

Der Signaltransduktionsinhibitor Imatinib in der Chronischen Myeloischen Leukämie

Ein Medikament auf seinem Weg zum Hoffnungsträger

Früher galt die Chronische Myeloische Leukämie (CML) als unheilbar. Heute stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die eine Stabilisierung der Krankheit oder sogar eine Heilung ermöglichen. Vor allem die Entwicklung des Signaltransduktionsinhibitors Imatinib (Glivec®) hat die Therapie der Philadelphia-Chromosom positiven CML (Ph+ CML) einen entscheidenden Schritt weiter gebracht.

Die CML ist die erste Krebserkrankung, deren Ursache vollständig geklärt werden konnte. Ph+ CML beruht auf einer genetischen Veränderung, dem so genannten Philadelphia-Chromosom. Als Folge dieser Mutation wird ein Fusionsprotein (BCR-ABL) gebildet, das eine gesteigerte Enzymaktivität (Tyrosinkinase) hat. Dies verleitet den Körper zu einer Überproduktion weißer Blutkörperchen – ein typisches Merkmal einer Leukämie. Wird die gesteigerte Enzymaktivität von BCR-ABL gehemmt, kommt es zu einem Stillstand bzw. zu einem Rückgang der Erkrankung. Dieses Wissen haben sich Forscher zunutze gemacht, um Substanzen zur Bekämpfung des Krebses zu entwickeln. Bereits Mitte der 80er Jahre beschäftigte sich bei Ciba-Geigy (später Novartis) eine Gruppe von Forschern primär mit der Entwicklung von Hemmstoffen der Tyrosinkinase. Anfang der 90er Jahre standen eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, die das mutierte Protein BCR-ABL hemmen konnten. Eine wurde als besonders gut eingestuft und stand von da an im Mittelpunkt der Forschung. Ziel war die Weiterentwicklung dieser Substanz zu einem hoch potenten Tyrosinkinasehemmer.

1993 wurde der neue Wirkstoff Imatinib unter Leitung von Professor Dr. Brian Druker, Hämatologe und Onkologe aus Portland, USA, erstmals in einer Studie untersucht. In den folgenden zwei Jahren konnten Druker und sein Team zeigen, dass die Substanz im Reagenzglas und auch im lebenden Organismus effektiv die Genmutation hemmt und gleichzeitig keinerlei Auswirkung auf die gesunden Zellen hat. Eine Tatsache, die den Wirkstoff von anderen, herkömmlichen Methoden der Krebsbehandlung, wie der Chemo- oder Strahlentherapie, unterscheidet. Andere Forscher bestätigten kurze Zeit später diese Ergebnisse. Ähnlich gut wirkte die Substanz auch bei den ebenfalls auf Genmutationen zurückzuführenden „Gastrointestinale Stromatumoren“ (GIST).

1998 starteten die ersten klinischen Studien. Die Ergebnisse waren erstaunlich, denn fast jeder Patient, der mit dem Wirkstoff behandelt wurde, sprach konstant an. Die Folgestudien bestätigten die Resultate. Nur kurze Zeit später erfolgte die Zulassung: 2001 für CML-Patienten im fortge-

schriftlichen Stadium, 2003 für neu diagnostizierte Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen. Im Jahr 2002 wurde die Substanz für GIST im fortgeschrittenen Stadium zugelassen.

Die Therapie mit Imatinib wird seit fünf Jahre in Studien untersucht und optimiert. Im Rahmen einer großen, internationalen Studie (IRIS) prüfen Mediziner zur Zeit die Wirkung von Imatinib als Ersttherapie bei neu diagnostizierten Ph+ CML-Patienten im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (Interferon Alfa + Ara-C). Die ersten Daten zeigen, dass fast alle Patienten gut bis sehr gut ansprechen und einen langfristigen Rückgang der Krankheit erreichen.

Kommt es unter der Standarddosierung (400mg/Tag) innerhalb der ersten Monate nicht zu einem ausreichenden Ansprechen, wird eine Dosiserhöhung auf 800mg/Tag vorgenommen – ein Vorgehen, das seit Juli 2005 in Deutschland zugelassen ist.

Trotz der guten Ansprechraten reagiert ein geringer Teil der Patienten (4%) nicht auf das Medikament. Hoffnung verspricht eine Weiterentwicklung von Imatinib, AMN107, das derzeit in klinischen Studien getestet wird. Die Ergebnisse sind viel versprechend, denn ein Großteil der Patienten, die auf Imatinib nicht ansprechen, reagiert auf AMN107.

Auch für Patienten anderer Krebsarten eröffnen sich neue Perspektiven: Sowohl Imatinib als auch AMN107 werden im Moment auch bei anderen Bluterkrankungen getestet. Dazu gehört unter anderem auch Akute Lymphatische Leukämie (ALL).