



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Therapieoptimierung der chronischen myeloischen Leukämie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib: Monozentrische Auswertung von 300 Patienten

Autor: Birte Elisabeth Riehm
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Hochhaus

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Toxizität von Imatinib (Glivec®) bei 300 Patienten mit einer BCR-ABL-positiven CML oder ALL. Die untersuchten Patienten mit einem medianen Alter von 60 Jahren (Bereich 16-82 Jahre) wurden im Rahmen der monozentrischen Beobachtung in Mannheim über einen Zeitraum von 33 Monaten betreut.

139 Patienten waren in chronischer Phase (CP) nach Interferon-Resistenz oder -Unverträglichkeit, 80 befanden sich in einer akzelerierten Phase (AP), 76 hatten eine myeloische (my. BK) und fünf eine lymphatische Blastenkrise oder eine Ph-positive ALL (ALL). Nach den Empfehlungen aus den Phase-I-Studien für Imatinib wurden 153 Patienten mit einer Anfangsdosis von 400 mg/Tag und 147 Patienten mit 600 mg/Tag behandelt. Die mediane Beobachtungsdauer lag in der CP bei 16 Monaten, in der AP bei 13 Monaten, in der my. BK und in der ALL-Gruppe bei je sechs Monaten. In der Gruppe der CP unterschieden sich die Untergruppen entsprechend der Reaktion auf Interferon α nicht wesentlich in ihren Ergebnissen.

Die hämatologische Ansprechrate lag in der CP bei 97%, in der AP bei 87%, in der my. BK bei 49% und in der ALL-Gruppe bei 40%. In den fortgeschrittenen Phasen erreichten 54% (AP), 18% (BK) und 20% (ALL) eine komplette hämatologische Remission. In allen drei Phasen der CML trat die hämatologische Remission bei einem Großteil der Patienten in den ersten drei Monaten ein.

Eine gute zytogenetische Remission ($\leq 35\%$ Ph-positive Metaphasen), die ebenfalls am häufigsten in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn auftrat, hatten 62% in CP, 32% in AP, 12% in der my. BK und drei Patienten der ALL-Gruppe. Unter diesen Patienten hatten 47% in CP, 23% in AP und 7% in der my. BK eine komplette Remission (0% Ph-positive Zellen). Von insgesamt 104 Patienten mit einem guten zytogenetischen Ansprechen waren 92 bei Ende der Beobachtung weiterhin rezidivfrei. Diese hohen Remissionsraten, sowohl hämatologisch, als auch zytogenetisch, und das frühe Ansprechen sind mit keiner anderen konventionellen Therapie bisher beschrieben worden.

Zum Zeitpunkt der Auswertung nahm der überwiegende Anteil der Patienten in CP und AP Imatinib weiterhin ein (126 in CP und 54 in AP). Dagegen hatten 64 der 76 Patienten in der my. BK und alle Patienten mit einer ALL die Therapie beendet. Die Überlebensraten 24 Monate nach Therapiebeginn lagen bei 95% (CP), 68% (AP) und 14% (BK). In der ALL-Gruppe waren zwei Patienten in den ersten sechs Monaten verstorben. Diese Überlebenszeiten sind insbesondere in der CP und in der AP den bekannten Therapieoptionen überlegen.

Die molekulare Verlaufskontrolle durch qualitative und quantitative RT-PCR erwies sich als sensitive Methode unter Imatinibtherapie. Der frühe Nachweis einer Reduktion des BCR-ABL/ABL-Quotienten stellte sich als prognostisch günstig für das Erreichen einer guten zytogenetischen Remission bei den Patienten in CP und AP heraus. Die PCR ermöglicht die frühe Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie. Die nachgewiesene Korrelation zur Zytogenetik eröffnet die Diskussion, die Anzahl der invasiveren und komplizierteren zytogenetischen Untersuchungen durch die molekulare Verlaufskontrolle zu reduzieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die vielversprechenden Berichte aus vorangegangenen Studien über Imatinib. Die neue Therapieoption ist sehr effektiv für CML-Patienten in CP nach IFN-Therapie und für Patienten in einer AP oder BK, sowie Patienten mit einer Ph-positiven ALL. Die gute Verträglichkeit bei fast allen Patienten bietet eine wichtige Grundlage für die Kombination mit anderen Medikamenten, insbesondere in den fortgeschrittenen Phasen, bei denen ein relativ hoher Anteil an sekundären Resistenzen auftritt.