

Zielgerichtete Therapie der Haarzelleukämie - erste Erfahrungen sprechen für den Erfolg der BRAF Hemmung bei Haarzelleukämie

Autoren: Hr. Apl. Professor Thorsten Zenz, Hr. Prof. Anthony D. Ho

Zielgerichtete Therapie gegen das fehlerhaft aktivierte BRAF-Protein wirkt auch bei Haarzell-Leukämie und das auch, wenn Standardtherapien unwirksam sind. Dies konnte ein Ärzte-Team der Universität Heidelberg anhand eines Behandlungsversuchs nachweisen.

Seit dem letzten Jahr ist bekannt, dass bei fast allen Haarzell-Leukämie-Erkrankten eine Mutation des BRAF-Gens vorliegt (BRAF V600E). Die Häufigkeit dieser Genveränderung (die nur in den Leukämiezellen vorliegt und entsprechend nicht vererbt wird), spricht dafür, dass die Leukämiezellen auf den aktivierten Signalweg in der Zelle angewiesen sind.

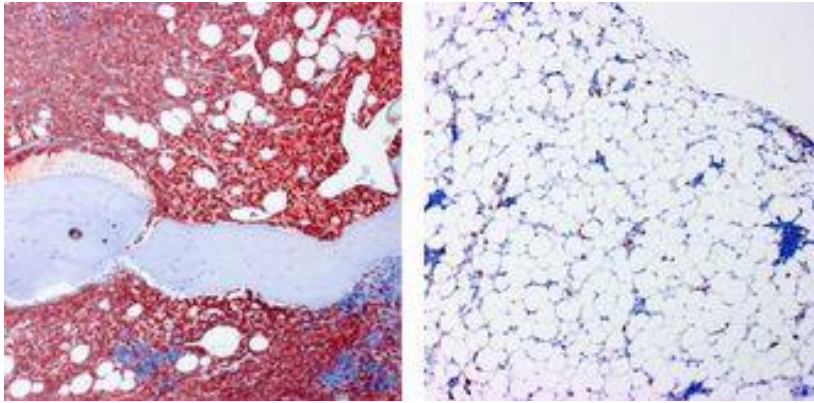
Bei schwarzem Hautkrebs setzt man spezifische BRAF-Hemmer bereits erfolgreich ein. Basierend auf der Häufigkeit der BRAF V600E Genveränderung, war die Wirksamkeit dieser Substanzklasse zu vermuten. Nun gelang es den Heidelberger Ärzten die Wirksamkeit eines spezifischen BRAF-Hemmers (Wirkstoff: Vemurafenib) bei Haarzell-Leukämie nachzuweisen. Die Ärzte behandelten einen Patienten erfolgreich, der seit 2009 an Haarzell-Leukämie litt und auf eine Reihe von Chemotherapien und Chemoimmuntherapie nicht angesprochen hatte. Unter niedriger Dosierung des Medikaments bildeten sich die Krankheitssymptome vollständig zurück. Der Fallbericht wurde im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

Ein attraktiver Aspekt dieses zielgerichteten Ansatzes ist es, dass eine Veränderung ausgenutzt wird, die nur in den bösartigen Zellen vorliegt. Bemerkenswert ist auch, dass demonstriert wurde, dass eine sehr niedrige Dosis (ein Viertel der Dosis, die beim Melanom benutzt wird) effektiv zu sein scheint. Trotz Absetzen der Substanz hält die Remission (Ansprechen) aktuell über nun 6 Monate an.

Die Substanz (Zelboraf) ist nicht nebenwirkungsfrei. So treten regelmäßig Gelenkbeschwerden auf, die häufig mit Schmerzmitteln behandelt werden. Auch kann es bei längerer Anwendung der Substanz zu Hautkrebserkrankungen kommen. Wichtig ist deshalb die Beobachtung, dass es mit einer niedrigen Dosis und kurzer Therapiedauer zu einer kompletten Rückbildung der Erkrankung kam.

Der stetig steigende Therapieerfolg bei HCL in den letzten 25 Jahren ist ein gutes Modell für die Entwicklung innovativer Behandlungsstrategien für viele andere Krebsarten. Noch vor 1983 hat die Erkrankung als unheilbar gegolten. Mit der Entwicklung einer damals neuen Klasse von Medikamenten, den Purinanaloga, konnte erstmals langfristige Krankheitsfreiheit bei ca. 80% der Patienten erzielt werden. Die Medizinische Klinik V in Heidelberg war bei der Entwicklung von Pentostatin, einem der wirksamsten Purinanaloga bei Haarzell-Leukämie, unter Federführung von Prof. Anthony D. Ho entscheidend beteiligt.

Im Augenblick werden Patienten mit Haarzelleukämie mit Purinanaloga, anti-CD20 Antikörpern, Interferon und Milzentfernung behandelt. An welcher Stelle Hemmer von BRAF Einzug in die Routinebehandlung von Patienten mit Haarzelleukämie halten werden, ist zur Zeit unklar und Gegenstand klinischer Studien. In Einzelfällen, insbesondere bei Patienten, die nicht auf die Standardtherapie ansprechen, sollte aber auch jetzt schon an diese Möglichkeit gedacht werden.



Knochenmark (gefärbt) eines Patienten mit Haarzell-Leukämie unter dem Mikroskop:

Vor der Behandlung mit dem BRAF Inhibitor sind viele Haarzell-Leukämiezellen (rot) zu sehen (linke Abb.).

Unter der Therapie mit dem BRAF Inhibitor geht die Besiedelung mit Leukämiezellen zurück (rechte Abb.).

Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg.

Literatur:

BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T. N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):2038-40.

Kontakt Daten:

Thorsten Zenz

Anthony D. Ho

Medizinische Klinik V (Schwerpunkte Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie)

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg