

Wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte gGmbH, St.-Jürgenstrasse 1, 28177 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Berlin) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Juni 2010)

Imatinib bei chronischer myeloischer Leukämie CML

Handelpräparat / Dosierung

Glivec® / 1 x 400 mg/Tag bis 2 x 400 mg/Tag

Wirkstoffklasse

Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor

Zugelassene Indikation (einschließlich hier nicht adressierter Indikationen)

- Erwachsene und Kinder mit neu diagnostiziertem Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie, wenn keine Knochenmarktransplantation vorgenommen werden soll.
- Erwachsene und Kinder mit Ph+ chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise.
- Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph+ akuter lymphatischer Leukämie in Kombination mit einer Chemotherapie.
- Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer Ph+ akuter lymphatischer Leukämie als Monotherapie.
- Erwachsene mit myelodysplastischen oder myeloproliferativen Erkrankungen in Verbindung mit Genumlagerungen des „platelet-derived growth factor“-Rezeptors.
- Erwachsene mit fortgeschrittenem hypereosinophilen Syndrom und/oder chronischer eosinophiler Leukämie mit so genannter FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung.
- Erwachsene mit so genannten c-Kit-(CD117)-positiven, nicht resezierbaren und/oder metastasierten malignen gastrointestinalen Stromatumoren sowie nach Resektion bei erheblichem Rezidivrisiko.
- Erwachsene mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans.
- Erwachsene mit rezidivierendem und/oder metastasiertem Dermatofibrosarcoma protuberans, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen.

Fazit

1. Langzeitdaten in Form von randomisierten Studien zum progressionsfreien und zum Gesamtüberleben unter Imatinib im Vergleich zu anderen Therapien liegen nicht vor.
2. In klinischen Studien mit Imatinib wurden in erster Linie hämatologische und zytogenetische Ansprechraten untersucht. Speziell komplette zytogenetische Remissionen können als verlässliches Surrogat für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben gelten.
3. Nach Versagen von Interferon-Alpha in der chronischen Phase der Ph+ CML verbesserte Imatinib gegenüber konventionellen Zytostatika oder der Weitergabe von Interferon im historischen Vergleich das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.
4. Bei nicht vorbehandelter Ph+ CML in der chronischen Phase ist eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nach achtzehn Monaten unter Imatinib gegenüber Interferon-Alpha plus Cytarabin belegt. Im historischen Vergleich wurden

längerfristig auch das progressionsfreie und das Gesamtüberleben verbessert.

5. In der akzelerierten Phase und der Blastenkrise der Ph+ CML zeigte Imatinib auch nach Vorbehandlung mit Zytostatika und/oder Interferon-Alpha vergleichsweise hohe hämatologische und zytogenetische Ansprechraten. Nach historischen Vergleichen scheinen auch das progressionsfreie und das Gesamtüberleben günstiger zu sein als mit konventionellen Therapien.
6. Anämien, Leukozytopenien und Thrombozytopenien zählen zu den häufigen schwerwiegenden, teils dosislimitierenden Nebenwirkungen. Im Vergleich zu

anderen Therapieoptionen kann Imatinib als verträglich gelten. Nach dem zweiten Behandlungsjahr treten schwerwiegende Störwirkungen nur noch selten auf.

7. Wegen unzureichender Daten ist unklar, ob das progressionsfreie und das Gesamtüberleben durch Imatinib im Vergleich zu einer Stammzelltransplantation langfristig verbessert werden kann. Wegen der hohen Morbidität und Mortalität im Rahmen von Stammzelltransplantationen wird Imatinib auch bei kurativem Therapieansatz in der chronischen Phase derzeit meist der Vorzug gegeben.

Klinische Daten / Therapeutischer Nutzen bei chronischer myeloischer Leukämie

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens sollten in erster Linie randomisierte kontrollierte Studien und – falls vorliegend – systematische Übersichten bzw. Meta-Analysen von randomisierten kontrollierten Studien herangezogen werden. Da es bei (auf Interferon) refraktärer oder fortgeschrittener CML keine oder kaum medikamentöse Alternativen gibt, wurden für diese Indikationen bei der Bewertung auch größere prospektiv durchgeführte Untersuchungen ohne Kontrollgruppen berücksichtigt. Die Recherche erfolgte in Medline sowie in der Cochrane-Datenbank (letztes Update April 2010).

