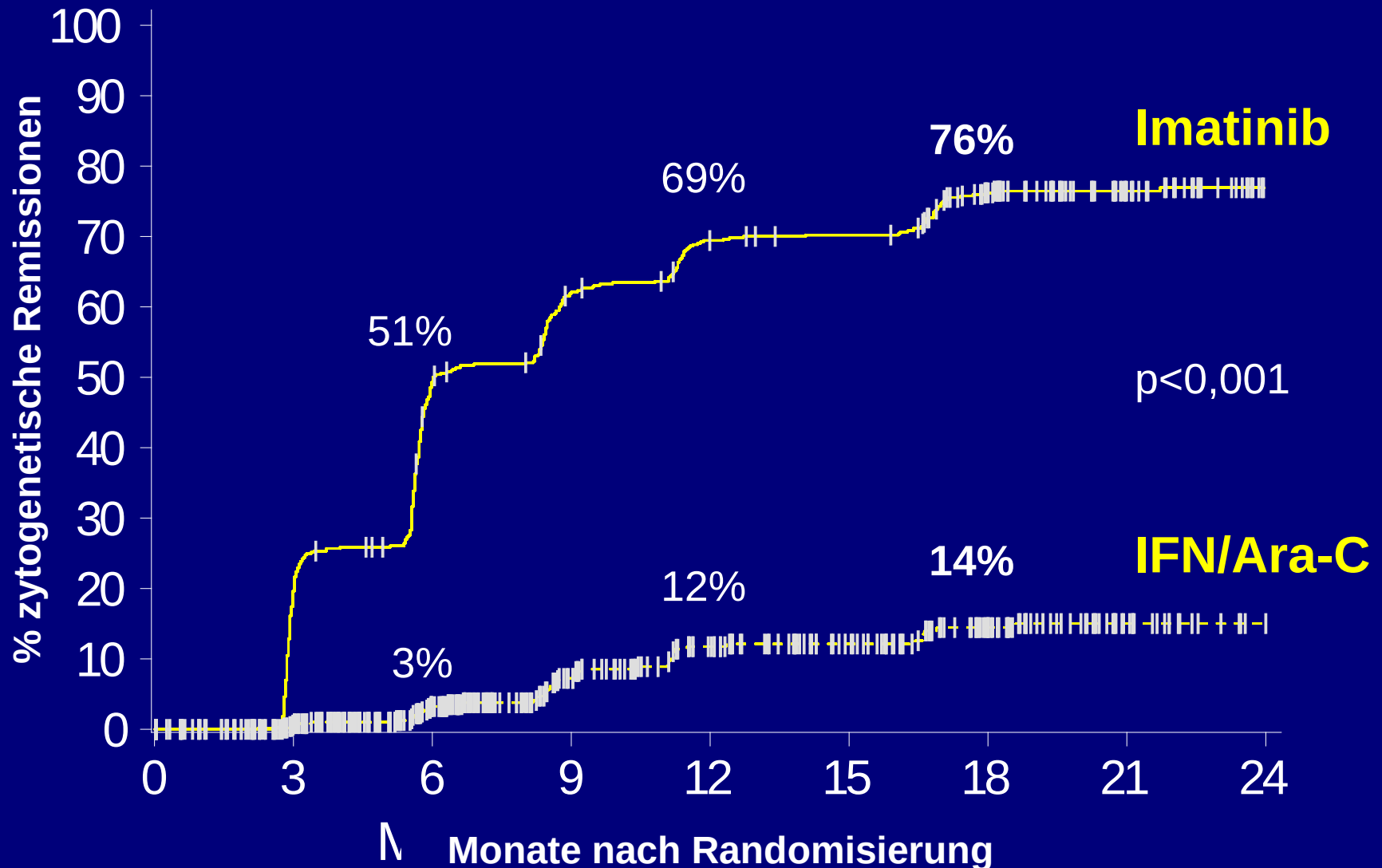
IFN- α
+
Ara-C

Crossover

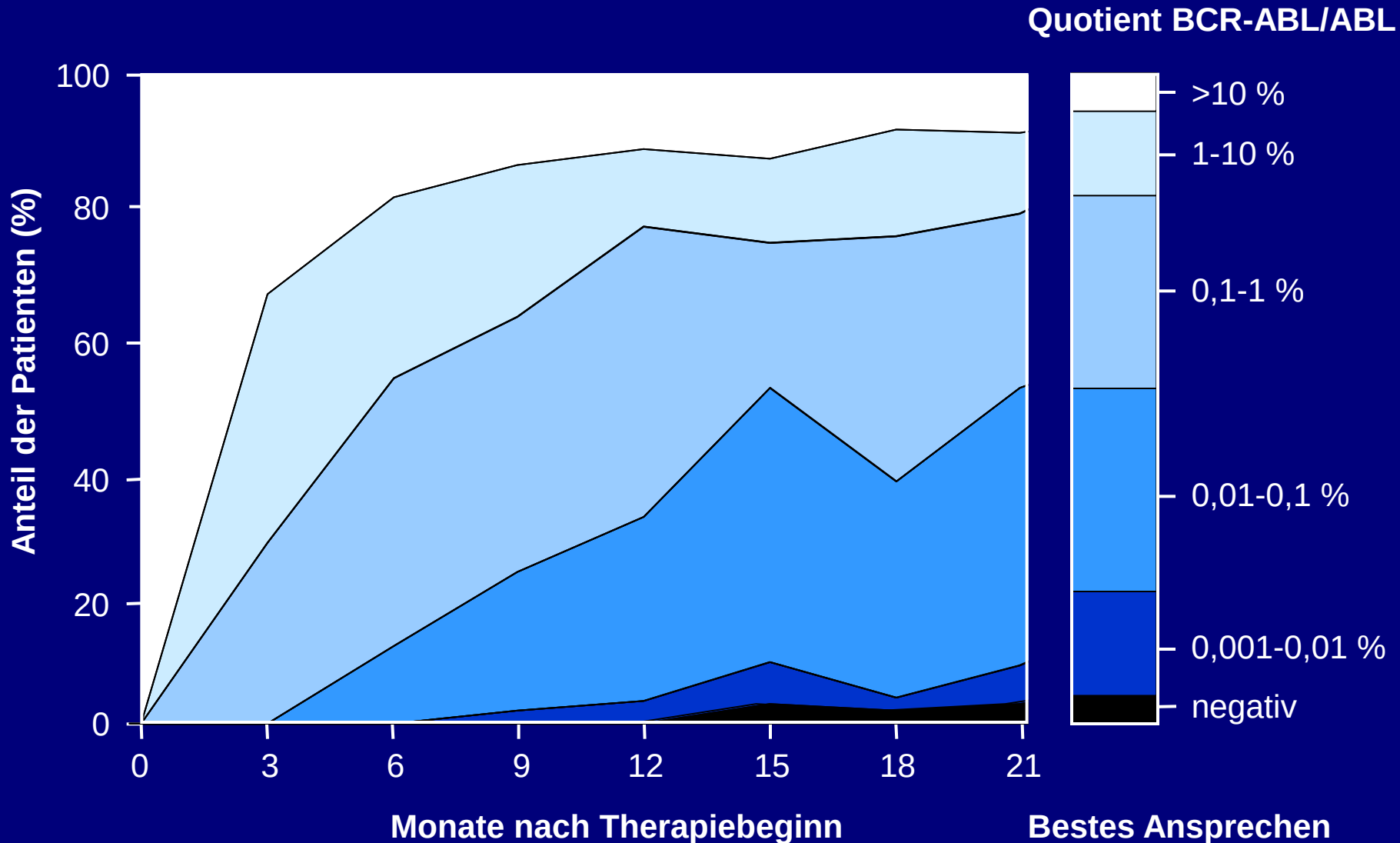
Crossover for:

- Lack of response
- Loss of response
- Intolerance of treatment

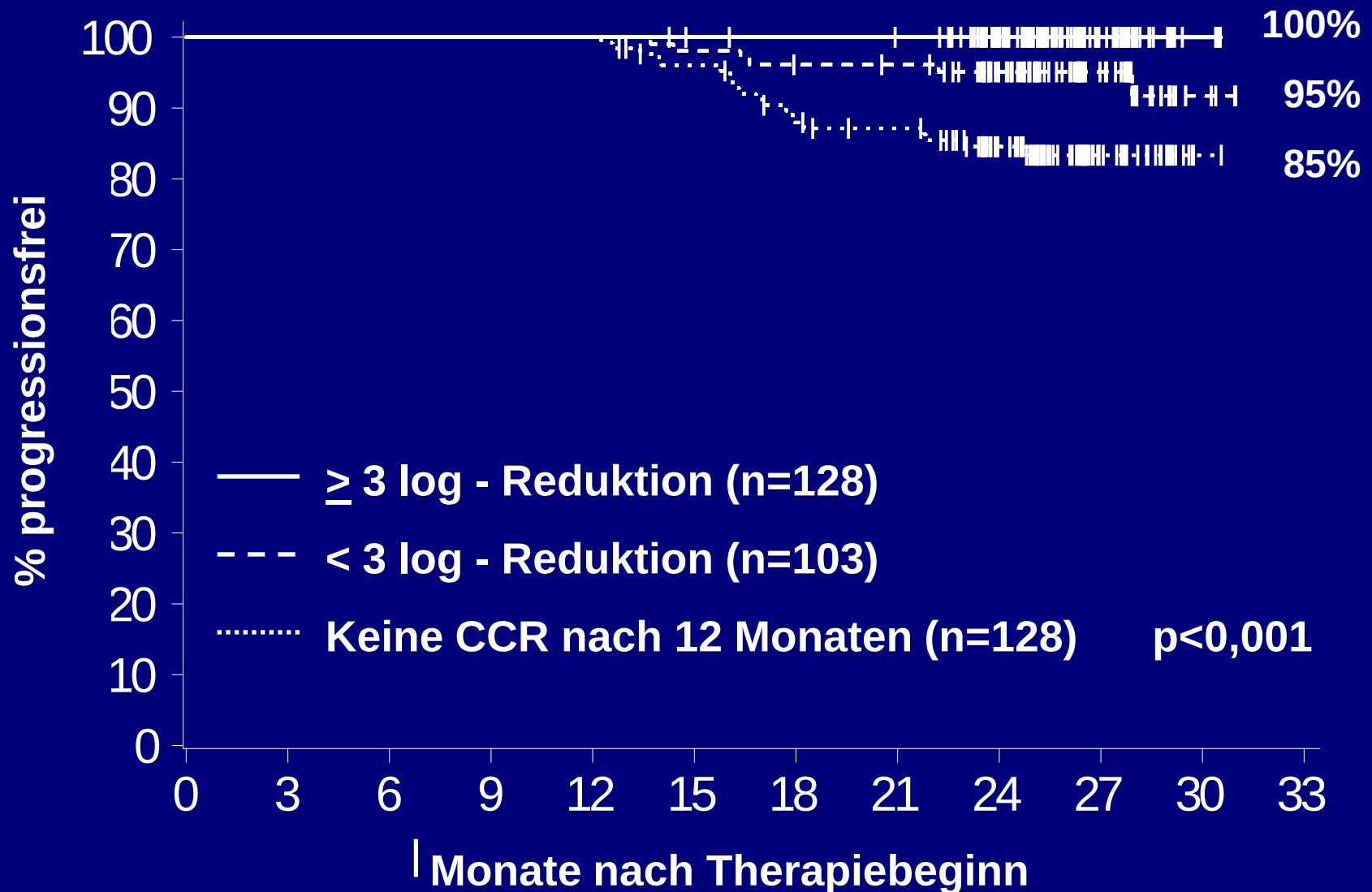
Imatinib vs. IFN/Ara-C: *Komplette zytogenetische Remissionen*



