

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll)

Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis GmbH,  
Medizinische Klinik II,  
Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. Eberhard Schleyer

**Der Einfluss von Enzym-induzierenden Antiepileptika  
auf den Talspiegel von Imatinib  
bei Patienten mit Glioblastoma multiforme**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Juliane Schäfer  
geboren am 13.03.1984 in Halle (Saale)

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. E. Schleyer

Gutachter: Prof. Dr. med. habil. E. Schleyer  
Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll  
Prof. Dr. med. M. Bornhäuser (Dresden)

Datum der Eröffnung des Promotionsverfahrens: 03.11.2009

Datum der Verteidigung: 16.12.2010

*Meinen Eltern*

## **Kurzreferat und bibliographische Beschreibung**

Der selektive Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®) hat bei der chronischen myeloischen Leukämie und bei gastrointestinalen Stromatumoren neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnet. Beim Glioblastoma multiforme wird Imatinib in Kombination mit Hydroxyurea in Phase-II-Studien erfolgreich eingesetzt.

Manifestieren sich bei malignen Hirntumoren epileptische Anfälle, ist eine antikonvulsive Therapie indiziert. Antiepileptika werden zum Großteil über das CYP 450-System verstoffwechselt und besitzen CYP-induzierendes Potential. Aufgrund des CYP3A4-abhängigen Metabolismus von Imatinib sind pharmakologische Interaktionen zwischen dem Tyrosinkinaseinhibitor und antiepileptischen Substanzen zu erwarten.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss ausgewählter Antikonvulsiva mit CYP3A4-induzierenden Eigenschaften auf die Pharmakokinetik von Imatinib untersucht. Dabei wird der Talspiegel (trough level) von Imatinib und seinem Hauptmetaboliten CGP74588 in Plasmaproben von Patienten mit Glioblastoma multiforme, die mit CYP3A4-induzierenden Antiepileptika behandelt werden, mithilfe der HPLC-Methode gemessen. Darüberhinaus wird der trough level bei Patienten mit Glioblastom unter Therapie mit Antiepileptika ohne CYP-induzierende Aktivität sowie bei Glioblastom-Patienten ohne antikonvulsiver Medikation analysiert und die gemessenen Werte mit pharmakokinetischen Daten von Patienten mit CML verglichen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Enzym-induzierende Antiepileptika reduzieren den trough level von Imatinib und seines Hauptmetaboliten CGP74588. Antiepileptische Substanzen ohne CYP-induzierende Eigenschaften besitzen dagegen keinen senkenden Einfluss auf den trough level von Imatinib und CGP74588. Desweiteren wird zwischen Patienten mit Glioblastoma multiforme und Patienten mit CML kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des Plasmatalspiegels von Imatinib und CGP74588 gefunden.

Bei antikonvulsiver Medikation parallel zu einer Therapie mit Imatinib sollten, um den Erfolg der Behandlung mit Imatinib nicht zu gefährden, Substanzen ohne Enzym-induzierende Eigenschaften bevorzugt werden oder eine Dosiserhöhung von Imatinib in Kombination mit Talspiegelbestimmungen erwogen werden.

---

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Glioblastoma multiforme	1
1.2	Targeted Therapy	3
1.3	Imatinib	5
1.3.1	Wirkprinzip	5
1.3.2	BCR-ABL	6
1.3.3	KIT	8
1.3.4	PDGF-Rezeptor	12
1.3.5	Indikationen	13
1.3.6	Pharmakokinetik	14
1.4	Epileptische Anfälle bei Hirntumoren	17
1.5	Antiepileptische Medikation	17
1.5.1	Wirkung, Pharmakokinetik und Metabolismus antiepileptischer Substanzen	17
1.5.2	Arzneimittelinteraktionen	21
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>25</b>
3.1	Material	25
3.1.1	Patienten und Probenauswahl	25
3.1.2	Arbeitsmaterialien	27
3.1.3	Geräte	27
3.2	Methoden	28
3.2.1	Probenaufarbeitung	28
3.2.2	Probenmessungen/HPLC-Methode	29
3.2.3	Pharmakokinetische Analysen und statistische Methoden	31
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
4.1	Gruppe A: keine Antiepileptika	32
4.2	Gruppe B: nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	33
4.3	Vergleich Gruppe A und B	36
4.4	Gruppe C: Enzym-induzierende Antiepileptika, Topiramamat	36

4.5	Vergleich der Pharmakokinetik von Imatinib bei Patienten mit Glioblastoma multiforme und Patienten mit CML	41
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>Anlagen</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Thesen</b>	<b>79</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

1230ins6	Mutation
3T3-Zellen	embryonale Mäusefibroblasten
ABC	ATP binding cassette
Abl	Abelson
AEDs	antiepileptic drugs, Antiepileptika
AEE788	Tyrosinkinaseinhibitor
Akt	Proteinkinase B
ALL	akute lymphatische Leukämie, akute lymphoblastäre Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionic acid, $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol Propionsäure
ANC	Absolute number of neutrophil count
AP23573	Deforolimus
ARG	Abl related gene
ASM	aggressive systemische Mastozytosis
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the concentration-versus-time curve, Area under curve concentration, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
AUC <sub>0-24</sub>	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0-24 Stunden
AUC <sub>0-∞</sub>	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0-unendlich
AUC <sub>0-inf</sub>	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0-infinity (unendlich)
AUC <sub>inf</sub>	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve zum Zeitpunkt infinity (unendlich)
BAY43-9006	Sorafenib
BCL-X <sub>L</sub>	long form of Bcl-2-like 1 protein
Bcr	breakpoint cluster region
Bcr-Abl	Fusion breakpoint cluster region-Gen und Abelson-Gen
BCR-ABL	Genprodukt von bcr-abl
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
C <sub>trough max</sub>	maximaler trough level, maximaler Talspiegel

---

$C_{\text{trough min}}$	minimaler trough level, minimaler Talspiegel
$C_{\text{trough}}$	through level, Talspiegel
C6	Gliomazelllinie von Ratten
c-ABL	cellular Abelson
CCI-779	Temsirolimus
CEL	chronisch eosinophile Leukämie
CGP74588	N-Desmethyl-Imatinib
CHIC2	cystein-rich hydrophobic domain 2
c-KIT	cellular KIT
$Cl_{\text{app}}$	scheinbare Clearance
$C_{\text{max}}$	Spitzenkonzentration im Plasma
$C_{\text{min}}$	minimale Plasmakonzentration
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMML	chronisch myelomonozytäre Leukämie
COL1A1	$\alpha$ -Kette des Kollagen Typ 1
c-sis	zelluläres Homolog von v-sis
c-Src	Proto-Onkogen
CV	Variationskoeffizient
CYP 450	Cytochrom P450, Enzymsystem
CYP1A2	Isoform des Cytochrom P450-Systems
CYP2C19	Isoform des Cytochrom P450-Systems
CYP2C9	Isoform des Cytochrom P450-Systems
CYP2D6	Isoform des Cytochrom P450-Systems
CYP3A4	Isoform des Cytochrom P450-Systems
CYP3A5	Isoform des Cytochrom P450-Systems
D816V	c-Kit Mutation
DFSP	Dermatofibrosarkoma protuberans
DNA	Desoxyribonukleinsäure
e.g.	exempli gratia, for example
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFRvIII	Epidermal Growth Factor Receptor variant III
EIAEDs	enzyme-inducing antiepileptic drugs, Enzym-induzierende Antiepileptika

---

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERK1	Extracellular-signal Regulated Kinase 1
ERK2	Extracellular-signal Regulated Kinase 2
ETV6	TEL-Gen
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FIP1L1	Fip1Like1
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FK288	Depsipeptid
FLT3	FMS-related tyrosine kinase 3, FMS-like tyrosine kinase 3
FMS	Feline McDonough Sarcoma
G <sub>0</sub> , G <sub>1</sub>	Phasen des Zellzyklus
GABA	$\gamma$ -Aminobutyric-acid
GBM	Glioblastoma multiforme
GCF	giant cell fibroblastoma
GRb/Sos	growth factor receptor-bound/Son of Sevenless
GTP	Guanosintriphosphat
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HDAC	Histone Deacetylase
HES	Hypereosinophilitätssyndrom
HIF1	Hypoxia Inducible Factor 1
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HU	Hydroxyurea
IC <sub>50</sub>	Median inhibition concentration
ICC	Interstitiell cells of Cajal
IFP	Interstitiell fluid pressure
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGFR1	Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
K642E	Mutation
kD	kilo Dalton
KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog, stem cell factor receptor (SCFR)
LOH	loss of heterozygosity, Allelverlust



---

M-07e	humane akute megakaryozytäre Leukämie-Zelllinie
MCSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MDM2	murine double minute-2
MDR	Multidrugresistance
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MGMT	O6-Methylguanin DNA-Methyltransferase
MPD	Myeloproliferative disease
MRP	Multidrugresistance-associated protein
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
non-EIAEDs	non-enzyme-inducing antiepileptic drugs, nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika
p	kurzer Arm eines Chromosoms
p.o.	per os
p185 <sup>BCR-ABL</sup>	185 kD schweres BCR-ABL-Protein
p190 <sup>BCR-ABL</sup>	190 kD schweres BCR-ABL-Protein
p27	Protein27
p53	Protein53
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PDK	Phosphatidylinositol-dependent Kinase
PET	Positronenemissionstomographie
P-gp	P-Glycoprotein, MDR1-Genprodukt
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PTEN	phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, Phosphatase -und Tensin-Homolog,

---

	MMAC1 (mutated in multiple advanced cancers)
PTK787/	
ZK222548	Vatalanib
PXR	Pregnane X Receptor
q	langer Arm eines Chromosoms
RAD001	Everolimus
Raf	rapidly growing fibrosarcoma, rat fibrosarcoma
Ras	Rat sarcoma, Proto-Onkogen
Ras/MAPK	Ras/mitogen-activated protein-kinase
RXR	Retinoid X Receptor
S-100	Calcium-bindendes Protein der Multigenfamilie S-100 mit 100%-iger Löslichkeit in Ammoniumsulfat bei neutralem pH
SAHA	Suberoylanilide hydroxamic acid
SCF	Stem-cell factor
SCLC	Small cell lung cancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Standardabweichung
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transferase, ASAT (Aspartat-Amino-Transferase)
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase, ALAT (Alanin-Amino-Transferase)
SH2	Src-homology 2
SLF	steel factor
SSV	simian sarcoma virus
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5
STI 571	signal transduction inhibitor 571, CGP 57148B, Imatinib mesylat
t	Translokation
$t_{1/2}$	terminale Eliminationshalbwertszeit
TEL-ABL	Fusionsprodukt von TEL und ABL
TEL-ARG	Fusionsprodukt von TEL und ARG
TMZ	Temozolomid
U-118 MG	humane Glioblastomzelllinie
U-343 MG	humane Glioblastomzelllinie
U-373 MG	humane Glioblastomzelllinie
U-87 MG	humane Glioblastomzelllinie

ULN	Upper limits of normal
upm	Umdrehungen pro Minute
UV	Ultraviolett
v-ABL	viral Abelson
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
v-KIT	viral KIT
vs	versus
v-sis	Onkogenprodukt des simian sarcoma virus
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

---

# **1 Einleitung**

## **1.1 Glioblastoma multiforme**

Das Glioblastoma multiforme ist der häufigste primäre Hirntumor bei Erwachsenen. Der Anteil von Glioblastomen an der Gruppe der Gliome beträgt etwa 50 % [1]. Nach der Klassifikation der WHO, die Hirntumoren nach Malignitätsgraden anhand histologischer Kriterien einteilt, gehört es zu den Grad IV Astrozytomen und ist damit der Hirntumor mit der höchsten Entdifferenzierung bzw. Malignität. Diese spiegelt sich histopathologisch durch ein pleomorphes Zellbild mit erhöhter mitotischer Aktivität - erkennbar an zahlreichen Mitosefiguren - sowie Gefäßproliferation, arteriovenösen Fisteln, Blutungen und multiplen degenerativen Tumorzuständen wie Verkalkungen und zentralen Nekrosen wieder. Das bunte polymorphe Bild dieses Hirntumors begründet die Bezeichnung Glioblastoma multiforme.

Die Inzidenz in den USA wird mit 3 / 100000 Personenjahren angegeben, wobei eine steigende Tendenz zu verzeichnen ist [1, 2]. Der Altersgipfel für das Auftreten eines GBM liegt um das 6. und 7. Lebensjahrzehnt [3]. Männer sind bei einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen als Frauen [1, 4]. Hinsichtlich der medianen Überlebenszeit sind in der Literatur unterschiedliche Angaben zu finden. Abhängig von prognostischen Faktoren wie Lebensalter, Karnofsky-Performance-Index, Umfang der neurochirurgischen Tumoresektion und postoperativer Bestrahlung und Chemotherapie wird sie mit 12 bis 15 Monaten beziehungsweise 10,8 Monaten bei 21-64-Jährigen und 3,5 Monaten bei >65-Jährigen angegeben [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Die 5-Jahres Überlebensrate ist mit 13,3 % bei 20-44-Jährigen und <4 % bei >45-Jährigen verschwindend gering [1, 9]. Diese Daten verdeutlichen die immer noch infauste Prognose, die mit der Diagnose Glioblastoma multiforme verbunden ist.

Die Therapie des GBM umfasst ganz allgemein die drei gängigen Therapieprinzipien für maligne Hirntumoren: Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Dabei ist zunächst eine größtmögliche chirurgische Resektion des Tumors anzustreben, wobei dies aufgrund des infiltrativen Wachstumscharakters des Glioblastoms kaum möglich ist. Nach der operativen Reduzierung der Tumormasse schließt sich die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion an. Ein gängiges Bestrahlungsschema beinhaltet beispielsweise 2 Gy täglich an 5 Tagen der Woche in einem Zeitraum über 6 Wochen; somit ergibt sich eine Gesamtstrahlendosis von 60 Gy [6, 13].

Zum therapeutischen Benefit der adjuvanten Chemotherapie bei Glioblastomen existieren in der Literatur verschiedene Aussagen. Neben der Argumentierung gegen den routinemäßigen Einsatz von adjuvanter Chemotherapie [14], sind in den vergangenen Jahren viele Analysen zur Effektivität von Chemotherapie erfolgt.

In Metaanalysen wurde eine leichte Verbesserung im medianen Überleben von 2 Monaten bei Kombination von Radiatio und Nitroseharnstoff-basierter Chemotherapie, verglichen mit alleiniger Bestrahlung, gefunden [15].

In einer von der EORTC und NCIC initiierten randomisierten Phase-III-Studie verglichen Stupp et al. die beiden Therapien alleinige Bestrahlung und Bestrahlung mit begleitender Temozolomid-Chemotherapie bei neu diagnostizierten Glioblastompatienten:

Sie fanden ein medianes Überleben von 14,6 Monaten bei der Patientengruppe, die eine kombinierte Therapie aus Bestrahlung und TMZ (Temozolomid) erhalten hatte, verglichen mit 12,1 Monaten bei alleiniger Radiatio und eine 2-Jahresüberlebensrate von 26,5 % (Bestrahlung plus TMZ) vs. 10,4 % (alleinige Bestrahlung) und zeigten so einen moderaten positiven Effekt von Temozolomid in Kombination von Strahlentherapie auf das Überleben von GBM-Patienten [13].

Temozolomid wurde im März 2005 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem GBM zugelassen [16].

Der Therapieerfolg von TMZ und anderen alkylierenden Substanzen ist dabei möglicherweise mit dem MGMT-Status (O6-Methylguanin DNA-Methyltransferase) des Patienten assoziiert: Bei Patienten mit epigenetischem Silencing des MGMT-Reparaturgens durch Promotormethylierung ist - bedingt durch den Verlust der zellulären MGMT-Expression - die Reparatur der durch TMZ methylierten DNA in den Tumorzellen vermindert und somit resultiert ein längeres Überleben [6, 17].

Bis auf die moderate Wirkung der adjuvanten Chemotherapie mit TMZ gibt es keine Standardchemotherapie für die Behandlung des Glioblastoms und trotz klinischer und technischer Fortschritte in Wissen und Behandlung von Hirntumoren ist die Prognose des Glioblastoms nach wie vor sehr schlecht [ 8, 18].

Dies ist begründet in der extrem hohen chemotherapeutischen Resistenz des Glioblastoms [18], die aus folgenden Faktoren resultiert: intrinsische Arzneimittelresistenz, genetische Tumorerheterogenität sowie der Unfähigkeit chemotherapeutischer Agenzien, die Blut-Hirn-Schranke in ausreichender Menge zu überwinden und daraus resultierende unzureichende therapeutisch zytotoxische Blutspiegel [19].

## **1.2 Targeted Therapy**

Die unbefriedigenden Ergebnisse im medianen Überleben und der Überlebensrate des GBM trotz gezieltem Einsatz von Strahlentherapie und Chemotherapie machen es notwendig, neue Therapiemöglichkeiten zu etablieren.

Durch die Aufklärung verschiedenster Signalwege und -kaskaden, die in die Pathogenese des GBM involviert sind, gelang es, neue therapeutische Zielstrukturen aufzudecken [8].

Dabei ist es von Bedeutung, die Pathogenese des Glioblastoma multiforme zu betrachten:

Glioblastome, die „de novo“ aus Gliazellen entstehen, werden als primäre Glioblastome bezeichnet. Sie zeigen typischerweise einen klinischen Verlauf <6 Monaten und betreffen vorwiegend ältere Patienten. Das sekundäre Glioblastoma multiforme dagegen entwickelt sich über Monate oder Jahre aus präexistierenden low-grade Astrozytomen und kommt hauptsächlich bei jungen Erwachsenen vor [20].

Die Entstehung des GBM ist ein schrittweiser Prozess, in den verschiedene mögliche genetische Alterationen involviert sind. Charakteristische genetische Veränderungen primärer Glioblastome sind beispielsweise:

- Überexpression (>60 % der Fälle) oder Amplifikation (>40 %) des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Gens
- Amplifikation bzw. Überexpression des MDM2 (murine double minute-2)-Gens
- LOH (loss of heterozygosity) Chromosom 10
- Mutationen des PTEN (phosphatase and tensin homolog on chromosome 10)-Gens

Das sekundäre GBM zeigt typischerweise eine Inaktivierung des p53-Gens und eine gesteigerte Expression von PDGF-Liganden und -Rezeptoren [8, 18, 20, 21, 22, 23].

Aus diesen verschiedenen pathologischen Veränderungen ergeben sich variable therapeutische Angriffspunkte. Das Prinzip eines gezielten Eingriffs in die Pathophysiologie maligner Tumoren, auch als „Targeted Therapy“ bezeichnet, ist - im Gegensatz zur klassischen Chemotherapie - charakterisiert durch deutlich weniger Nebenwirkungen.

Zelluläre Funktionen wie Proliferation, Differenzierung, Transkription, Proteinsynthese, Regulation des Zellzyklus und Apoptose werden durch verschiedenste Signalwege reguliert. Die Initiation dieser intrazellulären Signalkaskaden geht zumeist von der Bindung von Wachstumsfaktoren an entsprechende Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität aus.

Viele Komponenten dieser Signalkaskaden sind potentielle therapeutische Ziele zur Behandlung von malignen Tumoren wie dem Glioblastoma multiforme:

Charakteristisch für das Glioblastom ist seine pathologische Gefäßproliferation. Die Fähigkeit zur Angiogenese ist dabei abhängig von einem Zusammenspiel verschiedener Wachstumsfaktoren wie bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), PDGF und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Letzterer hat entscheidenden Einfluss auf die Initiation der Gefäßneubildung; durch Hemmung des VEGF-Rezeptors resultiert ein inhibitorischer angiogenetischer Effekt.

Ein weiterer Angriffspunkt einer gezielten Therapie bei der Behandlung des GBM ist die Inhibition von Proteasomen durch Bortezomib. SAHA (Suberoylanilide hydroxamic acid), Depsipeptid (FK228) und Valproat hemmen Histondeacetylasen und können möglicherweise in die veränderte Histonacetyltransferaseaktivität, die bei malignen Gliomen gefunden wurde, eingreifen [8].

Therapeutisches Potential besitzen auch Substanzen, die hemmend in den Ras/MAPK- bzw. PI3K/Akt-Signalweg eingreifen: Tipifarnib und Lonafarnib inhibieren Farnesyltransferasen, die in den Ras-Signalweg involviert sind. Die PI3K/Akt-Signalkaskade wird physiologisch durch das PTEN-Suppressorgen gehemmt, welches jedoch in 40-50 % der Patienten mit Glioblastoma multiforme inaktiviert ist. Die resultierende pathologisch verstärkte PI3K/Akt-Aktivität ist mit einer größeren Resistenz gegen eine Strahlentherapie assoziiert [24]. Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus und AP23573 (Deforolimus) sind in der Lage den PI3K/Akt-Signalweg zu inhibieren, woraus sich ein weiterer potentieller Mechanismus in der Glioblastombehandlung ergibt.

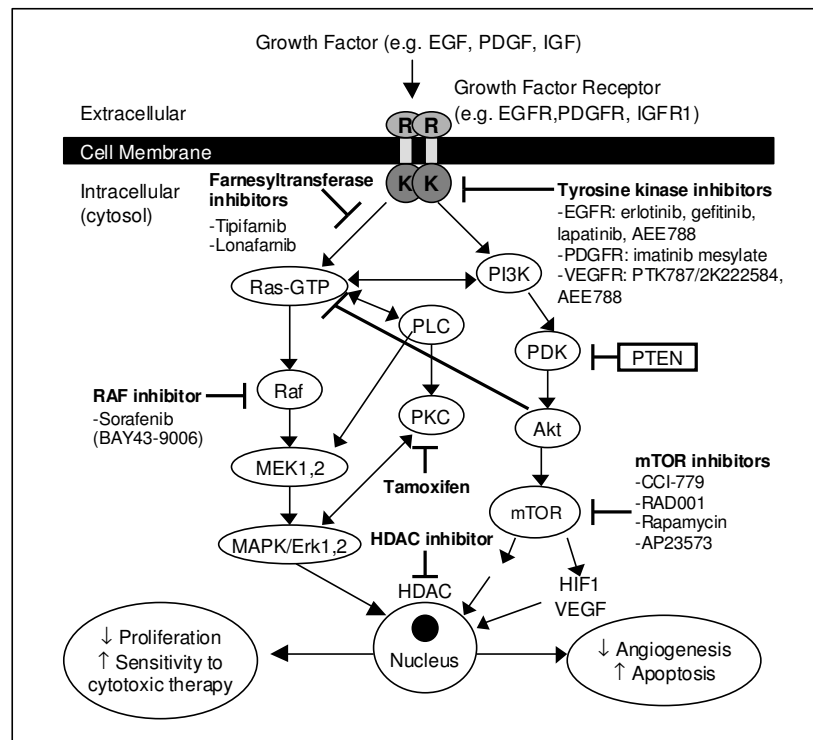
Der Wachstumsfaktor EGF (Epidermal Growth Factor) spielt eine Rolle in der Onkogenese und Progression von soliden Tumoren. In 40-60 % aller GBM Patienten kommt es zu einer gesteigerten EGFR-Expression. Dabei ist die Hochregulierung des EGF-Rezeptors assoziiert mit der Malignität und Strahlentherapieresistenz des Glioblastoma multiforme.

Gefitinib ist ein selektiver „small molecule“ Inhibitor von EGFR (EGF-Rezeptor). Erlotinib, ein weitere Substanz mit hemmendem Einfluss auf den EGFR, inhibiert darüberhinaus die konstitutiv aktive Mutante EGFRvIII, die in nahezu 40 % von GBM Fällen gefunden wurde [8, 25].

Neben der Hochregulation von EGFR wurde bei Glioblastomen auch eine erhöhte Aktivität des PDGF (Platelet-derived Growth Factor)-Signalweges gefunden [22, 26].

Imatinib mesylat, ein small-molecule Inhibitor der Bcr-Abl-Proteintyrosinkinase, ist in der Lage, PDGFR zu hemmen und besitzt therapeutisches Potential beim Glioblastoma multiforme [27, 28, 29, 30].

Abbildung 1 veranschaulicht Wirkprinzipien der Targeted Therapy des Glioblastoma multiforme und dazugehörige Substanzen [18].



**Abbildung 1:** Targeted Therapy des Glioblastoma multiforme [modifiziert nach 18]

## 1.3 Imatinib

### 1.3.1 Wirkprinzip

Imatinib mesylat ist ein selektiver small molecule Inhibitor verschiedener Tyrosinkinasen. Sogenannte small molecules sind in der Lage, Enzyme, die in die Pathogenese von Tumoren involviert sind, selektiv zu hemmen. Durch die spezifische Inhibition einzelner Zielstrukturen wird ein gezielter Eingriff in gestörte Regulationsvorgänge maligner Zellen möglich: dieses Prinzip bezeichnet man als Targeted Therapy.

Tyrosinkinase stellen eine Untergruppe der Proteinkinase - Enzyme, die eine Übertragung von Phosphatgruppen von Adenosintriphosphat (ATP) auf spezifische Aminosäuren von Ziel-



proteinen katalysieren und daher auch als Phosphotransferasen bezeichnet werden - darunter (sogenannte Typ I Proteinkinasen). Die Phosphorylierung von Proteinen ist ein wichtiger Regulationsmechanismus zellulärer Signaltransduktionswege, die in Zellwachstum, Zelldifferenzierung, Migration sowie Zellzyklus und Apoptose involviert sind. Membranständige Tyrosinkinasen besitzen auf der Oberfläche der Zellmembran spezifische Bindungsstellen für extrazelluläre Liganden, bei denen es sich häufig um Wachstumsfaktoren wie z.B. EGF, VEGF, FGF, PDGF handelt.

Nach Bindung des Liganden an die extrazelluläre Rezeptordomäne kommt es zur Konformationsänderung bzw. Dimerisierung des Rezeptors und anschließender Aktivierung einer auf der zyttoplasmatischen Domäne lokalisierten Tyrosin-spezifischen Proteinkinaseaktivität des Rezeptors: Autophosphorylierung sowie Phosphorylierung an Substratproteinen sind die Folge und über eine Kaskade nachgeschalteter Reaktionen wird schließlich eine biologische Antwort der Zelle ausgelöst [31].

Charakteristisch für viele maligne Tumoren ist eine Dysregulation oder Überexpression verschiedener Proteinkinasen. Hier ergeben sich therapeutische Angriffspunkte für selektive pharmakologische Substanzen [32].

