

→ ZIELGERICHTETE THERAPIE

und Mitogen-induzierte Lymphozytenproliferation zurückgeführt werden.

Auch die Applikation topischer Antibiotika ist möglich.

Weitere Möglichkeiten einer günstigen Beeinflussung der Hauttoxizität sind:

- Vermeiden von Sonnenlicht bzw. die Anwendung eines effektiven Sonnenschutzes (Sonnenschutzfaktor >15)
- Regelmäßige Anwendung von feuchtigkeitsspendenden Cremes (z.B. Ultrasicc)
- Eventuell Antihistaminika (z.B. Cetirizin 10mg einmal täglich)
- Dosisreduktion von Erlotinib in Schritten von 50mg, eventuell Therapieabbruch
- Das Auftragen von Make-up wird empfohlen.

Pulmonale Toxizität

Sie ist insgesamt selten (unter ein Prozent), bedarf jedoch einer raschen Diagnose (Computertomographie) und länger dauernden antiphlogistischen Therapie mit Kortikoiden.

Diarrhö

Die Inzidenz einer Diarrhö vom Grad 1 oder 2 beträgt ca. 50 Prozent. Durchfall beginnt meist nach etwa zehn bis zwölf Ta-

gen. Er ist jedoch meistens transient. Schwere Durchfälle treten bei zehn bis 20 Prozent der Patienten auf und führen bei einigen auch zum Abbruch der Erlotinib-Behandlung.

Management der Diarrhö

Loperamid (einmal zwei Kapseln à 2mg bei erstem flüssigem Stuhl, danach 2mg nach jedem flüssigen Stuhlgang bis zum Abklingen des Durchfalls) und entsprechende möglichst p.o. Rehydrierung. Bei massiver Diarrhö und Exsikkose ist eine stationäre Aufnahme und Infusionstherapie nötig.

Patienten sollten darüber informiert sein, dass Johanniskraut und Grapefruitsaft während der Einnahme von Erlotinib dessen Verstoffwechslung in der Leber beeinträchtigen und somit dessen Toxizität erhöhen könnten.



Priv.-Doz. Dr. Florentia Peintinger
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
LKH Leoben



Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Graz

Nebenwirkungen von Azacitidin

VON DR. THOMAS MELCHARDT, PRIV.-DOZ. DR. BRIGITTE MLINERITSCH UND UNIV.-PROF. DR. RICHARD GREIL

Die Therapie des myelodysplastischen Syndroms (MDS) hat sich mit der Zulassung der neuen Substanzklasse der demethylierenden Chemotherapeutika entscheidend verändert. Besonders die Therapie der Patienten mit einem hohen internationalen Risikoscore (IPSS) stellt zum einen aufgrund der hohen Progressionsrate in eine akute myeloische Leukämie (AML) und zum anderen durch die Komplikationen aufgrund der Zytopenien und das meist höhere Alter der Patienten eine besondere Herausforderung für den behandelnden Onkologen dar.

Behandlungsoptionen für diese MDS-Patienten sind zum einen ein intensives Therapieregime, wie klassische Induktionsschemata mit Cytarabin und einem Anthrazyklin analog zur Therapie der AML, oder eine allogene Knochenmarkstransplantation oder weniger intensive Therapieansätze wie demethylierende Substanzen mit Azacitidin (Vidaza) als wohl wichtigstem Vertreter. Azacitidin wirkt über die Bindung an die DNA Methyltransferase 1, verhindert damit die Methylierung bestimmter DNA-Abschnitte und führt durch diese Hypomethylierung zu einer Änderung der Genexpression. In mehreren Studien konnte für Patienten mit MDS sowie auch mit akuten myeloischen Leukämien mit einer Blastenzahl von 20 bis 30 Prozent im Knochenmark eine Verbesserung des Überlebens gezeigt werden.

Somit besteht zurzeit eine Zulassung für das MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem internationalem Risikoscore, chronisch myelomonozytärer Leukämie mit zehn bis 29 Prozent Blasten im Knochenmark und AML mit 20 bis 30 Prozent Blasten und Mehrlinien-Dysplasie. Die Verabreichung der gewünschten Dosis erfolgt pro Zyklus generell subkutan jeweils über einen Zeitraum von sieben Tagen, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen. Zwar liegen nur wenige Daten zur Anwendung bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktions-einschränkungen vor, jedoch wird keine spezielle Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Weiters sind relevante CYP-450-Interaktionen nicht bekannt.

Nebenwirkungsprofil

Der breite Einsatz von Azacitidin – besonders bei den älteren MDS-Patienten – ist durch die gute Verträglichkeit dieser Substanz möglich, wohingegen ein intensives Therapieregime bei diesen Patienten meist nicht angebracht ist. Relevante Nebenwirkungen umfassen hauptsächlich hämatologische, gastroenterologische und kutane Toxizitäten.