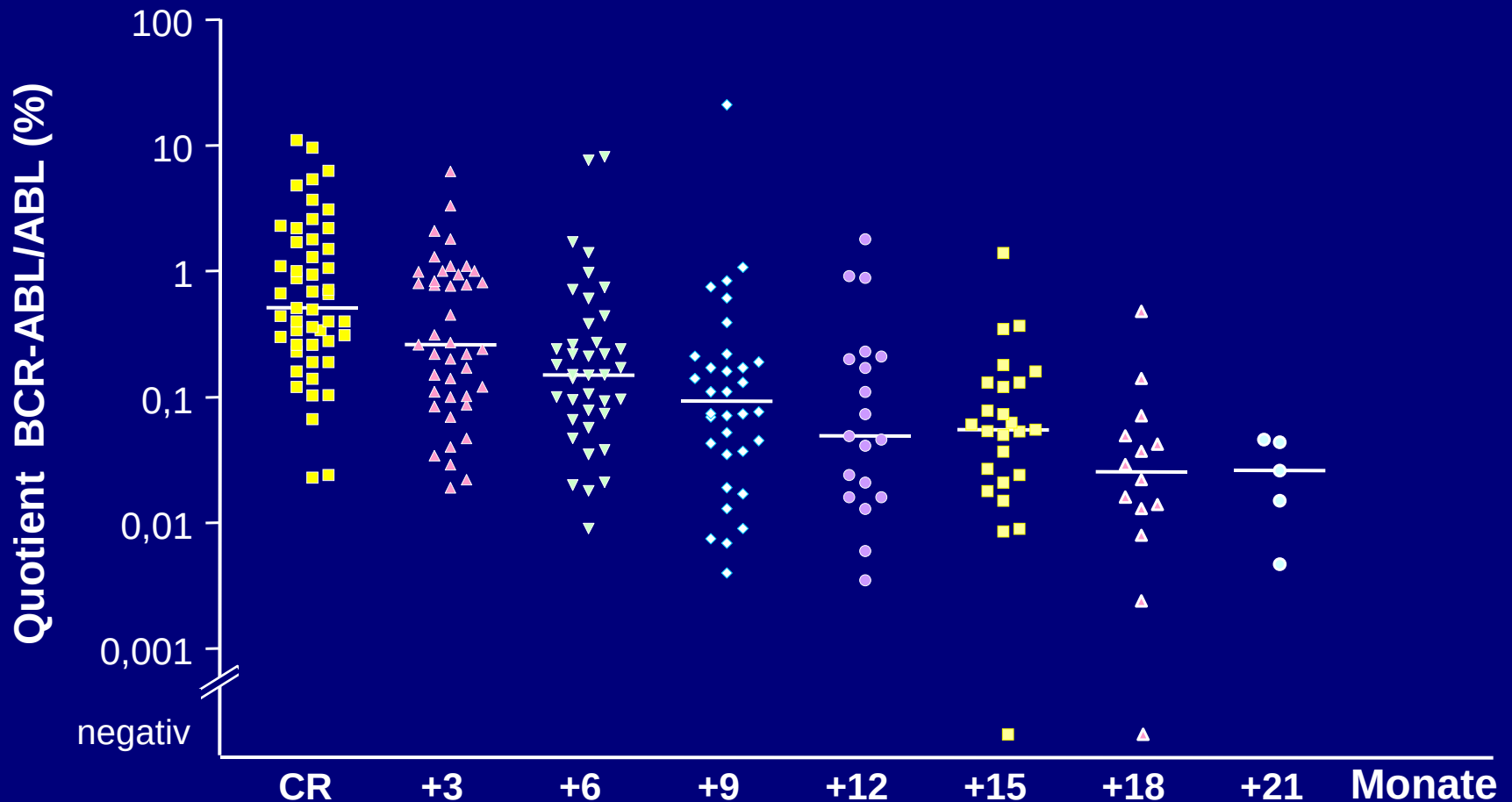
Molekulares Ansprechen auf Imatinib



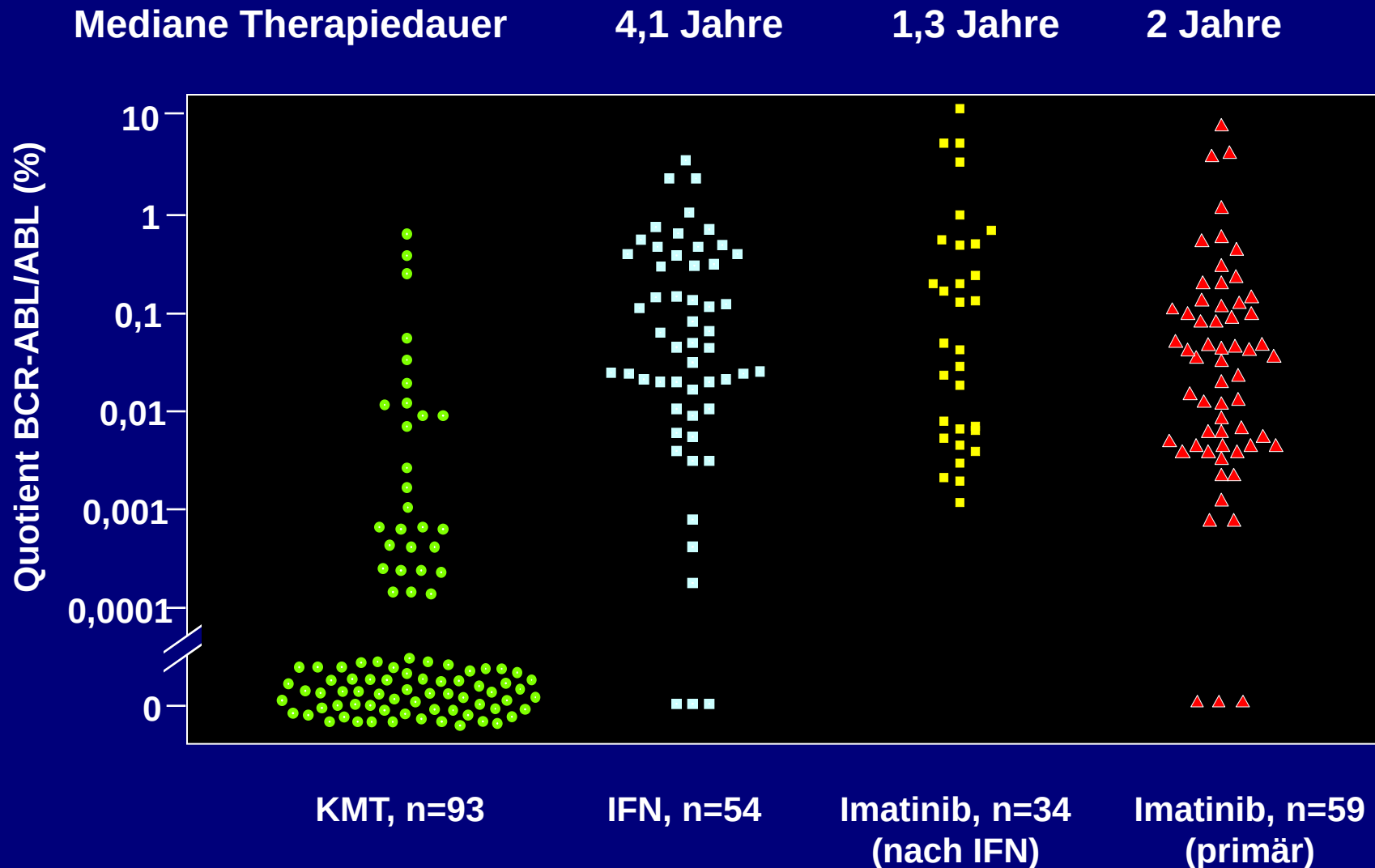
Prognostische Bedeutung der molekularen Remission



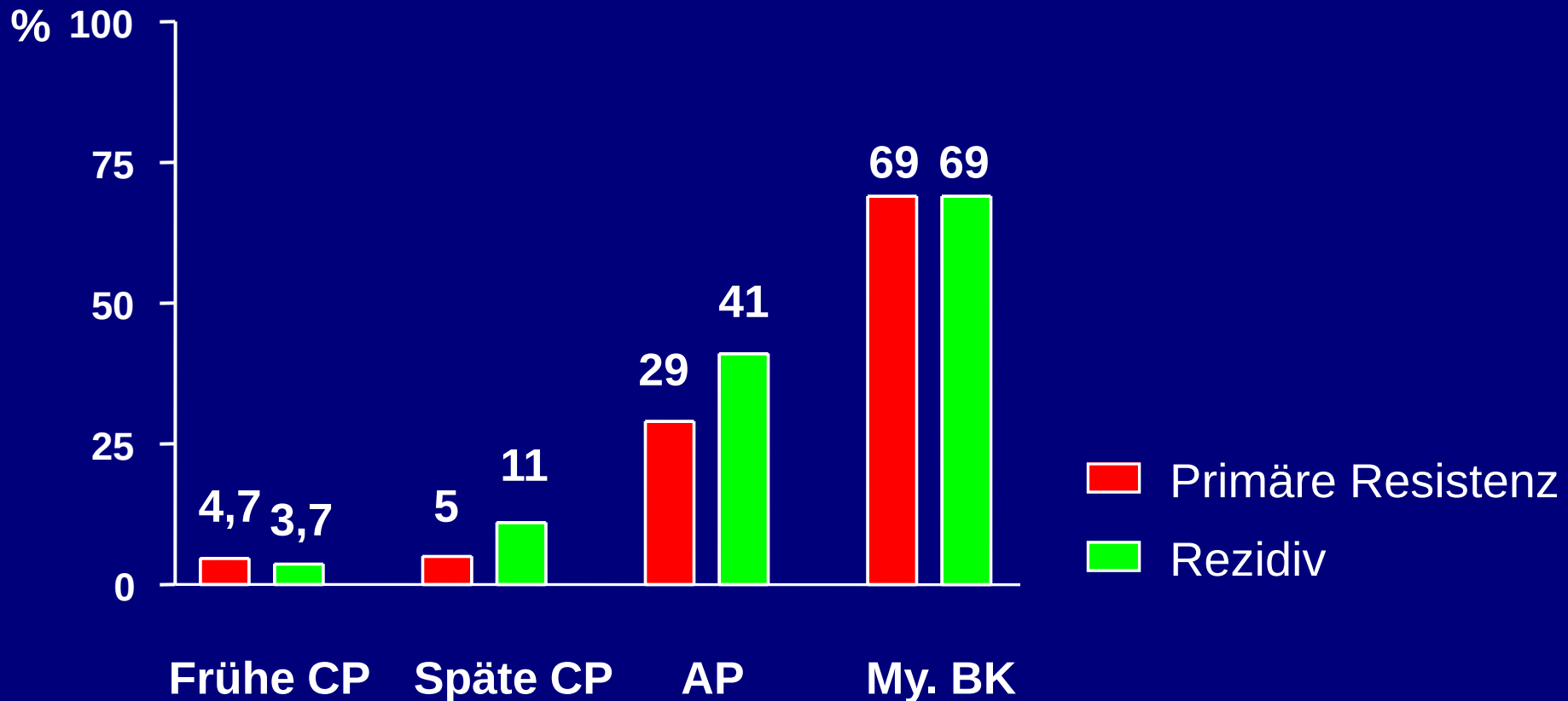
Reduktion der Resterkrankung nach zytogenetischer Remission unter Imatinib



