



Foto: Carl Stock Photo Troax

PERSPEKTIVENWECHSEL

Ein Wirkstoff für mehrere Krebserkrankungen

Zielgerichtete Medikamente werden häufig zunächst für ein einziges Krankheitsbild zugelassen. Mit der Zeit erweitert sich das Indikationsspektrum jedoch enorm.

Vor mehr als 20 Jahren wurden erstmals zielgerichtete Medikamente entwickelt. Beispiele sind die HER2 und CD20 blockierenden monoklonalen Antikörper. Während die Erstzulassung dieser Substanzen meist ein einziges Krankheitsbild betrifft, lässt sich das Indikationsspektrum mit der Zeit beträchtlich erweitern. Das erste „kleine Molekül“, welches zur Signaltransduktionshemmung entwickelt wurde, war der selektive ABL-Inhibitor Imatinib. Er blickt auf eine mehr als 15-jährige Erfolgsgeschichte zurück und ist für eine Vielzahl hämatologischer Erkrankungen zugelassen.

Imatinib wurde als zielgerichtetes Medikament zur Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) in allen Erkrankungsphasen und der BCR-ABL-positiven akuten lymphatischen Leukämie (ALL) entwickelt. *In vitro* zeigte sich zusätzlich zur zur ABL-Hemmung die sehr gute Inhibition der „platelet derived growth factor“-Rezeptoren A und B (PDGFRA und -B) sowie von KIT. Dies führte zur Zulassung beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST), dem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und bei den PDGFR-positiven hypereosinophilen Erkrankungen (HES). Heute gibt es für Imatinib zahlreiche Indikationen (Kasten). Außer für neu diagnostizierte CML in der chronischen Phase und GIST liegen indes keine kontrollierten Studien vor,

die einen klinischen Vorteil oder ein verlängertes Überleben gegenüber der Standardtherapie nachweisen. Dennoch hat sich aufgrund des überragenden therapeutischen Ansprechens der zielgerichteten Therapie der Einsatz von Imatinib bei allen genannten Indikationen durchgesetzt und wurde auch von den Zulassungsgremien anerkannt (1).

Imatinib im Mausmodell

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wurden erstmals 1993 synthetisch hergestellt, mittels Hochdurchsatz-Verfahren gelang später die Identifizierung der Phenylaminopyrimidin-Leitstruktur. Ein Derivat dieser Substanz mit dem Entwicklungsnamen STI571, später Imatinib genannt, zeigte *in vivo* eine selektive Hemmung der ABL-Tyrosinkinase (2). Die zur Reduktion der Substratphosphorylierung um 50 % erforderliche Imatinib-Konzentration (IC_{50}) lag in *in vitro* bei 0,025 μ M, zellulär etwa um den Faktor 10 höher bei 0,25 μ M. BCR-ABL-positive Zelllinien, die mit 1 μ M Imatinib inkubiert wurden, zeigten ein gehemmtes Wachstum und die Induktion von Apoptose (3). In BCR-ABL-positiven Mäusen hemmt Imatinib dosisabhängig das Tumorstadium, auch bei Mäusen, denen eine menschliche CML-Zelllinie injiziert worden war, bei fortgeschrittener Erkrankung wurde sogar eine Tumorrückbildung beobachtet (4).

ABL-Inhibition

CML und Philadelphia-positive akute lymphatische Leukämie (Ph+ ALL): 1998 wurde Imatinib erstmals in Phase-1-Studien CML-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz auf Interferon alpha verabreicht. In der chronischen Phase zeigte sich ein hämatologisches Ansprechen ab 85 mg/d, ab mindestens 300 mg/d erreichten alle eine vollständige hämatologische Remission. Die Mehrheit der Patienten in Blastenkrise sprach ebenfalls an, aber im Gegensatz zu jenen in der chronischen Phase meist nicht dauerhaft (5, 6). 2001 wurde Imatinib unter dem Markennamen Glivec® zugelassen. Nach Auslaufen des Patentschutzes für den Einsatz bei CML sind seit Dezember 2016 in Deutschland Generika erhältlich.

