Pharmazeutische Chemie +

Glivec® erhält FDA-Zulassung für zweite Indikation

Glivec® (Imatinib) beeinflusst die Aktivität spezifischer Tyrosinkinasen, die innerhalb bestimmter Krebszellen eine essentielle Rolle spielen. Für die Indikation chronisch-myeloische Leukämie (CML), einer speziellen Form von Blutkrebs, erhielt Glivec® in den USA am 10. Mai 2001 die FDA-Zulassung (Gleevec™). Inzwischen besitzt Glivec® die Marktzulassung für CML in der EU und mehr als 60 Ländern. Darüber hinaus wurde getestet, ob Glivec® auch für die Behandlung von lebensbedrohendem Magen-Darm-Krebs eingesetzt werden kann. Patienten mit diesem so genannten „C-Kit-positivem und nicht operierbarem und/oder metastasierendem, malignem gastrointestinalem Stromatumor“ *(GIST)* waren in der Vergangenheit schwer zu therapieren, da *GIST* eine hohe Resistenz gegen herkömmliche Chemo- und Strahlentherapie aufweist. Für Patienten mit metastasierender und nicht operierbarer Erkrankung ist *GIST* unheilbar und mit einer mittleren Überlebensdauer von rund zehn bis zwölf Monaten verbunden. An einem solchen Patientenkollektiv wurde eine Open-Label-Studie mit täglicher Applikation von 400 mg oder 600 mg Glivec® durchgeführt, wobei die allgemeine Reaktionsrate bei 38% (400 mg = 33%, 600 mg = 43%) lag. Dieses positive Ergebnis veranlasste die FDA am 1. Februar 2002 die Zulassung von Glivec® auch auf die Indikation „Behandlung von *GIST*-Patienten“ auszuweiten.

Klaus-Jürgen Schleifer

Pharmazeutische Technologie +

PVAC - ein Psoriasis-Impfstoff?

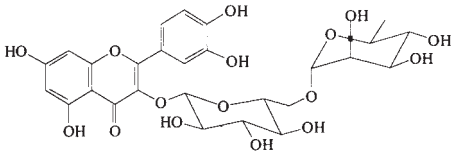
PVAC (Psoriasis-Vakzin) ist ein Immuntherapeutikum, welches aus durch Hitze abgetötetem Mycobacterium vaccae, dem Lipide und Glycolipide entfernt wurden, besteht. Mycobacterium vaccae ist ein nichtpathogener, ubiquitärer Keim, der ein ähnliches Antigenmuster aufweist wie Bacille Calmette-Guérin (BCG) und Mycobacterium tuberculosis. Aus diesem Grund ist das Bakterium auch zur immuntherapeutischen Begleitbehandlung von Infektionen mit Mycobakterien schon zum Einsatz gekommen. Als ein unspezifischer Stimulator der Immunantwort kann das Bakterium in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie auch allergischen Reaktionen, infektiösen und chronisch-entzündlichen Prozessen sowie bei Krebserkrankungen Anwendung finden. Mehr als 150 Publikationen einschließlich Patenten sind bisher zum Einfluss von Mycobacterium vaccae auf den Verlauf verschiedener Immunerkrankungen publiziert worden. Zur Zeit werden in mehreren Ländern unterschiedliche Mycobacterium vaccae-Formulierungen in klinischen Studien untersucht: SRL-172 (SR Pharma) für die Behandlung von Krebserkrankungen, Virusinfektionen, mycobakteriellen Infektionen, Asthma, Heuschnupfen, Dermatitis und Psoriasis; SRP-299 (SR Pharma/Sakai) und AVAC (SR Pharma/Genesis) für die Behandlung der atopischen Dermatitis und Asthma sowie PVAC (Corixa/Genesis/Medicis/Zenyaku Kogyo) für the intradermale Therapie von Psoriasis. Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die traditionell mit topischen Glucocorticoid- oder Teer-Formulierungen, UV-Licht, Vitaminanaloga und Immunsuppressiva therapiert wird. Da viele dieser Behandlungemethoden verbunden sind mit entweder schlechter Patientencompliance, unangenehmer Art der Verabreichung, unerwünschten Nebenwirkungen, oder hohen Kosten, könnte PVAC eine untoxische, lang anhaltende und weniger kostspielige Alternativtherapie darstellen. Phase II-Studien laufen zur Zeit in Brasilien, Japan, den Philippinen, Neuseeland und den USA.

Claudia Leopold

Pharmazeutische Biologie +

Neues aus der Johanniskraut-Forschung

Als Wirkstoffe von *Hypericum perforatum* kommen das Hyperforin, die Hypericine aber auch einige Flavonoide in Betracht. Heute ist man weitgehend der Meinung, dass das Hyperforin und nicht, wie lange angenommen, das Hypericin hauptsächlich für die Wirkung verantwortlich ist. Die Suche nach für die Therapie geeigneten Extrakten geht indes unvermindert weiter. So publizierten zwei Mitarbeiter der Firma Schwabe eine neue Untersuchung, bei der eine ganze Reihe ethanolischer und methanolischer Extrakte aus dem Johanniskraut pharmakologisch untersucht wurden [1]. Während nur ein Extrakt keine Wirkung in dem durchgeführten Tierexperiment zeigte, lieferten alle anderen Auszüge gute bis sehr gute Ergebnisse. Anders als bei solchen Untersuchungen normalerweise üblich, wobei man versucht verantwortliche Wirkstoffe in den am stärksten wirksamen Extrakten zu finden, wandten sich die beiden Autoren nun der Untersuchung des unwirksamen Extraktes zu. Nach Auftrennung des Extraktes mit Hilfe der HPLC wurde schnell klar, dass der unwirksame Extrakt im Gegensatz zu allen anderen einen außerordentlich geringen Gehalt an Rutin aufwies. Dieses Flavonoid findet sich in vielen Pflanzen – technisch wurde es beispielsweise lange aus dem Buchweizen (*Fagopyrum esculentum*) gewonnen – und kommt daher als Wirkstoff nicht in Frage.



Rutin

Trotzdem besitzt die Rutinmenge in den Extrakten offenbar große Bedeutung, denn nach Zusatz des fehlenden Rutins war dieser Extrakt ebenso stark wirksam wie die anderen Testextrakte. Man fand keine Dosisabhängigkeit für den Rutinzusatz, aber eine Schwellenkonzentration unterhalb derer die Extrakte unwirksam werden. Rutin scheint also die Wirkung anderer Stoffe zu fördern, ohne selbst Wirkstoff zu sein. Da es chemische Rassen des Johanniskrautes gibt, die sich durch einen sehr geringen Gehalt an Rutin auszeichnen, oder bei denen Rutin ganz fehlt, so ist dringend zu empfehlen die für die Therapie verwendeten Extrakte mit Hilfe der HPLC auf einen Mindestgehalt an Rutin zu überprüfen.

1 Nöldner, M. und Schötz, K. (2002) Planta Med.. 68, 577-580.

Claus M. Paßreiter