Minimale Resterkrankung bei Patienten in kompletter zyto genetischer Remission



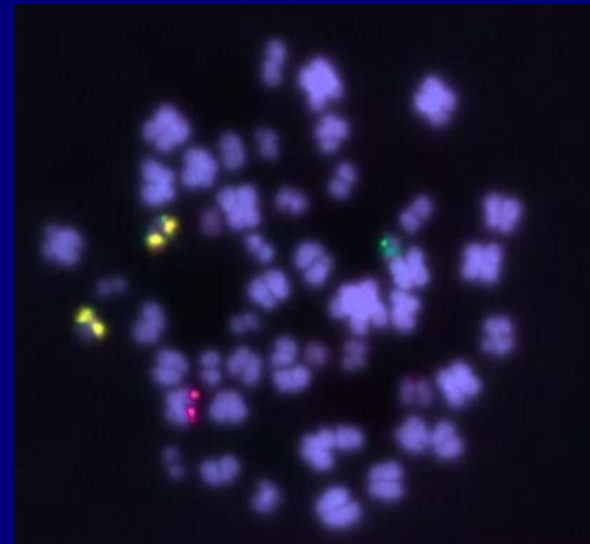
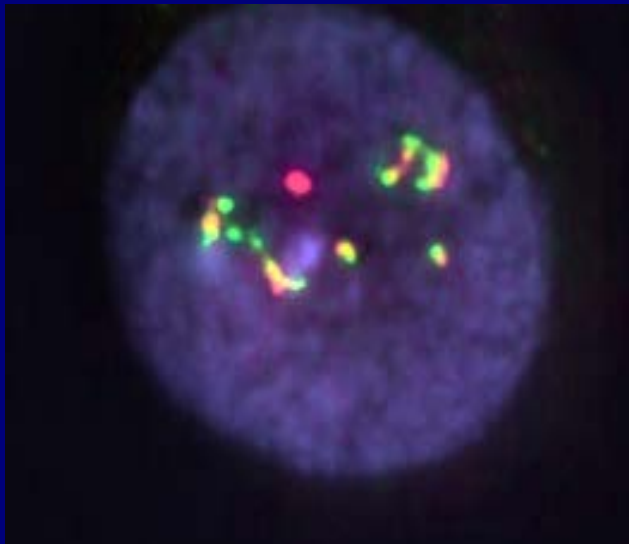
Häufigkeit der hämatologischen Resistenz und von Rezidiven nach 2 Jahren Imatinib-Therapie



Genomische BCR-ABL-Amplifikation

Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung

32 Probenpaare



2/32 (6%) multiple BCR-ABL-Kopien

7/32 (22%) 2 BCR-ABL-Kopien

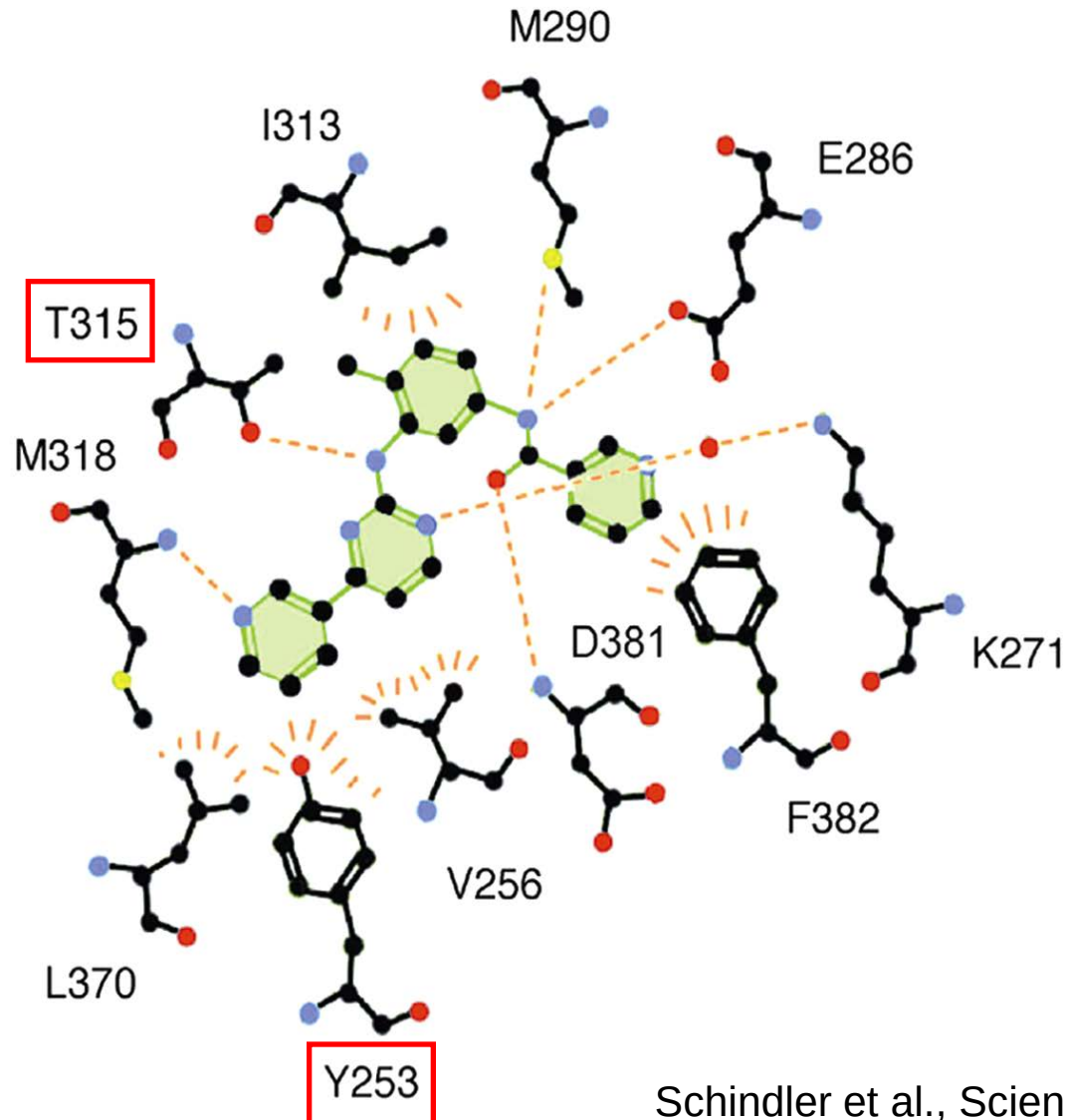
Klonale Evolution

Neue zyto genetische Aberrationen
zum Resistenzzeitpunkt:

19 / 36 = 53%

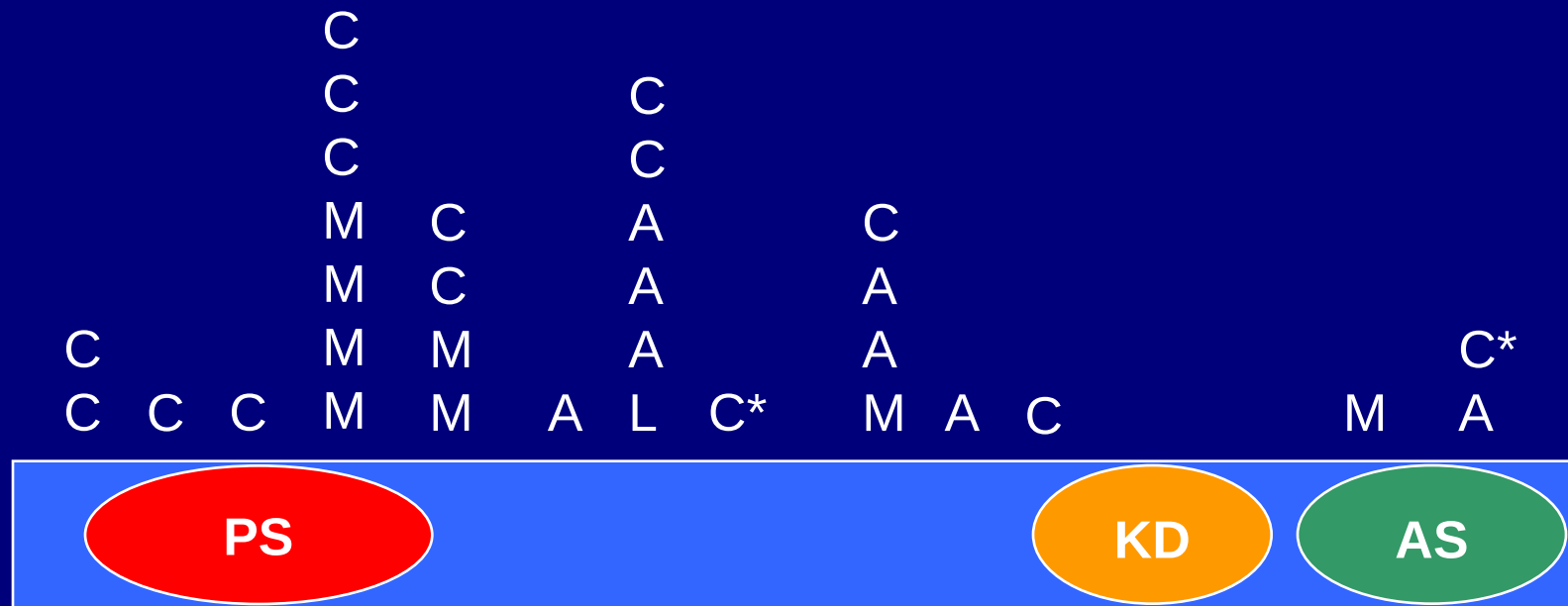
- Aneuploidie: n = 13
 - +Ph n = 8
 - +8 n = 6
 - 4n, +6, +9, +12, -16, +17, +18 n = je 1
- 17p-Aberrationen: n = 7
- Reziproke Translokationen: n = 2

Interaktion zwischen ABL und Imatinib



Schindler et al., Science 2000; 239:1938

15 Mutationen der Tyrosinkinase-Domäne



M244V

F311L

M351T

L387F

L248V

T315I

E355G

H396R

Q252H

F317L

F359C

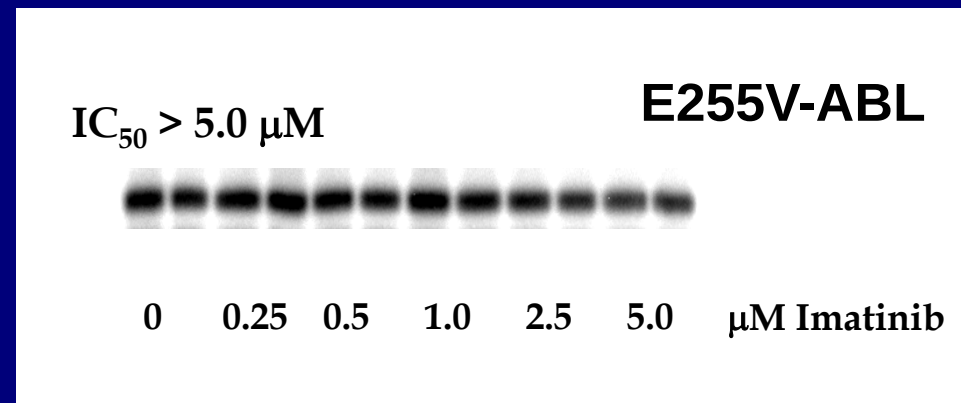
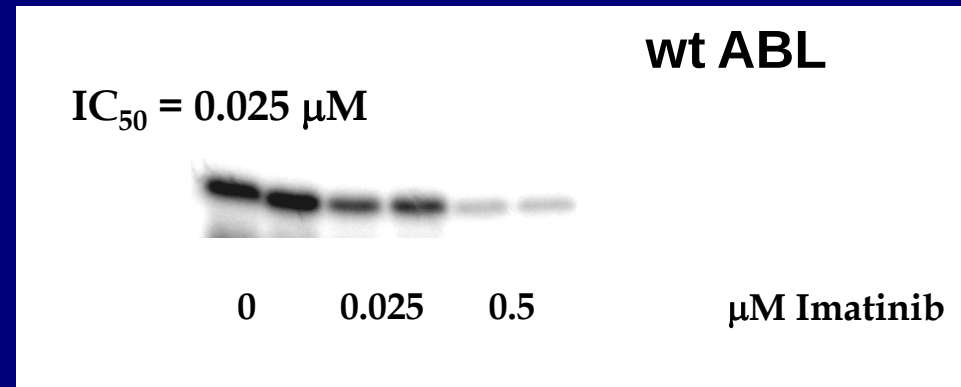
Y253F/H

E255K/V

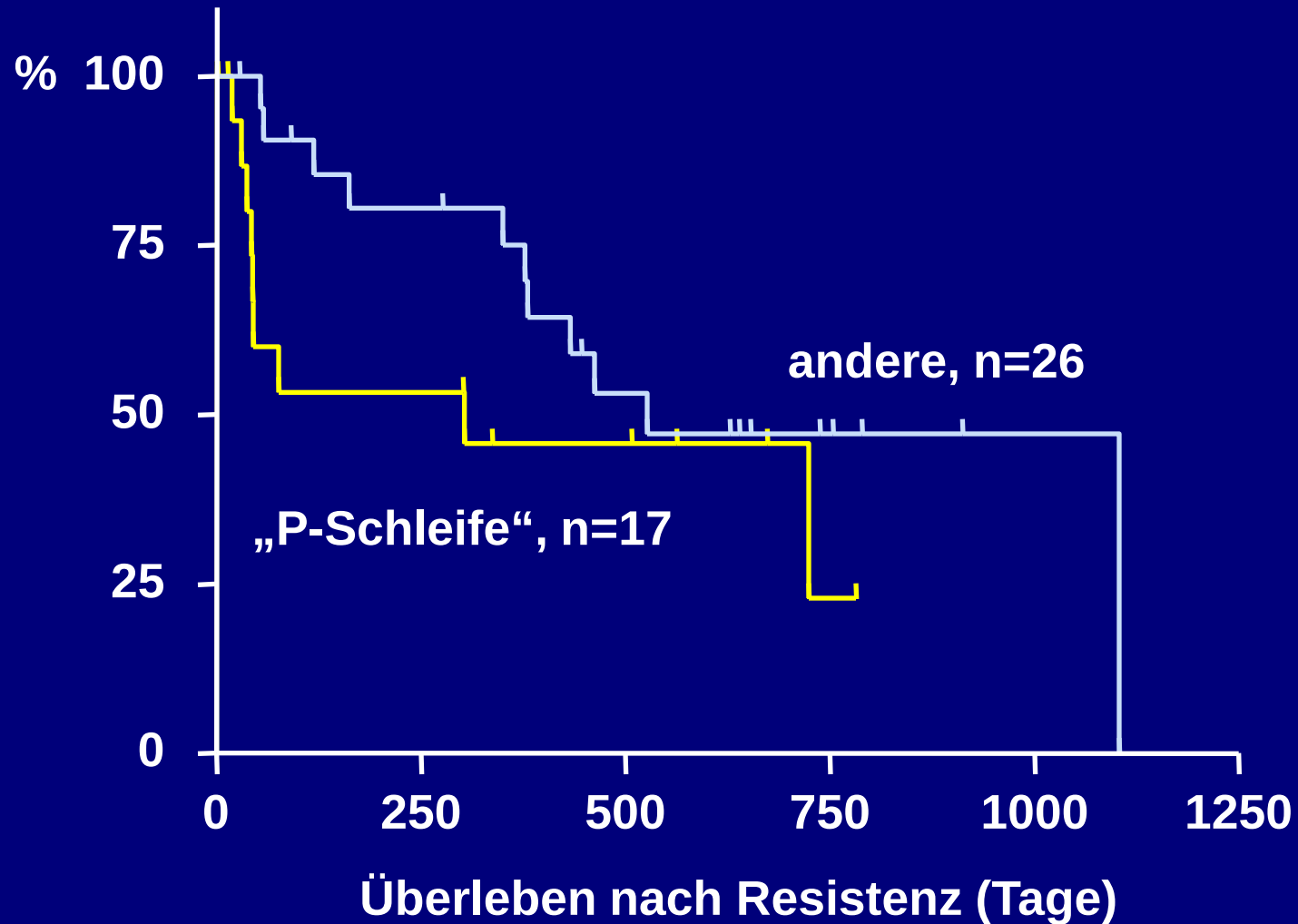
31 von 76 resistenten Patienten = 41%

ABL-Autophosphorylierung

Aminosäure	IC ₅₀ (μM)
Y 253 H	3,7
Y 253 F	1,8
E 255 K	> 5,0
E 255 V	> 5,0
T 315 I	> 5,0
M 351 T	↓ Kinase
wt ABL	0,025



