

# Onkologische Patienten unter Biologika

## Was ist bei der hausärztlichen Nachsorge zu beachten?

In den letzten Jahren wurden in der systemischen Krebsbehandlung neue Substanzen eingeführt, die als Mono- oder Kombinationstherapie mit Zytostatika zum Einsatz kommen. Es handelt sich dabei um monoklonale Antikörper und um Kinaseinhibitoren. Ziel dieses Artikels ist, das Nebenwirkungsprofil neuer Substanzen darzustellen und erforderliche Massnahmen in der hausärztlichen Nachsorge aufzuzeigen.

### GERTRAUD TSCHURTSCHENTHALER

Die onkologischen Therapiemöglichkeiten haben sich durch monoklonale Antikörper und Kinaseinhibitoren erweitert. Durch Erkennen und rasche Behandlung von Nebenwirkungen kann für onkologische Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. In *Tabelle 1* sind monoklonale Antikörper mit Einsatz und wichtigsten Nebenwirkungen zusammengefasst. Kontrazeption ist während der Verabreichung und bis sechs Monate nach Therapie angezeigt. In *Tabelle 2* sind die Indikationen und die wichtigsten Nebenwirkungen der beschriebenen Tyrosinkinaseinhibitoren zusammengefasst. Auch während der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren sollten kontrazeptive Massnahmen eingehalten werden.

#### Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter IgG1-monoklonaler Antikörper bei HER2-positiven Patienten. Er wird beim Mammakarzinom neoadjuvant, adjuvant oder in der Metastasierung verwendet sowie beim metastasierten Magenkarzinom.

*Nebenwirkungen:* Einschränkung der Linksventrikelfunktion des Herzens, allergische Reaktionen mit Bronchospasmus, Urtikaria und Angioödem bis Anaphylaxie, insbesondere in den ersten 150 Minuten der Verabreichung, selten interstitielle Pneumonie beziehungsweise Lungenödem.

*Zur Beachtung:* Die erste Infusion sollte über 90 Minuten verabreicht werden, bei guter Verträglichkeit kann die Dauer auf 30 Minuten stufenweise reduziert werden. Die Verabreichung erfolgt in dreiwöchentlichen Abständen, wobei die adjuvante Therapie bei Mammakarzinom derzeit für ein Jahr empfohlen wird. Bei Auftreten von Atemnot ist zwischen einer Einschränkung der Linksventrikelfunktion und einer interstitiellen Pneumonie zu differenzieren.

#### Cetuximab

Cetuximab (Erbix®) ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der zugelassen ist bei EGFR-exprimierendem Kolonkarzinom mit Wildtyp KRAS-Gen in Kombination mit FOLFIRI oder FOLFOX und als Monotherapie, wenn eine Therapie auf Oxaliplatin- und Irinotecanbasis versagt hat oder eine Irinotecanintoleranz vorliegt. Ausserdem ist Cetuximab in Kombination mit Radiotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich zugelassen sowie in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.

*Nebenwirkungen:* Am störendsten für Patienten und am häufigsten sind Hautreaktionen, die in Form einer ausgeprägten Akne imponieren. Infusionsbedingte Reaktionen können innerhalb von Sekunden ab Verabreichung auftreten und erfordern eine Vortherapie mit Kortison, Ranitidin und anti-allergischer Infusion. Wegen Neutropenie bei Kombinationstherapie ist bei Infekten die sofortige Einleitung einer Antibiose und bei Granulozytopenie unter  $1500 \times 10^9/l$  die Verabreichung von Wachstumsfaktoren erforderlich. Bei Kombinationstherapie werden Hypomagnesiämie, Hypokaliämie und Hypokalzämie beschrieben.

*Zur Beachtung:* Bei Hautreaktionen werden 1-prozentige Hydrokortisoncreme und orale Tetracykline empfohlen, die in der Folge prophylaktisch weitergeführt werden sollten. Je nach Hautreaktion ist eine Dosisreduktion beziehungsweise bei schwerwiegenden Veränderungen die Unterbrechung der Therapie erforderlich. Bei Cetuximab signalisiert eine starke Hautreaktion ein Ansprechen auf die Therapie. Das gilt auch für Panitumumab.

## Merksätze

- ❖ Das Nebenwirkungsspektrum der monoklonalen Antikörper und Kinasehemmer ist vielfältig.
- ❖ Durch Erkennen und rasche Behandlung von Nebenwirkungen kann die Lebensqualität für onkologische Patienten verbessert werden.

Tabelle 1:

**Besonders relevante Nebenwirkungen monoklonaler Antikörper**

| Wirksubstanz                        | Zielstruktur | Nebenwirkungen  | Zugelassene Indikationen  |
|-------------------------------------|--------------|---|---|
| Trastuzumab (Herceptin®)            | EGFR 2       | Kardiotoxizität   | Mamma- und Magenkarzinom  |
| Cetuximab (Erbix®)                  | EGFR 1       | Infusionsreaktion, Akne, GI-Beschwerden                   | Kolorektalkarzinom  |
| Panitumumab (Vectibix®)             | EGFR 1       | Infusionsreaktion, kutane Reaktionen, Elektrolytstörungen | Kolorektalkarzinom  |
| Bevacizumab (Avastin®)              | VEGFR        | arterielle Hypertonie, Proteinurie, Blutungen, Thrombosen | Kolorektal-, Mamma-, Bronchial-, Nierenzell- und Ovarialkarzinom, Glioblastom   |
| Rituximab (MabThera®)               | CD 20        | Infusionsreaktion, Infekte                                | Non-Hodgkin-Lymphome, rheumatoide Arthritis, ANCA-assoziierte Vaskulitis        |
| Alemtuzumab (MabCampath®/Lemtrada®) | CD 52        | Myelosuppression, atypische Infekte                       | früher chronisch lymphatische Leukämie (CLL), heute Multiple Sklerose (s. Text) |
| Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)     | CD 20        | Infusionsreaktion, Myelosuppression                       | Non-Hodgkin- und follikuläre Lymphome   |

EGFR: epidermal growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor  
 Zulassungen gemäss Swissmedic, Stand 15. August 2014

**Panitumumab**

Panitumumab (Vectibix®) ist ein voll humaner IgG2-Antikörper gegen den EGF-Rezeptor. Er ist in der Schweiz zugelassen bei metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Wildtyp KRAS in der Second-Line-Therapie in Kombination mit einer irinotecanhaltigen Chemotherapie oder als Monotherapie nach Versagen der fluoropyrimidin-, der oxaliplatin- und irinotecanhaltigen Chemotherapie.

*Nebenwirkungen:* Im Vordergrund stehen wiederum Hautreaktionen bei rund 90 Prozent der Patienten sowie pulmonale Reaktionen, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie und Hypokaliämie.

*Zur Beachtung:* Bei 4 Prozent der Patienten wurden Infusionsreaktionen in den ersten 24 Stunden beobachtet. Vorsicht ist bei schwerer Diarrhö mit Dehydratation geboten und bei einem ECOG-Status unter 2.

**Bevacizumab**

Bevacizumab (Avastin®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an VEGF bindet. Er wird eingesetzt bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom, metastasiertem Mammakarzinom mit negativem HER2-Status, metastasiertem oder fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom und primärem Peritonealkarzinom.

*Nebenwirkungen:* Wundheilungskomplikationen werden in 10 bis 20 Prozent der Fälle beobachtet, ebenso Fistelbildungen und Magen-Darm-Perforationen. Neben Blutungen treten arterielle und venöse Thromboembolien auf, zusätzlich arterielle Hypertonie und kongestive Herzinsuffizienz sowie Proteinurie.

*Zur Beachtung:* Regelmässige Blutdruckkontrollen werden angeraten. Bei geplanten chirurgischen Eingriffen sollte Bevacizumab pausiert werden. In Kombination mit Bisphosphonaten wurden Kiefernekrosen beobachtet, daher ist vor

Einleitung der Therapie eine Zahnsanierung anzustreben. Lokal kommen Anti-VEGF-Therapien als intravitreale Applikation bei Makuladegeneration zum Einsatz.

**Rituximab**

Rituximab (MabThera®) ist ein monoklonaler chimärer Antikörper aus humanen IgG1 gegen CD 20. Er wird bei malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, bei chronisch lymphatischer Leukämie, rheumatoider Arthritis und ANCA-assoziiierter Vaskulitis gegeben.

*Nebenwirkungen:* Im Vordergrund steht die akute allergische Reaktion, insbesondere bei der ersten Therapie. Daher ist eine Vortherapie mit Ranitidin, Paracetamol und einem Anti-allergikum obligat, die Substanz sollte langsam begonnen und vorsichtig gesteigert werden. Infekte, insbesondere bei Kombination mit Chemotherapie, und Leukenzephalopathie wurden beschrieben. Jahre nach der Verabreichung kann es zu einem sekundären Antikörpermangelsyndrom kommen.

*Zur Beachtung:* Vor Einleitung der Therapie mit Rituximab sollte eine Immunglobulinbestimmung erfolgen und auf Hepatitis B getestet werden. Während der Behandlung sollte keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgen. Rituximab kann nach der Kombinationstherapie als Erhaltungstherapie weitergeführt werden (z.B. bei follikulärem Lymphom).

**Alemtuzumab**

Alemtuzumab (MabCampath®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD 52, der bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt wurde. MabCampath® wurde 2012 vom Hersteller aus wirtschaftlichen Erwägungen vom Markt genommen, und die Zulassung für CLL wurde zurückgegeben. Alemtuzumab wurde 2013 in der EU unter dem Namen Lemtrada® mit der neuen Indikation Multiple Sklerose zugelassen. *Nebenwirkungen:* Es können akute Reaktionen während der Infusion mit Fieber und Schüttelfrost auftreten, Infektionen,

Tabelle 2:

**Besonders relevante Nebenwirkungen der Kinasehemmer**

| Wirksubstanz         | Zielstruktur        | Nebenwirkungen   | Zugelassene Indikationen   |
|----------------------|---------------------|--|--|
| Imatinib (Glivec®)   | bcr-abl, KIT, PDGFR | Knochenmarkdepression, Übelkeit, Flüssigkeitsretention, Ergüsse, Ödeme | CML, GIST, chronische eosinophile Leukämie, Ph+ ALL, Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) |
| Nilotinib (Tasigna®) | bcr-abl             | QT-Verlängerung, Neutro-, Thrombopenie                                 | Ph+ CML  |
| Dasatinib (Sprycel®) | bcr-abl             | QT-Verlängerung, Flüssigkeitsretention                                 | Ph+ CML, Ph+ ALL   |
| Sunitinib (Sutent®)  | VEGFR, KIT, PDGFR   | Dermatitis, Hand-Fuss-Syndrom, verminderte LVF                         | GIST, Nierenzell- und Pankreaskarzinom   |
| Sorafenib (Nexavar®) | VEGFR, PDGFR, KIT   | arterielle Hypertonie, Exanthem, Neuropathie                           | Leberzell- und Nierenkarzinom  |
| Erlotinib (Tarceva®) | EGFR                | Dyspnoe, Husten, Erythem (70%), Übelkeit, Diarrhö                      | Pankreaskarzinom, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom                                       |
| Lapatinib (Tyverb®)  | EGFR, HER2          | verminderte LVF, Erythem, Hepatoxizität                                | Mammakarzinom  |

EGFR: epidermal growth factor; VEGFR: vascular endothelial growth factor; PDGFR: platelet derived growth factor; bcr-abl: Fusionsgen (Philadelphia-Chromosom); KIT: Tyrosinkinase KIT; HER: human epidermal growth factor receptor; CML: chronisch myeloische Leukämie; ALL: akute lymphatische Leukämie; Ph+: Philadelphia-Chromosom-Positiv; GIST: gastrointestinaler Stromatumor; LVF: Linksventrikuläre Funktion.

Zulassungen gemäss Swissmedic, Stand 15. August 2014

Muskel- und Gelenkschmerzen, arterielle Hypertonie sowie Benommenheit und Geschmacksveränderungen.

*Zur Beachtung:* HIV-Infektion stellt eine Kontraindikation dar. Während und bis zu zwölf Monate nach der Therapie sollten keine Lebendimpfstoffe gegeben werden.

