

Medikamente zur oralen Tumorthherapie

Eine Übersicht

Mark Haefner



Zahlreiche orale Tumormedikamente sind in den letzten Jahren auf den Markt gekommen. Sie wirken auf verschiedenste Weise auf die Zellteilung ein und unterbinden diese. Orale Tumorthapien mit ihren Wirkungen und Nebenwirkungen werden zunehmend ebenso bedeutend wie parenterale Therapien.

Die medikamentöse Tumorthherapie erlebt in den letzten Jahren grosse Veränderungen. Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung führen zur Entwicklung von Medikamenten mit neuartigen Wirkungsweisen. Viele dieser Medikamente können oral eingenommen werden, sie bringen aber auch neue Nebenwirkungsmuster und stellen damit im klinischen Alltag eine grosse Herausforderung dar.

Drei grundsätzliche Therapiemodalitäten stehen für die Tumorbehandlung zu Verfügung: Chirurgische Massnahmen, Strahlentherapie oder Medikamente. Die Medikamente werden nach ihrer Wirkungsweise oder der Verabreichungsform unterschieden (parenteral, enteral, topisch). Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die verschiedenen oralen Tumorthapien, gruppiert nach Wirkungsweise.

Angriffspunkte in der Tumorzelle

Das Ziel von Tumormedikamenten ist es, die Zellproliferation und damit das Tumorwachstum zu behindern. Abbildung 1 zeigt die verschiedenen möglichen Angriffspunkte für medikamentöse Tumorthapien. An der Zelloberfläche befinden sich Rezeptoren, die blockiert werden können. Diese Rezeptoren lösen in aktiviertem Zustand im Zellinnern Prozesse aus, die eine Signalkaskade in der Zelle stimulieren; auch hier kann man medikamentös auf allen Stufen eingreifen. Im Zellkern und damit an den Chromosomen kann auf verschiedene Weise die Mitose und damit die Zellteilung behindert werden. Die Zelle ist natürlich auch eingebunden in eine Umgebung, die für das Tumorwachstum förderlich oder hinderlich sein kann, und auch diese Umgebung lässt sich einwirken. Viele dieser Therapien werden sehr spezifisch nur bei bestimmten Tumorarten eingesetzt. In der Onko-

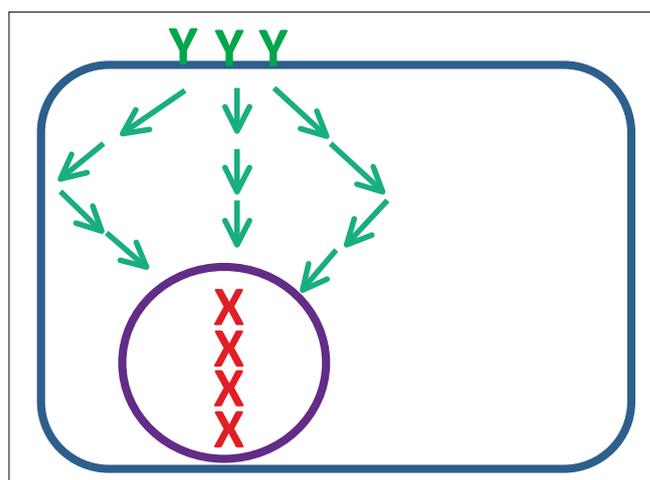


Abbildung 1: Schema einer Zelle in Mitose. Dargestellt sind die verschiedenen möglichen Angriffspunkte für medikamentöse Tumorthapien. An der Zelloberfläche befinden sich Rezeptoren (Y), die blockiert werden können. Diese Rezeptoren lösen in aktiviertem Zustand im Innern der Zelle Prozesse aus, die eine Signalkaskade in Gang setzen. Im Zellkern und damit an den Chromosomen (X) können die Mitose und damit die Zellteilung behindert werden.

logie spricht man von «targeted therapy», also von zielgerichteter Therapie.

Hormontherapie, Blockade des Oberflächenrezeptors

Oberflächenrezeptoren, die für das Zellwachstum wichtig sind, werden durch die Bindung an Liganden aktiviert. Therapeutisch besteht die Möglichkeit, diese Liganden zu reduzieren oder die Bindung an den Rezeptor zu behindern. Dafür kommen einerseits Antikörper in Frage, die parenteral gegeben werden, oder andererseits hormonelle Therapien. Der Entzug der Hormone als Tumorthherapie ist wohl die älteste systemisch wirkende Therapie von Krebskrankheiten überhaupt und wird seit mehr als 150 Jahren eingesetzt. Ursprünglich wurde die hormonproduzierende Drüse aber chirurgisch entfernt. Heute werden dafür Medikamente eingesetzt, viele in oraler Form. Hormonelle Therapien spielen vor allem bei Brust- und Prostatakrebs eine wichtige Rolle. Es gibt Medikamente, die die Produktion der körpereigenen Hormone behindern (Aromatasehemmer bei Brustkrebs, Abirateron bei Prostatakrebs) und

Wirkstoffe, die den Rezeptor blockieren. Dabei handelt es sich um Antiöstrogene (z.B. Tamoxifen) oder Antiandrogene (z.B. Bicalutamid). Nebenwirkungen dieser Therapien erklären sich primär über die fehlende Hormonwirkung: Beispiele sind Hitzewallungen, vermehrte Osteoporose oder Schleimhauttrockenheit.

Tyrosinkinasehemmer

Die aktivierten Rezeptoren setzen auf der Innenseite der Zelloberfläche Prozesse in Gang. Hochspezifische Medikamente können passgenau diese Übermittlung an der Tyrosinkinase blockieren. Als erster Tyrosinkinasehemmer (TKI) und Modellmedikament wurde Imatinib entwickelt, das bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) eine Revolution in der Behandlung bedeutete. In der Zwischenzeit wurde die Indikation für Imatinib auf weitere Krankheiten erweitert, und für Lungen- und Nierenkrebs sowie andere Krebsformen wurden andere TKI entwickelt. Oft sind diese Medikamente bei einer kleinen Untergruppe von Patienten mit besonderen molekularen Charakteristika der Krankheit besonders wirksam. Diese Mutationen können bei verschiedenen Tumorkrankheiten vorkommen. Im Gegensatz zur Modellkrankheit CML, die durch die immer gleiche Mutation des Gens BCR-ABL charakterisiert ist, haben andere maligne Erkrankungen in der Regel mehrere Mutationen, so dass die Tumorzelle mit der Zeit Wege findet, trotz der Hemmung der Tyrosinkinase wieder zu wachsen. Der Tumor wird also resistent auf das Medikament. TKI können je nach Wirkmechanismus die unterschiedlichsten Nebenwirkungen auslösen. Bekannt sind unter anderem eine arterielle Hypertonie, Akne-artige Hautnebenwirkungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Durchfall, Sehbeschwerden oder das Auftreten von Hauttumoren. Teilweise sind diese Nebenwirkungen assoziiert mit einem verbesserten Ansprechen auf die Therapie.

Signalkaskade

Nach der Aktivierung der Tyrosinkinase werden im Zellinneren verschiedene Signalkaskaden ausgelöst, die das Zellwachstum fördern. Ein Schlüsselenzym der Signal-

kaskade ist mTOR. Eine Hemmung von mTOR auf oralem Weg ist mit Everolimus möglich, das aktuell bei Nieren-, gewissen gastrointestinalen Tumoren und Brustkrebs eingesetzt wird. Auch mTOR-Inhibitoren lösen verschiedene Nebenwirkungen aus, zum Beispiel Lungenveränderungen, Kopfschmerzen oder orale Mucositis.

Zytostatika

Zytostatika, die eigentlichen Chemotherapeutika, stören die Zellteilung auf vielfältige Weise: Sie führen bei der DNA-Verdoppelung dazu, dass falsche Bausteine eingebaut werden, dass es zum Abbruch der DNA-Verdoppelung kommt, dass feste Brücken zwischen den DNA-Strängen entstehen, so dass diese sich nicht mehr trennen können, dass die Faltung der Chromosomen behindert wird oder dass die Spindel, die die verdoppelten Chromosomen auseinander ziehen sollen, geschädigt wird. Für fast alle diese Wirkprinzipien gibt es auch orale Medikamente, die teilweise nur zyklisch, teilweise aber auch kontinuierlich eingesetzt werden. Die bekanntesten Nebenwirkungen dieser Medikamente sind Übelkeit, Hemmung der Blutproduktion, Haarausfall und orale Mucositis. Auch wenn Zytostatika nicht als «targeted therapies» gelten, so sind die einzelnen Medikamente doch jeweils nur bei gewissen Tumorkrankheiten untersucht und wirksam. Typische Einsatzgebiete oraler Zytostatika sind Blutkrebsformen (Myeloproliferationen, aber auch verschiedene Lymphome), Brust-, Darm- und Lungenkrebs sowie Hirntumore.

Thalidomid

Als 1961 der Contergan-Skandal die Welt aufschreckte, hätte wohl niemand für möglich gehalten, dass der Wirkstoff Thalidomid rund 40 Jahre später als Tumormedikament ein Revival feiern würde. Thalidomid und sein Nachfolgemedikament Lenalidomid wirken auf vielfältigen Wegen (Unterdrückung der Blutgefäßbildung, Immunmodulation etc.) und werden vor allem zur Behandlung des Multiplen Myeloms und von besonderen Formen des myelodysplastischen Syndroms eingesetzt. Thalidomid macht müde und kann eine erhöhte Thromboseneigung

und schwere Neuropathien auslösen, Lenalidomid beeinflusst auch die Blutbildung. In der Schwangerschaft ist der Einsatz dieser Medikamente verboten.

Fazit

Die Zahl der oralen Tumormedikamente nimmt stark zu. Diese Wirkstoffe sind meist als «targeted therapies» nur für ein kleines Indikationsgebiet spezifischer Tumorerkrankungen wirksam und zugelassen. Trotz des gezielten molekularen Wirkmechanismus haben die Medikamente durchaus Nebenwirkungen, die für jedes Medikament sehr speziell sein können. Diese Kombination von eher seltenen Indikationen und besonderen Nebenwirkungen ist im klinischen Alltag eine besondere Herausforderung für die Patienten und die verordnenden Ärzte. Unterstützung und Hilfestellung durch ein kompetentes Pflgeteam ist in diesem Bereich ebenso wertvoll und wichtig wie bei der Verabreichung von parenteralen Onkologika.

> Dr. med. Mark Haefner

Med. Onkologie und Innere Med., FMH, Bülach
mark.haefner@hin.ch

> *Literatur:* www.onkologiepflege.ch

KEYNOTES

Thema Medikamente zur Tumorthherapie werden mit dem Ziel appliziert oder eingenommen, die Zellteilung zu stören und so das Tumorwachstum zu behindern.
Wissensgewinn Die oralen Tumormedikamente haben unterschiedliche Wirkungsweisen und dementsprechend ist auch das Profil der Nebenwirkungen unterschiedlich.
Praxisbezug Die Kombination von seltenen Indikationen und besonderen Nebenwirkungen der oralen Tumormedikamente bedeutet für alle Beteiligten eine besondere Herausforderung im klinischen Alltag.

Médicaments antitumoraux oraux – un aperçu

Sujet Les médicaments utilisés dans les traitements antitumoraux sont administrés ou ingérés pour perturber la division cellulaire de façon à inhiber la croissance de la tumeur.

Apport de connaissances Les médicaments anticancéreux oraux ont divers modes d'action et, par conséquent, un profil d'effets indésirables également diversifié.

Dans la pratique Dans le cas des médicaments antitumoraux oraux, la combinaison d'indications rares et d'effets indésirables spécifiques représente un défi majeur dans la pratique clinique quotidienne pour toutes les personnes impliquées.

Farmaci antitumorali per via orale – una visione d'insieme

Argomento I farmaci antitumorali sono somministrati o assunti con l'obiettivo di ostacolare la divisione cellulare e inibire la crescita tumorale.

Acquisire conoscenze I farmaci antitumorali orali agiscono in modo diverso e di conseguenza cambia anche il profilo degli effetti collaterali.

Contesto nella pratica clinica La combinazione di indicazioni rare e di effetti collaterali particolari dei farmaci antitumorali per via orale rappresenta per tutti i soggetti coinvolti una sfida importante nella pratica clinica.