Verlauf nach Resistenz nach Lokalisation der BCR-ABL-Mutation



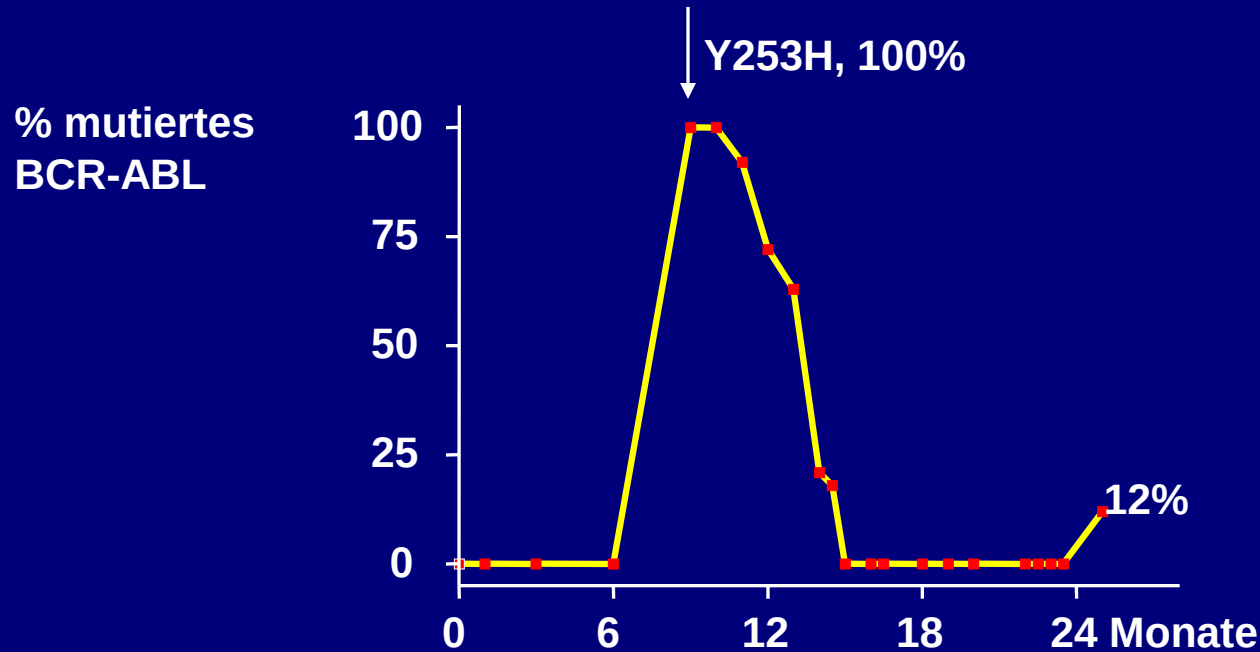
Überwindung der Resistenz

- Vermeidung subtherapeutischer Dosen <300 mg/Tag
- Kombination mit Interferon alpha oder synergistisch wirksamen Zytostatika
- Dosiserhöhung (600 - 800 mg/Tag)
- Therapiepause

Überwindung der Resistenz

- Vermeidung subtherapeutischer Dosen <300 mg/Tag
- Kombination mit Interferon alpha oder synergistisch wirksamen Zytostatika
- Dosiserhöhung (600 - 800 mg/Tag)
- Therapiepause
- Neue Tyrosinkinase-Inhibitoren mit stärkerer Bindungskapazität
- Bi-spezifische Inhibitoren
- Cocktail aus Tyrosinkinase-Inhibitoren

Wiederherstellung des ,normalen‘ BCR-ABL nach Absetzen von Imatinib



IFN-resistente CP



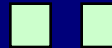
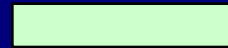
Imatinib 400-600 mg