Imatinib, auch bekannt unter der Bezeichnung STI-571 (signal transduction inhibitor 571) bzw. CGP 57148B, wurde von der Firma Novartis (früher Ciba-Geigy) als spezifischer Inhibitor der Bcr-Abl-Tyrosinkinase entwickelt [33, 34].

Der Vertrieb der pharmakologischen Substanz erfolgt in den USA als Gleevec<sup>®</sup> bzw. als Glivec<sup>®</sup> in Europa.

### **1.3.2 BCR-ABL**

BCR-ABL ist ein Tyrosinkinase-Fusionsprotein, das durch das bcr-abl-Onkogen kodiert wird. Das bcr-abl-Gen charakterisiert die molekulare Pathogenese der CML (chronische myeloische Leukämie) und entsteht durch eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen von Chromosom 9 und 22 t(9;22)(q34;q11) [35, 36]. Dabei kommt es zur Fusion von 3'DNA Sequenzen des Abl-Gens (Abelson) von Chromosom 9 und 5'DNA Sequenzen des bcr-Gens (breakpoint cluster region) von Chromosom 22 [37, 38]. Während das Abl-Gen für eine Tyrosinkinase mit streng regulierter Expression kodiert, ist das BCR-ABL-Genprodukt eine konstitutiv exprimierte Tyrosinkinase mit autonomer Aktivität, die verschiedenste Signal-

transduktionswege dysreguliert. Durch Mitosestimulation, Apoptoseinhibition, Unterbrechung von Zelladhärenz und regulatorischer Kontrolle durch Stromazellen kommt es zu einer massiven klonalen Expansion myeloischer Zellen mit erhaltener Differenzierungsfähigkeit bzw. zur chronischen Phase der CML [32, 39].

Die Länge des BCR-ABL-Proteins variiert und wird bestimmt durch die Bruchstelle innerhalb des bcr-Gens: Bei fast allen CML-Patienten existiert eine 210 kD schwere BCR-ABL-Form, außerdem bei etwa 20 % der Patienten mit de novo ALL (akute lymphatische Leukämie), während p185<sup>BCR-ABL</sup> bis p190<sup>BCR-ABL</sup> bei 50 % der Erwachsenen mit ALL und 80 % aller Kinder mit ALL zu finden ist [40, 41].

Das durch den reziproken Austausch von genetischem Material entstehende verkürzte Chromosom 22 q- ist bekannt unter dem 1960 von Nowell und Hungerford entdeckten Philadelphia-Chromosom. Es ist bei 95 % der Patienten mit klassischer CML nachweisbar. Bei etwa der Hälfte der verbleibenden 5 % Ph-negativen Patienten kann jedoch das bcr-abl Gen mit Hilfe der PCR (Polymerase chain reaction) detektiert werden (BCR-ABL positiv).

Imatinib inhibiert die BCR-ABL-Tyrosinkinase-Aktivität durch kompetitive Bindung an die ATP-Bindungstasche des BCR-ABL-Proteins [33, 42]. Dadurch wird die Bindung von ATP als essentiellm Initiator der Autophosphorylierung der BCR-ABL-Tyrosinkinase verhindert und folglich unterbleibt die Aktivierung des onkogenen BCR-ABL-Proteins.

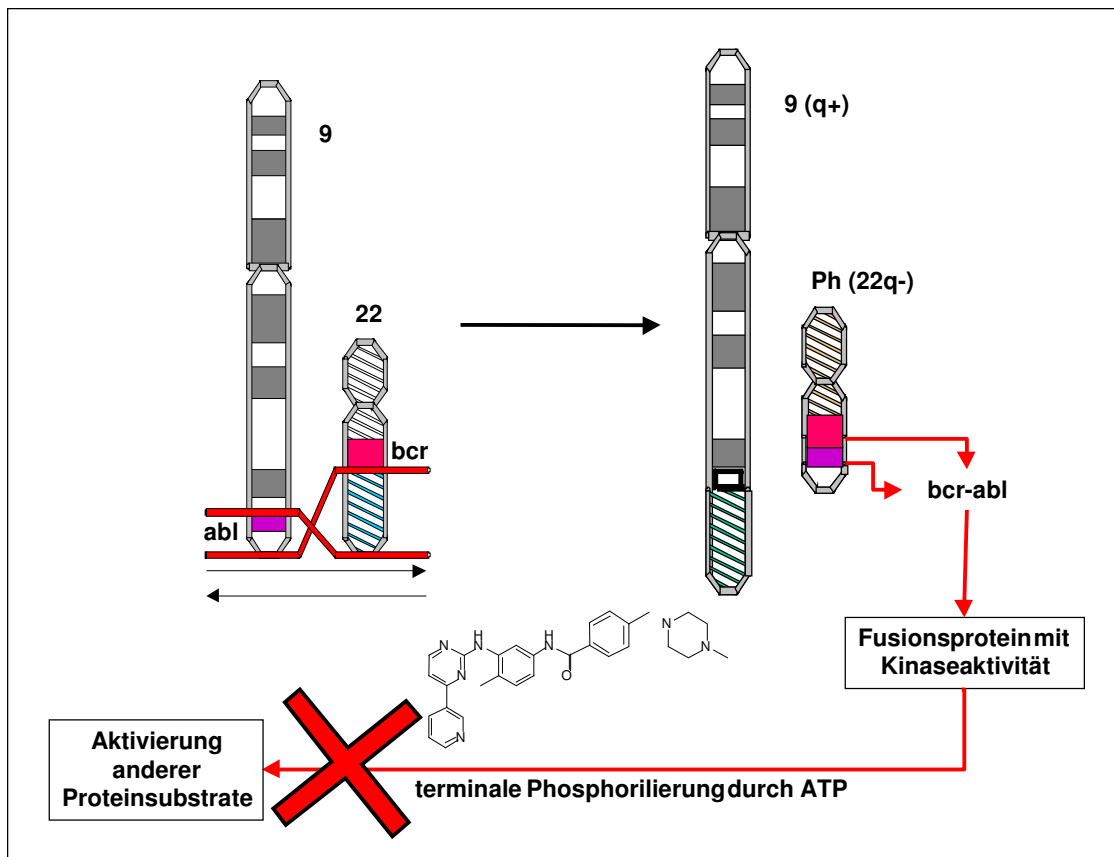
Neben BCR-ABL hemmt Imatinib weitere Tyrosinkinasen wie v-Abl, c-Abl, TEL-ARG [33, 34, 43, 44]. Darüberhinaus inhibiert Imatinib TEL-ABL, ein Protein, welches durch das bei einer reziproken Translokation t(12;9)(p13;q34) entstehende Fusionsgen aus den Genen TEL (ETV6) von Chromosom 12p13 und ABL von Chromosom 9q34 kodiert wird [45, 46].

Bei Bcr-abl-positiven Zellen führt Imatinib in vitro und in vivo zur Hemmung der Proliferation [34].

Imatinib supprimiert das bei BCR-ABL konstitutiv aktivierte Signalmolekül STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5) und verhindert damit die Expression des anti-apoptotischen Proteins BCL-X<sub>L</sub> [47].

Ein weiterer Mechanismus der Apoptoseinduktion ist die Verhinderung der Downregulation des proapoptotischen Zellzyklus-kontrollierenden Proteins p27 bei BCR-ABL-positiven Zellen [48].

Im Vergleich zur Therapie der CML mit Interferon  $\alpha$  und Hydroxyurea konnten bei der Behandlung mit Imatinib höhere Raten hämatologischer und zytogenetischer Remissionen bei weniger Nebenwirkungen erreicht werden [49, 50, 51, 52].



**Abbildung 2:** Imatinib hemmt die terminale Phosphorylierung von bcr-abl und verhindert so deren Aktivierung

### 1.3.3 KIT

Der 145 kD schwere transmembranöse Tyrosinkinase-Rezeptor KIT wird durch das c-KIT Gen, welches auf dem langen Arm von Chromosom 4 (4q11-q12) lokalisiert ist und das zelluläre Homolog des viralen v-KIT darstellt, kodiert.

KIT gehört zur Klasse der Typ-III-Tyrosinkinasen, wozu auch PDGFR, Makrophagen Koloniestimulierender Faktor (MCSF) und FMS-like receptor tyrosin kinase (FLT3)-Ligand zählen [53].

SCF (stem-cell factor, steel factor (SLF)) fungiert als Ligand von KIT [32, 53, 54] und seine Bindung resultiert in einer Rezeptorhomodimerisierung, Aktivierung der Tyrosinkinase-Aktivität von KIT und Autophosphorylierung.

Das Proto-Onkogen c-KIT spielt eine wichtige Rolle in der Hämatopoese sowie in der Migration von Keimzellen und wird von Mastzellen, hämatopoetischen Progenitorzellen, Melanozyten und den interstitiellen Zellen von Cajal (ICC), den gastrointestinalen „Pacemaker“-Zellen, exprimiert.

Letzteren wird eine essentielle Bedeutung in der Pathogenese von GIST (gastrointestinaler Stromatumor) zugeschrieben. Immunhistochemisch existieren Ähnlichkeiten zwischen den interstitiellen Cajal-Zellen und GISTs: beide sind c-KIT (CD 117)- und CD 34-positiv und negativ für Desmin und S-100-Antigen [32]. Desweiteren wird eine Entstehung von GISTs aus mesenchymalen Stammzellen diskutiert [55].

Imatinib inhibiert die Autophosphorylierung von KIT sowie nachgeschaltete, durch SCF stimulierte Signalkaskaden: Das Pharmakon reduziert die Aktivierung von Mitogen-activated Proteinkinasen (MAPKs) wie ERK1 und ERK2 und dem PI3K (Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase)-abhängigen Enzym Akt (auch bekannt als Proteinkinase B) [27, 53]; die  $IC_{50}$  von 100 nmol/l ist vergleichbar mit Konzentrationen, die zur wirksamen Hemmung von BCR-ABL erforderlich sind. Die SCF-abhängige Proliferation von M-07e-Zellen wird selektiv gehemmt: bei Konzentrationen von 1  $\mu$ mol/l konnte eine Proliferationsreduktion um 94,7 % ( $p \leq 0,001$ ) gezeigt werden [53].

Seit Februar 2002 ist Imatinib von der FDA zur Behandlung von nicht-resizierbarem bzw. metastasiertem GIST zugelassen [43].

Der gastrointestinale Stromatumor stellt erst seit wenigen Jahren eine eigene pathologische Entität mesenchymaler Tumoren dar; zuvor wurde er aufgrund der Ähnlichkeit mit glattmuskulären Tumoren überwiegend den Leiomyosarkomen zugeordnet.

Die Strahlentherapie- und Chemotherapieresistenz erklärt die schlechte Prognose; das mediane Überleben bei metastasiertem GIST betrug in der Prä-Imatinib-Ära etwa 53 Wochen [56]. Therapie der Wahl ist die palliative chirurgische Resektion.

Hirota et al. identifizierten erstmals gain-of-function-Mutationen bei Patienten mit GIST; Folge der Mutationen ist eine konstitutive Liganden-unabhängige Rezeptoraktivierung. Dabei können die onkogenen c-KIT-Mutationen sowohl in der extrazellulären, juxtamembranösen Domäne, sowie in der Kinase 1 und 2 Domäne des c-KIT-Proteins lokalisiert sein [57].

Bei GIST befinden sich die Mutationen vorwiegend in Exon 11 in der juxtamembranösen Domäne (57-71 % der Fälle). Die 1230ins6 Mutation in Exon 9 (extrazelluläre Domäne) und die K642E Mutation in Exon 13 (Kinase 1 Domäne) wurden bei 4-17 % gefunden [58]. Dabei scheinen Mutationen in Exon 11 mit einem besseren Ansprechen auf eine Behandlung mit Imatinib assoziiert zu sein [59].

Klinische Studien zur Effektivität von Imatinib bei der GIST-Behandlung zeigten bei einem Großteil der Patienten Remissionen des Tumorleidens, sowie eine Reduktion des Tumorstoffwechsels, reduzierte Stoffwechselaktivität in der PET (Positronenemissionstomographie) und eine Verkleinerung des Tumorstoffwechsels bei gut steuerbaren Nebenwirkungen [60, 61, 62, 63,

64]. In einer kürzlich veröffentlichten Phase-III-Studie zeigte die adjuvante Behandlung mit Imatinib eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit vollständig rezidiertem lokalisiertem GIST [65].

Neben GIST sind andere maligne Tumoren bekannt, bei denen c-KIT eine Rolle in der Pathophysiologie spielt. Dazu gehört neben der AML auch Keimzelltumoren, Neuroblastome, Melanome, SCLC (small cell lung cancer), das Ovarial- und Mammakarzinom sowie die systemische Mastozytose. In den meisten Fällen der systemischen Mastozytose existiert eine Punktmutation in Kodon 17 des c-KIT Gens, die in einem D816V Aminosäureaustausch in der Kinase 2-Domäne von c-KIT resultiert. Diese c-KIT Mutation ist interessanterweise resistent gegenüber der Wirkung von Imatinib [58, 66].

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) bewirkt SCF eine autokrine bzw. parakrine KIT-Rezeptorstimulation. Hier zeigte Imatinib eine Hemmung der serumabhängigen Proliferation von SCLC-Zellen [67].

### **1.3.4 PDGF-Rezeptor**

Der Platelet-derived growth factor-Rezeptor (PDGF-R) ist ein transmembranöses Enzym, bestehend aus 5 Immunglobulin-ähnlichen extrazellulären Domänen und intrazellulären Domänen mit Tyrosinkinase-Aktivität. Es existieren zwei strukturell verwandte Formen: PDGF-R- $\alpha$  und PDGF-R- $\beta$  [68].

PDGF-R- $\alpha$  mit einem Molekulargewicht von 170 kD wird von einem Gen auf Chromosom 4q12 nahe den Genen für den SCF-Rezeptor und VEGF-Rezeptor-2 kodiert [69]. Das Gen für den 180 kD schweren PDGF-R- $\beta$  befindet sich auf Chromosom 5 [70], in enger Lokalisation zum CSF-1-Rezeptor-Gen [71].

Als Ligand dient der Wachstumsfaktor PDGF (Platelet-derived growth factor), von dem die 4 strukturell verschiedenen PDGF-Polypeptidketten A, B, C und D identifiziert wurden.

Aktive PDGF-Moleküle sind Dimere aus jeweils 2 Ketten: Dabei werden 5 verschiedene Isoformen gebildet: PDGF-AA, -BB, -CC, -DD und das Heteromer PDGF-AB. Die Funktionalität als Dimere bedingen die gleichzeitige Bindung an 2 PDGF-Rezeptoren, wodurch PDGF- $\alpha\alpha$ -Rezeptor-, PDGF- $\beta\beta$ -Rezeptor- und PDGF- $\alpha\beta$ -Rezeptor-Dimere resultieren [28, 68, 72].

Die Liganden-induzierte Rezeptordimerisation verursacht die Aktivierung der Tyrosinkinase und die Autophosphorylierung von Tyrosinresten des Rezeptors. Im weiteren folgt die Aktivierung

nachgeschalteter intrazellulärer Signalwege durch Bindung von SH2-Domänen-enthaltenden Signaltransduktionsmolekülen wie beispielsweise c-Src, Phospholipase C- $\gamma$ , Phosphatidylinositol-3'-Kinase und Grb/Sos-Komplex an spezifische phosphorylierte Tyrosinreste des PDGF-Rezeptors [68, 73]. Die Aktivierung dieser Signalwege induziert unmittelbar Effekte wie Stimulation des Zellwachstums, Veränderungen der Zellmorphologie durch Reorganisation des Aktin-Filamentsystems sowie Apoptoseinhibition. PDGF besitzt zudem chemotaktische Wirkung auf diverse Zellpopulationen wie Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Gliazellen.

Als mitogener Wachstumsfaktor besitzt PDGF eine essentielle Funktion bei der embryonalen Entwicklung der Lungen, Mesangiumzellen der Nieren, der Blutgefäße und des ZNS sowie im physiologischen Ablauf der Wundheilung [68].

Das PDGF Ligand-Rezeptor-System ist in multiple Tumor-assoziierte Prozesse wie autokrine und parakrine Stimulation des Tumorzellwachstums, der Tumorangiogenese sowie dem Rekrutment und der Regulation von Tumorfibroblasten involviert. Desweiteren kommt PDGF eine Funktion in der Regulation des interstitiellen Turgors (IFP, interstitiell fluid pressure) zu, der bei vielen malignen Tumoren pathologisch erhöht ist und durch Imatinib gesenkt wird [74].

Erste Hinweise auf eine Potenz zur malignen autokrinen Transformation durch PDGF lieferte die Entdeckung der strukturellen Homogenität zwischen dem Onkogen-Produkt v-sis des simian sarcoma virus (SSV) und der PDGF-B Kette [75]. Bei Expression von v-sis bzw. c-sis, dem zellulären Homolog, durch PDGF-abhängige Zellen kommt es über einen autokrinen Mechanismus zur malignen Transformation der Zellen [28, 68, 73].

Imatinib besitzt die Fähigkeit, die autokrine Stimulation des PDGF-Rezeptors in vivo durch Verhinderung der Tyrosinphosphorylierung zu hemmen [29]. Dies impliziert therapeutische Optionen bei malignen Neubildungen, bei denen verschiedene genetische Aberrationen eine konstitutive Aktivierung des PDGF-Rezeptors verursachen:

Aktivierende Punktmutationen und Deletionen im PDGF- $\alpha$ -Rezeptor-Gen wurden bei einem Teil von Patienten mit GIST beschrieben.

Translokationen, die den PDGF- $\alpha$ - oder PDGF- $\beta$ -Rezeptor involvieren, sind pathoätiologisch mit bestimmten myeloproliferativen Erkrankungen assoziiert: Bei Patienten mit CMML (chronische myelomonozytäre Leukämie) wurden Fusionen des PDGF- $\beta$  Rezeptors mit Proteinen wie z.B. dem Transkriptionsfaktor Tel oder Rabaptin-5, was eine Dimerisation und dadurch konstitutive Aktivierung der Rezeptorkinase verursacht, gezeigt. Bei transgenen Mäusen mit Expression des TEL-PDGF- $\beta$  Rezeptor-Fusionsproteins inhibierte Imatinib die Tumorentwicklung und es zeigte sich eine Verlängerung im Überleben [76].

Das FIP1L1 (fip1Like1)-PDGFR $\alpha$  Fusionsprotein, das durch eine interstitielle Deletion auf Chromosom 4 bedingt ist, wird bei Hypereosinophilitätssyndromen beobachtet und ist der Therapie mit Imatinib zugänglich [77].

Bei Fällen des Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) und des juvenilen großzelligen Fibrosarkoms (giant cell fibroblastoma, GCF) erfolgt eine Umordnung des Gens der PDGF-B-Kette durch eine Translokation. Diese reziproke Translokation t(17;22)(q22;q13) fusioniert das Kollagen1A1-Gen mit dem Gen für die PDGF-B-Kette und das resultierende Fusionsgenprodukt triggert die autokrine Stimulation des PDGF-Rezeptors. Imatinib hemmt COL1A1-PDGF $\beta$  transformierte Fibroblasten sowie GCF-Zellkulturen in vitro und in vivo, wobei das Tumorzellwachstum vorrangig durch Apoptoseinduktion inhibiert wird [78, 79].

Amplifikationen des PDGF $\alpha$ -Rezeptor-Gens und eine resultierende Rezeptorüberexpression kommen bei einem Teil von Glioblastomen vor. Die Gene für PDGF-A und -B werden in fast allen Gliomazelllinien und in chirurgischen Präparaten von malignen Astrozytomen exprimiert [22, 80, 81]. Die humanen Glioblastomzelllinien U-87 MG, U-118 MG und U-373 MG zeigen die Expression verschiedener PDGFR-Subtypen [82]. Hinweise für eine Tumor-initierende Funktion von PDGF lieferten Studien, in denen gezeigt wurde, dass durch Injektion eines retroviralen PDGF-B kodierenden Vektors in das Gehirn von Mäusen Hirntumoren induziert wurden. Bei in-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Imatinib die Proliferation von PDGF-abhängigen Zellen wie beispielsweise v-sis transformierten 3T3-Zellen und das Wachstum der humanen Glioblastomzelllinien U-343 und U-87 inhibiert [29]. In Tiermodellen wurde ein proliferationshemmender Effekt von Imatinib auf PDGF-Rezeptor aktivierte Tumorzellen beobachtet: Die Imatinib-Behandlung von Mäusen, die intrakranielle Injektionen von Glioblastomzellen erhalten hatten, führte zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

Interessanterweise war dieser Effekt nicht mit einer messbaren Apoptoseinduktion assoziiert, sondern vorrangig mit einem Proliferationsarrest in der G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>-Phase des Zellzyklus [29].

Bei hoch dosierter Imatinib-Therapie in Kombination mit Patupilone, einer Substanz mit Mikrotubulus-stabilisierenden Eigenschaften, wurde im Mausmodell eine verstärkte Anti-Tumoraktivität von Imatinib gegen injizierte C6-Glioma Zellen von Ratten nachgewiesen [83]. Verschiedene Untersuchungen zeigten zudem eine erhöhte Strahlensensitivität von Glioblastomzellen, die mit Imatinib vorbehandelt wurden [84, 85].

In klinischen Studien wird Imatinib in Kombination mit Hydroxyurea erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit rekurrentem Glioblastoma multiforme eingesetzt: Es zeigten sich dauerhafte Tumorstabilisationen und ein Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit dem bei Therapie von CML-

Patienten [86, 87]. Bei Monotherapie mit Imatinib konnten dagegen nur moderate Remissionsraten erzielt werden [30, 88].

### **1.3.5 Indikationen**

Am 10.05.2001 erfolgte die Erstzulassung von Imatinib durch die Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie bei Erwachsenen in der Blastenkrise, akzelerierten Phase oder in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Therapie.

Seitdem folgten weitere Therapieindikationen und heute (Stand 19.10.2006) ist Imatinib von der FDA zur Behandlung folgender Erkrankungen zugelassen:

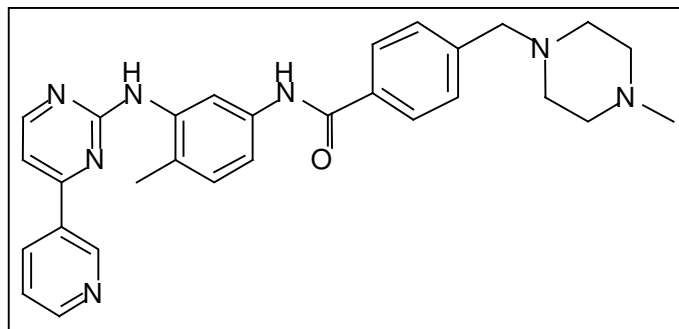
- neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (Ph+ CML) bei Erwachsenen und Kindern
- Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der Blastenkrise, akzelerierten Phase oder in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Therapie
- Ph+ CML bei Kindern in der chronischen Phase nach Stammzelltransplantation oder bei Resistenz gegenüber Interferon- $\alpha$  Therapie
- rückfällige oder refraktäre Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphoblastische Leukämie (Ph+ ALL) bei Erwachsenen
- myelodysplastische / myeloproliferative Erkrankungen (MDS/MPD) bei Erwachsenen, die mit PDGFR-Gen-Veränderungen assoziiert sind
- aggressive systemische Mastozytosis (ASM) bei Erwachsenen ohne D816V c-Kit Mutation oder unbekanntem c-Kit Mutationsstatus
- Hypereosinophilie-Syndrom (HES) und/oder chronische eosinophile Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR $\alpha$  Fusionskinase (Mutationsanalyse oder FISH Demonstration von CHIC2 Alleldeletion); bei Patienten mit HES und/oder CEL, die FIP1L1-PDGFR $\alpha$  Fusionskinase negativ sind bzw. mit unbekanntem Mutationsstatus
- nicht rezidierbares rezurrentes und/oder metastasiertes Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) bei Erwachsenen
- Kit (CD117)-positiver nicht rezidierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumor (GIST) [89, 90]



### 1.3.6 Pharmakokinetik

Imatinib mesylat wird chemisch als 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phenyl]benzamid Methansulfonat bezeichnet; die Summenformel lautet  $C_{30}H_{35}N_7SO_4$ .

Das Molekulargewicht beträgt 589,7. Imatinib ist löslich in wässrigen Lösungen mit einem  $pH \leq 5,5$  und schwer löslich bis unlöslich in neutralen bzw. alkalischen Lösungen.



**Abbildung 3:** Strukturformel von Imatinib

Nach oraler Applikation wird Imatinib gut resorbiert; die maximale Plasmakonzentration wird etwa 2-4 Stunden nach Einnahme erreicht [90, 91, 92]. Die mittlere Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation beträgt 98 %.

Bei einer 600-mg-Dosierung ergibt sich ein Konzentrationsmaximum von etwa 5  $\mu\text{g/ml}$ , die AUC (area under the concentration-versus-time curve) erreicht bei dieser Dosierung im Mittel 71  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  [91].

Imatinib wird zum Großteil hepatisch eliminiert; die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch CYP3A4, während andere Isoenzyme des Cytochrom P450-Systems wie CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 eine untergeordnete Rolle im Imatinib-Metabolismus spielen. Der Hauptmetabolit ist das N-demethylierte Piperazin-Derivat (N-Desmethyl-Imatinib, CGP74588,  $C_{29}H_{33}N_7SO_4$ ) und zeigt in vitro ähnliche biologische Aktivität wie die Muttersubstanz. Die AUC von CGP74588 beträgt etwa 16 % der AUC von Imatinib.

Imatinib ist zu etwa 95 % an Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an Albumin und  $\alpha_1$ -saurer Glykoprotein; CGP74588 besitzt ähnliche Plasmaproteinbindungseigenschaften [90, 91].

Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Applikation für Imatinib wird mit etwa 17 Stunden angegeben. Pseudosteady-state Konzentrationen können aufgrund der Halbwertszeit 4-5 Tage

nach Therapiebeginn angenommen werden [91, 93]. Der Hauptmetabolit CGP74588 besitzt mit 60 bis 90 Stunden eine ca. 3- bis 4-mal längere Halbwertszeit als seine Muttersubstanz [91, 93]. Die renale Elimination ist mit 5-10 % gering [93], sodass bei Niereninsuffizienz nicht mit Veränderungen der Pharmakokinetik von Imatinib gerechnet werden muss beziehungsweise keine Dosisanpassung nötig scheint [91, 93, 94]. Der große Anteil der hepatischen Metabolisierung an der Elimination lässt bei Patienten mit insuffizienter Leberfunktion veränderte pharmakokinetische Daten von Imatinib vermuten. Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede verglichen mit CML-Patienten bzw. Patienten mit normaler Leberfunktion [90, 95]. Währenddessen wurde bei Patienten mit schwerer hepatischer Insuffizienz die Tendenz einer erhöhten Exposition gegenüber Imatinib und CGP74588 beobachtet [90].

