

Nebenwirkungen «target-orientierter» Therapeutika

Monoklonale Antikörper und Signaltransduktionsinhibitoren in der Hämato-Onkologie

Klaus Geissler

Der Fortschritt in der medikamentösen Tumorthherapie der letzten Jahre ist zu einem wesentlichen Teil auf neue Entwicklungen aus dem Bereich der monoklonalen Antikörper und der Signaltransduktionsinhibitoren zurückzuführen. Aufgrund des zielgerichteten Charakters dieser neuen Medikamente erhoffte man sich nicht nur eine verbesserte Wirksamkeit, sondern auch ein im Vergleich zu den mehr oder weniger myelosuppressiven Zytostatika günstigeres Nebenwirkungsprofil. Bei Betrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich, dass die sogenannten zielgerichteten Medikamente nicht so zielsicher sind, wie dies gelegentlich kolportiert wird, und sich das Spektrum möglicher Nebenwirkungen durch das gesamte Gebiet der Inneren Medizin zieht. Die folgende Übersicht versucht, einige besonders relevante Nebenwirkungen zielgerichteter Therapeutika darzustellen, soll jedoch nicht als vollständige Liste möglicher Toxizitäten verstanden werden.



Prof. K. Geissler

Nebenwirkungen sind aus theoretischer Sicht immer dann zu erwarten, wenn entweder die Zielstruktur, gegen die das Medikament gerichtet ist, nicht völlig tumorspezifisch ist oder das Medikament nicht ausschliesslich die Zielstruktur, sondern auch

andere Zellelemente beeinflusst. Eine umfassende Erfahrung des Arztes mit dem Nebenwirkungsmanagement ist wichtig, um nebenwirkungsbedingte Schäden für Patienten durch Prophylaxe und/oder Therapie möglichst gering zu halten. Ausserdem kann die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Nebenwirkungsphänomenen auch als Methode der biomedizinischen Wissenserverweiterung gesehen werden mit der Chance, neue Erkenntnisse zu gewinnen, die letztlich zum Nutzen kranker Menschen weiterentwickelt werden können.

Aus systematischer Sicht können zwei Klassen von Nebenwirkungen unterschieden werden. Nebenwirkungen, die bei mehreren unterschiedlichen Medikamenten beobachtet werden und durch strukturelle und/oder funktionelle Gemeinsamkeiten der Medikamente erklärbar sind. Andere Nebenwirkungen wiederum sind mehr oder weniger spezifisch für bestimmte Medikamente und durch individuelle Charakteristika des jeweiligen Medikaments bedingt.

Gruppenspezifische Nebenwirkungen

Infusionsassoziierte Reaktion bei monoklonalen Antikörpern

Grippeartige Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen wurden bei Verabreichung von Herceptin, Rituximab, Alemtuzumab, Bevacizumab und Cetuximab beobachtet. Reaktionen dieser Art können bis hin zu allergischen/anaphylaktoiden Erscheinungen gehen. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen reicht je nach Vorbehandlung bis 76 Prozent, Schweregrade Grad 3 oder 4 wurden bei 20 Prozent der Fälle berichtet. Auch Todesfälle wurden beschrieben. Sämtliche Studien zeigen, dass das Risiko für solche Reaktionen bei der Erstinfusion am grössten ist und bei den Folgeinfusionen rasch abnimmt. Neben einer entsprechenden antipyretischen und antiallergischen Prämedikation wird auch eine geringe Infusionsgeschwindigkeit bei Erstinfusion beziehungsweise bei erfolgter Infusionsreaktion empfohlen.

Haut- und Schleimhautprobleme bei EGF-Rezeptor-Blockern

Haut- und Schleimhautprobleme inklusive Diarrhö wurden bei sämtlichen Medikamenten berichtet, bei denen es zu einer Interferenz mit der EGFR-Aktivierung kommt. Die Haupttoxizität ist ein akneformer Hautausschlag, der sich in der Regel während der Behandlung bessert. Diese Nebenwirkung wurde zum Beispiel bei 87 Prozent aller Patienten, die zu einer lokalen Bestrahlung zusätzlich Cetuximab erhielten, und bei 76 Prozent aller Patienten, die Erlotinib erhielten, beobachtet. Interessanterweise dürfte das Auftreten von Hautveränderungen mit einem günstigen Ansprechen auf

die Therapie korrelieren. So hatten in der BOND-Studie Patienten mit Hautreaktion eine mediane Überlebensdauer von 9,1 Monaten, während Patienten ohne Hautreaktion im Median nur 5 Monate überlebten.