Vorbemerkungen zur Therapie der CML

Die CML wird in aller Regel in der so genannten initialen chronischen Phase diagnostiziert, die unbehandelt nach etwa drei bis fünf Jahren in eine akzelerierte Phase übergeht. Charakteristika der akzelerierten Phase sind eine Vermehrung unreifer Blasten im Blut oder Knochenmark, Anstieg der basophilen Leukozyten Abfall der Thrombozyten im Blut sowie Auftreten weiterer Chromosomenanomalien zusätzlich zum Philadelphia-Chromosom. Die akzelerierte Phase geht meist innerhalb von vier bis sechs Monaten in eine Blastenkrise über, die durch eine weitere Vermehrung der Blasten gekennzeichnet ist und klinisch wie eine akute Leukämie verläuft. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Blastenkrise beträgt unbehandelt etwa drei bis sechs Monate^{9,10}.

Bei der Behandlung der CML werden als Erfolgsmarker hämatologische, zytogenetische und molekulare Remissionen unterschieden. Eine komplette hämatologische Remission liegt vor, wenn im peripheren Blutbild die CML nicht mehr erkennbar ist. Von einer kompletten zytogenetischen Remission spricht man, wenn das

Philadelphia-Chromosom im Knochenmark nicht mehr nachweisbar ist. Die Diagnose einer kompletten molekularen Remission erfordert, dass auch Transkripte des Onkogens auf dem Philadelphia-Chromosom nicht mehr nachweisbar sind. Komplette zytogenetische Remissionen gelten als verlässlicher Parameter, den Einfluss von Therapien auf den klinischen Verlauf abzuschätzen^{9,10}.

Zur Therapie können Zytostatika wie Hydroxyurea, Busulfan und Cytarabin eingesetzt werden. Mit Busulfan und Cytarabin lassen sich zwar hämatologische, in aller Regel aber keine zytogenetischen Remissionen erreichen⁹. Interferon-Alpha ist wirksamer und führt bei Patienten in der chronischen Phase als Monotherapie in bis zu 25% und kombiniert mit Cytarabin in bis zu 35% zu kompletten zytogenetischen Remissionen¹⁰. Nach einer älteren Metaanalyse steigert Interferon allein oder kombiniert mit anderen Zytostatika gegenüber Hydroxyurea oder Busulfan das Überleben nach fünf Jahren von 42% auf 57%¹¹. Eine Kombination mit Cytarabin verbesserte gegenüber Interferon-Alpha allein zwar das zytogenetische Ansprechraten, nicht aber das Überleben¹². Unter den so genannten konventionellen Behandlungen der CML galt Interferon mit oder ohne Cytarabin vor der Verfügbarkeit von Imatinib deshalb als Standardtherapie^{9,13}. Heilungen erschienen aber nur mit Stammzelltransplantationen möglich, die in chronischen Stadien bei günstiger Konstellation Langzeitüberlebensraten von 50% und mehr erzielen^{13,14}. Die Stammzelltransplantation kann bei Risikopatienten allerdings mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität belastet sein^{9-11,13,14}.

Ph+ CML nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie

Imatinib wurde 2001 für diese Indikation auf der Basis mehrerer prospektiv, aber ohne Kontrollgruppe durchgeführter Studien zugelassen, für die mittlerweile auch längerfristige Nachbeobachtungen vorliegen. An zwei der Untersuchungen nahmen 54 bzw. 454 Patienten teil, die ungenügend auf Interferon-Alpha angesprochen oder dieses nicht vertragen hatten. Mit Imatinib waren komplette hämatologische bzw. zytogenetische Remissionen bei 98% und 95% der Patienten bzw. bei 13% und 41% zu erzielen. In der größeren Studie betrug das progressionsfreie Überleben nach 18 Monaten 89%^{5,15}. Für diese liegen auch Langzeitdaten über eine mediane Beobachtungsdauer von 65 Monaten vor. 56% der Patienten brachen die Therapie ab, davon 29% wegen mangelnder Wirksamkeit und 8% wegen Nebenwirkungen. Für sechs Jahre kalkuliert betrug das progressionsfreie Überleben 61% und das Gesamtüberleben 76%. Sowohl Progressionsfreiheit als auch Gesamtüberleben waren signifikant mit dem zytogenetischen Ansprechen auf die Imatinibtherapie assoziiert¹⁶.