Aus dem CYP3A4-Metabolismus ergeben sich Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka, die ebenfalls einen Abbau durch dieses CYP-Isoenzym erfahren.

CYP3A4-Induktoren - wie beispielsweise Rifampicin - sind in der Lage die Metabolisierung von Imatinib zu verstärken, was Ausdruck einer verminderten Plasmakonzentration sein kann [96]. Im Gegensatz dazu können CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol die Imatinibexposition erhöhen [97] und auch Imatinib selbst vermag als CYP3A4-Inhibitor die Konzentration von CYP3A4-Substraten wie beispielsweise Simvastatin zu steigern [98]. Darüberhinaus ist Imatinib in der Lage, Plasmaspiegel von CYP2C9-, CYP2D6- und CYP3A5-Substraten zu erhöhen [90].

Imatinib ist charakterisiert durch eine schlechte Liquorgängigkeit [99]. Sie beträgt nur 2 % in Bezug auf die Plasmakonzentration. Aus dieser limitierten Penetration der Blut-Hirn-Schranke ergeben sich möglicherweise unzureichende Wirkstoffkonzentrationen im Liquorkompartiment bei meningealem Befall einer bcr-abl-positiven ALL [91, 93] bzw. bei der Therapie von malignen Hirntumoren.

In Zusammenhang mit der begrenzten Imatinib-Konzentration im Liquor steht die Tatsache, dass Imatinib ein Substrat des membranösen P-gp Transporters (P-glycoprotein, MDR1 Genprodukt) der Blut-Hirn-Schranke ist [100]. Dieser ABC-Transporter (ATP binding cassette) realisiert den zellulären Efflux verschiedenster Stoffe.

Die Überexpression des MDR1-Gens und die damit verbundene gesteigerte Expression von P-gp ist als molekularer Mechanismus der Resistenz Bcr-Abl-positiver Zellen gegenüber Imatinib beschrieben worden [43, 101, 102, 103, 104]. Ferner werden Amplifikationen des Bcr-Abl Gens, Mutationen in der Kinase-Domäne von BCR-ABL, eine erhöhte Expression des Bcr-Abl Proteins und eine verstärkte Bindung des Pharmakons an Plasmaproteine als mögliche Ursachen für eine Therapieresistenz gegenüber Imatinib diskutiert [43, 103, 105, 106, 107].

Bei Einnahme von Imatinib ist mit folgenden Nebenwirkungen zu rechnen (siehe Tab.1) [50]:

**Tabelle 1:** Unerwünschte Wirkungen bei Therapie mit Imatinib bei CML [50]

Unerwünschte Wirkung	Patientenanteil (Prozentangaben)	
	<u>jedlichen Grades</u>	<u>Grad 3 oder 4</u>
Ödeme	60	1,1
Übelkeit	55	1,5
Muskelkrämpfe	49	0,9
Hautirritationen	32	3,0
Diarrhoe	29	0,9
Gewichtsverlust	26	4,3
Erbrechen	23	0,6
Myalgien	20	0,2
Arthralgien	19	0,8
Bauchschmerzen	19	0
Fatigue	18	0,4
Dyspepsie	17	0
Muskuloskeletale Schmerzen	13	0,6
Kopfschmerzen	13	0
Pruritus	9	0,4

	<u>Grad 3</u>	<u>Grad 4</u>
Anämie	6	1,1
Thrombozytopenie	19	0,9
Leukopenie	22	1,7
Neutropenie	27	8,1

Ergänzungen: Thrombozytopenie: Grad 3: 10000-49000/mm<sup>3</sup>, Grad 4: <10000/mm<sup>3</sup>,

Leukopenie: Grad 3: 1000-1999/mm<sup>3</sup>, Grad 4: <1000/mm<sup>3</sup>,

Neutropenie: Grad 3: 500-900/mm<sup>3</sup>, Grad 4: <500/mm<sup>3</sup>

## **1.4 Epileptische Anfälle bei Hirntumoren**

Ein häufiges Problem bei Tumoren des Zentralnervensystems ist das Auftreten von epileptischen Anfällen. Bei 30-50 % der Patienten zeigt sich der Hirntumor durch das erstmalige Auftreten von epileptischen Anfällen, 10-30 % entwickeln im Laufe der Tumorerkrankung Krampfanfälle. Dabei ist das Risiko für deren Entstehung und Häufigkeit abhängig vom histologischen Tumortyp und der Tumorlokalisation [108, 109, 110]: Bei langsam wachsenden Tumoren wie beispielsweise low-grade Astrozytomen kommt es in 75 % der Fälle zum Auftreten von Anfällen, während hochmaligne Tumoren wie das Glioblastom eine 29-49 %-ige Häufigkeit epileptischer Anfälle zeigen [109, 111]. Eine temporale, frontale bzw. parietale Lokalisation ist mit einem höheren Risiko vergesellschaftet als okzipitales Tumorwachstum [109, 110].

Desweiteren spielen morphologische Veränderungen in der Umgebung des Tumors wie beispielsweise eine Zunahme der interzellulären Kommunikation vermittelt durch eine erhöhte Expression von gap junctions oder ein Ungleichgewicht der lokalen Konzentrationen von Transmitterstoffen wie GABA ( $\gamma$ -Aminobutyric-acid) und Glutamat, angiogenetische Veränderungen aber auch genetische Faktoren eine Rolle bei der multifaktoriellen Pathogenese von epileptischen Anfällen bei Gehirntumoren [108, 109].

## **1.5 Antiepileptische Medikation**

### **1.5.1 Wirkung, Pharmakokinetik und Metabolismus antiepileptischer Substanzen**

Die Hemmung von exzitatorischen Einflüssen auf neuronale Zellen sowie eine Verstärkung der inhibitorischen Neurotransmission sind die zwei grundlegenden Prinzipien, die der Wirkung antikonvulsiver Substanzen zugrunde liegen.

Auf molekularer Ebene lassen sich die Wirkprinzipien von Antiepileptika wie folgt zusammenfassen:

- Blockade spannungsabhängiger  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle
- Verstärkung der GABAergen inhibitorischen Transmitteraktivität
- Modulation der exzitatorischen Glutamat-Wirkung durch Wirkungen auf NMDA- (*N*-Methyl-*D*-Aspartat) und AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionic acid)/kainat-Rezeptoren [112, 113, 114, 115, 116].

Antiepileptika werden in klassische bzw. traditionelle Antiepileptika und neuere Antiepileptika eingeteilt:

Zu ersteren gehören Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Ethosuximid und Benzodiazepine wie z.B. Clonazepam [10].

Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Topiramat, Tiagabin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Zonisamid werden zu den neueren Antiepileptika gezählt, die zwischen 1993 und 2000 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurden. Desweiteren zählen Pregabatin und Vigabatin zu den neueren Substanzen [117]. Die neueren Antiepileptika weisen viele Vorteile in der Medikation der Epilepsie auf:

Zu nennen sind unter anderem weniger Arzneimittelinteraktionen und ein breiteres Wirkungsspektrum hinsichtlich der verschiedenen Epilepsieformen: Lamotrigin, Topiramat und Zonisamid sind wirksam gegen generalisierte sowie fokale Anfälle, während Valproat das einzige Medikament aus der traditionellen Gruppe mit diesem breiten Wirkungsspektrum ist [118, 119].

Pharmakokinetische Eigenschaften ausgewählter Antiepileptika sind in Tabelle 2 zusammengefasst [118].

**Tabelle 2:** Pharmakokinetik von Antiepileptika [118]

<b>Antiepileptikum</b>	<b>Halbwertszeit (h)</b>	<b>Metabolismus</b>	<b>Plasmaproteinbindung (%)</b>
Phenytoin	22	>90 % hepatisch, Enzyminduktion	90-95
Carbamazepin	8-22	>90 % hepatisch, Induktion	75
Phenobarbital	100	>90 % hepatisch, Induktion	45
Valproat	15-20	>95 % hepatisch, Inhibition	80-90
Felbamat	14-23	>60 % hepatisch	25
Gabapentin	5-7	>95 % renal	<5
Lamotrigin	12-60	>90 % hepatisch, keine Induktion	55
Topiramat	19-25	30 % hepatisch, keine Induktion	9-17
Tiagabin	5-13	>90 % hepatisch, keine Induktion	95
Oxcarbazepin	8-10	>90 % hepatisch, leichte Induktion	40
Levetiracetam	6-8	>65 % renale Eliminierung	<10
Zonisamid	63	70 % hepatisch, keine Induktion	40

Die Elimination von Antiepileptika als überwiegend lipophile Substanzen erfolgt zum Großteil via Metabolisierung durch das Cytochrom P450-System [120, 121, 122]. Dieses katalysiert bei

der hepatischen Biotransformation von Xenobiotika Phase-I-Reaktionen, zu denen typischerweise Oxidation, Reduktion sowie Hydrolyse gehören [121].

Bei oben genanntem Enzymsystem handelt es sich um endoplasmatische Häm-Proteine, deren Lokalisation vorwiegend hepatischer Natur ist, jedoch werden sie auch in Enterozyten [121, 123], Lungen, Nieren und im Gehirn [124] exprimiert. Für diese Enzyme namensgebend war die Eigenschaft, bei Bindung von Kohlenmonoxid an das Eisen der Häm-Gruppe ein charakteristisches Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 450 nm zu zeigen [124, 125, 126]. Die Nomenklatur dieses Enzymsystems wird untergliedert in Familien (z.B. CYP2, CYP3), Subfamilien (CYP2D, CYP3A) sowie Isoenzyme, die jeweils ein Produkt eines einzelnen Gens darstellen (CYP2D9, CYP3A4) [124].

Etwa 1000 Isoenzyme sind bekannt [121] - 57 wurden beim Menschen identifiziert [123, 124] - jedoch ist nur ein kleiner Teil dieser 57 humanen Isoformen am Metabolismus von Pharmaka involviert: 70 % aller hepatischen CYPs gehören zu den Familien CYP1, CYP2 und CYP3 [127]. Etwa 95 % aller metabolischen Reaktionen von Arzneimitteln werden dabei von 4 Isoenzymen katalysiert: 50-60 % durch CYP3A4, 20 % von CYP2D6, 15 % von CYP2C9 und mit 5 % der kleinste Anteil von CYP1A2 [128].

Die einzelnen CYP-Isoenzyme zeigen jeweils eine charakteristische Substratspezifität [123, 125], wobei diesbezüglich jedoch auch Überschneidungen existieren [124].

Wichtig für den Metabolismus von Antiepileptika sind die Isoenzyme CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19 [120, 122, 129, 130, 131].

Der Arzneimittelmetabolismus durch CYP450-Enzyme ist charakterisiert durch eine große interindividuelle Variabilität, dem Auftreten von genetischem Polymorphismus und der Möglichkeit von Beschleunigung (Enzyminduktion) oder Verlangsamung (Enzyminhibition) durch eine Vielzahl von exogenen Substanzen [121] wie beispielsweise Antikonvulsiva.

Während die Enzyminhibition schon kurz nach Applikation der hemmenden Substanz einsetzt (meist innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme), dauert der Prozess der Induktion von CYP 450-Enzymen länger [120, 121]: nach 4 bis 14 Tagen ist das Maximum der Enzyminduktion erreicht [132]. Dies ist begründet durch den zugrundeliegenden Mechanismus einer Erhöhung der Protein- bzw. Enzymsynthese durch Veränderungen in Transkription und Translation [3, 121, 123, 124]: Es kommt dabei zu einer intrazytoplasmatischen Interaktion des induzierenden Pharmakons mit nukleären Rezeptoren, im Falle der CYP3A4-Induktion beispielsweise mit dem PXR (Pregnane X Receptor). Dieser bildet ein Heterodimer mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR), welches an spezifischen Erkennungsregionen in der 5'-Regulatorregion des CYP3A4-Gens bindet

und als Transkriptionsfaktor fungiert. Es resultiert folglich eine erhöhte Synthese des entsprechenden CYP-Isoenzym und damit eine verstärkte Metabolisierung anderer parallel verabreichter Pharmaka [123, 124]. Der Prozess der Enzyminduktion ist dosisabhängig und reversibel [120, 133]. Die Zeit bis zum Erreichen des Maximums hängt von der Halbwertszeit der induzierenden Substanz sowie der Syntheserate des metabolisierenden Enzyms ab [120]. Nach Absetzen von induzierenden Substanzen dauert es in der Regel 1 bis 3 Wochen bis die CYP-Aktivität wieder ihren Normalwert erreicht hat [132].

Die verschiedenen CYP-Isoenzyme zeigen jeweils ein typisches Induktions- bzw. Inhibitionsmodell, was aus Tabelle 3 ersichtlich wird [121].

**Tabelle 3:** Antiepilepika als Substrate, Hemmer und Induktoren von CYP-Isoenzymen [121]

<b>CYP-Isoenzym</b>	<b>Substrate</b>	<b>Inhibitoren</b>	<b>Induktoren</b>
CYP1A2	Carbamazepin		Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon
CYP2C9	Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Valproat	Valproat	Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon
CYP2C19	Phenobarbital, Phenytoin, Valproat	Felbamat, Oxcarbazepin, Topiramamat	Phenobarbital, Phenytoin, Primidon
CYP3A4	Carbamazepin, Felbamat, Tiagabin, Zonisamid	Valproat	Carbamazepin, Felbamat, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramamat

Die meisten Antikonvulsiva sind Induktoren von CYP-Isoenzymen: EIAEDs (enzyme-inducing antiepileptic drugs). Dazu zählen beispielsweise Carbamazepin [134], Phenobarbital, Phenytoin und Primidon [121, 135]. Die zu den neuen Antiepileptika gehörenden Substanzen Oxcarbazepin und Felbamat sind sowohl schwache Induktoren von CYP3A4, als auch Inhibitoren von CYP2C19 [121]. Hinsichtlich der CYP-induzierenden Eigenschaften von Topiramamat existieren in der Literatur verschiedene Angaben: Einige Autoren bezeichnen Topiramamat als schwachen Induktor von CYP3A4, der darüberhinaus inhibierende Eigenschaften auf CYP2C19 besitzt [120, 121, 131, 136, 137]. Jedoch sind auch Aussagen zu finden, wonach Topiramamat kein induzierendes Potential aufweist [3, 118].

Keinen induzierenden Effekt haben Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin und Pregabalin [110] sowie Vigabatrin und Tiagabin [121], sogenannte non-EIAEDs (non-enzyme-inducing antiepileptic drugs).

Valproat dagegen ist ein Enzyminhibitor von CYP2C9 [121, 135, 138] und CYP3A4 [121, 139] und hemmt darüber hinaus Glukuronyltransferasen [121, 135].

### **1.5.2 Arzneimittelinteraktionen**

Zu Arzneimittelinteraktionen kommt es, wenn ein Pharmakon die Wirkung eines anderen gleichzeitig verabreichten Arzneistoffs ändert. Dabei versteht man unter Wechselwirkungen in der Regel das Auftreten unerwünschter Symptome im Rahmen einer Medikation mit mindestens zwei Arzneistoffen.

Wechselwirkungen können durch gegenseitige Beeinflussung der Pharmakokinetik, wozu Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination gehören, oder der Pharmakodynamik - Synergismus bzw. Antagonismus der Wirkungen - entstehen. Während es bei pharmakokinetischen Interaktionen zu einer Veränderung der Pharmakonkonzentration am Wirkort kommt, ist diese bei pharmakodynamischen Wechselwirkungen unverändert [121].

Arzneimittelinteraktionen, an denen Antiepileptika beteiligt sind, haben zum Großteil pharmakokinetische Gründe [121] und betreffen Mechanismen der Enzyminduktion bzw. -hemmung. Folgen der Enzyminduktion sind eine erhöhte Metabolisierung anderer Medikamente, die durch die entsprechenden CYP-Enzyme abgebaut werden.

Folglich resultieren niedrigere Plasmaspiegel und dadurch eine mögliche Reduktion bzw. ein Verlust der Wirksamkeit der parallel verabreichten Substanz. Beispielsweise wird die Metabolisierung oraler Kontrazeptiva durch Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Oxacarbamazepin und Felbamat stimuliert, woraus eine Verminderung in der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva resultiert [140, 141]. Auch die Wirksamkeit von Cumarinen ist bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon reduziert [142, 143].

Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital sind möglicherweise in der Lage den CYP-gesteuerten Abbau von Kortikosteroiden wie Dexamethason zu erhöhen und so deren Effektivität zu reduzieren [141, 144, 145]. Diese Arzneimittelinteraktion ist bedeutsam im Zusammenhang mit der Therapie des vasogenen Hirnödems bei malignen Hirntumoren wie dem GBM.



Weitere Interaktionen wurden unter anderem mit antiinfektiösen Wirkstoffen, Immunsuppressiva, Psychopharmaka, Antiarrhythmika, Antihypertonika, Protonenpumpenhemmern sowie mit Substanzen auf pflanzlicher Basis beobachtet [141].

Auch extrahepatisch im Magen-Darm-Trakt kommt es zur Beeinflussung von CYP-Enzymen: Nahrungsmittelbestandteile wie Inhaltsstoffe der Grapefruit hemmen CYP3A4 [125] und können so zu Wechselwirkungen beispielsweise mit Antiepileptika führen.

Die Metabolisierung von Chemotherapeutika erfolgt vorwiegend durch CYP3A4-Isoenzyme [131], wodurch sich zwangsläufig auch Interaktionen zwischen Antikonvulsiva und antineoplastischen Substanzen ergeben. Enzyminduzierende Antiepileptika stimulieren die Metabolisierung von Cyclophosphamid [146] und Tenoposid [147]. Desweiteren wird der Abbau von Paclitaxel [131, 148], MTX (Methotrexat) [149] und Vinkaalkaloiden [150] gesteigert. Villika et al. fanden eine Erhöhung der Clearance von Vincristin um 63 % bei Hirntumorpatienten mit Carbamazepin- bzw. Phenytoin-Medikation verglichen mit Patienten ohne Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika [150].

Folgen sind eine potentielle Minderung der antineoplastischen Wirksamkeit und damit eine unzureichende Tumorbehandlung.

Jedoch sind auch Chemotherapeutika in der Lage, die Pharmakokinetik von antikonvulsiven Substanzen zu beeinflussen: Cisplatin in Kombination mit Carmustin senkt den Phenytoin-Spiegel im Plasma [151]. Die Medikation von 5-Fluorouracil ist assoziiert mit einem Anstieg der Phenytoin steady-state Konzentrationen und einer erhöhten Phenytoin-Toxizität [152]. Eine erhöhte Toxizität von Phenytoin konnte auch bei antineoplastischer Therapie mit Tamoxifen beobachtet werden [153].

Die Konzentration von Valproat wird durch Methotrexat [154] und Doxorubicin sowie Cisplatin [155] reduziert. Letztere beiden Substanzen senken auch den Blutspiegel von Carbamazepin [155].

---

## **2 Zielstellung**

Für den Erfolg einer medikamentösen Therapie ist eine ausreichend hohe Konzentration des Pharmakons in den verschiedenen Kompartimenten des menschlichen Körpers essenziell. Diese kann durch pharmakologische Interaktionen, die aufgrund gemeinsamer Metabolisierungswege verschiedener Medikamente zustande kommen können, beeinflusst werden.

Der selektive Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, der in Phase-II-Studien in Kombination mit Hydroxyurea erfolgreich bei Patienten mit Glioblastoma multiforme eingesetzt wird [86-88], erfährt eine Metabolisierung durch CYP3A4 [90] und kann aufgrund dessen durch Komedikation mit CYP-Induktoren in seiner Effektivität eingeschränkt werden. Bei Patienten mit Glioblastom unter Therapie mit Imatinib, die aufgrund symptomatischer tumorassoziierter epileptischer Anfälle mit CYP-induzierenden Antiepileptika behandelt werden, stellt sich die Frage inwieweit die Wirkung von Imatinib durch die parallele antikonvulsive Medikation beeinflusst wird.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, den Einfluss CYP-induzierender Antiepileptika auf die Pharmakokinetik von Imatinib zu beschreiben.

Im Rahmen der Studie „Glivec® (imatinib mesylate) in combination with Litalir® (Hydroxyurea) or Litalir® alone as an oral therapy in patients with temozolomide resistant progressive glioblastoma“ wurden in Plasmaproben von Patienten mit Glioblastoma multiforme, die mit Hydroxyurea und Imatinib behandelt wurden, die Talspiegel (trough levels) des Tyrosinkinaseinhibitors gemessen.

Der Talspiegel (trough level) wird definiert als die niedrigste zu messende Konzentration während einer periodischen Applikation eines Medikamentes und stellt eine geeignete Messgröße zur Überwachung einer ausreichenden therapeutischen Konzentration eines Medikamentes dar. Bei der Analyse der trough levels wurde in der vorliegenden Arbeit zwischen Glioblastom-Patienten, die zur Behandlung epileptischer Anfälle mit CYP-induzierenden Antiepileptika behandelt wurden sowie Patienten, die Antiepileptika ohne CYP-induzierende Aktivität einnahmen und Patienten, bei denen keine antikonvulsive Therapie erforderlich war, differenziert.

Da auch der aktive Hauptmetabolit CGP74588 ähnliche biologische Wirkungen wie seine Muttersubstanz zeigt und somit therapeutische Bedeutung besitzt [90, 91], wurden zudem im Rahmen der vorliegenden Dissertation bei den verschiedenen Patientengruppen trough levels von CGP74588 gemessen.

Es ist bekannt, dass der Plasmaspiegel von Imatinib durch CYP3A4-Induktoren reduziert werden kann [90, 96]. Zu Beginn der Arbeit an vorliegender Dissertation existierten jedoch nur wenige Angaben zum Einfluss einzelner Antiepileptika auf den trough level von Imatinib sowie CGP74588 [90, 141].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den Einfluss ausgewählter Antikonvulsiva auf den trough level von Imatinib und CGP74588 zu untersuchen. Dabei wurden die CYP-induzierenden Antiepileptika Phenytoin, Carbamazepin und Oxcarbazepin analysiert. Weiterhin sollte im Rahmen der vorliegenden Dissertation ermittelt werden, inwieweit das Antiepileptikum Topiramate, über das in der Literatur abweichende Aussagen in Bezug auf CYP-induzierende bzw. -inhibierende Eigenschaften existieren [3, 118, 120, 121, 131, 136, 137], einen Einfluss auf den trough level von Imatinib und CGP74588 besitzt.

Antiepileptische Substanzen ohne Enzym-induzierende Eigenschaften wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Pharmakokinetik des Tyrosinkinaseinhibitors ebenfalls untersucht. Als Vertreter dieser Gruppe wurden Lamotrigin, Levetiracetam und Valproat betrachtet. Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit Valproat als CYP-Inhibitor [121, 135, 138, 139] den trough level von Imatinib bzw. CGP74588 beeinflusst.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Dissertation besteht darin, potentielle Unterschiede in der Pharmakokinetik von Patienten mit Glioblastoma multiforme und Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie zu eruieren. Dabei wurden die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse von Patienten mit Glioblastom pharmakokinetischen Daten von Patienten mit CML gegenübergestellt.

---

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Material**

#### **3.1.1 Patienten und Probenauswahl**

Die Messungen der trough levels erfolgten im Rahmen der Studie STI571B DE40 „Glivec<sup>®</sup> (imatinib mesylate) in combination with Litalir<sup>®</sup> (hydroxyurea) or Litalir<sup>®</sup> alone as an oral therapy in temozolomide resistant progressive glioblastoma patients“ im Zeitraum von 2004 bis 2007. Es fand eine Randomisierung auf 2 Studienarme statt: Die Probanden erhielten entweder eine Glivec<sup>®</sup>-Gesamttagesdosis von 600 mg (2 mal täglich 300 mg p.o.) in Kombination mit einer Gesamttagesdosis von Hydroxyurea (HU) von 1000 mg (2 mal täglich 500 mg p.o.) oder nahmen Hydroxyurea ohne zusätzliche Einnahme von Glivec<sup>®</sup> ein, wobei die Hydroxyurea-Gesamttagesdosis 1500 mg (3 mal täglich 500 mg p.o.) betrug. Bei Patienten der HU+Glivec<sup>®</sup>-Gruppe, die parallel eine antikonvulsive Medikation mit Enzym-induzierenden Antiepileptika erhielten, erfolgte eine Dosissteigerung von Glivec<sup>®</sup> auf 1000 mg pro Tag (2 mal 500 mg pro Tag p.o.). Für die Auswertung von Imatinib-Dosierungen, die von 600 mg p.o. pro Tag abwichen, wurden die Messwerte linear proportional auf eine Dosis von 600 mg p.o. pro Tag umgerechnet.

In einem 2-wöchigen Schema (Studienwoche 2, 4, 6, 8, 18, 30 und 42) wurden von den Patienten Plasmaproben abgenommen und trough levels von Imatinib und seinem Hauptmetaboliten CGP74588 gemessen. Die Bestimmung der trough levels erfolgte, nachdem die Patienten Imatinib für mindestens 2 Wochen erhalten hatten, um zu gewährleisten, dass Imatinib und CGP74588 bei allen Patienten steady-state-Bedingungen erreicht hatten. Die Entnahme der Proben fand vor der morgendlichen Medikamentengabe statt. Proben, deren Abnahme weniger als 16 Stunden und mehr als 26 Stunden nach der letzten Imatinib-Einnahme erfolgt war, wurden als non-trough levels nicht in die Analysen einbezogen. Desweiteren erfolgte der Ausschluss von Proben mit unzureichender Information über Entnahmezeitpunkt und Komedikation.

Es fand eine Gruppierung der Patienten hinsichtlich der begleitenden antikonvulsiven Therapie statt:

- Gruppe A: keine antikonvulsive Therapie (no AEDs)
- Gruppe B: Therapie mit nicht-Enzyminduzierenden Antiepileptika (non-EIAEDs)
- Gruppe C: Behandlung mit Enzym-induzierenden Antiepileptika (EIAEDs)

Bei 64 Patienten war keine antikonvulsive Therapie erforderlich (Gruppe A). 18 Patienten erhielten non-EIAEDs (Gruppe B); darunter befanden sich 6 Patienten mit Valproat- und 3 Patienten mit Lamotrigin-Medikation sowie 9 Patienten, die Levetiracetam einnahmen.

44 Patienten erhielten als antiepileptische Medikation Carbamazepin, 8 Oxcarbazepin und 6 Patienten bekamen Phenytoin (Gruppe C). Desweiteren erfolgte bei einem Patienten die antikonvulsive Therapie mit Topiramate. Dieser Patient wurde keiner der drei oben genannten Gruppen zugeordnet, da zum Enzyminduktionsstatus von Topiramate gegensätzliche Aussagen existieren.

Die Entscheidung, welches Antikonvulsivum bei den verschiedenen Patienten Verwendung fand, richtete sich nach klinischen Gesichtspunkten und freier Entscheidung der behandelnden Ärzte. Die Dosierungen der EIAEDs bzw. non-EIAEDs befanden sich im üblichen therapeutischen Bereich; die individuelle Dosis der Antikonvulsiva fand keine Berücksichtigung.

Bei Patienten, die zwei verschiedene EIAEDs einnahmen, war bei der Zuordnung zur Medikamentengruppe das Antikonvulsivum mit der stärkeren CYP3A4-induzierenden Aktivität von Bedeutung. Bestand die Behandlung aus einem non-EIAED und einem EIAED, so erfolgte die Zuteilung zur Gruppe C (EIAEDs). Nicht in die Untersuchungen eingeschlossen wurden Proben von Patienten, die neben den jeweiligen Antiepileptika gleichzeitig andere CYP3A4-induzierende Medikamente erhielten.

Insgesamt fanden trough level-Messungen von 141 Patienten statt; pro Patient wurden bis zu 32 Proben in die Analysen einbezogen. Die Gesamtzahl der untersuchten Proben betrug 433. In Gruppe A erfolgten 172 Messungen, in Gruppe B fanden 44 Bestimmungen statt (Valproat 15 Proben, Lamotrigin 10 Proben, Levetiracetam 19 Proben) und in Gruppe C 213 Messungen (Carbamazepin 170 Proben, Oxcarbazepin 26 Proben, Phenytoin 17 Proben). Das Alter der Patienten mit analysierten Plasmaproben belief sich auf 25 bis 74 Jahre.

Die gemessenen trough levels von Imatinib und CGP74588 wurden miteinander einerseits hinsichtlich der parallelen antiepileptischen Medikation (EIAEDs, non-EIAEDs bzw. no AEDs) verglichen. Zudem erfolgte eine Beurteilung der trough levels unter dem Gesichtspunkt der Einnahme einzelner verschiedener Antikonvulsiva - Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Valproat, Lamotrigin und Levetiracetam. Desweiteren konnten die gemessenen Werte trough levels von Patienten mit CML gegenübergestellt werden.

### **3.1.2 Arbeitsmaterialien**

#### Chemikalien

- |  |                               |
|--|-------------------------------|
| - KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (Kaliumdihydrogenphosphat) | Merck, Darmstadt, Deutschland |
| - K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (Dikaliumhydrogenphosphat) | Merck, Darmstadt, Deutschland |
| - CH <sub>3</sub> OH (Methanol)                              | Merck, Darmstadt, Deutschland |
| - HClO <sub>4</sub> (Perchlorsäure) 70 %                     | Merck, Darmstadt, Deutschland |

#### Medikamente

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| - Glivec <sup>®</sup> (Imatinib mesylate) | Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz  |
| - Litalir <sup>®</sup> (Hydroxyurea)      | Bristol-Myers Squibb, Baar, Schweiz |
| - Tegretal <sup>®</sup> (Carbamazepin)    | Novartis Pharma, Nürnberg           |
| - Trileptal <sup>®</sup> (Oxcarbazepin)   | Novartis Pharma, Nürnberg           |
| - Phenhydan <sup>®</sup> (Phenytoin)      | Desitin Arzneimittel, Hamburg       |
| - Orfiril <sup>®</sup> (Valproat)         | Desitin Arzneimittel, Hamburg       |
| - Keppra <sup>®</sup> (Levetiracetam)     | UCB, Kerpen                         |
| - Lamictal <sup>®</sup> (Lamotrigin)      | GlaxoSmithKline, München            |
| - Topamax <sup>®</sup> (Topiramate)       | Janssen-Cilag, Neuss                |

#### Probenaufarbeitung

- |                                    |                                 |
|------------------------------------|---------------------------------|
| - 1,5 ml Reaktionsgefäße           | Eppendorf, Hamburg, Deutschland |
| - HPLC-Probenröhrchen              | Klaus Ziemer, Mannheim,         |
| Flasche G1 klar 32 x 11,5 mm       | Deutschland                     |
| Glasmikroeinsatz konisch 5 x 30 mm |                                 |
| Schraubkappe G8/PP mit Loch        |                                 |
| Dichtscheibe G8-PTFE               |                                 |

### **3.1.3 Geräte**

#### Probenaufarbeitung

- |                           |                               |
|---------------------------|-------------------------------|
| - Mikro 12-24, Zentrifuge | Andreas Hettlich, Tuttlingen, |
|                           | Deutschland                   |
| - MLW S421, Rüttler       | MLW, Ilmenau, DDR             |

- Kühlschrank (-20°C),  
zur Aufbewahrung der Proben

Siemens, Berlin, Deutschland

### HPLC

- Merck-Hitachi AS-2000A, Autosampler
- Shimadzu SPD-SA  
(UV-spektrometrischer Detektor)
- 2 x Knauer 64 analytische HPLC-Pumpen
- ZirChrom HPLC-Säule, 3 µm PBD-ZrO<sub>2</sub>,  
3 % Carbon, 10 x 4 mm, Guard Insert,  
Anreicherungssäule und Vorsäule
- ZirChrom HPLC-Säule, 3 µm PBD-ZrO<sub>2</sub>,  
3 % Carbon, 50 mm x 4,6 mm,  
Analytische Säule
- Rheodyne valve 7740-001,  
(automatisches, elektrisch gesteuertes  
Anreicherungsventil)
- Deta Acquisition Box,  
(Chromatogramm-Aufzeichnung)
- GINA,  
(PC-gestütztes Programm zur  
Chromatogramm-Analyse)

Merck, Darmstadt, Deutschland

Shimadzu, Duisburg, Deutschland

Knauer, Berlin, Deutschland

ZirChrom, Anoka, USA

ZirChrom, Anoka, USA

Besta-HPLC-Technik, Wilhelmsfeld  
DeutschlandNuclear Interface, Münster,  
Deutschland

Raytest, Straubenhardt, Deutschland

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Probenaufarbeitung**

Es erfolgte zunächst die Zentrifugation der Proben für 10 Minuten bei 3000 upm. Anschließend wurden 300 µl der Probe separiert und mit 30 µl Perchlorsäure versetzt und danach 10 Minuten gerüttelt. Danach konnten 200 µl Anreicherungsmedium zugegeben werden. Es folgte erneut für 10 Minuten eine Durchmischung der Proben mit dem Rüttler. Als nächster Arbeitsschritt schloss sich die 10 minütige Zentrifugation mit 4000 x g und anschließend die luftblasenfreie Überführung von 240 µl des Überstandes in HPLC-Probenröhrchen an.

### **3.2.2 Probenmessungen/HPLC-Methode**

Die Bestimmung der trough levels von Imatinib und CGP74588 erfolgte mithilfe der High Performance Liquid Chromatograph (HPLC, Hochleistungsflüssigchromatographie)-Methode mit einer Nachweisgrenze von 10 ng/ml. Dabei handelt es sich um eine validierte und publizierte Messmethode, die seit 7 Jahren stabil betrieben wird [156].

Das HPLC-System setzte sich aus 2 Teilen zusammen: Dem Anreicherungssystem und dem analytischen System; beide waren über ein elektrisch gesteuertes Ventil miteinander verbunden und wurden bei Raumtemperatur betrieben.

Zunächst erfolgte die Anreicherung der Probe im sogenannten Anreicherungssystem. Der Anreicherungseluent, die mobile Phase dieses Systems, beinhaltete 450 ml 0,1 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 350 ml  $\text{H}_2\text{O}$  (pH = 4,47) + 200 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Die Anreicherung erfolgte mit einer ZirChrom HPLC-Säule ( $3\mu\text{m}$  PBD- $\text{ZrO}_2$ , 3 % Carbon, 10 x 4 mm). Pumpe A besaß eine Fließgeschwindigkeit von 2 ml/min.

Im nächsten Schritt erfolgte die Analyse der Probe im sich anschließenden System:

Als Vorsäule fand das gleiche System wie im Anreicherungskreislauf (s.o.) Verwendung. Zusätzlich kam eine Zirchrom HPLC-Säule ( $3\mu\text{m}$  PBD-  $\text{ZrO}_2$ , 3 % Carbon, 50 x 4,6 mm) zum Einsatz. Der analytische Eluent bestand aus 600 ml 0,01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ /0,09 M  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (pH = 7,74) + 400 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$ , die Fließgeschwindigkeit von Pumpe B betrug 0,4 ml/min.

Der Ablauf einer Messung soll im Folgenden exemplarisch beschrieben werden:

200  $\mu\text{l}$  der Probe wurden durch den Autosampler in das erste System injiziert und anschließend 5 Minuten lang bei 2 ml/min auf der Anreicherungssäule angereichert. Danach stoppte Pumpe A. Nun folgte das Umschalten des Anreicherungsventils in den analytischen Kreislauf: Das Ventil, welches beide Kreisläufe verband, befand sich jetzt in der Position, dass die Anreicherungssäule von dem analytischen Eluenten in retrograder Richtung durchflossen wurde. Der Flow betrug nun 0,4 ml/min (Pumpe B). So gelangte die Probe auf die Vorsäule und im Anschluss auf die analytische Säule des zweiten Systems.

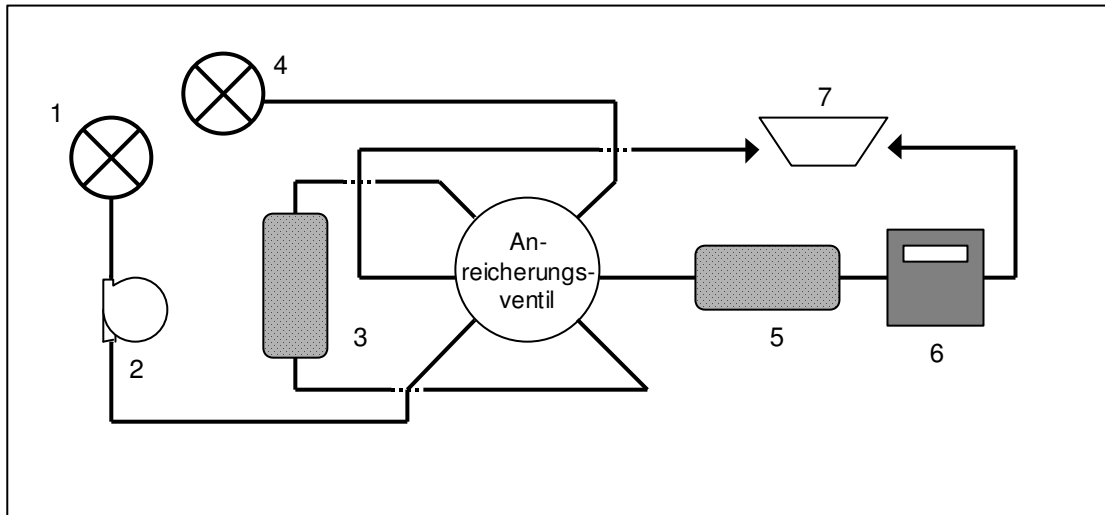
Ein UV-Detektor führte anschließend die Analyse von Imatinib und CGP74588 bei 260 nm durch.

Die Aufzeichnung und Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit Hilfe der GINA Star Software, einem PC-Programm.

Nach 20 Minuten schaltete das Ventil wieder in die Ausgangsposition zurück und Pumpe A begann wieder zu arbeiten; das Anreicherungssystem wurde mit dem Anreicherungseluent

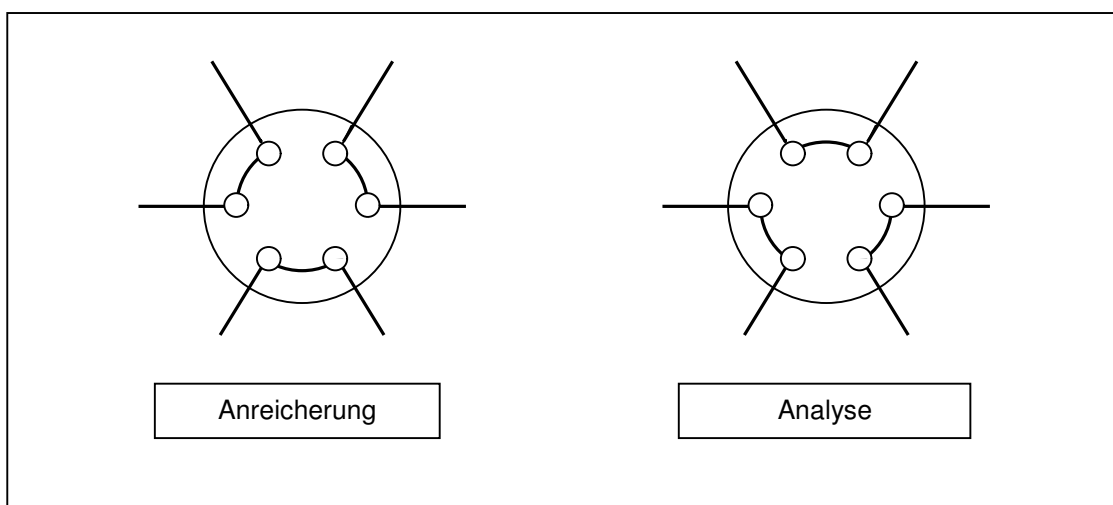


equilibriert. Als Retentionszeiten für Imatinib und CGP74588 fanden sich im Median 9,57 Minuten bzw. 29,98 Minuten. Die Gesamtzeit einer Messung belief sich auf 40 Minuten.



**Abbildung 4:** Darstellung der HPLC-Anlage

Ergänzungen: 1 Pumpe und Eluent des Anreicherungs-systems, 2 Autosampler, 3 Anreicherungs-säule, 4 Pumpe und Eluent des analytischen Systems, 5 Vorsäule und analytische Säule, 6 UV-Detektor, 7 Abfall



**Abbildung 5:** Anreicherungsventil – Position bei Anreicherung und Analyse

### **3.2.3 Pharmakokinetische Analysen und statistische Methoden**

Für die Berechnung von Mittelwert, Median, Maximum (max), Minimum (min), Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient (CV) kam die Microsoft Excel Software zum Einsatz. Die Graphiken wurden ebenfalls mithilfe der Microsoft Excel Software erstellt.

Die statistische Beurteilung der Ergebnisse erfolgte anhand des p-Wertes, der mithilfe des Statistik-Programms SPSS für Windows (Version 15.0) berechnet wurde. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die Auswertung der Messwerte der 3 verschiedenen Patientengruppen (Gruppe mit EIAEDs, non-EIAEDs, ohne AEDs) sowie der Ergebnisse der einzelnen antikonvulsiven Substanzen innerhalb der Gruppe EIAEDs und non-EIAEDs geschah, nachdem bei Adjustierung auf das Patientenalter als potentiell confounder kein Einfluss auf das outcome gefunden wurde, mithilfe von einfaktoriellen Varianzanalysen. Aufgrund ungleich großer Probenanzahl pro Patient fand die Prüfung auf statistische Signifikanz patientenbezogen statt: nach Definition der Medianwerte der Tal Spiegel der verschiedenen Probanden erfolgte über diese Medianwerte ein Mittelwertvergleich.

## 4 Ergebnisse

Die Messungen der trough levels von Imatinib und CGP74588 ergaben folgende Ergebnisse:

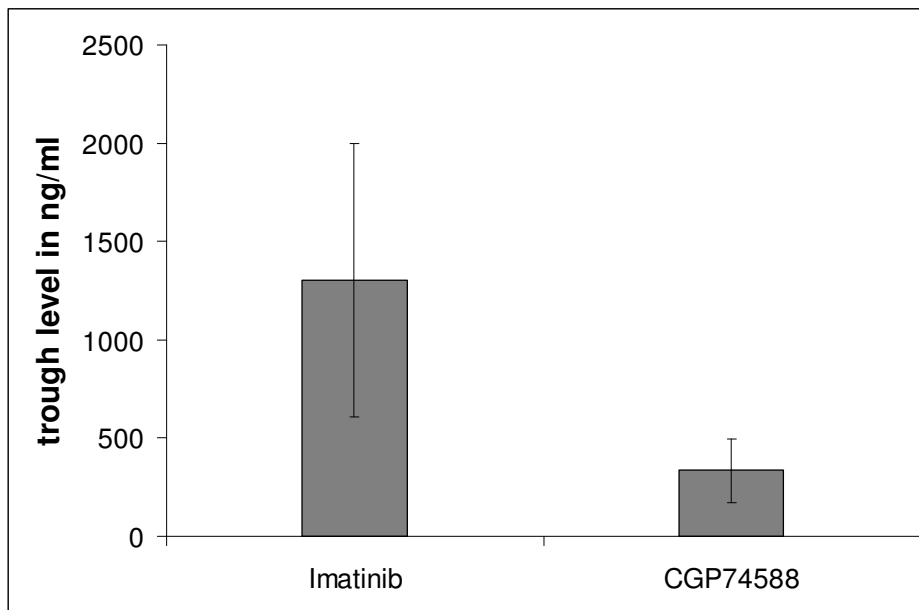
### 4.1 Gruppe A: keine Antiepileptika

Der mittlere trough level von Imatinib bei Patienten, die keine antiepileptische Komedikation erhalten hatten, betrug  $c_{\text{trough}} = 1303 \text{ ng/ml}$  (CV 53 %) ( $c_{\text{trough}}$ : Talspiegel; CV: coefficient of variation, Variationskoeffizient).

Der Range bei der untersuchten Patientengruppe betrug 35 ng/ml bis 4680 ng/ml. Für den Hauptmetaboliten CGP74588 fand sich ein durchschnittlicher trough level von  $c_{\text{trough}} = 336 \text{ ng/ml}$  (CV 48 %), wobei das Minimum bei  $c_{\text{trough min}} = 27 \text{ ng/ml}$  und das Maximum bei  $c_{\text{trough max}} = 870 \text{ ng/ml}$  lag. Das Verhältnis des mittleren trough levels von CGP74588 zum mittleren trough level von Imatinib ergab 25,8 %.

**Tabelle 4:** trough level von Imatinib und CGP74588 bei Patienten ohne antikonvulsive Behandlung

Anzahl Patienten	64	
Anzahl Messungen	172	
	<b>Imatinib trough level</b>	<b>CGP74588 trough level</b>
Mittelwert in ng/ml	1303	336
SD in ng/ml	697	161
Variationskoeffizient in %	53	48
Median in ng/ml	1183	307
Maximum in ng/ml	4680	870
Minimum in ng/ml	35	27



**Abbildung 6:** mittlerer trough level von Imatinib und CGP74588 bei Patienten ohne antikonvulsive Behandlung

## **4.2 Gruppe B: nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika**

In Gruppe B wurden 44 Proben von insgesamt 18 Patienten, die parallel zu der Therapie mit Imatinib (600 mg per os/Tag) und Hydroxyurea (2 x 500 mg/Tag) eine Behandlung mit Antiepileptika ohne CYP-induzierende Aktivität erhielten, zusammengefasst.

Der mittlere trough level von Imatinib ergab  $c_{\text{trough}} = 1423 \text{ ng/ml}$  (CV 56 %). Für CGP74588 ermittelte sich ein durchschnittlicher trough level von  $c_{\text{trough}} = 358 \text{ ng/ml}$  (CV 36 %). Die CGP74588 : Imatinib-Ratio betrug 25,1 %.

Die trough levels bei Komedikation mit den einzelnen verschiedenen antiepileptischen Substanzen zeigten folgende gemessene Werte:

Bei den 3 Patienten, die mit Lamotrigin behandelt wurden, betrug der minimale trough level von Imatinib 935 ng/ml, der Maximalwert belief sich auf 2200 ng/ml. Der mittlere trough level für Imatinib ergab  $c_{\text{trough}} = 1422 \text{ ng/ml}$  (CV 30 %), jener für CGP74588  $c_{\text{trough}} = 384 \text{ ng/ml}$  (CV 16 %). Der Range der Messwerte von CGP74588 umfasste 278 ng/ml bis 491 ng/ml.

6 Studienteilnehmer erhielten als antikonvulsive Therapie die Substanz Valproinsäure. Hier belief sich der mittlere Imatinib trough level auf  $c_{\text{trough}} = 1512 \text{ ng/ml}$  (CV 76 %), wobei  $c_{\text{trough min}} = 742 \text{ ng/ml}$  und  $c_{\text{trough max}} = 5370 \text{ ng/ml}$  betrug. Für CGP74588 wurde ein durch-

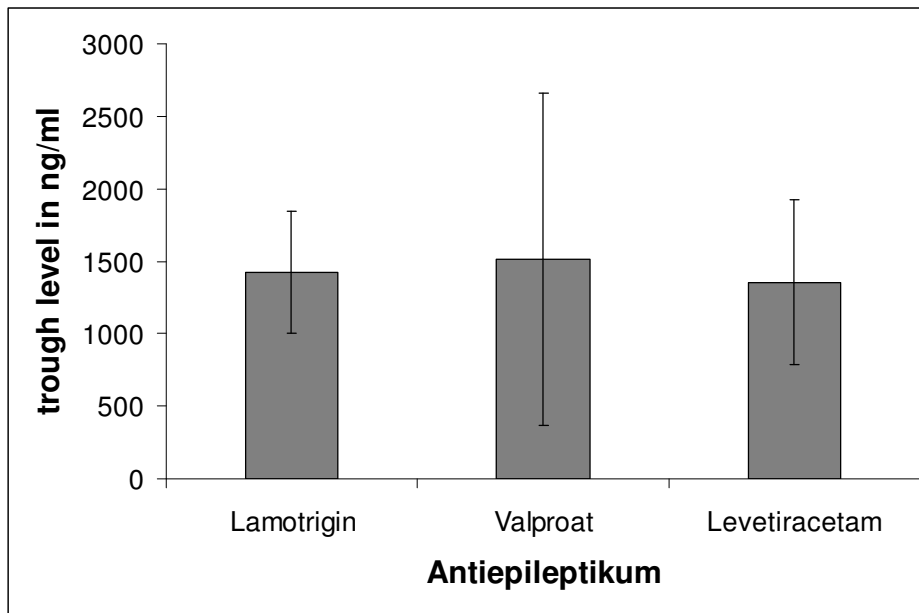
schnittlicher trough level von  $c_{\text{trough}} = 345 \text{ ng/ml}$  (CV 50 %) gemessen, mit einem Minimum von  $c_{\text{trough min}} = 192 \text{ ng/ml}$  und einem maximalen Wert von  $c_{\text{trough max}} = 786 \text{ ng/ml}$ .

Bei den 9 Patienten, die Levetiracetam erhielten, betrug der trough level von Imatinib im Mittel  $1354 \text{ ng/ml}$  (CV 42 %); jener von CGP74588 ergab im Durchschnitt  $355 \text{ ng/ml}$  (CV 32 %). Die minimale Konzentration des Imatinib trough levels betrug  $383 \text{ ng/ml}$  und der Maximalwert  $c_{\text{trough max}} = 2678 \text{ ng/ml}$ . Die Messwerte der trough levels von CGP74588 befanden sich im Bereich von  $170 \text{ ng/ml}$  bis maximal  $663 \text{ ng/ml}$ .

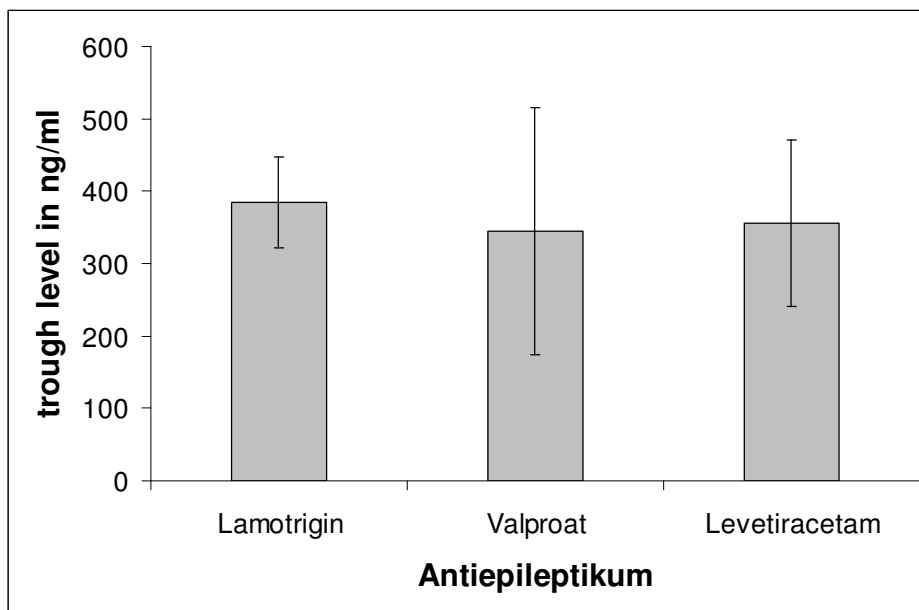
In Bezug auf die Höhe der Imatinib trough level bei Einnahme von Lamotrigin, Valproat bzw. Levetiracetam ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; siehe Anlagen, Tabelle 19). Auch bei den trough levels von CGP74588 konnten im Vergleich der 3 verschiedenen Antiepileptika keine statistisch auffälligen Abweichungen ( $p > 0,05$ ; siehe Anlagen, Tabelle 20) beobachtet werden. In Tabelle 5 und Abbildungen 7-9 sind die Messergebnisse der Patientengruppe B dargestellt.

