

www.cancerdrugs.ch

# Update: Neue orale Tumortheraeutika

Seit der Einführung des ersten modernen oralen Tumortheraeutikums Imatinib im Jahre 2001 erhielten jährlich zahlreiche weitere orale Tumortheraeutika die Zulassung. [www.cancerdrugs.ch](http://www.cancerdrugs.ch) fasst diese sowie die wichtigsten, im Rahmen der Therapie auftretenden unerwünschten Wirkungen, entsprechende Behandlungsvorschläge, Interaktionen und Red Flags zusammen. Das Online-Tool startete 2009 mit Informationen zu 9 verschiedenen Wirkstoffen und wurde kontinuierlich auf 34 ausgebaut. Die neusten fünf Wirkstoffe werden hier kurz vorgestellt.

In den letzten Jahren wurden verschiedene, das Tumorwachstum regulierende Signalwege entdeckt. Seitdem ist es das Ziel der Forschung, Substanzen zu entwickeln, die entsprechende Signalwege inhibieren, um so die Kanzerogenese zu stoppen. Die meisten der bis anhin zugelassenen oralen Substanzen gehören zu den Tyrosinkinase-Inhibitoren, deren Vorreiter Imatinib war. Weiter werden unter anderem auch Inhibitoren von Cyp17A1, mTOR oder Multi-Kinase-Inhibitoren in der oralen Tumortheraeutik eingesetzt. Tabelle 1 zeigt alle derzeit zugelassenen Substanzen, zu denen auf [www.cancerdrugs.ch](http://www.cancerdrugs.ch) die wichtigsten Informationen verfügbar sind. Seit kurzem wurde die Website mit Informationen zu Afatinib, Bosutinib, Dabrafenib, Enzalutamid und Ponatinib ergänzt.

## Neue Substanzen

**Afatinib** ist ein selektiver, irreversibler Blocker der Mitglieder der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 und verhindert somit deren Signalübertragung. Der Tyrosinkinase-Inhibitor erhielt die Zulassung für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Stadium IIIb/IV) mit aktivierenden Mutationen des EGFR (1).

Zwei weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren, **Bosutinib** und **Ponatinib**, wurden kürzlich zugelassen. Die Indikation von Bosutinib erstreckt sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+CML in der chronischen und akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise, nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren c-ABL-TKI, wenn eine Behandlung mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib nicht in Frage kommt. Ponatinib kann bei erwachsenen Patienten mit Ph+CML (in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise) oder mit Ph+ALL (akuter lymphatischer Leukämie), bei denen eine T315I-Mutation vorliegt oder bei denen eine Behandlung mit anderen c-ABL-TKI nicht in Frage kommt, eingesetzt werden (1).

Wie schon Imatinib, Nilotinib und Dasatinib sind auch Bosutinib und Ponatinib BCR-ABL-Inhibitoren. Bosutinib inhibiert zusätzlich die PDGFR, SRC-, c-KIT-, Lyn- und Hck-Kinasen. Ponatinib inhibiert Mitglieder der VEGFR-, PDGFR und FGFR-Kinasefamilien und zeigt eine zelluläre Aktivität gegen SRC, KIT, RET, TIE2 und FLT3.

Als nicht-steroidales Antiandrogen unterbindet **Enzalutamid** die Bindung von Androgenen an den Androgenrezeptor und an

cancer  
drugs<sup>®</sup>  
Management  
oralen Krebstherapie



die DNA und reduziert die Translokation der Androgenrezeptoren in den Zellkern. In Kombination mit LHRH-Agonisten ist Enzalutamid bei Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen (1).

**Dabrafenib** greift als Regulator der RAF-Kinase in die RAS/RAF/MEK/ERK-Signaltransduktionskette ein. Durch die Blockierung der Enzyme BRAF-V600E, BRAF-V600K und BRAF-V600D der RAF-Kinase wird die Kanzerogenese unterbunden. Die Indikation von Dabrafenib erstreckt sich auf das nicht resezierbare oder metastasierende Melanom mit einer BRAF-V600E-Mutation (1).

## Interaktionen und unerwünschte Wirkungen

Eine Interaktion anti-tumoraler Medikamente mit anderen Wirkstoffen kann generell nicht ausgeschlossen werden. Ist eine Komedikation notwendig, sollte im Vorfeld die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Interaktion sorgfältig evaluiert werden. Interaktionen mit Inhibitoren oder Induktoren unterschiedlicher CYP-Enzyme wie bspw. CYP3A4 oder CYP2C8 sowie mit P-gp-Inhibitoren und -Induktoren sind nicht selten und können mit schwerwiegenden Folgen behaftet sein. So kann beispielsweise die Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), H2-Blockern oder Antazida die Bioverfügbarkeit von oralen Tumormedikamenten wie Bosutinib, Dabrafenib und Ponatinib negativ beeinflussen. Im speziellen Fall von Dabrafenib sind Interaktionen mit Medikamenten, die metabolisiert oder mittels aktiven Transports eliminiert werden, zu erwarten.