Zwei weitere Studien setzten Imatinib bei 143 bzw. 261 Patienten ein, die auf Interferon-Alpha ungenügend ansprachen, und verglichen die Ergebnisse mit historischen Kontrollen, bei denen Patienten in der gleichen Situation entweder Interferon weiter erhielten oder auf andere Regime – überwiegend Hydroxyurea oder Busulfan – umgestellt wurden^{17,18}. In beiden Studien erwies sich das zytogenetische Ansprechen auf Imatinib innerhalb von drei bis sechs Monaten als entscheidender prognostischer Marker. In der kleineren Untersuchung betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit acht Jahre nach Diagnosestellung der CML bei Patienten mit zytogenetischem Ansprechen unter Imatinib 78,4%, bei den historischen Kontrollen 22,6% und bei Patienten ohne Ansprechen auf Imatinib nur 6,2%¹⁷. Die Unterschiede waren signifikant. In der größeren Untersuchung wurde für die Patienten unter der Imatinibtherapie eine Überlebensrate nach vier Jahren von 86% kalkuliert gegenüber 43% im historischen Vergleichskollektiv. Bei frühem zytogenetischem Ansprechen auf Imatinib war das progressionsfreie Überleben (93% vs. 55%) und das Gesamtüberleben (95% vs. 72%) signifikant größer als ohne zytogenetisches Ansprechen¹⁸.

Randomisierte kontrollierte Vergleiche von Imatinib mit konventionellen Zytostatika bei Versagen von Interferon-Alpha liegen weiterhin nicht vor. Diese sind auch nicht mehr zu erwarten, da die Erfolgsaussichten solcher Alternativen erwiesenermaßen sehr begrenzt sind.

Neu diagnostizierte Ph+ CML ohne Indikation für Knochenmarkstransplantation

Basis der Zulassung für die primäre Behandlung im Jahr 2003 war die randomisierte kontrollierte, offen durchgeführte IRIS-Studie¹⁹, die bei 1106 Patienten mit nicht vorbehandelter Ph+ CML Imatinib mit der Kombination aus Interferon-Alpha plus Cytarabin verglich. Die Analysen der IRIS-Studie und Bewertung ihrer Ergebnisse sind dadurch erschwert, dass das Protokoll ein frühes Cross-over der Patienten bei fehlendem Ansprechen, Wirkverlust oder Unverträglichkeit der zugeordneten Medikation zuließ und dieses von einer großen Anzahl Patienten wahrgenommen wurde, nachdem im Studienverlauf auf Rat des Monitoring Boards Zwischenergebnisse bekannt gegeben wurden und die Zulassung von Imatinib für die Indikation erfolgte. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben definiert als Tod jeder Ursache, Übergang in die akzelerierte Phase, Blastenkrise oder Verlust des hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens. Die erste Auswertung nach 19 Monaten zeigte in der ITT-Analyse ohne Berücksichtigung des Cross-overs einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben nach 18 Monaten für die Patienten der Imatinibgruppe gegenüber den Patienten mit Interferon-Alpha plus Cytarabin (92% vs. 74%; $p < 0,001$)¹⁹. Der Vorteil von Imatinib war über alle Risikogruppen nachweisbar. Zu diesem Analysezeitpunkt hatten unter Imatinib bereits 12,3% und unter der Kombination 31,6% der Patienten die Behandlung abgebrochen, 2,0% bzw. 57,5% waren in die jeweils andere Behandlungsgruppe gewechselt. Patienten, die auf Imatinib wechselten, erreichten in 82,4% der Fälle noch eine komplette hämatologische und in 39,6% der Fälle eine komplette zytogenetische Remissionen. Somit ist das Ergebnis zum progressionsfreien Überleben unter Interferon-Alpha plus Cytarabin in der ITT-Analyse noch überschätzt. Die Auswertung weiterer, als sekundäre Endpunkte erhobener Kriterien erfolgte nach der PP-Methode mit Berücksichtigung nur der Patienten, die die zugeteilte Therapie auch erhalten hatten. Sowohl komplette hämatologische Remissionen (97% vs. 69%; $p < 0,001$) als auch komplette zytogenetische Remissionen (76% vs. 15%; $p < 0,001$) waren nach 18 Monaten unter Imatinib häufiger als unter Interferon-Alpha plus Cytarabin. Unter Imatinib überlebten signifikant mehr Patienten ohne Akzeleration der CML oder Blastenkrise als unter der Kombination (97% vs. 92%; $p < 0,001$). Beim Gesamtüberleben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (97% vs. 95%; $p = 0,16$). Wegen der großen Zahl von Patienten, die unter Interferon-Alpha plus Cytarabin die Therapie wechselten oder abbrachen, wurden anstelle des ursprünglich

geplanten Vergleichs der Regime in weiteren Analysen lediglich die Daten der 553 Patienten nach der ITT-Methode ausgewertet, die zu Beginn in die Imatinibgruppe randomisiert worden waren. Inzwischen liegen Ergebnisse für Nachbeobachtungszeiten über im Median 60 bzw. 70 Monate vor, an deren Enden 69% bzw. 66% der Patienten weiterhin wie ursprünglich zugeteilt Imatinib einnahmen (gegenüber jeweils nur 3%, die weiterhin wie ursprünglich zugeteilt Interferon-Alpha plus Cytarabin erhielten)^{20,21}. Für 60 Monate wurden eine komplette hämatologische Remissionsrate von 98% und eine komplette zytogenetische Remissionsrate von 87% kalkuliert. Das progressionsfreie Überleben betrug 83%, das Überleben ohne Progression in die Akzelerationsphase oder Blastenkrise 93% und das Gesamtüberleben 88%.

Progressionen insgesamt und Progressionen in der Akzelerationsphase oder Blastenkrise traten umso seltener auf, je besser das primäre zytogenetische Ansprechen auf die Imatinibtherapie nach sechs oder zwölf Monaten war. Schwere Nebenwirkungen wie Neutrozytopenie (17%), Thrombozytopenie (9%), Anämie (4%), Anstieg der Transaminasen und andere unerwünschte Arzneimittelreaktionen (17% zusammen) waren häufig, traten nach den ersten beiden Behandlungsjahren aber nur noch selten auf^{20,21}.

Akzelerierte Phase der CML

Die Effektivität von Imatinib in der akzelerierten Phase einer Ph+ CML wurde in zwei größeren prospektiven Studien ohne Kontrollgruppe geprüft^{22,23}. In der einen Studie waren 66% der 181 Patienten wegen der Akzeleration bereits erfolglos mit Hydroxyurea (56%) oder Interferon-Alpha oder Cytarabin (31%) vorbehandelt, in der anderen 83% der 237 Patienten mit Interferon-Alpha und/oder Cytarabin. Eine initiale komplette hämatologische Remission wurde bei 53% bzw. 80% der Patienten erreicht, in aller Regel innerhalb der ersten Monate. Die Raten initialer kompletter zytogenetischer Remissionen lagen bei 17% bzw. 24%. Eingesetzt wurden täglich 400 mg oder 600 mg Imatinib; die Ergebnisse für die höheren Dosen waren bei separater Betrachtung jeweils günstiger.

Für beide Studien liegen Langzeitdaten vor. In der kleineren Studie wurde für vier Jahre ein Gesamtüberleben von 45% kalkuliert und in der größeren von 53%^{22,24}. Letztere führte auch historische Vergleiche mit anderen Therapien der akzelerierten Phase einer Ph+ CML durch; die Überlebensraten nach vier Jahren waren unter Imatinib signifikant höher als unter Interferon-Alpha (43%) oder zytostatischen Mitteln (0-21%)²⁵. Von einer weiteren unkontrollierten Studie sind nur Langzeitdaten über im Median 82 Monate

publiziert²⁶. Die 111 Patienten waren zu 74% wegen der Akzeleration schon vorbehandelt. 71% erreichten innerhalb der ersten Monate eine komplette hämatologische Remission, 21% eine komplette zytogenetische Remission. Für sieben Jahre wird ein Gesamtüberleben von 43% kalkuliert. In allen drei Studien wurden im Verlauf der Nachbeobachtungen Abbruchraten für Imatinib um 80% angegeben²⁴⁻²⁶. Abbruchgründe waren dabei überwiegend eine Progression der Erkrankung oder ein im Verlauf mangelhaftes Ansprechen auf Imatinib. Therapieabbrüche wegen Störwirkungen waren nach den ersten beiden Behandlungsjahren selten.

Randomisierte Vergleiche von Imatinib mit konventionellen Zytostatika liegen auch für diese Indikation nicht vor. Aus den gleichen Gründen, wie bei der Indikation Versagen einer Interferon-Therapie dargestellt, sind sie auch nicht mehr zu erwarten.

Blastenkrise der CML

Imatinib wurde in einer prospektiven Studie ohne Kontrollgruppe bei 229 Patienten mit PH+ CML in der Blastenkrise eingesetzt, von denen 35% wegen der Progression vorbehandelt waren²⁷. 86% der Patienten erhielten initial Tagesdosen von 600 mg, die übrigen 400 mg. Bei jedem zweiten wurde die Dosis im Verlauf vorübergehend reduziert wie auch erhöht. 15% der Patienten erreichten eine komplette hämatologische und 7% eine komplette zytogenetische Remission. Die Ergebnisse unterschieden sich bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten nur marginal. Bei 31% war ein hämatologisches Ansprechen über mindestens vier Wochen zu erreichen, das dann im Mittel über zehn Monate anhielt. Das Überleben nach zwölf Monaten betrug 32% und nach achtzehn Monaten 20%. Eine vorausgegangene Therapie hatte keinen Einfluss. Bei Nachbeobachtung über vier Jahre wurden nur 3% aller ursprünglich eingeschlossenen Patienten noch mit Imatinib behandelt. Die mediane Überlebenszeit nach Therapiebeginn betrug sieben Monate²⁴. Eine weitere prospektive Studie untersuchte 92 Patienten mit überwiegend myeloider, aber auch lymphoider Blastenkrise bei Ph+ CML²⁸. Nur 29% waren vorbehandelt. Unter Imatinib wurden komplette hämatologische Remissionen bei 26% der Patienten und komplette zytogenetische Remissionen bei 10% erreicht. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug sieben Monate; nach einem Jahr lebten noch 29%, nach drei Jahren noch 11% und nach fünf Jahren noch 8% der Patienten.

Randomisierte kontrollierte Studien mit Imatinib liegen auch für diese Indikation nicht vor.

Wirkungsweise

Bei mehr als 90% aller Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) lässt sich das sogenannte Philadelphia-Chromosom nachweisen. Es handelt sich dabei um das durch eine Translokation mit einem Protoonkogen von Chromosom 9 veränderte Chromosom 22. Hierdurch entsteht innerhalb des Chromosoms 22 ein Fusionsgen, das ein Protein mit Tyrosinkinase-Aktivität kodiert. Diese Tyrosinkinase fördert das Wachstum der durch die Translokation veränderten Zelllinie, indem

sie über zwei verschiedene Signalwege die Zellreplikation beschleunigt und die Apoptose verlangsamt. Imatinib hemmt die Tyrosinkinase-Aktivität des Enzyms durch Blockierung der ATP-Bindungsstelle in der katalytischen Domäne, wodurch die Phosphorylierung und Aktivierung von Substraten so verhindert wird. Auch die Tyrosinkinase-Aktivität des „platelet-derived growth factor“-Rezeptors und des so genannten Stammzellfaktor-Rezeptors wird durch Imatinib inhibiert^{1,2,3}.

Nebenwirkungen / Sicherheitsprofil

Bei mehr als jedem zehnten Patienten tritt eine – zum Teil dosis- oder therapie-limitierende – Knochenmarkdepression auf (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie). Ebenfalls sehr häufig sind in klinischen Studien Kopfschmerzen und Müdigkeit, gastrointestinale Symptome (v.a. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerz), Symptome des Stütz- und Bewegungsapparats (v.a. Muskelkrämpfe, Myalgien und Arthralgien, Knochenschmerzen), Flüssigkeitsretentionen und periphere sowie periorbitale Ödeme, Gewichtszunahme und Exantheme beschrieben. Ein Anstieg der Transaminasen ist unter Imatinibtherapie häufig; gelegentlich kommt es zu Hepatitiden mit Gelbsucht, selten zu schweren Leberzellnekrosen, die in Einzelfällen letal verlaufen. Als weitere gelegentlich oder selten auftretende, aber schwerwiegende Ereignisse unter Imatinibtherapie wurden Herzinfarkte, Pleura- und