Besonders während der ersten beiden Zyklen werden oft höhergradige **Thrombozytopenien** oder **Neutropenien** beobachtet. Diese

Zytopenien sind als häufigste Toxizität in den Studien mehrfach gezeigt, der tiefste Punkt ist ungefähr sieben bis zehn Tage nach Ende des Azacitidin-Zyklus zu erwarten. Gerade in dieser Zeit ist durch regelmäßige Blutbildkontrollen eine drohende Transfusionspflicht der thrombozytären oder erythrozytären Reihe zu erkennen und gemäß den internationalen Richtlinien und der klinischen Situation die Indikation zur Transfusion zu stellen.

Die isolierte Neutropenie stellt nicht zwingend einen Grund zur Intervention dar, der Einsatz von Wachstumsfaktoren sollte gemäß den geltenden Richtlinien (vgl. ASCO Guideline 2006) erfolgen, zum Beispiel zur Sekundärprophylaxe von Infekten. In der Zeit des Leukozytennadirs ist selbstverständlich auch eine erhöhte Observanz gegenüber der häufigen und sehr gefährlichen Komplikation des neutropenischen Fiebers mit dementsprechender Aufklärung und Schulung des Patienten mandatorisch. Bei Auftreten von anhaltenden Zytopenien durch Azacitidin, die nicht durch eine Verschlechterung der Grunderkrankung verursacht werden, kann eine Dosisreduktion oder eine Verkürzung der Therapietage vorgenommen werden.

Besonders während der Tage der Verabreichung von Azacitidin kann es häufig zu **gastroenterologischen Komplikationen**, hauptsächlich Obstipation, Diarrhö und Übelkeit, kommen. Obstipation wie auch Diarrhö sollten während dieser Zeit symptomatisch behandelt werden, bei Patienten, die generell zu Obstipation neigen, kann prophylaktisch ein die Darmmotilität förderndes Präparat eingesetzt werden. Die oft berichtete Übelkeit

kurz nach der Azacitidin-Injektion kann durch ein vorab verabreichtes Antiemetikum (z.B.: 5-HT₃-Antagonist) meist gut beherrscht werden. Aufgrund des moderat emetogenen Potenzials von Azacitidin sollte diesem Problem genügend klinische Aufmerksamkeit geschenkt werden, eine Verabreichung von Steroiden zur Antiemese ist nach unserer Erfahrung jedoch nicht nötig.

Schmerzhafte und verhärtete Erytheme im Bereich der Einstichstellen stellen ein weiteres häufiges Problem während der Therapietage dar. In seltenen Fällen kann dies aggravieren, sodass eine Analgetikaeinnahme nötig werden kann. In diesen wenigen Fällen kann auch ein lokaler Behandlungsversuch mit Nachtkerzenöl versucht werden, nach Ende der Therapie jedoch sind diese Hauterscheinungen immer wieder schnell rückläufig.

Insgesamt können wir Azacitidin als eine gut verträgliche Substanz in der Behandlung des MDS einordnen, mit wenigen zu erwartenden Nebenwirkungen, denen durch ein adäquates Management an einem spezialisierten Zentrum mit entsprechender Infrastruktur begegnet werden kann. Schlussendlich stellt Azacitidin eine sehr sinnvolle Therapieoption für ältere und wenig belastbare Patienten dar.



Dr. Thomas Melchardt,
Priv.-Doz. Dr. Brigitte Mlineritsch
und Univ.-Prof. Dr. Richard Greil

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburg

Nebenwirkungen von Dasatinib, Imatinib und Nilotinib

VON DR. DANIELA VOSKOVA UND UNIV.-DOZ. DR. MICHAEL FRIDRIK

Die Tyrosinkinasehemmer sind eine neue Substanzklasse, die bezüglich der Wirkungsweise nicht mit den herkömmlichen Zytostatika verglichen werden kann. Die Entwicklung des Bcr/Abl-Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib (Gleevec[®]) in den 90er Jahren ermöglichte erstmalig die Umsetzung des Prinzips einer zielgerichteten Therapie in der Hämatologie und führte zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) mit einer Rate an kompletten Remissionen von 87 Prozent nach sechs Jahren. Bei ungefähr vier Prozent der Pati-

enten pro Jahr entwickelt sich eine Resistenz gegenüber Imatinib. Das führte zur Entwicklung neuer Tyrosinkinaseinhibitoren mit höherer Bindungsaktivität an die ATP-Bindungsstelle. In die klinische Praxis wurden schon zwei solche Medikamente, Nilotinib (Tasigna[®]) und Dasatinib (Sprycel[®]), eingeführt.



Imatinib-induzierte Hypopigmentation

Imatinib

Die Mehrheit der Patienten toleriert Imatinib gut. Die Frequenz der Nebenwirkungen sinkt mit Dauer der Therapie kontinuierlich (siehe Tabelle nächste Seite).