

Jahrgang 23

Nummer 8/2001

Imatinib (UP. Masche und J. Passweg)	29
Ein Tyrosinkinasehemmer, mit dem bei chronisch-myeloischer Leukämie häufig eine Remission erreicht werden kann. Noch liegen aber keine Daten zur Überlebenszeit und Lebensqualität unter Imatinib vor.	
Kein Glück mit Crevetten (E. Gysling)	31

Synopsis

Imatinib

UP. Masche und J. Passweg

Imatinib (STI-571, Glivec[®]) wird zur Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Die chronisch-myeloische Leukämie (CML) stellt mit einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 2 pro 100'000 ungefähr 15% der Leukämien beim Erwachsenen und tritt am häufigsten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf. Sie beginnt mit einer *chronischen Phase*, die meist von wenig Symptomen begleitet ist und mehrere Jahre dauert, und endet im *Blastenschub*, der wie eine aggressive Form einer akuten Leukämie betrachtet werden kann. Dem Blastenschub geht oft eine sogenannte *akzelerierte Phase* voran, die unterschiedlich lange dauert und bedeutet, dass die Krankheit mit Medikamenten nur mehr schlecht kontrolliert werden kann. Bei Personen mit CML lässt sich das Philadelphia-Chromosom (Ph-Chromosom) nachweisen, das aus einer reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht. Diese Translokation führt zu einem Onkogen bzw. -protein – mit dem Kürzel «BCR-ABL» bezeichnet – und ist damit die direkte Ursache der Leukämie. Das BCR-ABL-Fusionsprotein fungiert als zyttoplasmatische *Tyrosinkinase*; diese phosphoryliert verschiedene Substrate, wodurch die Steuerung von Zellwachstum und -differenzierung gestört und eine maligne Entartung induziert wird.

Imatinib besetzt die ABL-Untereinheit der BCR-ABL-Tyrosinkinase und hemmt dieses Enzym, das für das Überleben der malignen Zellen essentiell ist. Imatinib bindet sich noch an weitere Enzyme, die als Tyrosinasen an der Wachstumsregulation beteiligt sind, z.B. an den Stammzellfaktor-Rezeptor (c-Kit) und den «Platelet-derived-growth-factor»-Rezeptor (PDGF-R).

Das Ziel bei der Behandlung einer CML ist es, die klonale Evolution zu unterbinden und damit eine möglichst hohe Remissionsrate zu erreichen sowie die Entwicklung des Blastenschubs hinauszögern; bei der Remission unterscheidet man zwischen einer

hämatologischen Remission (Senkung der Leukozyten-, Thrombozyten- und Blastenzahl) und einer *zytogenetischen* bzw. molekularen Remission (Unterdrückung des malignen Zellklons, gemessen an der Abnahme der Ph-Chromosom-positiven Zellen). Bis zur Einführung von Imatinib standen bei der CML folgende Therapiemöglichkeiten im Vordergrund: einerseits die Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation – einziges Verfahren, das eine Chance auf Heilung eröffnet –, andererseits eine medikamentöse Behandlung mit Interferon alfa (Intron A[®], Roferon[®]-A), bis anhin die wirksamste Substanz, oder mit Zytostatika wie z.B. Hydroxycarbamid (Litalir[®]), Busulfan (Myleran[®]) oder Cytarabin (Cytosar[®]). Während mit allen diesen Medikamenten ein hämatologisches Ansprechen erreicht werden kann, sind zytogenetische Remissionen einzig bei Interferon alfa beobachtet worden.¹⁻³

Pharmakokinetik

Maximale Plasmaspiegel von Imatinib werden 2 bis 4 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 98%. Imatinib wird grossenteils in der Leber über Zytochrome abgebaut, in erster Linie durch das Isoenzym CYP3A4, in geringem Mass auch durch CYP1A2, CYP2C9/19 und CYP2D6. Der Hauptmetabolit entsteht durch eine Demethylierung und ist pharmakologisch aktiv. Die Ausscheidung findet – zu 25% als unveränderte Substanz – via Stuhl und Urin statt. Die Plasmahalbwertszeit von Imatinib liegt bei 18 Stunden, diejenige des Hauptmetaboliten bei 40 Stunden. Die Pharmakokinetik bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist noch nicht untersucht.⁴

Klinische Studien

Die bisher bekannten Studien mit Imatinib sind alle offen und ohne Kontrollgruppen durchgeführt worden. In der chronischen Phase der CML wurde das Medikament nur eingesetzt, wenn Interferon alfa versagte oder ganz schlecht vertragen wurde. Von zwei kleineren Studien sind umfangreichere Zwischenanalysen publiziert worden:

In einer Studie wurde in erster Linie die Verträglichkeit verschiedener Dosen geprüft. 83 Personen in der *chronischen Phase der CML* erhielten Imatinib-Tagesdosen zwischen 25 und 1000 mg. Bei fast allen Personen, die mehr als 300 mg pro Tag erhielten, kam es zu einer kompletten hämatologischen Remission (Normalisierung von Leukozyten- und Thrombozytenzahl). Bei gut der Hälfte der Personen, bei denen eine kom-