Gefässprobleme bei VEGF-Blockern

Blutdruckerhöhung, thromboembolische Komplikationen, gestörte Wundheilung und Blutungen wurden bei Medikamenten berichtet, bei denen es zu einer Interferenz mit der VEGFR-Aktivierung kommt. In der Zulassungsstudie von Bevacizumab waren Blutdruckwerte signifikant erhöht (22,4 vs. 8,3%), Grad-3-Hypertonien traten bei 11 Prozent der Patienten auf. Komplikationen im Sinne einer gastrointestinalen Perforation waren zwar selten (1,5%), aber ausschliesslich auf die Bevacizumabgruppe beschränkt.

Medikamentenspezifische Nebenwirkungen

Kardiotoxizität bei Trastuzumab

Schon in der ersten randomisierten Studie, in der Trastuzumab als Kombinationspartner zur Chemotherapie bei metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom untersucht wurde, wurde die potenzielle Kardiotoxizität von Trastuzumab erkannt. Vor allem in Kombination mit Anthrazyklinen ist das Risiko einer kardialen Dysfunktion beträchtlich (27% vs. 8% mit Chemo alleine). In einer grossen randomisierten Studie, in der eine einjährige adjuvante Trastuzumab-Monotherapie geprüft wurde, wurde eine Verminderung der Linksventrikelfunktion bei 7,1 Prozent der Patienten festgestellt, eine symptomatische Herzinsuffizienz trat bei 29 von 1677 (1,73%) Patienten auf.

Delayed Onset Neutropenia bei Rituximab

Bis auf infusionsassoziierte Nebenwirkungen wurden in der randomisierten Studie, in der R-CHOP mit CHOP bei älteren Patienten mit diffus grosszelligem Lymphom verglichen wurde, keine vermehrten Nebenwirkungen unter R-CHOP beschrieben. Erst in Studien, in denen die Erhaltungstherapie mit Rituximab als Monotherapie untersucht wurde, zeigte sich im Rituximabarm eine erhöhte Inzidenz

von Leukopenien beziehungsweise Granulozytopenie. Mittlerweile gilt es als gesichert, dass es unter Rituximab zu einer Delayed Onset Neutropenia (DON) kommen kann. In einer Studie, in der Rituximab-behandelte Patienten diesbezüglich untersucht wurden, wurde eine DON bei 6 von 76 (8%) Patienten

beobachtet, die im Median 175 Tage nach Therapie auftrat und im Median 14 Tage andauerte. Eine rasche B-Zell-Rekonstitution mit abernter SDF-1-Aktivität und verzögerter Neutrophilenfreisetzung aus dem Knochenmark wird für diese Erscheinung verantwortlich gemacht.

Opportunistische Infektionen bei Alemtuzumab

Neben infusionsassoziierten Reaktionen ist die Neigung zu opportunistischen Infektionen die mit Abstand relevanteste Nebenwirkung. Die Ursache dafür ist in der massiven T-Zell-Depletion zu sehen, die nach zweiwöchiger Therapie ihren Nadir aufweist. Pneumonien mit Grad 3 und 4 (auch Pneumozystis) wurden bei 15 Prozent, Septitiden bei 10 Prozent und Herpesinfektionen bei 5 Prozent der Patienten in Phase-II-Studien berichtet. Eine antibakterielle Prophylaxe (z.B. Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und antivirale Prophylaxe (z.B. Famciclovir) wird daher bei Alemtuzumabtherapie bis zwei Monate nach Therapieende empfohlen. Ein engmaschiges CMV-Monitoring sollte durchgeführt werden, um rechtzeitig eine allfällige CMV-Reaktivierung erkennen zu können.

Hypothyreose bei Sunitinib

Fatigue wurde bei 51 Prozent der Patienten mit Nierenzellkarzinom unter Sunitinib berichtet. Für die unter Sunitinib beobachtete Schwäche könnte es jetzt eine Erklärung geben. Bei 85 Prozent solcher Patienten wurden Veränderungen der Schilddrüsenfunktion im Sinne einer Hypothyreose gefunden, der Ersatz von Schilddrüsenhormon führte bei der Mehrzahl der Betroffenen zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik.