Die Wirksamkeit von Imatinib, vor allem aber die Überlegenheit über IFN, zeigte sich in mehreren Studien (7, 8). Insbesondere die „International Randomized Study of Interferon and STI571“ (IRIS)-Studie ließ erkennen, dass die jährliche CML-bedingte Mortalität circa 0,5–1 % und die Sterberate infolge CML-unabhängiger Ursachen ebenfalls 1 % beträgt.

Nach den Studien zur Therapieoptimierung wird Imatinib bei erwachsenen Patienten in der chronischen Phase der CML in einer Dosis von 400 mg/d empfohlen, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise 600 mg/d. Die CML-IV-Studie der Deutschen CML-Studiengruppe belegte ein 10-Jahres-Überleben unter Imatinib von 83 %. Patienten unter höherer Imatinib-Dosis (bis zu 800 mg/d) zeigten häufiger gute und tiefe molekulare Remissionen (9).

Für die Ph+ ALL wurde durch den primären Einsatz von Imatinib (600 mg/d) in Kombination mit Chemotherapie die ungünstige Prognose der Erkrankung korrigiert. Imatinib wird ebenfalls zur Therapie einer minimalen Resterkrankung nach allogener Stammzelltransplantation verwendet (10).

KIT- und PDGFRA-Inhibition

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST): GIST stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und circa 5 % aller Sarkome dar. Eine hereditäre Prädisposition ist äußerst selten. Als möglicher histogenetischer Ursprung der GIST werden die interstitiellen Zellen von Cajal angesehen, die das KIT-(CD117-)Protein exprimieren.

Eine KIT-Mutation findet sich bei circa 85 % aller GIST, am häufigsten im Exon 11 in der transmembranären Region (ca. 70 %) und im Exon 9 in der extrazellulären Domäne (ca. 10–15 %). Die Exone 13 und 17 sind mit jeweils circa 1 % nur selten von Primärmutationen betroffen. Bei etwa 5–7 % aller GIST findet sich eine PDGFRA-Mutation (Exon 12 oder 18). Bei den verbleibenden 10–15 % aller GIST lässt sich keine Mutation des KIT- oder PDGFRA-Gens nachweisen. Über die Mutationsanalyse lässt sich erkennen, ob ein Patient von einer Therapie mit Imatinib profitiert. Die häufige KIT-Exon-11-Mutation gilt als günstiger prognostischer Faktor.

Die adjuvante Therapie über 3 Jahre ist immer dann indiziert, wenn nach erfolgter R0-Resektion ein mittleres bis hohes Rezidivrisiko vorliegt. Der aktuelle Goldstandard ist die Gabe von 400 mg Imatinib/d (3 Jahre) für Patienten mit hohem Rückfallrisiko und KIT-Exon-11-, -13- oder -17-Mutation. Liegt eine KIT-Exon-9-Mutation vor, wird in der adjuvanten und palliativen Situation eine höhere Dosierung von 800 mg/d Imatinib empfohlen. Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation im Exon 18 sprechen nicht auf Imatinib an, deshalb wird hier keine adjuvante Therapie durchgeführt (11).

Mastozytose: Eine KIT-Mutation der Aktivierungsschleife (D816V) kennzeichnet die aggressive systemische Mastozytose. Imatinib wie auch Inhibitoren der zweiten Generation, Nilotinib und Dasatinib, waren nur begrenzt wirksam. Inhibitoren mit Wirksamkeit bei Mutationen der Aktivierungsschleife wie Midostaurin zeigten im Rahmen klinischer Studien aber gute Ansprechraten (12).

Myeloproliferative Erkrankungen: Für eine Subgruppe chronischer myeloproliferativer Erkrankungen mit Eosinophilie ist die Aktivierung der Tyrosinkinasen PDGFRA oder PDGFRB über Fusionierung mit anderen Genen bei reziproken Translokationen charakteristisch. Die Translokationen sind zytogenetisch erkennbar und Imatinib-sensibel (13).