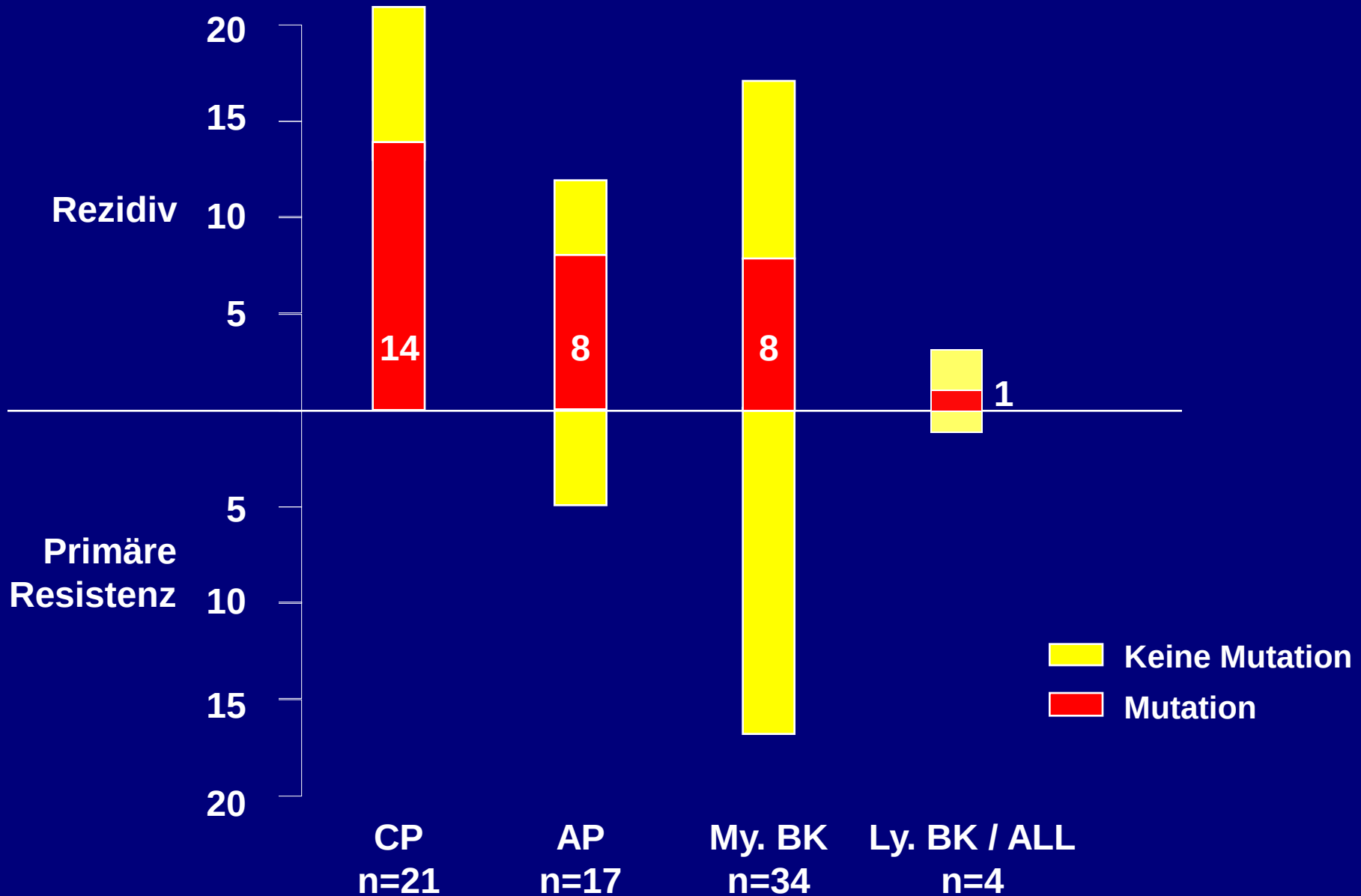
Mercaptopurin



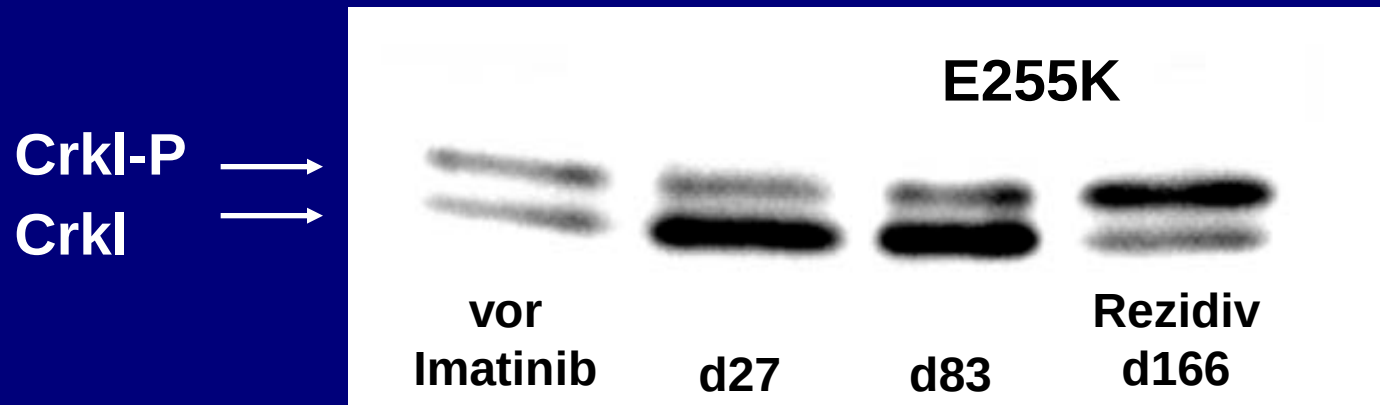
Hydroxyurea



Ursachen der Imatinib-Resistenz

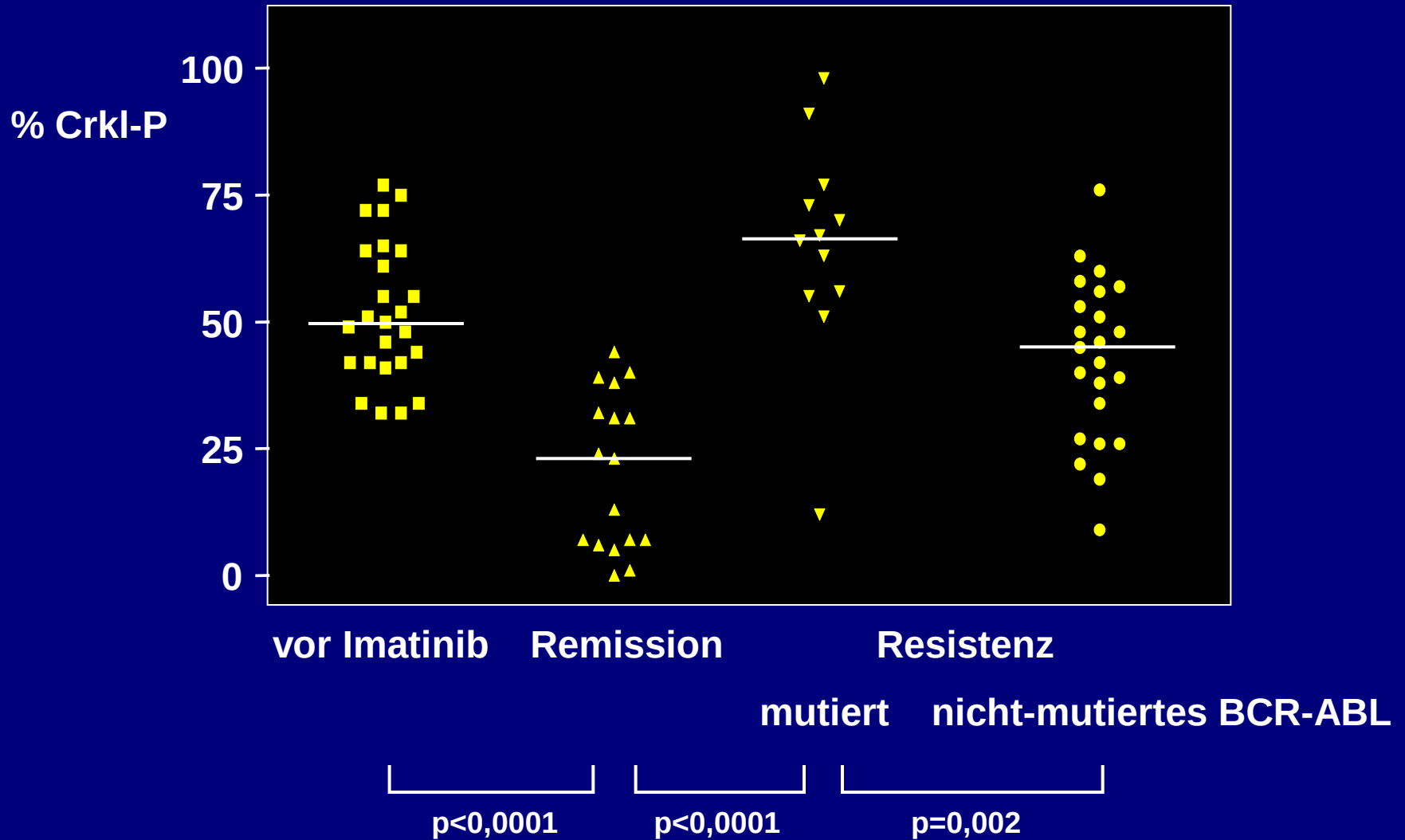


Bestätigung des funktionellen BCR-ABL durch Crkl-Phosphorylierung



Crkl-P	[%]	49	24	28	77
Crkl	[%]	51	76	72	23

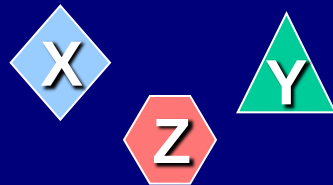
Crkl-P bei resistenten Patienten



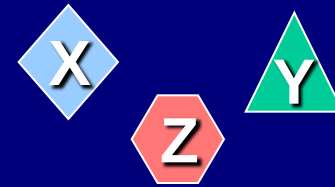
CP



BK



Imatinib-Resistenz



BCR-ABL unabhängige Proliferation



BCR-ABL abhängige Proliferation

Roferon vs. Pegasys: Phase III Studie

144 Pat. CML, frühe CP

PEGASYS 450 µg / Woche

n=71

Roferon, 9 Mill. IU / Tag

n=73



12 Monate:

MCR

CCR

CHR

Pegasys

25 (35,2%)

11 (15,5%)

47 (66,2%)

Roferon

13 (18,0%)

5 (6,8%)

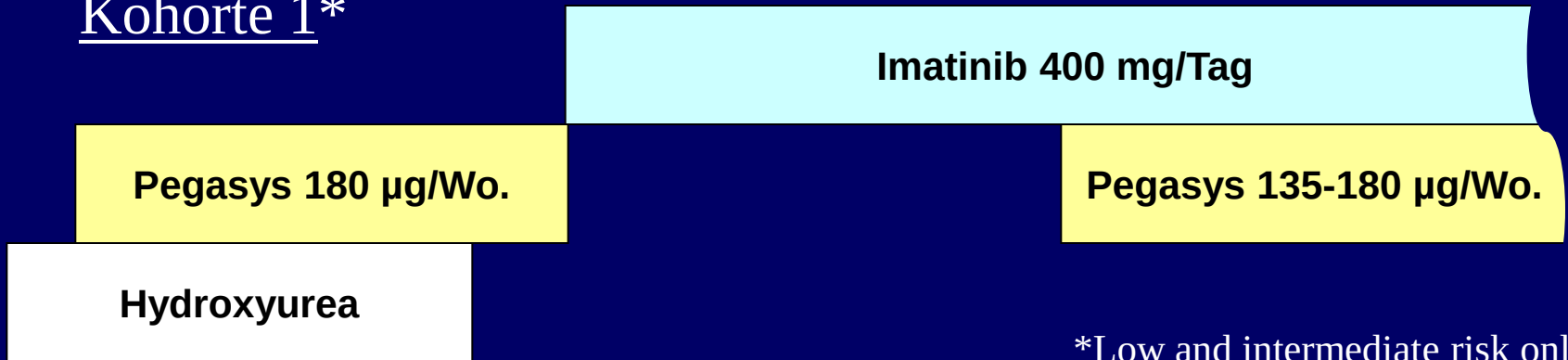
31 (42,5%)