**Imatinib**

Imatinib (Glivec®) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der bei folgenden Indikationen angewandt wird: Philadelphia-Chromosom-positive (Ph+), chronisch myeloische Leukämie (Ph + CML), Ph+ ALL (akute lymphatische Leukämie), hyper-eosinophiles Syndrom und/oder chronische eosinophile Leukämie mit FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ -Fusionsprotein, unresezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumor (GIST), adjuvant bei relevantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion von c-Kit-(CD117-)positivem GIST, unresezierbare, rezidivierende oder metastasierte Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).

*Nebenwirkungen:* Im Vordergrund stehen Flüssigkeitsretention und Ödeme sowie Kopf- und Muskelschmerzen. Hämatotoxische Veränderungen bis Panzytopenie wurden beobachtet sowie gastrointestinale Blutungen bei GIST und gastrointestinale Nebenwirkungen mit Durchfall und Erbrechen und Hepatotoxizität. Selten tritt bei grosser Tumormasse ein Tumorlysesyndrom auf.

*Zur Beachtung:* Die Plasmakonzentration von Imatinib steigt bei Hemmung der Aktivität des Zytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 (z.B. durch Ketoconazol), sie wird vermindert durch Induktion der Aktivität des Zytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 (z.B. durch Dexamethason, Carbamazepin, Johanniskraut). Paracetamol und Levothyroxin führen zu einer herabgesetzten Plasmakonzentration von Imatinib. Bei Zytopenie und bei zerebralen Symptomen wie Schwindel, Schläfrigkeit und verschwommenem Sehen ist eine Therapiepause zu veranlassen.

**Nilotinib**

Nilotinib (Tasigna®) ist ein Tyrosinkinasehemmer, der bei Ph+ CML zum Einsatz kommt.

*Nebenwirkungen:* Neben Myelosuppression wurden Kopfschmerzen und Übelkeit beschrieben sowie Myalgie und Exanthem. QT-Verlängerung und plötzlicher Herztod wurden beobachtet. Bei hoher Tumormasse ist auf ein Tumorlysesyndrom zu achten.

*Zur Beachtung:* Die Einnahme sollte zwei Stunden nach einer Mahlzeit mit mindestens einer Stunde Essenspause nach dem Medikament stattfinden. Bezüglich CYP3A4 gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Imatinib, wobei auch kein Grapefruitsaft getrunken werden sollte. Medikamente mit QT-Verlängerung wie Amiodaron oder Clarithromycin sollten vermieden werden.

**Dasatinib**

Dasatinib (Sprycel®) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der für Ph+ CML und Ph+ ALL zugelassen ist.

*Nebenwirkungen:* Kopfschmerzen und Flüssigkeitsretention mit Pleuraergüssen sowie Myalgien und Exanthem empfinden Patienten am unangenehmsten. Pulmonalarterielle Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz sowie akuter Myokardinfarkt und QT-Verlängerung wurden beobachtet. Myelosuppression und Infektionen sind Gründe zur Unterbrechung.

*Zur Beachtung:* Dasatinib sollte frühestens zwei Stunden nach Antazidumeinnahme eingenommen werden, weil durch Antazida die Wirkung reduziert wird. Darüber hinaus gilt die Interaktion von Medikamenten wie bei Imatinib und Nilotinib.

**Sunitinib**

Sunitinib (Sutent®) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der verschiedene Rezeptoren (PDGF, VEGF, KIT, FLT3) hemmt.

Er wird peroral verabreicht bei GIST, metastasiertem Nierenzellkarzinom und pankreatischen neuroendokrinen Tumoren.

*Nebenwirkungen:* Im Vordergrund stehen Hautveränderungen wie gelbe Hautverfärbung (bei 30% der Patienten!), Exanthem und Palmar-Plantar-Syndrom sowie Blutungen in 19 bis 39 Prozent der Fälle. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Stomatitis und Diarrhö sowie Wundheilungsstörungen und Fisteln sind bekannt, ausserdem arterielle Hypertonie, venöse und arterielle Thromboembolien. Störend sind für Patienten Muskel- und Gelenkschmerzen. Leberfunktionsstörungen und selten Neutropenie und Thrombopenie wurden beobachtet.

