DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 37, S. 78; Ausgabe 10 / 2003

Behandlung des idiopathischen hypereosinophilen Syndroms mit Imatinib

Wir haben wiederholt auf die sehr erfolgreiche Behandlung mit Imatinib (Glivec) bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) hingewiesen (1, 2). Inzwischen liegen interessante Berichte auch zur Behandlung des idiopathischen hypereosinophilen Syndroms (IHS) mit diesem spezifischen Inhibitor verschiedener Tyrosinkinasen vor. Das IHS wird den myeloproliferativen Erkrankungen zugeordnet und ist durch eine verstärkte Produktion eosinophiler Granulozyten im Knochenmark mit Infiltration verschiedener Organe gekennzeichnet. Seine Diagnose basiert auf folgenden Kriterien: 1. Eosinophilenzahl im peripheren Blut ≥ 1500/µl länger als 6 Monate, 2. Ausschluß parasitärer, allergischer oder anderer Erkrankungen mit Eosinophilie, 3. Zeichen der Organbeteiligung oder Organdysfunktion (insbesondere Herz, zentrales Nervensystem, Lunge, Haut) in Zusammenhang mit der Eosinophilie. Das Syndrom betrifft vorwiegend Männer im Alter zwischen 20 und 50 Jahren. Pathophysiologisch finden sich häufig Hinweise auf ein myeloproliferatives Syndrom, wobei zytogenetische Veränderungen nur selten nachweisbar sind (3). Ein anderer Subtyp des IHS ist vermutlich auf eine monoklonale Population von T-Lymphozyten zurückzuführen (3), die verstärkt einen spezifischen Differenzierungsfaktor für Eosinophile produzieren (Interleukin-5 = IL-5). Eine Standardtherapie des IHS existiert nicht. Als Therapieoptionen kommen neben Zytostatika (insbesondere Hydroxycarbamid), Glukokortikosteroide, Interferon alfa und Ciclosporin A in Betracht.

In den letzten 14 Monaten sind insgesamt drei Publikationen erschienen, in denen über Behandlungsergebnisse von Patienten mit IHS mit Imatinib berichtet wurde (4-6). Insgesamt erhielten 25 Patienten (19 Männer, 6 Frauen) im Alter von 25 bis 73 Jahren Imatinib (initial 100 mg/d, bei unzureichendem Ansprechen evtl. Dosissteigerung auf 400 mg/d). 19 der 25 Patienten sprachen innerhalb von 1 bis 4 Wochen nach Beginn der Gabe von Imatinib sehr gut an, und bei 14 Patienten konnte sogar eine komplette hämatologische Remission erreicht werden. Auffällig war, daß von den 6 mit Imatinib behandelten Frauen nur 2 ansprachen und eine partielle Remission erreichten. Die IL-5-Konzentrationen im Serum wurden nur in einer Studie analysiert. Dabei fand sich eine Korrelation zwischen Ansprechen auf Imatinib und normaler IL-5-Konzentration im Serum. Die Beobachtungszeiten sind in allen drei Studien kurz, so daß eine Aussage zur Dauer der Wirksamkeit von Imatinib nicht gemacht werden kann. Bemerkenswert ist allerdings, daß zum Teil unter sehr niedriger Imatinib-Dosis (200-350 mg/Woche) anhaltende komplette hämatologische Remissionen von > 3 Monaten in allen Studien beobachtet wurden. Die Verträglichkeit von Imatinib war insgesamt gut. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrafen, wie bereits in den Studien bei CML, u. a. Flüssigkeitsretention, Diarrhö, Muskelkrämpfe und Übelkeit. Aufgrund dieser guten Therapieergebnisse beim IHS wurde vermutet, daß Imatinib bei dieser Erkrankung eine bisher nicht bekannte Tyrosinkinase inhibiert und dadurch den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflußt (4, 5).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Sehr interessante molekularbiologische Untersuchungen in einer der drei Studien haben diese Vermutung bestätigt und ein Fusionsprotein identifiziert, das als Folge einer interstitiellen chromosomalen Deletion auf dem langen Arm (q12) des Chromosoms 4 auftritt, und Eigenschaften einer aktivierten Tyrosinkinase (FIP1L1-PDGFRα; PDGFR = Platelet-derived growth factor receptor) besitzt (3, 6). Für die pathogenetische Bedeutung dieses Fusionsproteins beim IHS spricht, daß die meisten Patienten mit dieser molekularen Veränderung auf eine Behandlung mit Imatinib ansprachen und bei einem Patienten im Rezidiv eine Mutation im PDGFRα-Gen nachgewiesen werden konnte, die für die Resistenz gegenüber Imatinib verantwortlich ist (6). Weitere kontrollierte Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und Patienten mit gutem Ansprechen auf Imatinib zu charakterisieren.

Fazit: Imatinib ist bei einem Teil der Patienten mit idiopathischem hypereosinophilem Syndrom gut wirksam und somit eine interessante, allerdings teure Behandlungsalternative für Patienten, die auf die bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht ansprechen. Neue molekularbiologische Befunde sprechen dafür, daß insbesondere Patienten mit Nachweis eines spezifischen Fusionsproteins mit Tyrosinkinase-Aktivität von einer Behandlung mit Imatinib profitieren. Imatinib ist für diese Indikation derzeit nicht zugelassen („Off-Label-Use“).

Literatur

1. AMB 2001, **35**, 47b.
2. AMB 2003, **37**, 28.
3. Schwartz, R.S.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 1199.
4. Gleich, G.J., et al.: Lancet 2002, **359**, 1577.
5. Cortes, J., et al.: Blood 2003, **101**, 4714.
6. Cools, J., et al.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 1201.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.