Schlussbemerkung

Bei Betrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich, dass die sogenannten zielgerichteten Medikamente nicht so zielsicher sind, wie dies gelegentlich kolportiert wird, und sich das Spektrum möglicher Nebenwirkungen durch das gesamte Gebiet der Inneren Medizin zieht. Eine umfassende internistische Ausbildung und Erfahrung mit den entsprechenden Krankheitsbildern sollte daher eine unverzichtbare Voraussetzung für den Umgang mit diesen neuen Medikamenten sein. ♦

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler
Vorstand der 5. Medizinischen Abteilung
mit Onkologie und Palliativstation
Krankenhaus Hietzing
Wolkersbergenstrasse 1
A-1150 Wien

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Quellenhinweis:

Aus ÖGHO-Newsletter, 6. Jahrgang, Nr. 2, Oktober 2007; herausgegeben von der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO); mit freundlicher Genehmigung von Autor und ÖGHO.

Tabelle: Zielstrukturen und Zulassungen der «targeted therapies» in der Hämatologie/Onkologie

| Substanz | Kategorie | Zielstruktur | Zulassung* |
|---------------------------|-----------|----------------------|--|
| Rituximab (MabThera®) | moAK | CD20 | <i>CD20-positives follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom</i> (Stadium III-IV): bei Rezidiv oder Nichtansprechen auf Chemotherapie; als Erhaltungstherapie nach Ansprechen; ohne vorgängige Behandlung in Kombination mit Chemotherapie <i>CD20-positives DLBCL</i> : in Kombination mit Chemotherapie |
| Trastuzumab (Herceptin®) | moAK | HER2-neu | <i>Metastasiertes HER2-positives Mamma-Ca</i> : Monotherapie bei vorgängiger Chemotherapie; ohne vorgängige Chemotherapie: Kombination mit Paclitaxel/Docetaxel oder (postmenopausal) Aromatasehemmer <i>HER2-positives Mamma-Ca im Frühstadium</i> : im Anschluss an eine Operation, eine (neoadjuvante oder adjuvante) Chemotherapie und (falls anwendbar) eine Strahlentherapie |
| Cetuximab (Erbix®) | moAK | EGFR | <i>Metastasiertes EGFR-pos Kolorektal-Ca</i> : wenn eine zytotoxische Therapie unter Einschluss von Irinotecan versagt hat. <i>Lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich</i> : in Kombination mit Radiotherapie |
| Bevacizumab (Avastin®) | moAK | VEGF | <i>Metastasiertes Kolorektal-Ca</i> : Firstline in Kombination mit 5-FU oder 5-FU + Irinotecan <i>Lungen-Ca (NSCLC)</i> : Firstline in Kombination mit einer Cisplatin- und Gemcitabin-haltigen Chemotherapie bei nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem, nicht plattenepithelartigem NSCLC |
| Alemtuzumab (MabCampath®) | moAK | CD52 | <i>B-CLL</i> : falls Alkylazien versagt haben, d.h. wenn nach Fludarabinphosphat-Therapie keine totale oder partielle bzw. nur eine kurzzeitige Remission (kürzer als 6 Monate) aufgetreten ist |
| Imatinib (Glivec®) | STI | Bcr-abl, PDGFR c-Kit | <i>Ph+ CML</i> ; <i>Ph+ ALL</i> (Kombination mit Chemotherapie); <i>atypische myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen (MDS/MPD)</i> mit Eosinophilie und Platelet-derived-growth-factor-(PDGF)-Rezeptor-Mutationen oder Genrearrangements <i>GIST</i> : bei unresezierbaren und/oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren <i>DFSP</i> : unresezierbares, rezidivierendes oder metastasiertes Dermatofibrosarcoma protuberans |
| Erlotinib (Tarceva®) | STI | EGFR | <i>Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC</i> : Secondline, wenn mindestens eine vorgängige Chemotherapie wirkungslos geblieben ist |
| Sunitinib (Sutent®) | STI | VEGFR, PDGFR | <i>Nierenzell-Ca</i> : fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom <i>GIST</i> : bei Resistenz oder Intoleranz auf Imatinib |
| Sorafenib (Nexavar®) | STI | VEGFR, PDGFR, Raf | <i>Nierenzell-Ca</i> : fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie und palliativer oder adjuvanter Vortherapie mit Zytokinen (IL-2, IFN) |

* Stand: 7. März 2008; gemäss Arzneimittel-Kompodium der Schweiz (Anpassung der Tabelle durch Redaktion TMJ)

ALL: akute lymphatische Leukämie; B-CLL: chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie; CML: chronisch myeloische Leukämie; DFSP: Dermatofibrosarcoma protuberans; DLBCL: diffuses grosszelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; EGFR: Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor; GIST: gastrointestinaler Stromazelltumor; IFN: Interferon; IL-2: Interleukin 2; moAK: monoklonaler Antikörper; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PDGFR: Platelet-Derived-Growth-Factor-Rezeptor; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; STI: Signaltransduktionsinhibitor; VEGFR: Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Rezeptor