**Tabelle 5:** trough levels von Imatinib und CGP74588 bei Patienten mit nicht-Enzym-induzierenden Antiepileptika

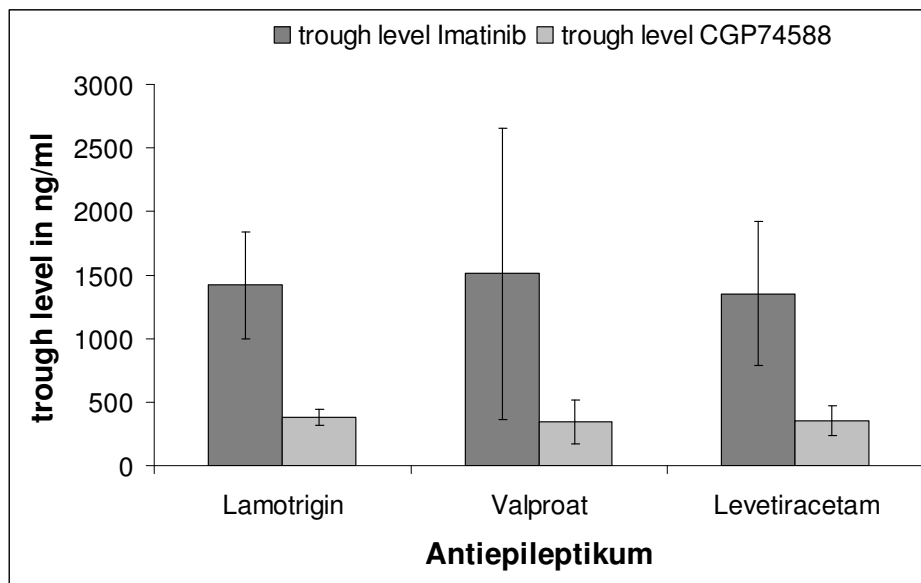
	Antiepileptikum		
	Lamotrigin	Valproinsäure	Levetiracetam
Anzahl Patienten	3	6	9
Anzahl Messungen	10	15	19
	Imatinib trough level		
Mittelwert in ng/ml	1422	1512	1354
Standardabweichung in ng/ml	421	1148	570
Variationskoeffizient in %	30	76	42
Median in ng/ml	1277	1022	1247
Maximum in ng/ml	2200	5370	2678
Minimum in ng/ml	935	742	383
	CGP74588 trough level		
Mittelwert in ng/ml	384	345	355
Standardabweichung in ng/ml	63	171	115
Variationskoeffizient in %	16	50	32
Median in ng/ml	390	280	334
Maximum in ng/ml	491	786	663
Minimum in ng/ml	278	192	170



**Abbildung 7:** mittlerer trough level von Imatinib bei Patienten mit nicht-Enzym-induzierenden Antiepileptika



**Abbildung 8:** mittlerer trough level von CGP74588 bei Patienten mit nicht-Enzym-induzierenden Antiepileptika



**Abbildung 9:** mittlerer trough level von Imatinib und CGP74588 bei Patienten mit nicht-Enzym-induzierenden Antiepileptika

### **4.3 Vergleich Gruppe A und B**

Zwischen Gruppe A (keine Antiepileptika) mit  $c_{\text{trough}} = 1303 \text{ ng/ml}$  (CV 53 %) und Gruppe B (non-EIAEDs) mit  $c_{\text{trough}} = 1423 \text{ ng/ml}$  (CV 56 %) konnte kein signifikanter Unterschied im trough level von Imatinib beobachtet werden ( $p > 0,05$ ; siehe Anlagen, Tabelle 14). Analoge Ergebnisse wurden für CGP74588 ermittelt ( $p > 0,05$ ; siehe Anlagen, Tabelle 15): In Gruppe A betrug der mittlere trough level  $c_{\text{trough}} = 336 \text{ ng/ml}$  (CV 48 %) und in Gruppe B  $c_{\text{trough}} = 358 \text{ ng/ml}$  (CV 39 %).

Auch beim Verhältnis trough level CGP74588 : trough level Imatinib fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Die Ratio ergab in Gruppe A 25,7 % und in Gruppe B 25,1 %.

### **4.4 Gruppe C: Enzym-induzierende Antiepileptika, Topiramat**

In der dritten Gruppe wurden Patienten zusammengefasst, die neben der Behandlung mit Imatinib (600 mg p.o. pro Tag) und Hydroxyurea (2 x 500 mg p.o. pro Tag) Antikonvulsiva mit CYP3A4-induzierenden Eigenschaften erhielten. Hierbei handelte es sich um 59 Patienten. Der

mittlere Imatinib trough level ergab 442 ng/ml (CV 70 %). Der durchschnittliche trough level von CGP74588 maß  $c_{\text{trough}} = 223$  ng/ml (CV 54 %). Im Vergleich zu den Messwerten der Patientengruppe ohne antikonvulsive Medikation und der Gruppe, die mit nicht-Enzym-induzierenden Antiepileptika behandelt wurden, zeigte sich hier ein signifikant geringerer trough level - sowohl von Imatinib als auch von CGP74588 ( $p < 0,001$ ; siehe Anlagen, Tabelle 14 und 15). Es handelt sich dabei um eine Verminderung des Imatinib steady-state trough levels um 66 % bzw. 34 %.

Ferner wurden bei den verschiedenen Antiepileptika unterschiedliche trough levels gefunden:

Bei den 6 Patienten, die Phenytoin einnahmen, lagen die Imatinib trough levels bei 81 ng/ml bis 751 ng/ml; im Mittel ergab das einen  $c_{\text{trough}} = 373$  ng/ml (CV 62 %). Der durchschnittliche trough level von CGP74588 betrug 242 ng/ml (CV 63 %); der Range der Messwerte umfasste 70 ng/ml bis 576 ng/ml.

Im Plasma der Patienten mit Carbamazepin-Behandlung betrug der durchschnittliche trough level von Imatinib  $c_{\text{trough}} = 428$  ng/ml (CV 74 %). Der Range von Imatinib umfasste 14 ng/ml bis 1952 ng/ml; im Falle von CGP74588 schwankte er zwischen 40 ng/ml und 678 ng/ml. Der mittlere  $c_{\text{trough}}$  von CGP74588 betrug 221 ng/ml (CV 54 %).

Oxcarbazepin wurde bei 8 Patienten der Studie als Antikonvulsivum eingesetzt. Hier betrug der mittlere Imatinib trough level 577 ng/ml (CV 47 %) mit einem  $c_{\text{trough min}}$  von 127 ng/ml und einem  $c_{\text{trough max}}$  von 1578 ng/ml. Der Range von CGP74588 ergab 75 ng/ml bis 562 ng/ml; im Mittel wurden 228 ng/ml gemessen (CV 43 %).

Der Imatinib trough level des Patienten unter Topiramat-Medikation betrug im Durchschnitt 722 ng/ml (CV 24 %) mit einem Minimum von  $c_{\text{trough min}} = 481$  ng/ml und einem Maximum von  $c_{\text{trough max}} = 960$  ng/ml. Der trough level-Range von CGP74588 betrug 114 ng/ml bis 455 ng/ml; der durchschnittliche trough level ergab 291 ng/ml (CV 42 %).

Zusammenfassend ist festzustellen: Patienten mit Phenytoin-Medikation zeigten mit  $c_{\text{trough}} = 373$  ng/ml (CV 62 %) die niedrigsten Imatinib trough level, gefolgt von einem  $c_{\text{trough}} = 428$  ng/ml (CV 74 %) bei Patienten, die Carbamazepin erhielten und Patienten mit Oxcarbazepin Therapie ( $c_{\text{trough}} = 577$  ng/ml (CV 47 %)). Der höchste Imatinib trough level - in Gegenüberstellung der EIAEDs und Topiramat - wurde bei dem Patienten mit Topiramat-Therapie gemessen ( $c_{\text{trough}} = 722$  ng/ml (CV 24 %)) (siehe Tabelle 6 sowie Abbildung 10 und 12). Bei Gegenüberstellung der einzelnen antiepileptischen Substanzen der Gruppe C ist eine deutliche Verminderung des Imatinib trough levels festzustellen. Die Verringerung des Imatinib trough levels - verglichen mit den mittleren trough levels von Glioblastom-Patienten ohne antikonvulsive Therapie - schwankte dabei zwischen 71 % bei Phenytoingabe, 67 % bei Patienten



mit Carbamazepin- und 56 % bei Patienten mit Oxcarbazepin-Behandlung. Bei dem Probanden unter Topiramat-Therapie konnte eine Reduzierung des trough levels um 45 % beobachtet werden. Die Unterschiede zwischen den trough levels der 4 oben genannten Substanzen konnten jedoch aufgrund der niedrigen und unterschiedlichen Fallzahl nicht als statistisch signifikant bewertet werden ( $p > 0,05$ ; siehe Anlagen, Tabelle 19).

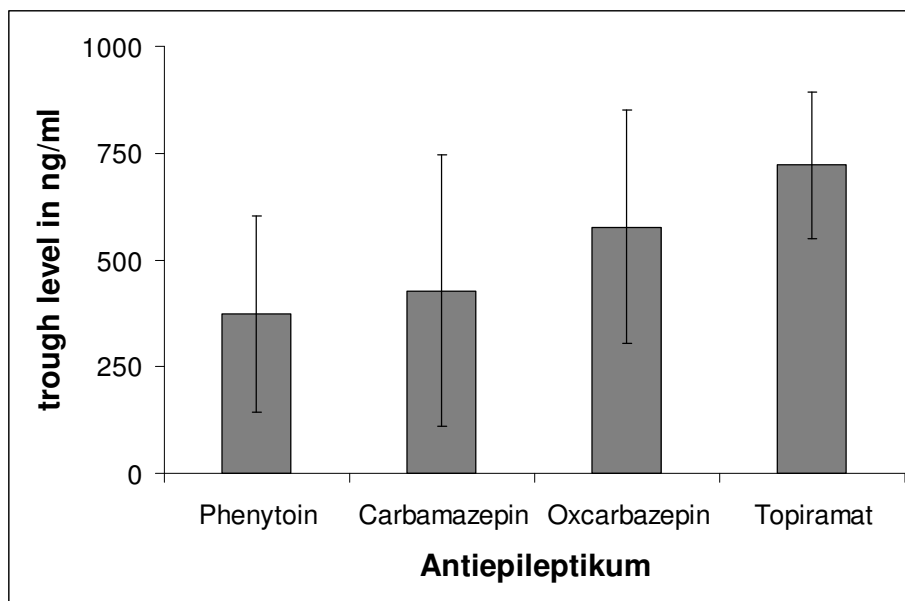
Veränderungen wurden auch für die mittlere CGP74588 : Imatinib Ratio gefunden. Die Berechnung dieses Verhältnisses ergab für Gruppe A 25,7 % und für Gruppe B 25,1 %, während die CGP74588 : Imatinib Ratio in der Patientengruppe, die EIAEDs erhielten, im Mittel 50 % betrug. Diese Veränderung ist begründet in einer stärkeren Abnahme des Imatinib trough levels im Verhältnis zum CGP74588 trough level bei Patientengruppe C.

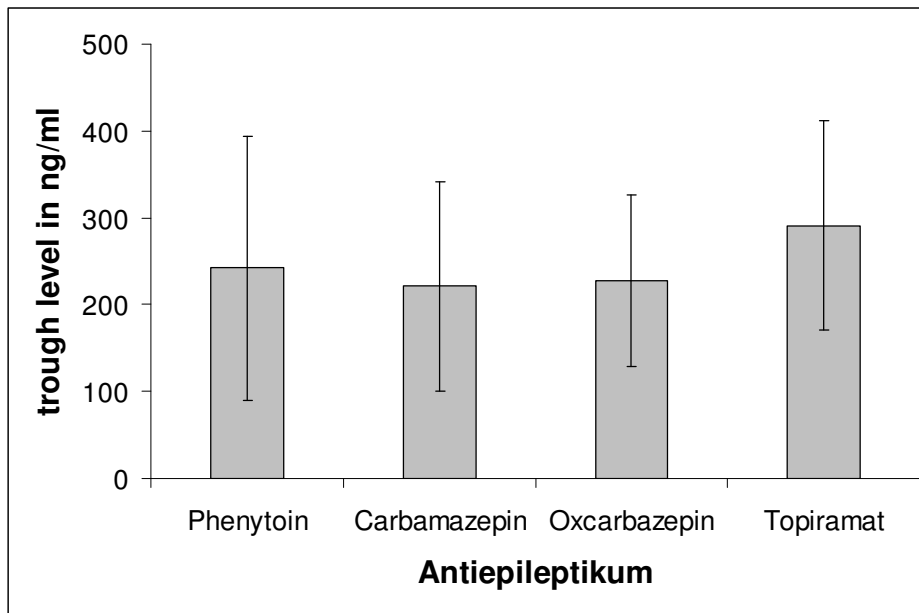
Im Gegensatz zu der deutlichen Abnahmetendenz des Imatinibspiegels fiel bei den gemessenen Werten des trough levels von CGP74588 in Gruppe C eine weniger starke Reduzierung auf: Mit einem durchschnittlichen trough level von  $c_{\text{trough}} = 223 \text{ ng/ml}$  (CV 54 %) zeigte sich in Bezug auf die Messwerte von Gruppe A mit  $c_{\text{trough}} = 336 \text{ ng/ml}$  (CV 48 %) und Gruppe B ( $c_{\text{trough}} = 358 \text{ ng/ml}$ ; CV 36 %) eine Verringerung um 34 % bzw. 38 %.

Desweiteren wurden für die trough levels von CGP74588 bei den verschiedenen Antiepileptika innerhalb der Gruppe C folgende Messergebnisse ermittelt: Unter Carbamazepin-Medikation wurden die niedrigsten trough levels gefunden (221 ng/ml, CV 54 %); der mittlere trough level bei Patienten mit Oxcarbazepin war mit 228 ng/ml (CV 43 %) vergleichbar. Patienten, die mit Phenytoin behandelt wurden, zeigten mit 242 ng/ml (CV 63 %) einen etwas höheren trough level. Der Proband, der Topiramat erhielt, wies mit  $c_{\text{trough}} = 291 \text{ ng/ml}$  (CV 42 %) den höchsten trough level von CGP74588 auf (siehe Tabelle 6 sowie Abbildung 11 und 12). Die Abweichungen im trough level von CGP74588 unter Einfluss der verschiedenen EIAEDs waren mit einem p-Wert von  $p > 0,05$  nicht statistisch signifikant (siehe Anlagen, Tabelle 20).

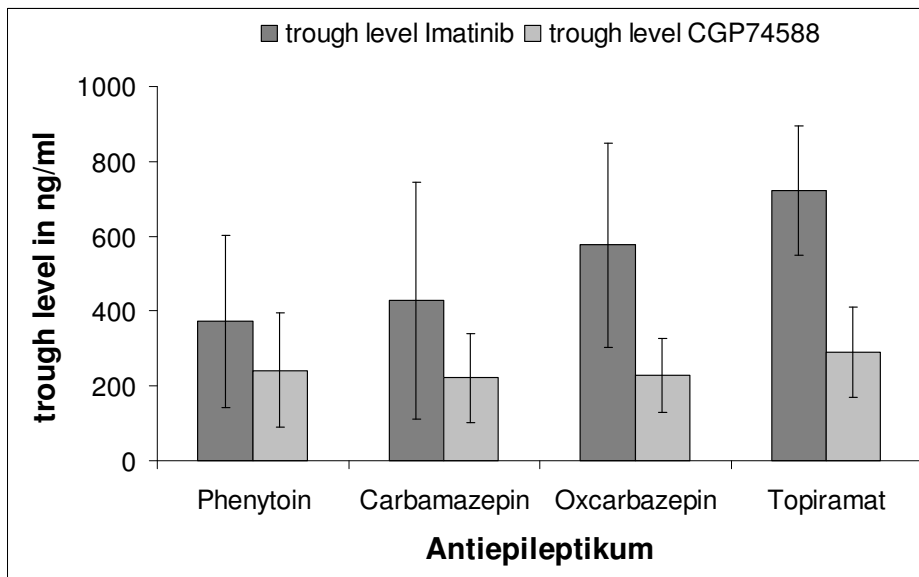
**Tabelle 6:** trough levels von Imatinib und CGP74588 bei Patienten mit Enzym-induzierenden Antiepileptika und Topiramate

	<b>Antiepileptikum</b>			
	<b>Phenytoin</b>	<b>Carbamazepin</b>	<b>Oxcarbazepin</b>	<b>Topiramate</b>
Anzahl Patienten	6	44	8	1
Anzahl Messungen	17	170	26	4
	<b>Imatinib trough level</b>			
Mittelwert in ng/ml	373	428	577	722
SD in ng/ml	230	317	273	172
Variationskoeffizient in %	62	74	47	24
Median in ng/ml	421	351	570	724
Maximum in ng/ml	751	1952	1578	960
Minimum in ng/ml	81	14	127	481
	<b>CGP74588 trough level</b>			
Mittelwert in ng/ml	242	221	228	291
SD in ng/ml	152	120	99	121
Variationskoeffizient in %	63	54	43	42
Median in ng/ml	206	198	207	297
Maximum in ng/ml	576	678	562	455
Minimum in ng/ml	70	40	75	114

**Abbildung 10:** mittlerer trough level von Imatinib bei Patienten mit Enzym-induzierenden Antiepileptika und Topiramate



**Abbildung 11:** mittlerer trough level von CGP74588 bei Patienten mit Enzym-induzierenden Antiepileptika und Topiramate

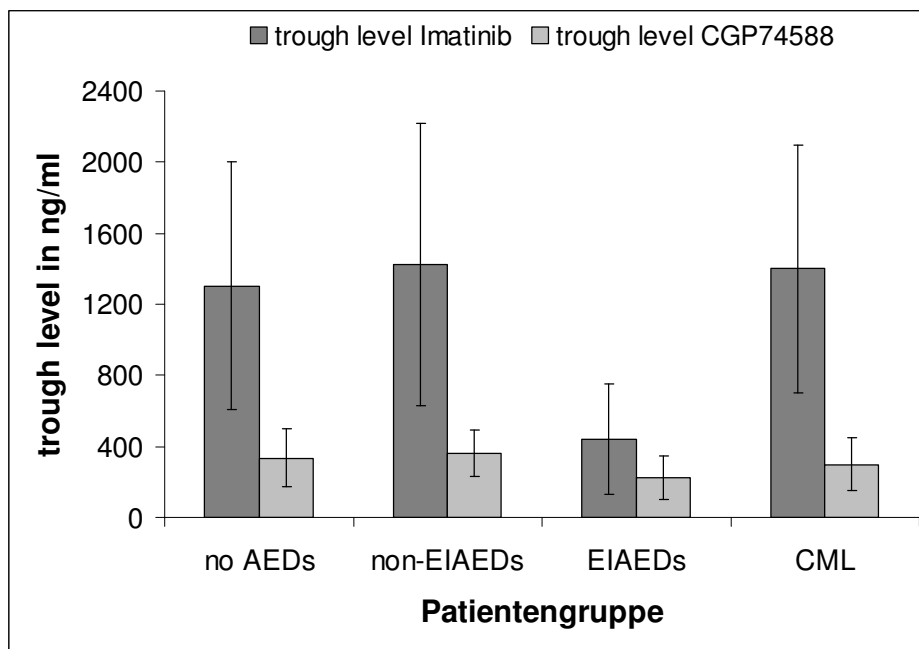


**Abbildung 12:** mittlerer trough level von Imatinib und CGP74588 bei Patienten mit Enzym-induzierenden Antiepileptika und Topiramate

### 4.5 Vergleich der Pharmakokinetik von Imatinib bei Patienten mit Glioblastoma multiforme und CML-Patienten

Die in Gruppe A (keine Antiepileptika) und B (non-EIAEDs) gemessenen Werte von Imatinib und CGP74588 sind vergleichbar mit trough levels, die von Schleyer et al. bei einer Gruppe CML-Patienten erhoben wurden ( $c_{\text{trough}} = 1400 \text{ ng/ml}$  (CV 50%) für Imatinib und  $c_{\text{trough}} = 300 \text{ ng/ml}$  (CV 50%) für CGP74588 [91]) (siehe Tabelle 7 und Abbildung 13).

Die CGP74588 : Imatinib-Ratio bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie beträgt im Durchschnitt etwa 21 % [91] und entspricht damit ebenfalls der von Patienten mit Glioblastoma multiforme der Gruppen A (25,7 %) und B (25,1 %). Die pharmakokinetischen Daten der Glioblastom-Patienten unter EIAED-Therapie dagegen unterschieden sich von den Daten von Patienten mit CML in ähnlichem Maße wie von den Probanden der Gruppen A und B.



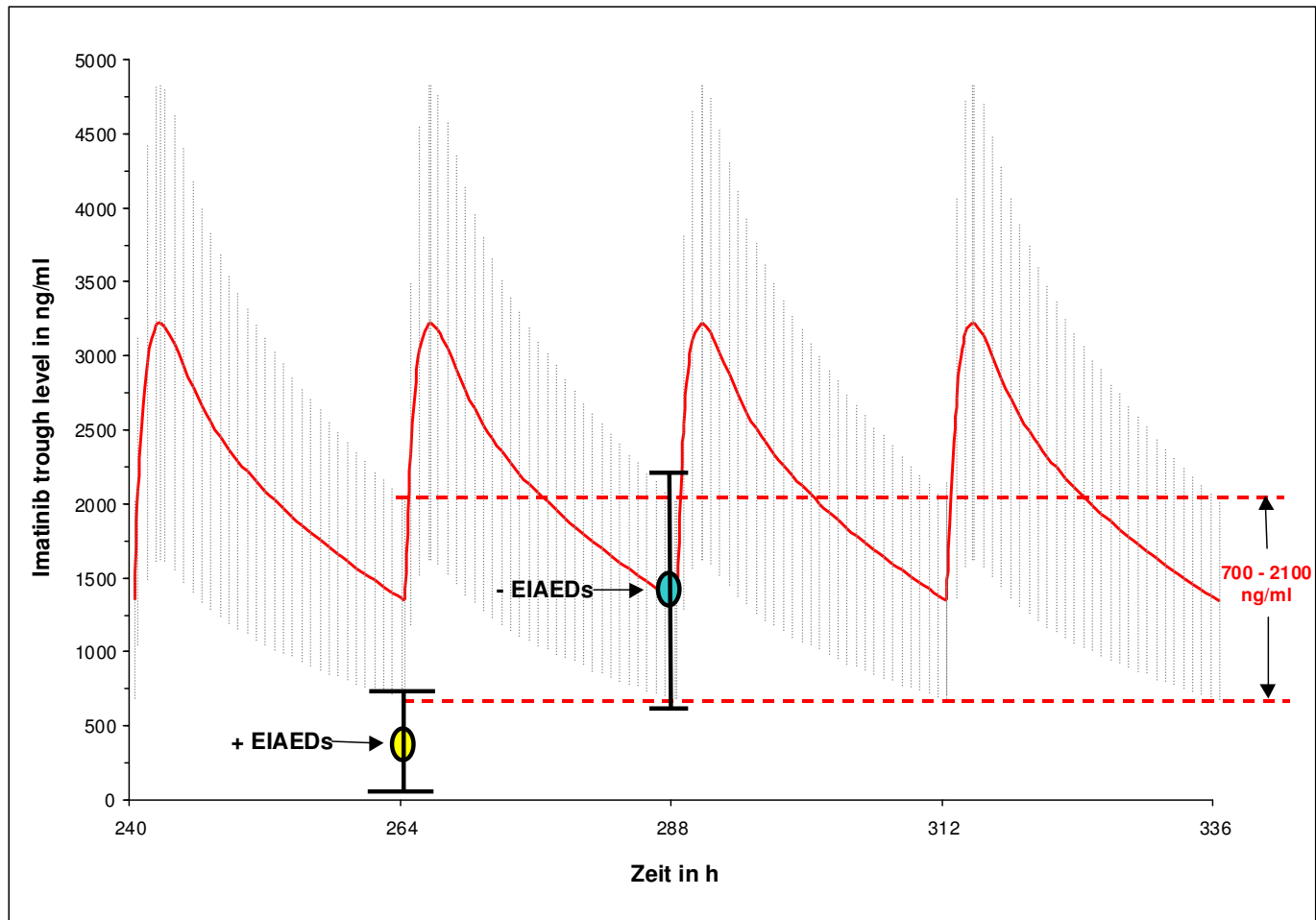
**Abbildung 13:** mittlerer trough level von Imatinib und CGP74588 bei GBM-Patienten ohne antiepileptische Behandlung (noAEDs), mit nicht-Enzym-induzierenden Antiepileptika (non-EIAEDs) und Enzym-induzierenden Antiepileptika (EIAEDs) verglichen mit trough levels bei CML-Patienten [91]

**Tabelle 7:** Vergleich der durchschnittlichen trough levels von Imatinib und CGP74588 bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Ergebnisse der vorliegenden Arbeit) und Patienten mit CML [91]

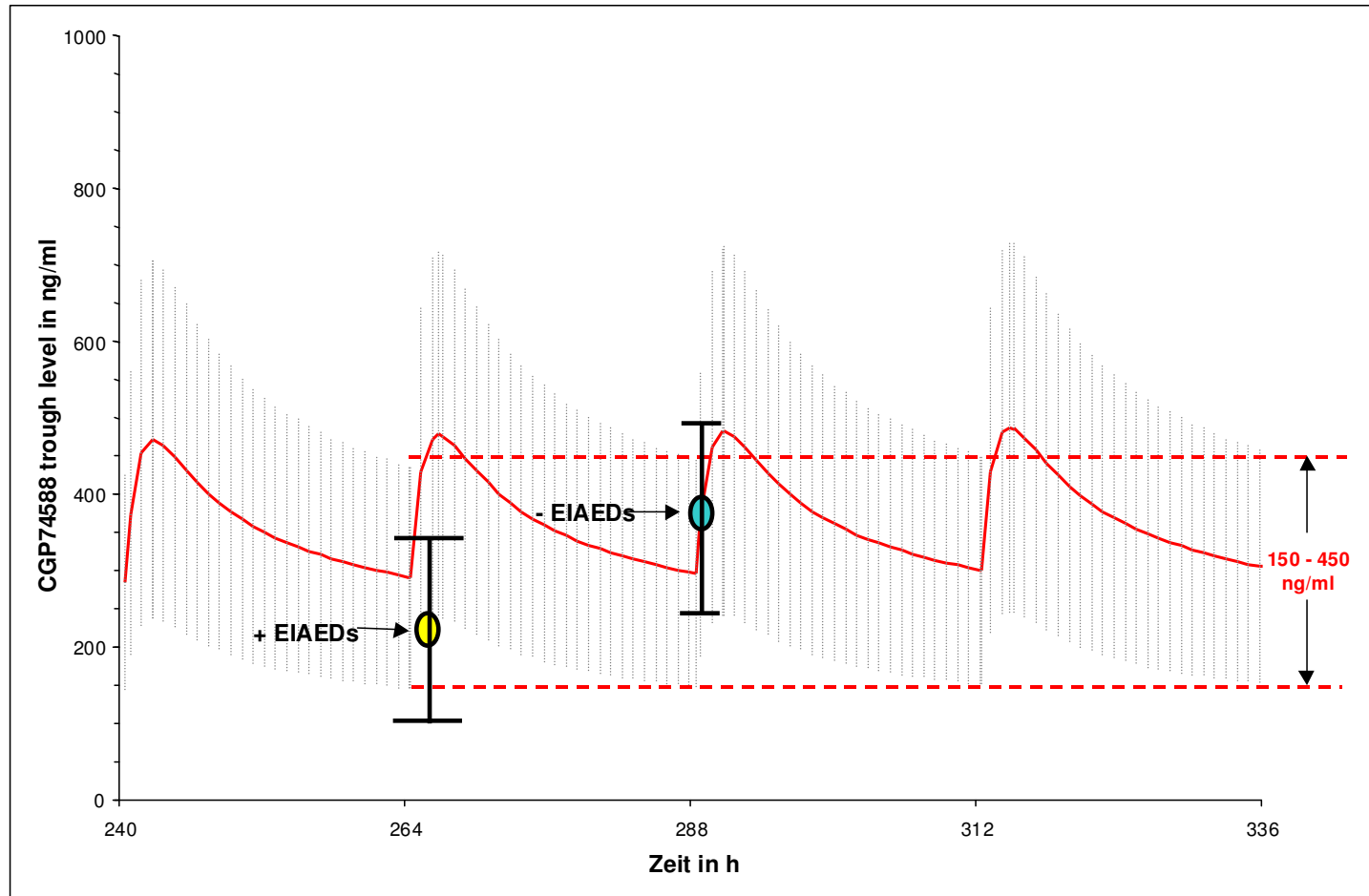
	Patienten mit Glioblastoma multiforme			Patienten mit CML [91]
	Gruppe A no-AEDs	Gruppe B non-EIAEDs	Gruppe C EIAEDs	
	<b>Imatinib trough level</b>			
Mittelwert in ng/ml	1303	1423	442	1400
Standardabweichung in ng/ml	697	797	310	700
Variationskoeffizient in %	53	56	70	50
	<b>CGP74588 trough level</b>			
Mittelwert in ng/ml	336	358	223	300
Standardabweichung in ng/ml	161	130	121	150
Variationskoeffizient in %	48	36	54	50
	<b>Ratio CGP74588 : Imatinib in %</b>			
Mittelwert in %	25,7	25,1	50	21

Abkürzungen: no-AEDs keine Antiepileptika, non-EIAEDs nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika, EIAEDs Enzym-induzierende Antiepileptika

Abbildung 14 und 15 zeigen die Standard-Plasmakurve von Imatinib bzw. CGP74588 bei CML-Patienten [91] im Vergleich mit den im Rahmen vorliegender Arbeit gemessenen mittleren Imatinib- bzw. CGP74588-trough levels bei GBM-Patienten mit und ohne Medikation durch Enzym-induzierende Antiepileptika.