Pericardergüsse, Lungenödeme, Hirn-, Retina-, Magen-Darm-, Lungen- und andere Blutungen gemeldet sowie Ascites, Enteritiden, Elektrolytstörungen, Rhabdomyolysen, virale und bakterielle Infektionen, zerebrale Krämpfe, pustulöse und bullöse Hauterkrankungen bis zum Stevens-Johnson-Syndrom und in Einzelfällen Milzrupturen³⁻⁷.

Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen kommen mit 1-5% verhältnismäßig selten vor⁸, insbesondere im Vergleich zu den Therapiealternativen: in der IRIS-Studie hatten nach 18 Monaten 2,9% der Patienten unter Imatinib, aber 30,6% der Patienten unter INF-Alpha und Cytarabin die Einnahme des Mittels wegen Nebenwirkungen beendet. Schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen und Leberschäden scheinen sich ganz überwiegend in den ersten beiden Behandlungsjahren zu manifestieren²⁰.

Kontraindikationen

Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert. Im Tierversuch war Imatinib teratogen und führte zu Aborten und Totgeburten. Die Substanz geht in die Muttermilch über. Weder schwere Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin >3-10x des oberen Normwerts des Labors, Transaminasen beliebig) noch schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance

<20ml/min oder Hämodialyse) gelten als Kontraindikationen. Laut Fachinformation sollen diese Patienten zunächst mit der empfohlenen Mindestdosis therapiert werden, die dann im Verlauf ggf. reduziert werden soll. Für Kinder unter 2 Jahren gibt es keine Daten, bei älteren Kindern sind die klinischen Erfahrungen begrenzt⁴.

Wechselwirkungen

Imatinib wird in der Leber hauptsächlich über CYP 3A4 abgebaut und inhibiert in vitro mehrere CYP 450-Isoenzyme. Allerdings war dieser Effekt nur für CYP 3A4 und CYP 2D6 bei Konzentrationen nachweisbar, die unter einer Imatinibtherapie erreicht werden. Maximalkonzentration und Bioverfügbarkeit von Simvastatin (Substrat von CYP 3A4) erhöhen sich bei gleichzeitiger Einnahme von Imatinib um das 2- bzw. 3,5-fache. Nach

in vitro-Daten ist eine relevante Hemmung des Imatinib-Abbaus durch potente CYP 450-Inhibitoren wie Erythromycin und Fluconazol denkbar. Die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol erhöht die Maximalkonzentration und Bioverfügbarkeit von Imatinib um 26 bzw. 40%. Unter dem CYP 3A4-Induktor Rifampicin nimmt die Bioverfügbarkeit von Imatinib um fast 70% ab^{3,4}.

Abkürzungen

Ph+	Philadelphia Chromosom positiv
CML	chronisch myeloische Leukämie
CD	Cluster of disease
CYP	Cytochrom P-450 System
IRIS	International Randomized Study of Interferon and STI571
ITT	Intention-to-treat
PP	per Protokoll