Neben Interaktionen sind unerwünschte Wirkungen des anti-tumoralen Wirkstoffes eine Herausforderung des medizinischen Alltages: Diese zeigen sich am häufigsten als allgemeine und gastrointestinale Störungen, Stoffwechselstörungen, das Nerven- und Muskelskelettsystems betreffende Störungen, (Atemwegs-) Infektionen und Erkrankungen der Haut. In den meisten Fällen können unerwünschte Wirkungen in Absprache mit dem Onkologen durch Dosisanpassungen, Unterbruch oder Abbruch der Behandlung vermindert und/oder eliminiert werden. Insbesondere bei Diarrhö, Flüssigkeitsretention, Myelosuppression, arteriellen/venösen

TAB. 1 Wirkstoffe und deren Ansatzpunkte für die Inhibition verschiedener Signalwege (1)

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Ansatzpunkt
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Axitinib	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3
	Afatinib	EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4
	Bosutinib	BCR-ABL, PDGFR, SRC, c-KIT, Lyn, Hck
	Crizotinib	ALK, HGFR, c-Met
	Dabrafenib	RAF (BRAF-V600E, BRAF-V600K, BRAF-V600D), Wildtyp-BRAF, CRAF
	Dasatinib	BCR-ABL, SRC, c-KIT, EPH, PDGFβ
	Erlotinib	EGFR, HER-1
	Gefitinib	EGFR
	Imatinib	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR, SCF
	Lapatinib	EGFR, HER2
	Nilotinib	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR, CSF-1R, DDR
	Pazopanib	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-KIT
	Ponatinib	BCR-ABL, VEGFR, PDGFR, FGFR, SRC, KIT, RE, TIE2, FLT3
	Sunitinib	PDGFR, VEGFR, KIT, FLT3, CSF-1R, RET
	Sorafenib	RAF, c-KIT, FLT-3, VEGFR2, VEGFR3, PDGFβ
Vandetanib	RET, VEGFR2, VEGFR3, EGFR	
Androgensynthese-Inhibitoren	Abirateron	CYP17
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	PI3K/AKT-Signaltransduktionskaskade
Multi-Kinase-Inhibitoren	Regorafenib	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR, FGFR
	Vemurafenib	BRAF
Alkylierende Substanzen	Temozolomid	Alkylierung der DNA
Zytostatika	Topotecan	Topoisomerase I
	Vinorelbin	Vinca-Alkaloide
	Capecitabine	Antimetabolit
2nd-Generation Androgen-Rezeptor-Antagonist	Enzalutamid	Androgen-Rezeptor
Aromatase-Inhibitoren	Anastrozol	Aromatase
	Exemestan	Aromatase
	Letrozol	Aromatase
Antiöstrogen	Tamoxifen	Östrogen-Rezeptor

sen Thrombosen, Augentoxizitäten, Veränderung des QT-Intervalls (kardialen Systems) oder Transaminasenerhöhungen müssen nach Evaluation der Ursache spezifische Massnahmen eingeleitet werden. Die wichtigsten Informationen sowie weitere Details dazu können auf [www.cancerdrugs.ch](http://www.cancerdrugs.ch) jeweils unter den Red Flags der entsprechenden Substanz eingesehen werden.

### Merkblätter für Patienten

Für die meisten unerwünschten Wirkungen existieren Vorschläge zum Management, die vom Patienten selbst umgesetzt werden können. Dazu wurden unter fachlicher Leitung der Arbeitsgruppe

„Adhärenz bei oraler Tumorthherapie“ und in Zusammenarbeit mit [cancerdrugs.ch](http://cancerdrugs.ch) Merkblätter erarbeitet. Die Merkblätter können kostenlos unter [www.oraletumorthotherapie.ch](http://www.oraletumorthotherapie.ch) und [www.cancerdrugs.ch](http://www.cancerdrugs.ch) heruntergeladen werden. Gegenwärtig stehen Merkblätter zu zahlreichen Substanzen und ihren Generika zur Verfügung.

▼ red.

#### Literatur:

1. Swissmedic SH (2014) [Swissmedicinfo](http://www.swissmedicinfo.ch).