p=0,016

p=0,004

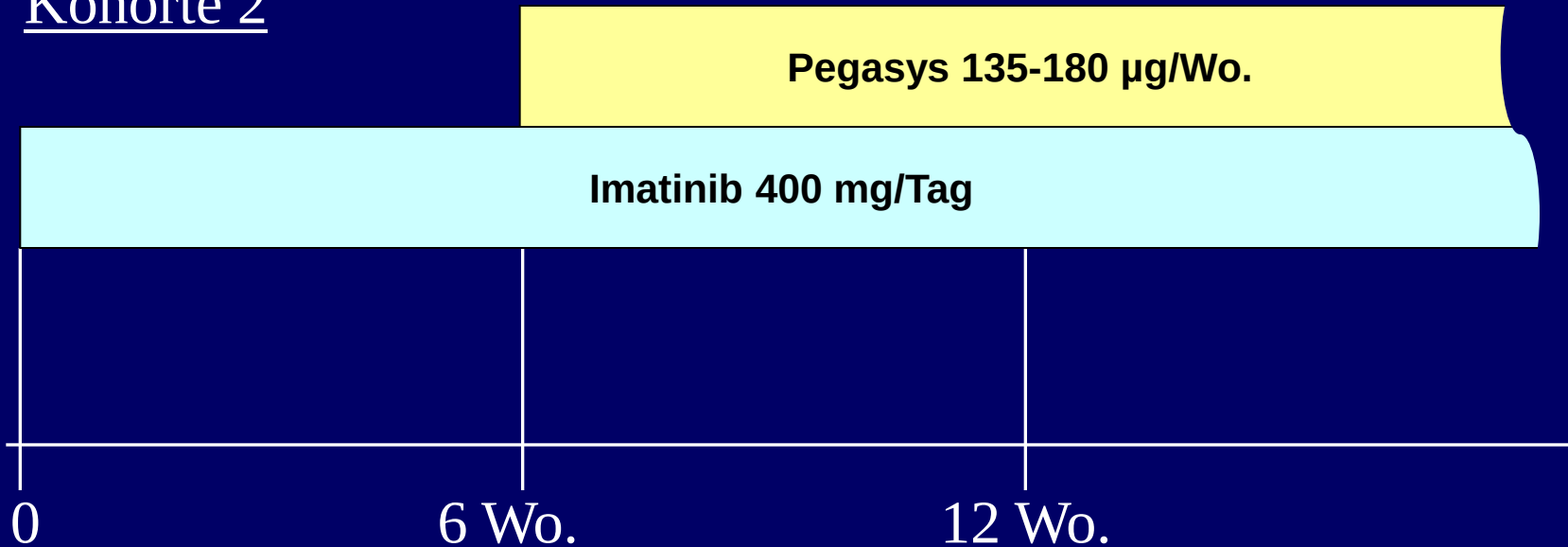
Phase II

Kohorte 1*

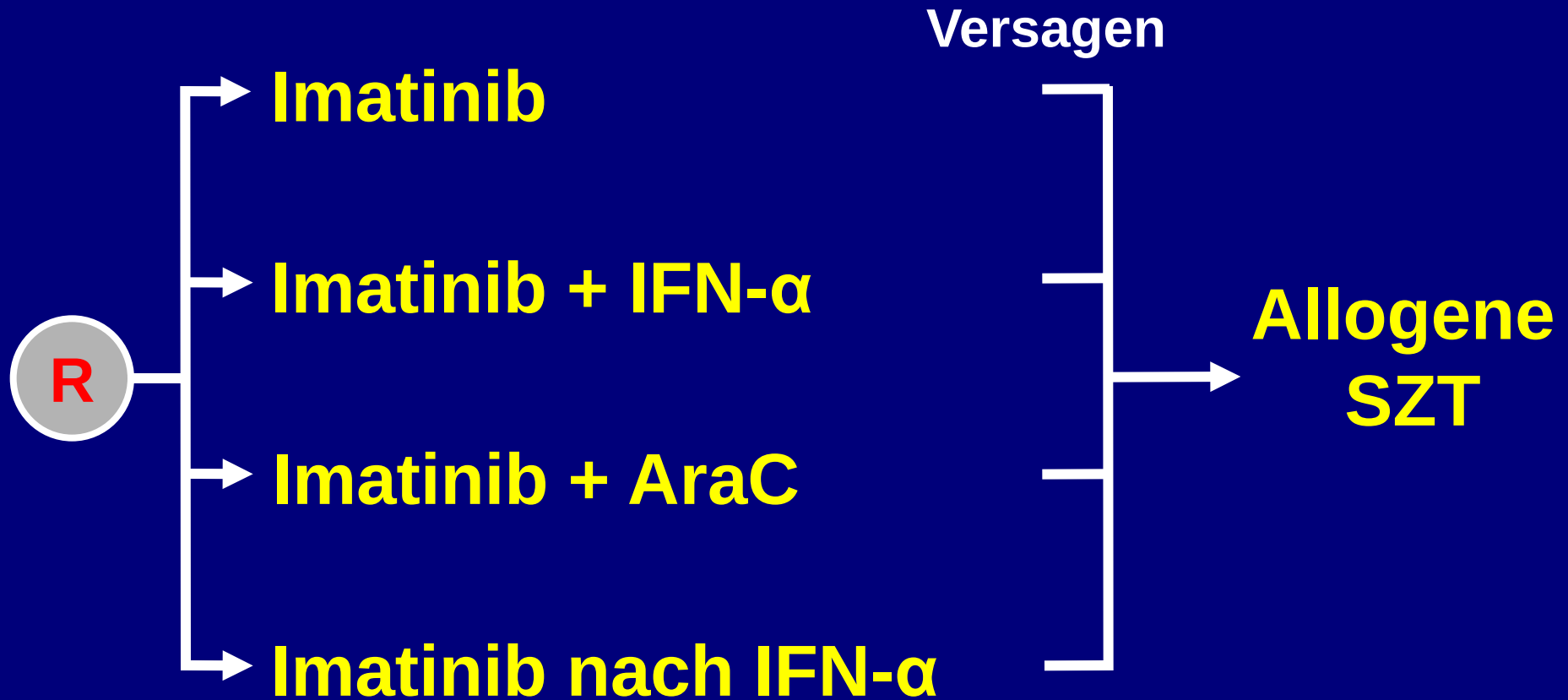


*Low and intermediate risk only

Kohorte 2



CML-Studie IV



Indikationen für Imatinib (Glivec®)

Zugelassene Indikationen:	CML in allen Phasen der Erkrankung Gastrointestinaler Stromatumor
Gesicherte Evidenz:	Ph positive ALL CMML mit t(5;12) Hypereosinophiles Syndrom Dermatofibrosarcoma protuberans
Laufende Studien:	Glioblastom, c-kit pos. refraktäre AML Melanom, Prostatakarzinom c-kit pos. kleinzell. Bronchialkarzinom Myelofibrose, Polycythaemia vera ...

Danksagung

Mannheim:

Tanja Lahaye

Sebastian Kreil

Martin C. Müller

Paul La Rosée

Kirsten Merx

Peter Paschka

Benjamin Hanfstein

Ute Berger

Andreas Reiter

Rüdiger Hehlmann

Salisbury/London:

Nick Cross

Junia V. Melo

Portland:

Amie Corbin

Brian J. Druker

München:

Claudia Schoch

Marburg:

Harald Rieder

Andreas Burchert

Andreas Neubauer

Deutsche CML-Studiengruppe

Internationale STI-Studiengruppe