Das Fusionsgen FIP1L1-PDGFRB ist eine Ausnahme. Es entsteht über eine relativ kleine, zytogenetisch nicht sichtbare Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 4 und ist nur für Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder RT-PCR nachweisbar. Die

INDIKATIONEN FÜR IMATINIB

- Erwachsene und Kinder mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver-(Ph+/-)CML sowie nach Versagen einer Interferon-alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise.
- Erwachsene und Kinder mit neu diagnostizierter Ph+ ALL in Kombination mit einer Chemotherapie.
- Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer Ph+ ALL als Monotherapie.
- Erwachsene mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors („platelet-derived growth factor“).
- Erwachsene mit fortgeschrittenem HES und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFRB-Umlagerung.
- KIT-(CD 117-)positive, nicht resezierbare und/oder metastasierte maligne GIST bei Erwachsenen.
- Erwachsene mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion von KIT-positivem GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP ohne Möglichkeit der chirurgischen Behandlung.

Patienten leiden an einer chronischen Eosinophilenleukämie (CEL) und sprechen hervorragend auf Imatinib an (14). Die empfohlene Dosis beträgt in der chronischen Phase 100 mg bei PDGFRA-Aktivierungen und 400 mg bei PDGFRB-Aktivierungen. In der Blastenkrise sollte initial immer mindestens 400 mg Imatinib/d eingesetzt werden.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): Das DFSP ist ein seltener Hauttumor, aber gleichzeitig das häufigste kutane Sarkom. Es ist fibroblastisch differenziert, wächst langsam und lokal destruierend, metastasiert aber selten. Die Therapie der Wahl ist die komplette chirurgische Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm. Inoperable oder metastasierte DFSP können bestrahlt werden. Für circa 90 % aller DFSP ist eine charakteristische Chromosomentranslokation (t[17;22](q22;q13)) beschrieben. Sie geht zumeist mit der Fusion zweier Gene einher, die für ein Kollagen (COL1A1) und für den Wachstumsfaktor PDGFβ kodieren. Das fusionierte Gen lässt ein autokrin wirkendes COL1A1-PDGFβ-Fusionsprotein entstehen, das die Tumorzellen kontinuierlich zum Wachstum stimuliert. Hier liegt der Ansatz für die zielgerichtete Imatinib-Therapie mit einer Remissionsrate von circa 70 %. Es wird inzwischen erfolgreich neoadjuvant oder palliativ (600 mg/d) beim DFSP eingesetzt (15).

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Unbehandelt überlebt die Mehrzahl der Patienten nach der Diagnose idiopathische pulmonal-arterieller Hypertonie weniger als 3 Jahre. Pathogenetisch liegt der Erkrankung eine progrediente Proliferation in den kleinen pulmonalen Widerstandsgefäßen zugrunde und führt zur Rechtsherzinsuffizienz.

Hoffnung weckten erste Versuche, mit Imatinib über den PDGFR-Signalweg das ungesteuerte Zellwachstum in den Gefäßen zu hemmen und möglicherweise sogar rückgängig zu machen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der zu starken Selektivität für den PDGFR-Signalweg wurde die Entwicklung zunächst eingestellt. Untersuchungen mit anderen Vertretern dieser Wirkstoffklasse finden weiterhin statt (16).

Verlaufskontrolle

Die Verlaufskontrolle unter Therapie erfolgt bei den leukämischen Erkrankungen über die Zytogenetik beziehungsweise standardisierte quantitative Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Bei der CML korreliert ein frühes molekulares Ansprechen mit einem Überlebensvorteil und einer tiefen molekularen Remission zu späteren Zeitpunkten. Ein neues Therapieziel ist das Erreichen einer therapiefreien Remission nach langjähriger Therapie und stabiler tiefer molekularer Remission (17). Bei GIST ist eine Prädiktion des Ansprechens durch eine Positronenemissionstomografie (PET) kurz nach Therapiebeginn möglich. Die exakte molekulare Charakterisierung ist Voraussetzung für die Therapiewahl und trägt bei Resistenzentwicklung entscheidend zum rechtzeitigen Therapiewechsel bei (18).