**Abbildung 14:** Standard Imatinib Plasmakurve im steady state (Dosis 600 mg p.o./Tag) bei Patienten mit CML (Standardabweichung grau) [91] im Vergleich mit mittleren Imatinib trough levels bei GBM-Patienten mit (+) und ohne (-) Medikation mit EIAEDs (Enzym-induzierende Antiepileptika)



**Abbildung 15:** Standard CGP74588 Plasmakurve im steady state (Imatinib-Dosis 600 mg p.o./Tag) bei Patienten mit CML (Standardabweichung grau) [91] im Vergleich mit mittleren CGP74588 trough levels bei GBM-Patienten mit (+) und ohne (-) Medikation mit EIAEDs (Enzym-induzierende Antiepileptika)

---

## **5 Diskussion**

Für den Einsatz verschiedener medikamentöser Substanzen in einer Kombinationstherapie ist die Kenntnis von Wechselwirkungen der einzelnen Pharmaka von enormer Wichtigkeit: Davon abhängig sind Therapieerfolg und Ausmaß unerwünschter Nebenwirkungen.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Imatinib mesylat vorwiegend durch das CYP3A4-Isoenzym metabolisiert wird [90]. Dieser Tatsache kommt klinische Bedeutung zu: bei Komedikation von Substanzen, die ebenfalls über dieses Enzymsystem abgebaut werden bzw. die Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 sind, ergeben sich potentielle Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Arzneimitteln.

Bolton et al. untersuchten den Einfluss des CYP3A4-Induktors Rifampicin auf die Plasmakonzentration von Imatinib bei 14 freiwilligen gesunden Personen. Sie stellten eine Verminderung der mittleren  $c_{\max}$  um 54 % , eine Reduktion der  $AUC_{0-24}$  um 68 % und der  $AUC_{0-\infty}$  um 74 % fest. Desweiteren zeigte sich eine 3,8-fache Steigerung der Clearance von Imatinib [96]. In einer Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Imatinib bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie zeigte ein Proband, der neben 350 mg Imatinib pro Tag das Antikonvulsivum Phenytoin einnahm, inadäquat niedrige Imatinib-Plasmaspiegel und ein vermindertes hämatologisches Ansprechen. Die  $AUC_{0-24}$  betrug 3,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  im Gegensatz zu einer mittleren  $AUC_{0-24}$  von 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  bei den übrigen Patienten, die ebenfalls mit 350 mg pro Tag behandelt wurden. Nach Absetzen von Phenytoin und gleichzeitiger Erhöhung der Imatinib-Dosis auf 500 mg pro Tag, sprach der Patient prompt auf die Therapie an [157].

Diese beiden Publikationen machen deutlich, dass im Falle einer parallelen Medikation von Imatinib und CYP3A4-Induktoren verminderte Plasmakonzentrationen und damit ein deutlicher Verlust der Effektivität von Imatinib resultieren können.

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss verschiedener Antiepileptika auf den Talspiegel (trough level) von Imatinib bei Patienten mit Glioblastoma multiforme. Dabei wurde zwischen Antikonvulsiva mit CYP3A4-stimulierenden Eigenschaften (enzyme-inducing antiepileptic drugs, EIAEDs) und antiepileptischen Substanzen ohne induzierendes Potential (non-enzyme-inducing antiepileptic drugs, non-EIAEDs) differenziert. Auch die Wirkung auf den Hauptmetaboliten CGP74588 wurde analysiert.



Die Untersuchungen zeigen, dass Glioblastom-Patienten, die mit Enzym-induzierenden Antiepileptika behandelt wurden, einen signifikant niedrigeren mittleren trough level von Imatinib zeigten im Vergleich zu Patienten, die nicht-Enzym-induzierende bzw. keine antiepileptische Medikation erhalten hatten:

Der mittlere trough level von Patienten mit EIAEDs belief sich auf 442 ng/ml, während der trough level bei Patienten mit non-EIAEDs 1423 ng/ml betrug bzw. 1303 ng/ml bei Patienten ohne Antiepileptika zeigte. Dies ergibt - verglichen mit dem mittleren trough level bei Patienten ohne antikonvulsive Therapie - einen durchschnittlichen Abfall des Imatinib trough levels um 66 % bei Patienten mit EIAEDs.

Daraus kann geschlossen werden, dass Antiepileptika mit CYP3A4-induzierenden Eigenschaften den Metabolismus von Imatinib beeinflussen und Wirkungen auf die Pharmakokinetik des Tyrosinkinaseinhibitors haben: Sie beschleunigen die Verstoffwechslung von Imatinib und senken damit den trough level.

Der mittlere trough level von CGP74588 zeigte eine weniger starke Verminderung unter EIAED-Medikation (223 ng/ml) im Vergleich zur Gruppe mit non-EIAEDs (358 ng/ml) bzw. zu Patienten ohne Einnahme von Antiepileptika (336 ng/ml). Die mittlere Abnahme des trough levels von CGP74588 bei Medikation mit EIAEDs belief sich auf 34 % (bei Gegenüberstellung des durchschnittlichen trough levels der Gruppe ohne Einnahme von Antiepileptika).

Dies lässt vermuten, dass die Pharmakokinetik von CGP74588 weniger stark von EIAEDs beeinflusst wird bzw. die Eliminierung durch das CYP-System eine weniger wichtige Rolle in seiner Metabolisierung spielt als beim Abbau der Muttersubstanz.

Aus den Messergebnissen der vorliegenden Arbeit kann weiterhin gedeutet werden: Antiepileptika ohne CYP3A4-induzierende Eigenschaften (non-EIAEDs) zeigen keinen Einfluss auf den trough level von Imatinib und CGP74588. Bei Gegenüberstellung der mittleren trough levels von Patienten ohne antikonvulsive Therapie bzw. mit non-EIAEDs wurden vergleichbare Werte gefunden: Der mittlere Imatinib trough level in der Gruppe A (no AEDs) betrug 1303 ng/ml und bei Patienten mit non-EIAEDs 1423 ng/ml. Entsprechendes konnte auch für CGP74588 festgestellt werden (336 ng/ml in Gruppe A sowie 358 ng/ml in Gruppe non-EIAEDs). Da diese Ergebnisse jedoch statistisch nicht auffällig waren ( $p > 0,05$ ; siehe Anlagen, Tabelle 14 und 15), kann diese Schlussfolgerung nur mutmaßenden Charakter haben.

In einer von der NABTC initiierten Studie untersuchten Wen et al. bei Patienten mit malignen Gliomen unter Therapie mit Imatinib Plasmakonzentrationen des Tyrosinkinaseinhibitors und CGP74588. Dabei wurden die Studienteilnehmer - abhängig davon, ob sie mit EIAEDs (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon) (11 Patienten) behandelt wurden oder keine EIAEDs erhielten (14 Probanden) - in zwei Gruppen eingeteilt. Verglichen mit der Patientengruppe, die keine EIAEDs einnahmen, zeigten Patienten mit EIAED-Behandlung eine 61 % ( $p < 0,05$ ) niedrigere Dosis-normalisierte Spitzenkonzentration ( $c_{\max}$ ) von Imatinib und einen Abfall der  $AUC_{\text{inf}}$  um 72,5 % ( $p < 0,05$ ).

Die AUC von CGP74588 fiel um etwa 10 %, wobei in der Dosis-normalisierten  $c_{\max}$  von CGP74588 kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen existierte.

Die Abweichung in der maximal tolerierten Imatinib-Dosis bei der Gruppe mit EIAEDs (1200 mg/Tag) und non-EIAEDs (800 mg/Tag) spricht ebenfalls für eine induzierende Wirkung von EIAEDs auf die Metabolisierung des Tyrosinkinaseinhibitors.

Weitere Resultate von Wen et al. sind die folgenden: Die kalkulierte Talkonzentration  $c_{\min}$  von Imatinib zeigte eine Abnahme von 79 % ( $p < 0,05$ ) und 40 % ( $p = 0,051$ ; nicht signifikant) für CGP74588. Das Verhältnis der  $c_{\min}$  von CGP74588 zur  $c_{\min}$  der Muttersubstanz stieg 2,8-fach bei der Patientengruppe mit EIAEDs verglichen mit Probanden ohne EIAED-Behandlung ( $p < 0,05$ ). Außerdem verdreifachte sich das Verhältnis der AUC von CGP74588 zur AUC von Imatinib bei Einnahme von EIAEDs [88].

Die Ergebnisse von Wen et al. sind vergleichbar mit den Resultaten der Untersuchungen der vorliegenden Arbeit. Es fand sich eine etwa 2-fache Erhöhung der Hauptmetabolit : Mutter-substanz-Ratio im trough level (49 % bei EIAED-Patienten vs. 25,7 % bei non-EIAEDs bzw. 25 % bei Patienten ohne Antiepileptika).

Der Effekt der weniger starken Verminderung der AUC von CGP74588 in der EIAED-Gruppe von Wen et al. stimmt mit dem Fazit der vorliegenden Arbeit überein: EIAEDs zeigen nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CGP74588.

In Tabelle 8 werden die im Rahmen der vorliegenden Dissertation ermittelten Ergebnisse mit Daten von Wen et al. sowie Schleyer et al. verglichen.

**Tabelle 8:** Vergleich der Ergebnisse von Wen et al. [88] mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit sowie Daten von Schleyer et al. [91]

	Wen et al. [88]		vorliegende Arbeit			Schleyer et al. [91]
	non-EIAEDs	EIAEDs	no-AEDs	non-EIAEDs	EIAEDs	Patienten mit CML
<b>Dosis-angepasste <math>c_{\min/\text{trough}}</math> in ng/ml/mg im steady state</b>						
<b>Mittelwert Imatinib</b>	2,8	0,58	2,13	2,12	0,78	2,33
<b>Mittelwert CGP74588</b>	0,70	0,42	0,56	0,56	0,42	0,50
<b>Durchschnittliche CGP74588 : Imatinib-Ratio</b>	0,25	0,71	0,26	0,25	0,50	0,21

Abkürzungen:  $c_{\min/\text{trough}}$  minimaler Plasmaspiegel, no-AEDs keine Antiepileptika, non-EIAEDs nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika, EIAEDs Enzym-induzierende Antiepileptika, CML chronische myeloische Leukämie

Reardon et al. untersuchten in einer Phase-II Studie die Kombinationstherapie von Imatinib mit Hydroxyurea (2 x 500 mg pro Tag) bei Patienten mit rekurrentem Glioblastoma multiforme. Dabei erhielten Patienten, die zusätzlich EIAEDs (Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Oxcarbazepin) einnahmen, 2 x 500 mg Imatinib täglich und Patienten ohne Komedikation mit EIAEDs 400 mg Imatinib/Tag. Patienten, die nicht mit EIAEDs therapiert wurden, zeigten vergleichbare pharmakokinetische wie Patienten mit CML und GIST.

Die Behandlung mit EIAEDs reduzierte die Imatinib-Exposition deutlich: Obwohl die EIAED-Gruppe eine 2,5-fach höhere Dosis des Tyrosinkinaseinhibitors einnahm, waren die Patienten einem deutlich niedrigeren Imatinib-Effekt ausgesetzt: Probanden der EIAED-Gruppe zeigten signifikant kürzere  $t_{1/2}$  (3,9 h vs 12,95 h bei Patienten ohne EIAEDs;  $p < 0,0001$ ), niedrigere  $AUC_{0-\text{inf}}$  (20,7  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  vs 38,9  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ;  $p < 0,05$ ) sowie  $c_{\text{max}}$  (1440  $\mu\text{g/ml}$  vs 2246  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p = 0,0464$ ) und höhere  $Cl_{\text{app}}$  (1076 ml/min vs 209 ml/min;  $p < 0,0001$ ) als Patienten der Gruppe ohne EIAEDs [87]. Dies unterstreicht den starken Einfluss von Enzym-induzierenden Antiepileptika auf den hepatischen Metabolismus von Imatinib. Trough levels wurden in der Arbeit von Reardon et al. nicht dargestellt.

Die Untersuchungen von Reardon et al. ergaben außerdem übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation, dass der Einfluss von EIAEDs auf die Pharmakokinetik von CGP74588 weniger stark ausgeprägt ist als auf die der Muttersubstanz Imatinib.

Tabelle 9 fasst pharmakokinetische Daten von Imatinib und CGP74588 von Reardon et al. bei Patienten mit Einnahme von EIAEDs bzw. ohne EIAEDs zusammen [87]. Die Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und wurden an Tag 28 der Behandlung mit Imatinib gemessen.

**Tabelle 9:** Pharmakokinetische Daten von Imatinib und CGP74588 von Reardon et al. bei Patienten ohne Einnahme von EIAEDs und mit Einnahme von EIAEDs [87]

	<b>ohne Einnahme von EIAEDs</b>	<b>mit Einnahme von EIAEDs</b>
<b>Imatinib</b>		
$c_{\max}$ in $\mu\text{g/ml}$	$3,237 \pm 1,140$	$2,189 \pm 0,817$
$T_{\max}$ in h	$4,5 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,3$
$t_{1/2}$ in h	$16,0 \pm 8,0$	$7,1 \pm 3,5$
$AUC_{0-24}$ in $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$	$53,5 \pm 24,0$	$33,4 \pm 12,6$
$Cl_{\text{app}}$ in ml/min	$158 \pm 98$	$594 \pm 320$
<b>CGP74588</b>		
$t_{1/2}$ in h	$22,2 \pm 10,9$	$18,8 \pm 17,9$
$AUC_{0-24}$ in $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$	$11,5 \pm 3,6$	$18,2 \pm 8,2$

Abkürzungen:  $c_{\max}$  maximale Plasmakonzentration,  $T_{\max}$  Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration,  $t_{1/2}$  terminale Halbwertszeit,  $AUC_{0-24}$  Area under the curve concentration, Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0-24 Stunden,  $Cl_{\text{app}}$  scheinbare Clearance, EIAEDs Enzym-induzierende Antiepileptika

Interessanterweise erwies sich die Einnahme von Enzym-induzierenden Antiepileptika als unabhängiger positiver prognostischer Faktor in Bezug auf das outcome progressionsfreies Überleben: Reardon et al. fanden, dass Patienten, die mit EIAEDs behandelt wurden ein 59 % geringeres Risiko für eine Tumorprogression besaßen, als Patienten ohne Einnahme von EIAEDs. In Bezug auf die Tatsache, dass Enzym-induzierende Antiepileptika die Imatinib-Exposition durch eine Steigerung seines Metabolismus reduzieren, erscheint dieses Ergebnis paradox. Zudem erhöhten EIAEDs den Anteil von Protein-ungebundenem Imatinib nicht [87]. Dies widerspricht dem denkbaren Argument, dass das bessere Ansprechen auf die Behandlung mit Imatinib bei der EIAED-Gruppe auf einen höheren freien Anteil des Tyrosinkinaseinhibitors zurückzuführen ist. Bis zum jetzigen Zeitpunkt existiert kein suffizientes Erklärungsmodell für diese klinische Beobachtung.

Im Gegensatz dazu fanden Oberndorfer et al. bei Glioblastom-Patienten unter Chemotherapie, die non-EIAEDs erhielten, ein besseres Überleben (13,9 Monate) verglichen mit Patienten, die

EIAEDs erhielten (10,8 Monate) [158]. Oberndorfer et al. erklärten dies mit einer potenziell verminderten Wirksamkeit von Chemotherapeutika bei Komedikation von Enzym-induzierenden Antikonvulsiva [158].

Es existieren nur wenige Publikationen zum Einfluss *einzelner* Antiepileptika auf den trough level von Imatinib und CGP74588 [90, 141]. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene ausgewählte Antiepileptika diesbezüglich analysiert.

Innerhalb der Patientengruppe mit non-EIAEDs fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Antiepileptika:

Der trough level von Imatinib und CGP74588 betrug bei Patienten, die mit Levetiracetam therapiert wurden im Mittel 1354 ng/ml und 355 ng/ml. Bei Lamotrigin-Medikation wurden Werte von 1422 ng/ml bzw. 384 ng/ml gemessen.

Bei den Studienteilnehmern, die Valproat einnahmen, wären möglicherweise erhöhte trough levels von Imatinib zu erwarten gewesen, da es sich bei diesem Antiepileptikum um eine Substanz mit CYP-inhibierendem Potential handelt: In vitro zeigt Valproat eine Hemmung von CYP2C9 [135, 138, 139] sowie schwache Inhibition von CYP3A4 [138, 139]. Desweiteren besitzt Valproinsäure die Fähigkeit zur Verdrängung von Medikamenten aus ihrer Plasmaalbuminbindung [159]. Daraus ergibt sich die Möglichkeit einer Konzentrationserhöhung von freiem Imatinib im Plasma, was eine gesteigerte Toxizität bedeuten kann: Oberndorfer et al. beobachteten bei Patienten, die Chemotherapie erhielten und begleitend mit Valproat behandelt wurden eine erhöhte Hämatotoxizität [158].

Auch Bourg et al. fanden bei Nitrosharnstoffbasierter Chemotherapie in Kombination mit Valproat eine gesteigerte Hämatotoxizität [160]. Dies hebt die enzyminhibierende Wirkung von Valproat vor, die mit einer verminderten Elimination der Chemotherapeutika und damit mit einer gesteigerten hämatotoxischen Wirkung einherzugehen scheint.

Bei den Untersuchungen vorliegender Arbeit konnte jedoch kein inhibierender Effekt von Valproat auf den Metabolismus des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib und CGP74588 beobachtet werden.

Unter den Antiepileptika mit CYP3A4-induzierender Aktivität senkte Phenytoin den trough level von Imatinib im Durchschnitt am stärksten. Carbamazepin besaß ebenfalls einen großen metabolismussteigernden Einfluss. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit der Tatsache, dass es sich bei Phenytoin und Carbamazepin um starke Induktoren von CYP3A4 handelt [121].

Für die weniger ausgeprägte Senkung des Imatinib trough levels durch Oxcarbazepin spricht die Aussage einer kürzlich publizierten pharmakokinetischen Studie, in der Carbamazepin

einen 46 % stärkeren induzierenden Effekt auf CYP3A4 offenbarte als die antiepileptische Substanz Oxcarbazepin [161]. Dass es sich bei Oxcarbazepin um einen schwachen bzw. schwächeren Induktor von CYP3A4 handelt [121, 162, 163, 164], hat klinische Relevanz [161]: bei einer antikonvulsiven Begleittherapie ist dieses Antiepileptikum Carbamazepin vorzuziehen.

Der Effekt der einzelnen enzyminduzierenden antikonvulsiven Substanzen auf den trough level von CGP74588 unterschied sich nicht wesentlich. Interessanterweise wurde unter Therapie mit Phenytoin der höchste trough level beobachtet, während er unter Phenytoin-Einfluss innerhalb der 3 CYP-induzierenden Substanzen am niedrigsten war.

Bei dem Patienten, der Topiramate erhielt, fanden sich weniger stark verminderte trough levels von Imatinib und CGP74588 als bei Patienten, die die starken Induktoren Phenytoin und Carbamazepin erhalten hatten bzw. die mit Oxcarbazepin mediziert wurden. Da dieses Resultat auf den Messwerten lediglich eines Patienten beruht, kann es nicht als statistisch signifikant angesehen werden; es ist jedoch übereinstimmend mit Angaben aus der Literatur, in denen Topiramate als Antikonvulsivum mit schwacher CYP3A4-induzierender Aktivität bezeichnet wird [120, 121].

Die Imatinib trough levels zeigten zwischen den einzelnen Patienten starke Abweichungen. Picard et al. sowie Schleyer et al. berichten ebenfalls über stark schwankende interindividuelle Plasmaspiegel bei Messungen von Imatinib trough levels bei Patienten mit CML [91, 165].

Die großen Unterschiede in den trough level-Werten sind multifaktorieller Natur und werden durch interindividuelle Variabilität in der CYP3A4-Aktivität [166] und Komorbidität [123] beeinflusst.

Bei 60-70 % aller Patienten mit Hirntumoren werden verminderte Blutspiegel von Antiepileptika beobachtet [167]. Grund dafür ist der gerichtete extrakranielle Transport via ABC (ATP binding cassette) Transporter der Blut-Hirn-Schranke - beispielsweise P-gp sowie Multidrug-resistance-associated protein (MRP) - [168, 169]. Dazu kommen Änderungen im Plasmaproteingehalt und Medikamentenwechselwirkungen [108]. Zudem könnten sich die niedrigen Konzentrationen der Antikonvulsiva, neben einer ungenügenden Anfallskontrolle, auch in einer interindividuell verminderten CYP-Induktion äußern und möglicherweise Ursache für die individuell verschiedenen Schwankungen der Imatinib Plasmakonzentrationen sein.

Zwischen Patienten mit GBM, die keine bzw. nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika einnehmen und CML-Patienten bestehen keine wesentlichen Unterschiede in den trough levels von Imatinib. Der mittlere trough level von 1303 ng/ml bei GBM-Patienten ohne antiepileptische Therapie bzw. 1423 ng/ml unter Behandlung mit non-EIAEDs ist vergleichbar mit einem durchschnittlichen trough level von 1400 ng/ml bei CML-Patienten [91] (siehe Tabelle 10).

Auch für CGP74588 fanden sich entsprechende Ergebnisse: 336 ng/ml bei no-AEDs verglichen mit 300 ng/ml bei CML-Patienten [91]. Patienten mit Glioblastoma multiforme, die non-EIAEDs einnahmen, wiesen adäquate trough level-Werte auf: 1423 ng/ml bzw. 358 ng/ml.

Desweiteren stimmte das Verhältnis CGP74588 : Imatinib bei CML-Patienten (21 %) [91] mit dem von GBM-Patienten überein (25,7 % für Patienten ohne antiepileptische Medikation; 25,1 % bei der non-EIAED Gruppe).

In der Literatur existieren weitere Publikationen zum trough level von Imatinib bei Patienten mit CML: In einer Untersuchung von Picard et al. betrug der mittlere Imatinib trough level bei CML-Patienten bei einer Dosierung von 600 mg/Tag 1444 ng/ml  $\pm$  710 ng/ml und bei einer täglichen Imatinib-Dosis von 400 mg 1058 ng/ml  $\pm$  557 ng/ml.

Dabei korrelierte die Höhe des trough levels mit dem Therapieansprechen: Die mittleren Imatinib trough levels bei Patienten mit kompletter zytogenetischer Remission bzw. bei Patienten mit molekularer Remission waren deutlich höher als bei Patienten ohne Therapieerfolg: 1123 ng/ml  $\pm$  617 ng/ml vs 694 ng/ml  $\pm$  556 ng/ml und 1452 ng/ml  $\pm$  649 ng/ml vs 869,3 ng/ml  $\pm$  427,5 ng/ml [165].

In einem Fallbericht über eine Patientin mit terminaler Niereninsuffizienz und Lebermetastasierung nach rezidiertem GIST beträgt der trough level von Imatinib und CGP74588 1540 ng/ml bzw. 508 ng/ml bei einer täglichen Dosis von 400 mg [94].

In einer Phase-I Studie von Imatinib bei CML-Patienten ermittelten Peng et al. bei einer Dosierung von 600 mg/Tag einen mittleren trough level von 1213,9 ng/ml  $\pm$  817,1 ng/ml [157]. Reardon et al. fanden bei Glioblastom-Patienten ohne Einnahme von Enzym-induzierenden Antiepileptika pharmakokinetische Daten vergleichbar mit Daten von CML-Patienten [87].

**Tabelle 10:** Vergleich mittlerer trough level von Imatinib zwischen Schleyer et al. [91], Peng et al. [157], Picard et al.[165] und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bei 600 mg Imatinib/Tag

	Ergebnisse der vorliegenden Arbeit		Schleyer et al. [91]	Peng et al. [157]	Picard et al. [165]
Patienten	GBM, no-AEDs	GBM, non-EIAEDs	CML	CML	CML
trough level Imatinib $\pm$ SD in ng/ml	1303 $\pm$ 697	1423 $\pm$ 797	1400 $\pm$ 700	1213,9 $\pm$ 817,1	1444 $\pm$ 710

Abkürzungen: GBM Glioblastoma multiforme, CML chronische myeloische Leukämie, no-AEDs keine Antiepileptika, non-EIAEDs nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika, SD Standardabweichung

**Welche Schlussfolgerungen können aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gezogen werden?**

Bei einer Therapie mit dem selektiven Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib sollte eine Komedikation von Pharmaka, bei denen es sich - wie bei Imatinib - ebenfalls um Substrate des CYP-Systems, insbesondere CYP3A4, handelt, überdacht werden, da es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Substanzen kommt. Bei Einsatz von CYP3A4-stimulierenden Substanzen muss mit deutlich verminderten Plasmakonzentrationen von Imatinib und CGP74588 gerechnet werden. Daraus kann ein unzureichendes Ansprechen der Therapie resultieren.

Ausgehend von der Inzidenz des Glioblastoma multiforme von 3 pro 100000 Personenjahren in den USA [1, 2] und einer 29-49 %-igen Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle bei Patienten mit Glioblastom [111] ergeben sich pro Jahr in den USA zwischen 2600 und 4400 GBM-Patienten, die wegen tumorbedingten epileptischen Anfällen mit Antikonvulsiva therapiert werden. Für den behandelnden Mediziner ist es unabdingbar, pharmakokinetische Interaktionen zwischen antikonvulsiven Substanzen mit CYP3A4-induzierender Aktivität und Chemotherapeutika wie Imatinib zu bedenken und dieser nicht unerheblich großen Patientenzahl - wenn möglich - Antiepileptika ohne Enzym-induzierende Eigenschaften (non-EIAEDs) wie Lamotrigin oder Levetiracetam zu verordnen. Bei Glioblastom-Patienten, die eine Medikation mit non-EIAEDs erhalten, ist keine veränderte Pharmakokinetik von Imatinib zu erwarten.

Betrachtet man desweiteren die Inzidenz der CML mit 1-2 pro 100000 pro Jahr [170] und damit die beispielsweise in den USA 3000-6000 erkrankten Personen (bei einer Bevölkerungsdichte von 300.000.000 [171]) sowie die Neuerkrankungsrate der Epilepsie von 50-100 pro 100000 pro Jahr [172] bzw. die 0,5%-ige Prävalenz in der Bevölkerung von Industriestaaten [173], dürften in den USA in 10 Jahren zwischen 1500 und 3000 diagnostizierte CML-Patienten an epileptischen Anfällen leiden und eine antikonvulsive Behandlung benötigen. Auch für Patienten mit CML, bei denen mit Imatinib als Therapeutikum erster Wahl behandelt wird, ist es von Bedeutung, den Einsatz von Antiepileptika ohne CYP-stimulierende Eigenschaften zu bevorzugen bzw. bei zwingender Notwendigkeit einer Medikation mit CYP3A4-Induktoren wie beispielsweise Phenytoin oder Carbamazepin die Imatinib-Dosierung entsprechend anzupassen und zu erhöhen.

An dieser Stelle muss betont werden, dass die Beachtung von pharmakologischen Wechselwirkungen zwischen Imatinib und CYP3A4-induzierenden Antiepileptika selbstverständlich auch bei sämtlichen weiteren Erkrankungen gelten muss, die einer Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor zugänglich sind - wie beispielsweise gastrointestinalen Stromatumoren, DFSP usw..



---

## **6 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von CYP3A4-induzierenden Antiepileptika auf den trough level des selektiven Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib bei Patienten mit Glioblastoma multiforme beschrieben.

Dabei erfolgten im Plasma von Patienten mit dem malignen Hirntumor Messungen der trough levels von Imatinib und seinem aktiven Hauptmetaboliten CGP74588 mithilfe der HPLC (High Performance Liquid Chromatography)-Methode.

Patienten, die Enzym-induzierende Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin) einnahmen, wiesen einen signifikant erniedrigten trough level von Imatinib auf: Dieser betrug durchschnittlich 442 ng/ml im Vergleich zu einem mittleren trough level von 1303 ng/ml bei Patienten ohne antikonvulsive Medikation ( $p < 0,001$ ).

Im Einzelnen zeigte sich ein trough level von durchschnittlich 373 ng/ml unter Phenytoin-Medikation; bei Patienten mit Carbamazepin-Behandlung ergab der trough level 428 ng/ml. Oxcarbazepin reduzierte den trough level im Mittel auf 577 ng/ml.

Das Antikonvulsivum Topiramate besaß - verglichen mit Phenytoin, Carbamazepin und Oxcarbazepin - bei einem durchschnittlichen Imatinib trough level von 722 ng/ml den geringsten senkenden Effekt.

Antiepileptika ohne CYP3A4-stimulierendes Potential (Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat) senkten den trough level von Imatinib nicht. Hier war der mittlere trough level von 1423 ng/ml vergleichbar mit dem von Patienten ohne antiepileptische Therapie (1303 ng/ml). Dabei wurde insbesondere bei Patienten mit Valproat-Medikation keine signifikante Veränderung des trough levels festgestellt, obwohl es sich bei Valproat um eine Substanz mit CYP-inhibierenden Eigenschaften handelt und somit eine Erhöhung des trough levels von Imatinib möglich gewesen wäre. Auch auf den trough level von CGP74588 wirkte sich eine Komedikation mit Enzym-induzierenden Antikonvulsiva aus. Jedoch war hier der Effekt mit einer mittleren Reduktion von 34 % weniger stark ausgeprägt als bei der Muttersubstanz, deren trough level durch CYP3A4-Induktoren um durchschnittlich 66 % gesenkt wurde.

Im Vergleich der trough levels von Glioblastom-Patienten, die keine (1303 ng/ml) oder nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika einnahmen (1423 ng/ml), mit dem mittleren trough level von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (1400 ng/ml) fand sich kein wesentlicher Unterschied.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann geschlussfolgert werden, dass bei Patienten unter Therapie mit dem CYP3A4-Substrat Imatinib, die parallel antikonvulsiv behandelt werden, Substanzen ohne CYP-induzierende Eigenschaften bevorzugt eingesetzt werden sollten, um pharmakologische Interaktionen zu umgehen.

Ferner sollte, wenn auf CYP-stimulierende Antiepileptika nicht verzichtet werden kann, eine Dosiserhöhung von Imatinib unter regelmäßigen Kontrollen der trough levels erwogen werden, um den Erfolg der Therapie nicht zu gefährden.

## **7 Literaturverzeichnis**

1. Central Brain Registry of the US (CBTRUS)[online]. <http://www.cbtrus.org/reports//2005-2006/2006report.pdf> [Aufruf: 28.04.2007]
2. Deorah S, Lynch CF, Silbenaller ZA, Ryken TC: Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, epidemiology, and end results programm, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus* 20 (4) (2006) E1
3. Motl S, Zhuang Y, Waters CM, Stewart CF: Pharmacokinetic considerations in the treatment of CNS tumours. *Clin Pharmacokinet* 45 (9) (2006) 871-903
4. Dobec-Meić B, Pikija S, Cvetko D, Trkulja V, Pažanin L, Kudelić N, Rotim K, Pavliček I, Kostanjevec R: Intracranial tumors in adults population of the Varaždin County (Croatia) 1996-2004: a population-based retrospective incidence study. *J Neuro-Oncol* 78 (3) (2006) 303-10
5. Buckner JC: Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 30 (6 Suppl 19) (2003) 10-4
6. Dehdashti AR, Hegi ME, Regli L, Pica A, Stupp R: New trends in the medical management of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide chemotherapy. *Neurosurg Focus* 20 (4) (2006) E6:1-6
7. Fazeny-Dörner B, Wenzel C, Veitl M, Piribauer M, Rössler K, Dieckmann K, Ungersböck K, Marosi C: Survival and prognostic factors of patients with unresectable glioblastoma multiforme. *Anti-Cancer Drugs* 14 (4) (2003) 305-12
8. Kesari S, Ramakrishna N, Sauvageot C, Stiles CD, Wen PY: Targeted molecular therapy of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 5 (2005) 186-197
9. Ohgaki H, Kleihues P: Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropath (Berl)* 109 (1) (2005) 93- 108
10. Poeck K, Hacke W: *Neurologie*. 11., überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2001, S. 322-323 und S. 397-399
11. Weber DC, Miller RC, Villà S, Hanssens P, Baumert BG, Castadot P, Varlet P, Abacioglu U, Igdem S, Szutowicz E, Nishioka H, Hofer S, Rutz HP, Ozsakiu M, Taghian A, Mirimanoff RD: Outcome and prognostic factors in cerebellar glioblastoma multiforme in adults: a retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 (1) (2006) 179-86
12. Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S: Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg* 88 (1998) 1-

10

13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdalem U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JC, Eisenhauer E, Mirimanoff RD: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl J Med* 352 (2005) 987-96
14. Grossmann SA: Arguments against the routine use of currently available adjuvant chemotherapy in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 30 (6) (2003) Suppl 19:19-22
15. Stewart LA: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359 (2002) 1011-18
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN clinical practice guidelines in oncology-central nervous system cancers. V.2.2006.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cns.pdf) [Aufruf: 02.05.2007]
17. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Eng J Med* 352 (2005) 997-1003
18. Reardon DA, Wen PY: Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. *Oncologist* 11 (2006) 152-64
19. Ashby LS, Ryken TC: Management of malignant glioma: steady progress with multimodal approaches. *Neurosurg Focus* 20 (4) (2006) E3
20. Tysnes BB, Mahesparan R: Biological mechanisms of glioma invasion and potential therapeutic targets. *J Neuro-Oncol* 53 (2001) 129-47
21. Fleming TP, Saxena A, Craig Clark W, Robertson JT, Oldfield EH, Aaronson SA, Unnisa Ali I: Amplification and /or overexpression of platelet-derived growth factor receptors and epidermal growth factor receptor in human glial tumors. *Cancer Res* 52 (1992) 4550-4553
22. Hermanson M, Funa K, Hartman M, Claesson-Welsh L, Heldin CH, Westermarck B, Nistér M: Platelet-derived growth factor and it's receptors in human glioma tissue: Expression of messenger RNA and protein suggests the presence of autocrine and paracrine loops. *Cancer Res* 52 (1992) 3213-3219
23. Ohgaki H: Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology* 25 (2005) 1-7
24. Nakamura JL, Karlsson A, Arvold ND: PKB/Akt mediates radiosensitization by the signaling inhibitor LY294002 in human malignant gliomas. *J Neurooncol* 71 (2005) 215-222
25. Jendrossek V, Belka C, Bamberg M: Novel chemotherapeutic agents for the treatment of glioblastoma multiforme. *Expert Opin Invest Drugs*. 12 (2003) 1899-1924
26. Ostman A: PDGF receptor-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev* 15 (2004) 275-286
27. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ, Lydon NB: Abl

protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-Kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp* 295 (2000) 139-145

**28.** Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J: Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur J Can* 38 (Suppl 5) (2002) S28-36

**29.** Kilic T, Alberta JA, Zdunek PR, Acar M, Iannarelli P, O'Reilly T, Buchdunger E, Black PM, Stiles CD: Intracranial inhibition of platelet-derived growth factor mediated glioblastoma cell growth by an orally active kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Cancer Res* 60 (2000) 5143-5150

**30.** Raymond E, Brandes A, Van Oosterom A, Ditttrich C, Fumoleau P, Coudert B, Twelves C, De Balincourt C, Lacombe D, Van Den Bent M: Multicentre phase II study of imatinib mesylate in patients with recurrent glioblastoma: An EORTC: NDDG/BTG Intergroup Study. *J Clin Oncol* 22 (14S (July 15 Supplement)) (2004); ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 1501

**31.** Krauss G: Biochemie der Regulation und Signaltransduktion: das moderne Lehrbuch für Chemiker, Biochemiker, Biologen und Mediziner. Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chisester, (usw.), 1997, S. 292-300

**32.** Savage DG, Antman KH: Imatinib mesylate-A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 346 (9) (2002) 683-693

**33.** Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, Lydon NB: Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 56 (1996) 100-104

**34.** Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB: Effects of a selective inhibitor on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 2 (5) (1996) 561-566

**35.** Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132 (1960) 1497-1501

**36.** Rowley D: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 43 (1973) 290-293

**37.** Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A: Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 306 (1983) 277-280

**38.** Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E: Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 315 (1985) 550-554

**39.** Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M: 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. *New Engl J Med* 344 (14) (2001) 1038-1042

40. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM, The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341 (1999) 164-172

41. Sawyers CL: Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 340 (1999) 1330-1340

42. 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* 344 (14) (2001) 1031-1037

43. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A: Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev* 1 (2002) 493-502

44. Okuda K, Weisberg E, Gilliland DG, Griffin JD: ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571. *Blood* 97 (2001) 2440-2448

45. Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, Buchdunger E, Zimmermann J, Lydon NB, Gilliland DG, Druker BJ: CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing Bcr-Abl, Tel-Abl, and Tel-PDGFR fusion proteins. *Blood* 90 (12) (1997) 4947-4952

46. Million RP, Aster J, Gilliland DG, Van Etten RA: The Tel-Abl (ETV6-Abl) tyrosine kinase, product of complex (9;12) translocations in human leukemia, induces distinct myeloproliferative disease in mice. *Blood* 99 (12) (2002) 4568-4577

47. Horita M, Andreu EJ, Benito A, Arbona C, Sanz C, Benet I, Prosper F, Frenandez-Luna JL: Blockade of the Bcr-Abl kinase activity induces apoptosis of chronic myeloid leukemia cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 5-dependent expression of BCL-X<sub>L</sub>. *J Exp Med*. 191 (2000) 977-984

48. Jonuleit T, van der Kuip H, Miething C, Michels H, Hallek M, Duyster J, Aulitzky WE: Bcr-Abl kinase downregulates cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in human and murine cell lines. *Blood*. 96 (5) (2000) 1933-1939

49. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, Gathman I, Bolton AE, van Hoomissen IC, Goldman JM, Radich JP: Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alpha plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 349 (15) (2003) 1423-1432

50. 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. *New Engl J Med* 346 (9) (2002) 645-652

51. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathman I, Baccarini M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielson 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. *New Engl J Med* 348 (11) (2003) 994-1004

**52.** Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, Schiffer CA, Fischer T, Deininger MWN, Lennard AL, Hochhasu A, Ottmann OG, Gratwohl A, Baccarini 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* 99 (6) (2002) 1928-1937

**53.** Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ: Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 96 (3) (2000) 925-932

**54.** Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN: Stem cell factor is encoded at the S1 locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 63 (1990) 213-224

**55.** Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin, LH: Gastrointestinal stromal tumors /smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 23 (1999) 1109-1118

**56.** van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, Verweij J, Santoro A, Buesa J, Tursz T: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens-a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17 (1999) 150-157

**57.** Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Tunio GM, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 279 (1998) 577-580

**58.** Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL: Inhibition of Kit tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of Kit-positive malignancies. *J Clin Oncol* 20 (6) (2002) 1692-1703

**59.** Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CDM, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 21 (2003) 4342-4349

60. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, di Paola ED, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielson OS: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358 (2001) 1421-1423
61. Bauer S: Tyrosinkinase-Inhibitoren bei soliden Tumoren am Beispiel von Imatinib bei GIST. *Onkologie heute* 3 (2003) 24-26
62. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silverman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CDM, Joensuu H: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New Engl J Med* 347 (7) (2002) 472-480
63. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman SL, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *New Engl J Med* 344 (14) (2001) 1052-1056
64. Kubota T: Gastrintestinal stromal tumor (GIST) and imatinib. *Int J Clin Oncol* 11 (2006) 184-189
65. DeMatteo R, Owzar K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C, Blanke C, Demetri G, von Mehren M, Ballman K and the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team: Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. 2007 ASCO Annual Meeting, Abstract No: 10079
66. Heinrich MC: STI571 inhibits the kinase activity of wild type and juxtamembrane c-Kit mutants but not the exon 17 D816V mutations associated with mastocytosis. *Blood*. 96 (2000) 4459
67. Krystal GW, Honsawek S, Litz J, Buchdunger E: The selective tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits small cell lung cancer growth. *Clin Cancer Res*. 6 (2000) 3319-3326
68. Heldin CH, Westermark B: Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Phys Rev* 79 (4) (1999) 1283-1301
69. Spritz RA, Strunk KM, Lee ST, Lu-Kuo JM, Ward DC, Le Paslier D, Altherr MR, Dorman TE, Moir DT: A YAC contig spanning a cluster of human type III receptor protein tyrosin kinase genes (PDGFRA-KIT-KDR) in chromosome segment 4q12. *Genomics* 22 (1994) 431-436
70. Yarden Y, Escobedo JA, Kuang WJ, Yang-Feng TL, Daniel TO, Tremble PM, Chen EY, Ando ME, Harkins RN, Francke U, Friend VA, Ullrich A, Williams LT: Structure of the receptor



for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature*. 323 (1986) 226-232

**71.** Roberts WM, Look AT, Roussel MF, Sherr CJ: Tandem linkage of human CSF-1 receptor (c-fms) and PDGF receptor genes. *Cell* 55 (1988) 655-661

**72.** Heldin CH, Östman A, Eriksson U: New members of the platelet-derived growth factor family mitogens. *Arch Biochem Biophys*. 398 (2002) 284-290

**73.** Pietras K, Sjöblom T, Rubin K, Heldin CH, Östman A: PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer Cell* 3 (2003) 439-443

**74.** Pietras K, Ostman A, Sjoquist M: Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors. *Cancer Res*. 61 (2001) 2929-2934

**75.** Robbins KC, Antoniades HN, Devare SG, Hunkapiller MW, Aaronson SA: Structural and immunological similarities between simian sarcoma virus gene product(s) and human platelet-derived growth factor. *Nature* 305 (1983) 605-609

**76.** Tomasson MH, Williams IR, Hasserjian R, Udomsakdi C, McGrath SM, Schwaller J, Drucker B, Gilliland DG: TEL/PDGFR induces hematologic malignancies in mice that respond to a specific tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 93 (5) (1999) 1707-1714

**77.** Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, Li CY, Tazelaar HD, Baxter EJ, Witzig TE, Cross NCP, Tefferi A: Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood* 101 (9) (2003) 3391-3397

**78.** Greco A: Growth inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COL1A/PDGFR rearrangement. *Int J Cancer*. 92 (2001) 354-360

**79.** Sjöblom T, Shimizu A, O'Brien KP, Pietras K, Dal Cin P, Buchdunger E, Dumanski JP, Östman A, Heldin CH: Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growth factor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. *Cancer Res* 61 (2001) 5778-5783

**80.** Guha A, Dashner K, Black PM, Wagner JA, Stiles CD: In vivo expression of PDGF and PDGF receptors in human astrocytomas. *Int J Cancer*. 60 (1995) 168-173

**81.** Nister M, Claesson-Welsh L, Eriksson A, Heldin CH, Westermark B: Differential expression of platelet-derived growth factor receptors in human malignant glioma cell lines. *J Biol Chem* 266 (1991) 3213-3219

**82.** Gross D, Bernhardt G, Buschauer A: Platelet-derived growth factor receptor independent proliferation of human glioblastoma cells: selective tyrosine kinase inhibitors lack antiproliferative activity. *J Cancer Res Clin Oncol* 132 (2006) 589-599

**83.** O'Reilly T, Wartmann N, Maira SM, Hattenberger M, Vaxelaire J, Muller M, Ferretti S,

Buchdunger E, Altman KH, McSheehy PMJ: Patupilone (epothilone, EPO906) and imatinib (STI571, Glivec) in combination display enhanced antitumor activity in vivo against experimental rat C6 glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 55 (2005) 307-317

**84.** Holdhoff M, Kreuzer KA, Appelt C, Scholz R, Na IK, Hildebrandt B, Riess H, Jordan A, Schmidt CA, Van Etten RA, Dörken B, le Coutre P: Imatinib radiosensitizes human glioblastoma cells through inhibition of platelet-derived growth factor receptor. *Blood C Mol Dis* 34 (2005) 181-185

**85.** Oertel S, Kremplen R, Lindel K, Zabel A, Milker-Zabel S, Bischof M, Lipson KE, Peschke P, Debüs J, Abdollahi A, Huber PE: Human glioblastoma and carcinoma xenograft tumors treated by combined radiation and imatinib (Gleevec). *Strahlenther Onkol* 182 (2006) 400-407

**86.** Dresemann G: Imatinib (STI 571) plus hydroxyurea: Safety and efficacy in pre-treated, progressive glioblastoma multiforme (GBM) patients (pts) - an update on the initial 30 pts. *J Clin Oncol* 23 (16S, Part I of II (June 1 Supplement)) (2005); ASCO Annual Meeting Proceedings. 1516

**87.** Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan I, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielinski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS: Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23 (36) (2005) 9359-9368

**88.** Wen PY, Yung WKA, Lamborn KR, Dahia PL, Wang Y, Peng B, Abrey LE, Raizer J, Cloughesy TF, Fink K, Gilbert M, Chang S, Junck L, Schiff D, Lieberman F, Fine HA, Mehta M, Robins HI, DeAngelis LM, Groves MD, Puduvalli VK, Levin V, Conrad C, Maher EA, Aldape K, Hayes M, Letvak L, Egorin MJ, Capdebille R, Kaplan R, Murgu AJ, Stiles C, Prados MD: Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American brain tumor consortium study 99-08. *Clin Cancer Res* 12 (16) (2006) 4899-4907

**89.** <http://www.fda.gov/cder/offices/ODDP/whatsnew/imatinib200610.htm>  
[Aufruf: 18.05.2007]

**90.** Novartis gleevec tabs prescribing info  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021588s011s012s013s014s0171bl.pdf>  
[Aufruf: 18.05.2007]

**91.** Schleyer E, Ottmann OG, Pursche S, Leopold T, Bonin M, Freiberger-Richter J, Jenke A, Platzberger U, Bornhäuser M, Ehninger G, le Coutre P: Pharmakokinetik von Imatinib (STI571) und seinem Hauptmetaboliten N-Desmethyl-Imatinib. *TumorDiagn u Ther* 25 (2004) 192-196

**92.** Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, Benson K, Leighton J, Kim SK, Wood R, Rothman M, Chen G, Maung U K, Staten AM, Pazdur R: Approval summary

for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Can Res* 8 (2002) 935-942

**93.** le Coutre P, Kreuzer KA, Pursche S, v. Bonin M, Leopold T, Baskaynak G, Dörken b, Ehninger G, Ottmann O, Jenke A, Bornhäuser M, Schleyer E: Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588. *Cancer Chemother Pharmacol* 53 (2004) 313-323

**94.** Pappas P, Karavasili V, Briasoulis E, Pavlidis N, Marselos M: Pharmacokinetics of imatinib mesylate in end stage renal disease. A case study. *Cancer Chemother Pharmacol* 56 (2005) 358-360

**95.** Eckel F, von Delius S, Mayr M, Dobritz M, Fend F, Hosius C, Schleyer E, Schulte-Frohlinde E, Schmid RM, Lersch C: Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 69 (2005) 363-371

**96.** Bolton AE, Peng B, Hubert M, Krebs-Brown A, Capdeville R, Keller U, Seiberling M: Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 553 (2004) 102-106

**97.** Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, Seiberling M: Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec®) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 54 (2004) 290-294

**98.** O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, Beck J, Peng B, Dutreix C, Mehring M, Milosavljev S, Huber C, Capdeville R, Fischer T: Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec®) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome P450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 89 (2003) 1855-1859

**99.** Petzer AL, Gunsilius E, Hayes M, Stockhammer G, Duba HC, Schneller F, Grünewald K, Poewe W, Gastl G: Low concentrations of STI571 in the cerebrospinal fluid: a case report. *Br J Haematol* 117 (2002) 623-625

**100.** Dai H, Marbach P, Lemaire M, Hayes M, Elmquist WF: Distribution of STI-571 to the brain is limited by P-glykoprotein-mediated efflux. *J Pharmacol Exp Ther* 304 (3) (2003) 1085-1092

**101.** Illmer T, Schaich M, Platzbecker U, Freiberg-Richter J, Oelschlägel U, von Bonin M, Pursche S, Bergemann T, Ehninger G, Schleyer E: P-glycoprotein-mediated drug efflux is a resistance mechanism of chronic myelogenous leukemia cells to treatment with imatinib mesylate. *Leukemia* 18 (2004) 401-408

**102.** Mahon FX, Belloc F, Lagarde V, Chollet C, Moreau-Gaudry F, Reiffers J, Goldman JM, Melo JV: MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell

line models. *Blood*. 101 (6) (2003) 2368-2373

**103.** Mahon FX, Deininger MWN, Schultheis B, Chabrol J, Reiffers J, Goldman JM, Melo JV: Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 96 (3) (2000) 1070-1079

**104.** Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M: Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 104 (2004) 3739-3745

**105.** Hochhaus A: Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy. *Science* 293 (2001) 2163a

**106.** le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, Barni R, Mologni L, Cabrita C, Marchesi E, Supino R, Gambacorti-Passerini C: Induction of resistance to the abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood*. 95 (5) (2000) 1758-1766

**107.** Weisberg E, Griffin JD: Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 95 (2000) 3498-3505

**108.** Schaller B, Rüegg SJ: Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 44 (9) (2003) 1223-1232

**109.** van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ: Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, treatment. *Lancet Neurol* 6 (2007) 421-430

**110.** Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, Weller M: Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioblastoma patients: Who, when, why and how long? *Onkologie* 28 (2005) 391-6

**111.** Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H: Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 34 (1) (1998) 98-102

**112.** Lüllmann H, Mohr K, Wehling M: Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. 15., komplett überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003, S. 317-318