*Zur Beachtung:* Die Substanz ist ebenfalls durch CYP3A4-Induktoren oder CYP3A4-Hemmer in der Bioverfügbarkeit verändert. Regelmässige Leberfunktionsproben und Kontrollen der Schilddrüsenfunktion sind angezeigt sowie EKG-Kontrollen wegen QT-Veränderung. Selten wurden Pankreatitis mit klinischen Symptomen und Kiefernekrose in Kombination mit Bisphosphonaten nachgewiesen.

#### Sorafenib

Sorafenib (Nexavar®) ist ein Multikinaseinhibitor mit anti-proliferativer und antiangiogenetischer Wirkung. Er wird bei Leberzellkarzinom und Nierenzellkarzinom als orale Substanz verwendet.

*Nebenwirkungen:* Hautveränderungen wie Akne, Exantheme und Palmar-Plantar-Erythem, Alopezie, Durchfall und Erbrechen sind für Patienten am störendsten. Kardiale Ischämien, Myokardinfarkte, QT-Intervall und arterielle Hypertonie limitieren den Einsatz bei Koronarpatienten. Regelmässige Leberfunktionsproben sind angezeigt.

*Zur Beachtung:* Vor grösseren chirurgischen Eingriffen ist wegen Blutungsrisiko die Substanz abzusetzen. Bei älteren Patienten wurde selten ein Nierenversagen beobachtet. Bei Elektrolytkontrollen ist auf Hypophosphatämie zu achten.

#### Erlotinib

Erlotinib (Tarceva®) ist ein Proteinkinaseinhibitor (EGFR vom Typ 1), der zur Behandlung bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen ist.

*Nebenwirkungen:* Trockene Haut, brüchige Fingernägel sowie Keratitis und Konjunktivitis sind beschrieben. Limitierend für die Behandlung sind gastrointestinale Blutungen, interstitielle Lungenerkrankungen oder Erhöhung der Leberfunktionsproben.

*Zur Beachtung:* Durch Rauchen besteht eine Erniedrigung der Exposition gegenüber Erlotinib mit einer Einschränkung auf 50 bis 60 Prozent. Nach vorausgegangener Strahlentherapie ist die Toxizität erhöht. Dehydratation sollte unbedingt vermieden werden, weil in Zusammenhang damit Hypokaliämie und Nierenversagen auftraten. Regelmässige Leberfunktionsproben sind angezeigt.

#### Lapatinib

Lapatinib (Tyverb®) ist ein Inhibitor der intrazellulären Tyrosinkinasedomänen des EGFR- (ErbB1-) und des HER2- (ErbB2-)Rezeptors. Er ist für die Behandlung bei Mamma-karzinom als Kombinationstherapie mit Capecitabin bei HER2-positiven Patientinnen zugelassen.

*Nebenwirkungen:* Patienten berichten über Durchfälle beziehungsweise Arthralgien und Muskelschmerzen sowie Haut- und Nagelveränderungen (Exantheme, Akne), Epistaxis und Schlaflosigkeit. Dyspnoe kann durch Verringerung der Linksventrikelfunktion oder interstitielle Lungenerkrankung verursacht sein.

*Zur Beachtung:* Die Substanz sollte nicht mit Grapefruitsaft und nicht mit fetten Speisen eingenommen werden; ausserdem sollten Substanzen vermieden werden, die den pH-Wert des Magens erhöhen, weil dadurch die Lösbarkeit von Lapatinib verringert wird. Repaglinid ist während Lapatinib kontraindiziert. Unter Lapatinib wurden schwere Nierenfunktions- und Leberfunktionsstörungen beobachtet. ❖

**Dr. med. Gertraud Tschurtschenthaler**

Interne 1: Internistische Onkologie, Hämatologie und Gastroenterologie

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

Seilerstätte 4

A-4010 Linz

E-Mail: gertraud.tschurtschenthaler@bhs.at

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur bei der Verfasserin.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 12/2014. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin. Der Artikel wurde bezüglich der zugelassenen Indikationen für die Substanzen in der Schweiz von der Redaktion ARS MEDICI überarbeitet.