Resistenzmechanismen

Bald nach Beginn des Einsatzes von Imatinib wurden Resistenzen beobachtet, die für alle genannten Tumorerkrankungen durch Mutation der Targetgene oder durch Adaptation der Umgebung entstehen. Während die Resistenz bei den leukämischen Erkrankungen systemisch auftritt, ist sie bei den soliden Tumoren spezifisch im jeweiligen Tumor zu beobachten und somit heterogen. Primäre Resistenzen werden beobachtet, wenn der aktivierte Signalweg eine untergeordnete Rolle für das spezifische Tumorm Wachstum spielt (z. B. PDGFR beim Glioblastom, KIT beim Melanom [19]) beziehungsweise primär resistente Mutationen aufweist (z. B. KIT^{D816V} bei der systemischen Mastozytose). Sekundäre Resistenzen können durch Vermeidung einer suboptimalen Dosierung verhindert werden (20). Bei Resistenz ist nach molekularer Ursachenaufklärung der Einsatz alternativer TKI möglich (CML: Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib; ALL: Dasatinib, Ponatinib; CEL/HES und GIST: Sunitinib, Sorafenib).

Nebenwirkungen

- **Vorübergehende Zytopenien** als Zeichen der Reduktion des leukämischen Klons mit verzögerter Regeneration der normalen Hämatopoese traten häufig in den ersten beiden Jahren unter Imatinib auf.
- Eine **Transaminasenerhöhung** wurde ebenfalls gehäuft nach Beginn der Therapie beobachtet.
- Leichte, aber anhaltende Nebenwirkungen wie **Muskelkrämpfe** oder **Flüssigkeitsretention** mit periorbitalen Ödemen sollten konsequent symptomatisch behandelt werden, um die Langzeitcompliance zu erhalten.
- Die Befürchtung struktureller Herzerkrankungen und von Zweittumoren unter langdauernder ABL-Inhibition hat sich nicht bestätigt (21).

Fazit

- Bereits bei der Zulassung von Imatinib wurde seine Bedeutung nicht nur für die CML erkannt (22).
- Die Hemmung verschiedener Tyrosinkinase ermöglichte die Indikationserweiterung für eine Reihe von Erkrankungen mit Aktivierung Imatinib-sensitiver Signalwege.
- Darüber hat die Entwicklung von Imatinib den Einsatz von kleinen Molekülen zur Signaltransduktionshemmung in der Onkologie begründet. ■

DOI: 10.3238/PersOnko/2017.02.03.02

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie/Onkologie,
Universitätsklinikum Jena

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass einige seiner wissenschaftlichen Projekte durch Novartis, BMS, Ariad, Pfizer und MSD unterstützt wurden.

 Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0517

Ein Wirkstoff für mehrere Krebserkrankungen

Zielgerichtete Medikamente werden häufig zunächst für ein einziges Krankheitsbild zugelassen. Mit der Zeit erweitert sich das Indikationsspektrum jedoch enorm.

LITERATUR

- Fachinformation Glivec® Filmtabletten, September 2016
- Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al.: Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylamino-pyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996; 56 (1): 100–4.
- Deininger MW, Goldman JM, Lydon N, Melo JV: The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood* 1997; 90 (9): 3691–8.
- le Coutre P, Mologni L, Cleris L, et al.: In vivo eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (2): 163–8.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al.: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344 (14): 1038–42.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344 (14): 1031–7.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346 (9): 645–52.
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al.: Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23 (6): 1054–61.
- Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al.: Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia* 2015; 29 (5): 1123–32.
- Gökbuğet N, Hoelzer D: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46 (1): 64–75.
- Höffken N, Tannapfel A, Reinacher-Schick A: Diagnostik und Therapie von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). *Onkologie* 2014; 20: 277–90.
- Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al.: Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016; 374 (26): 2530–41.
- Reiter A, Walz C, Cross NC: Tyrosine kinases as therapeutic targets in BCR-ABL negative chronic myeloproliferative disorders. *Curr Drug Targets* 2007; 8 (2): 205–16.
- Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al.: A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1201–14.
- Ugurel S: Dermatofibrosarcoma protuberans. *Hautarzt* 2008; 59: 933–94.
- Frost AE, Barst RJ, Hoepfer MM, et al.: Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34 (11): 1366–75.
- Cross NC, White HE, Colomer D, et al.: Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015; 29 (5): 999–1003.
- Wang CM, Huang K, Zhou Y, et al.: Molecular mechanisms of secondary imatinib resistance in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136 (7): 1065–71.
- Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, et al.: Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2005; 92 (8): 1398–405.
- Hochhaus A, La Rosée P: Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004; 18 (8): 1321–31.
- Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30 (8): 1648–71.
- Lemonick MD, Park A: New hope for cancer. *Time* 2001; 157 (21): 62–9.