**113.** Perucca E: An Introduction to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 46 (Suppl 4) (2005) 31-37

**114.** Rho JM, Sankar R: The Pharmacologic Basis of Antiepileptic Drug Action. *Epilepsia* 40 (11) (1999) 1471-1483

**115.** Stefan H, Feuerstein TJ: Novel anticonvulsant Drugs. *Pharmacol Ther* 113 (2007) 165-183

**116.** White HS: Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 40 (Suppl 5) (1999) S2-S10

**117.** Johannessen SI, Tomson T: Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 45 (11) (2006) 1061-75

**118.** Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol*

26 (1) (2003) 38-52

**119.** LaRoche SM, Helmers SM: The new antiepileptic drugs. Scientific review. *JAMA* 291 (5) (2004) 605-14

**120.** French JA, Gidal BE: Antiepileptic Drug Interactions. *Epilepsia*. 41 (Suppl 8) (2000) S30-S36

**121.** Turnheim K: Arzneimittelwirkungen mit Antiepileptika. *Wien Klin Wochenschrift*. 116 (4) (2004) 112-118

**122.** Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB: Treating seizures in patients with brain tumors: Drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Sem Oncol* 30 (Suppl 19) (2003) 49-52

**123.** Wilkinson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response. *New Engl J Med* (352) (2005) 2211-21

**124.** Kalra BS: Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: An update. *Indian J Med Sci* 61 (1) (2007) 102-16

**125.** Paneitz A, Meissner K, Kroemer HK: Arzneimittelinteraktionen: Neue Mechanismen und Klinische Relevanz. *Internist* 41 (2000) 338-43

**126.** Wheeler CW, Guenther TM: Spectroscopic quantitation of cytochrome P450 in human lung microsomes. *J Biochem Toxicol*. 5 (1990) 269-272

**127.** Chang GWM, Kam PCA: The physiological and pharmacological role of CYP450 isoenzymes. *Anaesthesia*. 54 (1999) 42-50

**128.** Wrighton SA, VanDenBranden M, Ring BJ: The human drug metabolizing cytochromes P450. *J Pharmacokin Biopharm* 24 (1996) 461-473

**129.** Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM: The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 43 (2002) 365-385

**130.** Patsalos PN, Perucca E: Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2 (2003) 347-356

**131.** Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB: Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurology* 2 (2003) 404-409

**132.** Tanaka E, Hisawa S: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: Antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. *J Clin Pharm Ther* 24 (1999) 7-16

**133.** Meyer UA: Overview of enzymes of drug metabolism. *J Pharmacokin Biopharm* 24 (5) (1996) 449-459

**134.** Nieber K: Carbamazepin. *Dtsch Med Wochenschr* 129 (2004) 627-629

**135.** Tanaka E: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic

drugs. *J Clin Pharm Ther* 24 (1999) 87-92

**136.** Doose DR, Gisclon LG, Liao S: Pharmacokinetics of topiramate. *Adv AED Ther* 1 (1995) 7-16

**137.** Levy RH, Bishop F, Streeter AJ: Explanation and prediction of drug interactions with topiramate using a CYP450 inhibition spectrum [abstract]. *Epilepsia* 36 (1995) Suppl. 4: 47

**138.** Wen X, Wang J, Kivistö KT, Neuvonen PJ, Backman JT: In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br J Clin Pharmacol* 52 (2001) 547-53

**139.** Fachinformation Orfiril®/-long. Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium Schweiz®. <http://www.kompodium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi> [Aufruf: 17.09.2007]

**140.** McAuley JW, Anderson GD: Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 41 (2002) 559-579

**141.** Patsalos PN, Perruca E: Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2 (2003) 473-81

**142.** Freedman MD, Olatidoye AG: Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf* 10 (1994) 381-394

**143.** Seymour KM, Routledge PA: Important drug interactions in the elderly. *Drugs Aging*. 12 (1998) 485-494

**144.** Jubitz W, Meikle AW, Levinson RA, Mizutani S, West CD, Tyler FH: Effect of diphenylhydantoin on the metabolism of dexamethasone. *New Engl J Med* 283 (1970) 11-4

**145.** Vecht CJ, van Breemen M: Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 67 (Suppl 4) (2006) S10-S13

**146.** Williams ML, Wainer IW, Embree L, Barnett M, Granvil CL, Ducharme MP: Enantioselective induction of cyclophosphamide metabolism by phenytoin. *Chirality* 11 (1999) 569-574

**147.** Baker DK, Relling MV, Pui CH, Christensen ML, Evans WE, Rodman JH: Increased tenoposide clearance with concomitant anticonvulsant activity. *J Clin Oncol* 10 (1992) 311-315

**148.** Fetell MR, Grossmann SA, Fisher JD, Erlanger B, Rowinsky E, Stockel J, Piantadosi S: Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology and drug interactions. *J Clin Oncol* 15 (1997) 3121-3128

**149.** Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, Schuetz EG, Evans WE: Adverse effects of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 356 (2000) 285-290

**150.** Villikka K, Kivistö KT, Mäenpää H, Joensuu H, Neuvonen PJ: Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol*

Ther 66 (6) (1999) 589-93

**151.** Grossmann SA, Sheidler VR, Gilbert MR: Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am J Med.* 87 (1989) 505-510

**152.** Gilbar PJ, Brodribb TR: Phenytoin and fluorouracil interaction. *Ann Pharmacother.* 35 (2001) 1367-1370

**153.** Rabinowicz AL, Hinton DR, Dyck P, Couldwell WT: High-dose tamoxifen in treatment of brain tumors: Interaction with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 36 (1995) 513-515

**154.** Schroder H, Ostergaard JR: Interference of high-dose methotrexate in the metabolism of valproate? *Pediatr Hematol Oncol* 11 (1994) 445-449

**155.** Neef C, de Voogd-van der Straaten I: An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin Pharmacol Ther* 43 (1988) 372-375

**156.** Schleyer E, Pursche S, Köhne CH, Schuler U, Renner U, Gscheidmeier H, Freiberg-Richter J, Leopold T, Jenke A, Bonin M, Bergemann T, le Coutre P, Gruner M, Bornhäuser M, Ottmann OG, Ehninger G: Liquid chromatographic method for detection and quantitation of STI-571 and its main metabolite N-Desmethyl-STI in plasma, urine, cerebrospinal fluid, culture medium and cell preparations. *J Chromat B Analyt Technol Biomed Life Sci* 799 (1) (2004) 23-36

**157.** Peng B, Hayes M, Resta D, Racine-Poon A, Druker BJ, Talpaz M, Sawyers CL, Rosamilia M, Ford J, Lloyd P, Capdeville R: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 22 (5) (2004) 935-942

**158.** Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, Lahrman H, Hitzenberger P, Grisold W: P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neuro-Oncol* 72 (2005) 255-60

**159.** Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A: Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 31 (6) (1996) 470-93

**160.** Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M: Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: Increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol* 12 (2001) 217-19

**161.** Andreasen A, Brøsen K, Damkier P: A Comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on Cyp3a4. *Epilepsia* 48 (3) (2007) 490-497

**162.** Fachinfo Oxcarbazepin <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>  
[Aufruf: 19.09.2007]

**163.** May TW, Korn-Merker E, Rambeck B: Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 42 (12) (2003) 1023-1042

**164.** Schmidt D, Elger CE: Worin unterscheidet sich Oxcarbazepin von Carbamazepin? *Ner-*

venarzt 75 (2004) 153-160

**165.** Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA, Lassalle R, Marit G, Reiffers J, Begaud B, Moore N, Molimard M, Mahon FX: Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 109 (2007) 3496-3499

**166.** Wilkinson GR: Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: Prediction of in vivo activity in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 24 (5) (1996) 475-490

**167.** Cohen N, Strauss G, Lew R: Should prophylactic antikonvulsants be administered to patients with newly diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 6 (1988) 1621-1624

**168.** Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W: P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of the extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *Neuroreport* 12 (2001) 3557-3560

**169.** Sun JJ, Xie L, Liu XD: Transport of carbamazepine and drug interactions at blood-brain barrier. *Acta Pharmacol Sin* 27 (2) (2006) 249-253

**170.** Hochhaus A, Fischer T, Beelen DW: Chronische myeloische Leukämie (CML), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Stand April 2006  
[http://www.dgho.de/\\_cmsdata/\\_file/file\\_153.pdf](http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_153.pdf) [Aufruf: 18.05.2007]

**171.** [http://www.network-migration.org/miginfo/migration\\_und\\_bevoelkerung/artikel/060909.htm](http://www.network-migration.org/miginfo/migration_und_bevoelkerung/artikel/060909.htm) [Aufruf: 08.12.2007]

**172.** Kotsopoulos IAW, van Merode T, Kessels FGH, de Krom MCTFM, Knottnerus JA: Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 43 (2002) 1402-1409

**173.** Shorvon SD: Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. *Lancet* 436 (1990) 93-96



## 8 Anlagen

**Tabelle 11:** Zwischensubjektfaktoren

		Wertelabel	N
AED-Gruppe	1,00	Enzym-induzierende Antiepileptika	58
	2,00	nicht-Enzyminduzierende Antiepileptika	18
	3,00	keine Antiepileptika	64

**Tabelle 12:** Tests der Zwischensubjekteffekte,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel Imatinib [ng/ml]

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	30723408,189 <sup>a</sup>	2	15361704	48,923	,000
Konstanter Term	120390442,8	1	1,2E+008	383,411	,000
AED Gruppe	30723408,189	2	15361704	48,923	,000
Fehler	43017806,746	137	313998,6		
Gesamt	206971103,0	140			
Korrigierte Gesamtvariation	73741214,936	139			

<sup>a</sup>. R-Quadrat = ,417 (korrigiertes R-Quadrat = ,408)

**Tabelle 13:** Tests der Zwischensubjekteffekte,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel CGP74588 [ng/ml]

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	550350,285 <sup>a</sup>	2	275175,1	14,634	,000
Konstanter Term	10296307,200	1	10296307	547,565	,000
AED Gruppe	550350,285	2	275175,1	14,634	,000
Fehler	2576122,449	137	18803,813		
Gesamt	16038278,250	140			
Korrigierte Gesamtversion	3126472,734	139			

<sup>a</sup>. R-Quadrat = ,176 (korrigiertes R-Quadrat = ,164)

**Tabelle 14:** Mehrfachvergleiche,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel Imatinib [ng/ml]  
Bonferroni

(I) AED-Gruppe	(J) AED-Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Enzym-induzierende Antiepileptika	nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	-1092,0498*	151,1891	,000	-1458,4917	-725,6080
	keine Antiepileptika	-901,1245*	101,5874	,000	-1147,3451	-654,9038
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Enzym-induzierende Antiepileptika	1092,0498*	151,1891	,000	725,6080	1458,4917
	keine Antiepileptika	190,9253	149,5012	,611	-171,4254	553,2761
keine Antiepileptika	Enzym-induzierende Antiepileptika	901,1245*	101,5874	,000	654,9038	1147,3451
	nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	-190,9253	149,5012	,611	-553,2761	171,4254

Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

\*. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe ,05 signifikant.

**Tabelle 15:** Mehrfachvergleiche,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel CGP74588 [ng/ml]  
Bonferroni

(I) AED-Gruppe	(J) AED-Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Enzym-induzierende Antiepileptika	nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	-143,7021*	36,99811	,000	-233,3756	-54,0286
	keine Antiepileptika	-121,6466*	24,85987	,000	-181,9002	-61,3929
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Enzym-induzierende Antiepileptika	143,7021*	36,99811	,000	54,0286	233,3756
	keine Antiepileptika	22,0556	36,58505	1,000	-66,6168	110,7279
keine Antiepileptika	Enzym-induzierende Antiepileptika	121,6466*	24,85987	,000	61,3929	181,9002
	nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	-22,0556	36,58505	1,000	-110,7279	66,6168

Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

\*. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe ,05 signifikant.

**Tabelle 16:** Zwischensubjektfaktoren

AED-Gruppe			Wertelabel	N
Enzym-induzierende Antiepileptika	Antiepileptikum	1,00	Carbamazepin	44
		2,00	Oxcarbazepin	8
		3,00	Phenytoin	6
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Antiepileptikum	5,00	Lamotrigin	3
		6,00	Valproat	6
		7,00	Levetiracetam	9
keine Antiepileptika	Antiepileptikum	8,00	kein Antiepileptikum	64

**Tabelle 17:** Tests der Zwischensubjekteffekte,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel Imatinib [ng/ml]

AED-Gruppe	Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Enzym-induzierende Antiepileptika	Korrigiertes Modell	95982,434 <sup>a</sup>	2	47991,217	,493	,614
	Konstanter Term	5075144,946	1	5075145	52,106	,000
	AED	95982,434	2	47991,217	,493	,614
	Fehler	5356992,842	55	97399,870		
	Gesamt	15839319,000	58			
	Korrigierte Gesamtvariation	5452975,276	57			
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Korrigiertes Modell	883810,222 <sup>b</sup>	2	441905,1	,720	,503
	Konstanter Term	34283394,444	1	34283394	55,869	,000
	AED	883810,222	2	441905,1	,720	,503
	Fehler	9204561,389	15	613637,4		
	Gesamt	51414542,500	18			
	Korrigierte Gesamtvariation	10088371,611	17			
keine Antiepileptika	Korrigiertes Modell	,000 <sup>c</sup>	0	.	.	.
	Konstanter Term	112240781,6	1	1,1E+008	257,354	,000
	AED	,000	0	.	.	.
	Fehler	27476459,859	63	436134,3		
	Gesamt	139717241,5	64			
	Korrigierte Gesamtvariation	27476459,859	63			

<sup>a</sup>. R-Quadrat = ,018 (korrigiertes R-Quadrat = -,018)

<sup>b</sup>. R-Quadrat = ,088 (korrigiertes R-Quadrat = -,034)

<sup>c</sup>. R-Quadrat = ,000 (korrigiertes R-Quadrat = ,000)

**Tabelle 18:** Tests der Zwischensubjekteffekte,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel CGP74588 [ng/ml]

AED-Gruppe	Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Enzym-induzierende Antiepileptika	Korrigiertes Modell	389,567 <sup>a</sup>	2	194,783	,015	,985
	Konstanter Term	1490296,699	1	1490297	114,463	,000
	AED	389,567	2	194,783	,015	,985
	Fehler	716097,313	55	13019,951		
	Gesamt	3774116,000	58			
	Korrigierte Gesamtvariation	716486,879	57			
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Korrigiertes Modell	25657,681 <sup>b</sup>	2	12828,840	1,033	,308
	Konstanter Term	2132010,687	1	2132011	171,735	,000
	AED	25657,681	2	12828,840	1,033	,308
	Fehler	186218,389	15	12414,559		
	Gesamt	2720302,750	18			
	Korrigierte Gesamtvariation	211876,069	17			
keine Antiepileptika	Korrigiertes Modell	,000 <sup>c</sup>	0	.	.	.
	Konstanter Term	7896100,000	1	7896100	301,897	,000
	AED	,000	0	.	.	.
	Fehler	1647759,500	63	26154,913		
	Gesamt	9543859,500	64			
	Korrigierte Gesamtvariation	1647759,500	63			

<sup>a.</sup> R-Quadrat = ,001 (korrigiertes R-Quadrat = -,036)

<sup>b.</sup> R-Quadrat = ,121 (korrigiertes R-Quadrat = ,004)

<sup>c.</sup> R-Quadrat = ,000 (korrigiertes R-Quadrat = ,000)

**Tabelle 19:** Mehrfachvergleiche,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel Imatinib [ng/ml]  
Bonferroni

AED-Gruppe	(I) Antiepileptikum	(J) Antiepileptikum	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
Enzym-induzierende Antiepileptika	Carbamazepin	Oxcarbazepin	-84,5398	119,9526	1,000	-380,7517	211,6722
		Phenytoin	81,0644	135,8195	1,000	-254,3296	416,4584
	Oxcarbazepin	Carbamazepin	84,5398	119,9526	1,000	-211,6722	380,7517
		Phenytoin	165,6042	168,5476	,990	-250,6088	581,8172
	Phenytoin	Carbamazepin	-81,0644	135,8195	1,000	-416,4584	254,3296
		Oxcarbazepin	-165,6042	168,5476	,990	-581,8172	250,6088
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Lamotrigin	Valproat	-420,3333	553,9122	1,000	-1912,4284	1071,7617
		Levetiracetam	63,1111	522,2334	1,000	-1343,6496	1469,8718
	Valproat	Lamotrigin	420,3333	553,9122	1,000	-1071,7617	1912,4284
		Levetiracetam	483,4444	412,8618	,780	-628,6975	1595,5864
	Levetiracetam	Lamotrigin	-63,1111	522,2334	1,000	-1469,8718	1343,6496
		Valproat	-483,4444	412,8618	,780	-1595,5864	628,6975

Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

**Tabelle 20:** Mehrfachvergleiche,  
Abhängige Variable: Median Talspiegel CGP74588 [ng/ml]  
Bonferroni

AED-Gruppe	(I) Antiepileptikum	(J) Antiepileptikum	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
Enzym-induzierende Antiepileptika	Carbamazepin	Oxcarbazepin	7,5000	43,85661	1,000	-100,7999	115,7999
		Phenytoin	-,1250	49,65783	1,000	-122,7505	122,5005
	Oxcarbazepin	Carbamazepin	-7,5000	43,85661	1,000	-115,7999	100,7999
		Phenytoin	-7,6250	61,62374	1,000	-159,7992	144,5492
	Phenytoin	Carbamazepin	,1250	49,65783	1,000	-122,5005	122,7505
		Oxcarbazepin	7,6250	61,62374	1,000	-144,5492	159,7992
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Lamotrigin	Valproat	-41,0000	78,78629	1,000	-253,2297	171,2297
		Levetiracetam	43,0556	74,28043	1,000	-157,0366	243,1477
	Valproat	Lamotrigin	41,0000	78,78629	1,000	-171,2297	253,2297
		Levetiracetam	84,0556	58,72383	,518	-74,1311	242,2423
	Levetiracetam	Lamotrigin	-43,0556	74,28043	1,000	-243,1477	157,0366
		Valproat	-84,0556	58,72383	,518	-242,2423	74,1311

Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

**Tabelle 21:** Bericht

AED-Gruppe	Antiepileptikum		Median Talspiegel Imatinib [ng/ml]	Median Talspiegel CGP74588 [ng/ml]
Enzym-induzierende Antiepileptika	Carbamazepin	Mittelwert	419,8977	230,6250
		N	44	44
		Standardabweichung	334,61576	113,20958
		Median	326,2500	222,5000
		Minimum	100,00	56,00
		Maximum	1884,00	568,50
	Oxcarbazepin	Mittelwert	504,4375	223,1250
		N	8	8
		Standardabweichung	215,56859	80,73137
		Median	514,0000	213,0000
		Minimum	127,00	94,00
		Maximum	817,00	366,00
	Phenytoin	Mittelwert	338,8333	230,7500
		N	6	6
		Standardabweichung	208,37122	154,51141
		Median	329,0000	196,5000
		Minimum	117,00	72,00
		Maximum	652,00	510,00
	Insgesamt	Mittelwert	423,1724	229,6034
		N	58	58
		Standardabweichung	309,29958	112,11577
Median		349,5000	217,0000	
Minimum		100,00	56,00	
Maximum		1884,00	568,50	
nicht-Enzym-induzierende Antiepileptika	Lamotrigin	Mittelwert	1406,6667	381,1667
		N	3	3
		Standardabweichung	449,72918	54,95528
		Median	1249,0000	407,5000
		Minimum	1057,00	318,00
		Maximum	1914,00	418,00
	Valproat	Mittelwert	1827,0000	422,1667
		N	6	6
		Standardabweichung	1151,50719	162,59818
		Median	1445,0000	391,5000
		Minimum	950,00	201,00
		Maximum	3948,00	624,00
	Levetiracetam	Mittelwert	1343,5556	338,1111
		N	9	9
		Standardabweichung	520,84123	77,44949
		Median	1247,0000	312,5000
		Minimum	800,00	257,00
		Maximum	2562,00	505,00
	Insgesamt	Mittelwert	1515,2222	373,3056
		N	18	18
		Standardabweichung	770,34643	111,63914
Median		1248,0000	337,0000	
Minimum		800,00	201,00	
Maximum		3948,00	624,00	



## Fortsetzung Bericht

AED-Gruppe	Antiepileptikum		Median Talspiegel Imatinib [ng/ml]	Median Talspiegel CGP74588 [ng/ml]	
keine Antiepileptika	kein Antiepileptikum	Mittelwert	1324,2969	351,2500	
		N	64	64	
		Standardabweichung	660,40464	161,72481	
		Median	1224,7500	311,5000	
		Minimum	36,00	27,00	
		Maximum	3742,00	870,00	
	Insgesamt	Mittelwert	1324,2969	351,2500	
		N	64	64	
		Standardabweichung	660,40464	161,72481	
		Median	1224,7500	311,5000	
		Minimum	36,00	27,00	
		Maximum	3742,00	870,00	
	4,00	Topiramat	Mittelwert	723,5000	297,0000
			N	1	1
Standardabweichung			.	.	
Median			723,5000	297,0000	
Minimum			723,50	297,00	
Maximum			723,50	297,00	
Insgesamt		Mittelwert	723,5000	297,0000	
		N	1	1	
		Standardabweichung	.	.	
		Median	723,5000	297,0000	
		Minimum	723,50	297,00	
		Maximum	723,50	297,00	

---

## **9 Thesen**

1. CYP3A4-induzierende Antiepileptika beeinflussen die Pharmakokinetik von Imatinib bei Patienten mit Glioblastoma multiforme. Sie senken den mittleren Plasma-Talspiegel (trough level) von 1303 ng/ml bei Patienten ohne antiepileptische Medikation um durchschnittlich 66 % auf 442 ng/ml.
2. Enzym-induzierende Antiepileptika beeinflussen die Pharmakokinetik des Hauptmetaboliten CGP74588. Bei Glioblastom-Patienten mit Einnahme von Enzym-induzierenden Antiepileptika beträgt der mittlere trough level 223 ng/ml, bei Patienten ohne antiepileptische Medikation 336 ng/ml.
3. Die Pharmakokinetik von CGP74588 wird - mit einer durchschnittlichen Verminderung des trough levels um 34 % - durch Enzym-induzierende Antikonvulsiva in geringerem Maße beeinflusst als die der Muttersubstanz.
4. Von den CYP-induzierenden Antiepileptika Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin senkt Phenytoin den Imatinib trough level am stärksten, gefolgt von Carbamazepin. Oxcarbazepin hat von den drei Substanzen die geringste trough level-senkende Aktivität.
5. Das Verhältnis der trough levels von CGP74588 und Imatinib im Plasma beträgt unter Medikation mit Enzym-induzierenden Antiepileptika 50 %. Bei Patienten ohne antikonvulsive Therapie beträgt dieses Verhältnis 25,7 %.
6. Antiepileptika ohne CYP3A4-stimulierende Eigenschaften haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Imatinib und CGP74588: Bei Einnahme von Antiepileptika ohne Enzym-induzierendes Potential wird keine Änderung, auch keine Erhöhung, des trough levels von Imatinib und CGP74588 beobachtet.
7. Der trough level von Imatinib und CGP74588 zeigt große interindividuelle Unterschiede.

8. Patienten mit Glioblastoma multiforme ohne Medikation mit Enzym-induzierenden Antiepileptika zeigen vergleichbare trough levels von Imatinib wie Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie: Es existieren keine wesentlichen Unterschiede im trough level von Imatinib und CGP74588.
9. Antiepileptika ohne CYP3A4-induzierendes Potential sollten bei Patienten, die mit Imatinib behandelt werden und gleichzeitig eine antikonvulsive Medikation erhalten, Substanzen mit CYP3A4-stimulierenden Eigenschaften vorgezogen werden, um Arzneimittelinteraktionen zu umgehen und einen Wirksamkeitsverlust von Imatinib zu verhindern.
10. Bei paralleler Medikation von Imatinib und Enzym-induzierenden Antiepileptika sollte - bei Beachtung von Toxizität und unerwünschten Nebenwirkungen - unter trough level-Kontrolle eine Dosiserhöhung von Imatinib in Erwägung gezogen werden, um den Therapieerfolg nicht zu gefährden.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben**

Name: Juliane Schäfer  
Geburtsdatum: 13.03.1984  
Geburtsort: Halle/Saale  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Eltern: Hartmut Schäfer, Dipl.-Ingenieur  
Dr. med. Karin Schäfer, geb. Clausnitzer,  
Fachärztin für Allgemeinmedizin

### **Schulbildung**

1990-1994 Grundschole in Halle  
1994-2003 Gymnasium in Halle und Merseburg  
07/2003 Abitur

### **Studium**

10/2003 Beginn Studium der Humanmedizin  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
09/2005 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung  
08/2008-07/2009 Praktisches Jahr  
1. Tertial: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis GmbH  
2. Tertial: Klinik für Innere Medizin II  
Abteilung Onkologie  
Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis GmbH  
3. Tertial: Chirurgische Klinik  
Spital Zofingen, Schweiz

voraussichtl. 04/2010

Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung

Halle, 05.11.2009

Juliane Schäfer

## **Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe.

Halle, 05.11.2009

Juliane Schäfer

### **Publikation**

Pursche S, Schleyer E, Bonin M, Ehninger G, Said SM, Prondzinsky R, Illmer T, Wang Y, Hosius C, Nikolova Z, Bornhäuser M, Dresemann G: *Influence of Enzyme-inducing Antiepileptic Drugs on Trough Level of Imatinib in Glioblastoma Patients*. *Curr Clin Pharmacol* 3 (2008) 198-203

## Danksagung

Ich danke allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Eberhard Schleyer, Chefarzt Medizinische Klinik II, Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis GmbH, für die freundliche Überlassung des Themas, die gewährte Unterstützung, seine stetige Motivation und sein Interesse am Gelingen der Arbeit.

Ich danke weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) für seine Ermunterung zu dieser Arbeit und für die Anregung zu dieser Thematik.

Bei den Mitarbeitern des pharmakokinetischen Labors (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden, Abteilung Innere Medizin I, Hämatologie/Onkologie, Haus 10D - HPLC-Labor) insbesondere bei Frau Petra Lorenz, Medizinisch Technische Assistentin, bedanke ich mich für die Unterstützung in Fragen der HPLC-Messungen.

Meinem Bruder Marcus und meinem Vater danke ich für ihre Hilfe bei computertechnischen Problemen.

An dieser Stelle möchte ich meinen Eltern Danke sagen für die unermüdliche Unterstützung während meines Studiums.