Literatur

- Aktories K, Unger C. Mittel zur Behandlung von Tumoren – Tumorchemotherapie. Kapitel 37, Ss 921-959. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K : Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl. , Elsevier, München 2005
- Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. Kapitel 96, Ss 631-641, 16. Aufl., Mc Graw-Hill, New York 2005
- Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, Michaelson MD, Mitsiades CS, Goss PE, Ryan DP, Ramachandra S, Richardson PG, Supko JG, Wilson WH. Antineoplastic agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Kapitel 51, S. 1315-1403, 11. Aufl., Mc Graw-Hill, New York 2006
- Novartis Pharma. Glivec®. Fachinformation Stand April 2009
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno- Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344: 1031-1037
- Elliott MA, Mesa RA, Tefferi A. Adverse events after imatinib mesylate therapy. N Engl J Med 2002; 346(9): 712-713 (letter)
- Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. J Clin Oncol 2003; 21: 1637-1647
- Med. Letter 2001; 43: 49-50
- Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006 Jul; 81(7):973-88.
- von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. Dtsch Arztebl Int. 2010 Feb; 107(7):114-21.
- Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst. 1997 Nov 5; 89 (21):1616-20.
- Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, Testoni N, Amabile M, Fiacchini M, Montefusco E, Saglio G, Tura S; Italian Cooperative Study Group on Myeloid Leukemia. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. Blood. 2002 Mar 1; 99: 1527-35
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. Lancet 2007 Jul 28; 370(9584):342-50.
- Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Blood 2007 Oct 15; 110(8):2828-37. Epub 2007 Jul 12. Review.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti- Passerini C, Niederwieser D, Resta D, Capdeville R, Zoellner U, Talpaz M, Druker B. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002; 346(9): 645-652
- Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, Niederwieser DW, Gambacorti- Passerini C, Stone RM, Goldman J, Fischer T, O'Brien SG, Reiffers JJ, Mone M, Krahnke T, Talpaz M, Kantarjian HM. Favorable long- term follow- up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha treatment. Blood 2008; 111(3): 1039-1043
- Marin D, Marktel S, Szydlo R, Klein JP, Bua M, Foot N, Olavarria E, Shepherd P, Kanfer E, Goldman JM, Apperley JF. Survival of patients with chronic-phase myeloid leukaemia on imatinib after failure on interferon alfa. Lancet 2003; 362: 617-619
- Kantarjian H, Cortes JE, O'Brien S, Rajyalakshmi L, Giles F, Verstovsek S, Faderl S, Thomas D, Garcia- Manero G, Rios MB, Shan Jiaqin, Jones D, Talpaz M. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha. Blood 2004; 104: 1979-1988
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348(11): 994-1004
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MWN, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 355: 2408-2417
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Müller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first- line treatment of chronic myeloid leukaemia. Leukemia 2009; 23: 1054-1061
- Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti- Passerini C, Guilhot F, Schiffer CA, Fischer T, Deininger MWN, Lennard AL, Hochhaus A, Ottmann OG, Baccarani M, Stone R, Tura S, Mahon FX, Fernandes- Reese S, Gathmann I, Capdeville R, Kantarjian HM, Sawyers CL. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood 2002; 99(6): 1928-1937
- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Smith TL, Rios MB, Shan J, Yang Y, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, Jeha S, Wierda W, Issa JP, Kornblau SM, Keating M, Resta D, Capdeville R, Talpaz M. Treatment of philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. Clin Cancer Res. 2002; 8: 2167-76
- Silver RT, Cortes J, Waltzman R, Mone M, Kantarjian H. Sustained durability of responses and improved progression-free and overall survival with imatinib treatment for accelerated phase and blast crisis chronic myeloid leukemia: long- term follow- up of the STI571 0102 and 0109 trials. Haematologica 2009; 94(5): 743 (letter)
- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Shan J, Rios MB, Champlin R, de Lima M, Cortes J. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia - comparison with historic experience. Cancer. 2005 May 15; 103(10):2099-108.
- Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, Rege- Cambrin G, Stagno F, Specchia G, Martino B, Levato L, Merante S, Liberati AM, Pane F, Saglio G, Alberti D, Martinelli G, Baccarani M, Rosti G. The long- term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. Haematologica 2008; 94(2): 205- 212
- Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, Schiffer CA, Talpaz M, Guilhot F, Deininger MWN, Fischer T, O'Brien S, Stone RM, Gambacorti-Passerini CB, Russell NH, Reiffers JJ, Shea TC, Chapuis B, Coutre S, Tura S, Morra E, Larson RA, Saven A, Peschel C, Gratwohl A, Mandelli F, Ben-Am M, Gathmann I, Capdeville R, Paquette RL, Druker BJ. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood 2002; 99(10): 3530-3539
- Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, Breccia M, Alimena G, Pungolino E, Rege- Cambrin G, Varaldo R, Miglino M, Specchia G, Zuffa E, Ferrara F, Bocchia M, Saglio G, Pane F, Alberti D, Martinelli G, Baccarani M, Rosti G. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. Haematologica 2008; 93(12): 1792-1796

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Evaluationsstand: Juni 2010