



Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Etwa 1-2 von 100.000 Menschen erkranken jährlich an chronisch myeloischer Leukämie (CML). Die CML macht etwa 20% aller neu auftretenden Leukämien aus. Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei großen interindividuellen Schwankungen (einige Monate bis >10 Jahre) etwa 5 Jahre. Die Erkrankung verläuft in verschiedenen Phasen. In der initialen chronischen Phase kommt es zu einer Vermehrung der Granulozytenpopulation, wobei die Differenzierungsfähigkeit erhalten bleibt. Darauf folgt eine akzelerierte Phase mit rascher Progression, die schließlich in einer so genannten Blastenkrise mündet, die oft letal endet.

Das Philadelphia-Chromosom

Das „Philadelphia-Chromosom“ ist eine Mutation, die als Auslöser der CML angesehen wird. Dabei handelt es sich um eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Durch die Mutation entsteht ein Onkoprotein, welches der Familie der Proteinkinasen angehört. Proteinkinasen stellen eine große Gruppe von Enzymen bzw. enzymartigen Rezeptoren dar, die sich je nach bevorzugtem Substrat in zwei wichtige Subfamilien, die Serin/Threonin- und die Tyrosinkinasen unterscheiden lassen. Proteinkinasen erfüllen sehr viele Aufgaben innerhalb der Zelle. So sind sie in Signaltransduktionsprozesse eingebunden und spielen eine wichtige Rolle für Zellwachstum, Metabolismus, Zelldifferenzierung und Apoptose. Die Mutation beim Philadelphia-Chromosom führt dazu, dass das erste Exon des Abl-Gens durch Sequenzen des Bcr-Gens ersetzt wird, so dass ein Bcr-Abl-Fusionsgen entsteht (siehe Abb. 1). Das

Imatinib: Ein neues Wirkprinzip zur Behandlung der Leukämie (CML)

daraus entstehende Bcr-Abl-Fusionsprotein ist eine im Plasma und im Zellkern von Leukozyten nachweisbare Tyrosinkinase mit deutlich erhöhter, konstitutiver, ATP-abhängiger Aktivität und findet sich bei 95% von Patienten mit CML. Auch in einigen anderen Fällen konnte gezeigt werden, dass eine Deregulation und/oder Überexpression von Proteinkinasen entscheidend an der Entstehung von Tumoren beim Menschen beteiligt sind (z.B. EGF-R [endothelial growth factor receptor], die Proteinkinase C und HER-2).

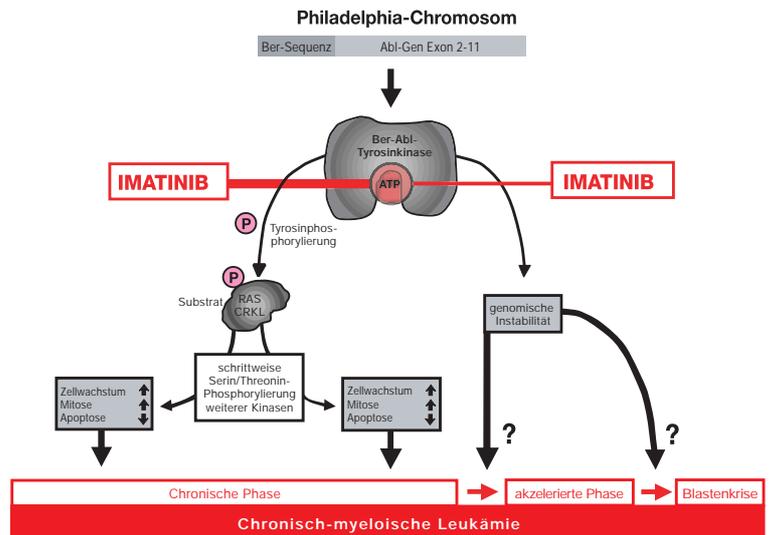
Die Rolle der Bcr-Abl-Tyrosinkinase

Die Expression und Aktivität der Bcr-Abl-Tyrosinkinase führt vor allem zur chronischen Phase der CML. Dabei aktiviert die mutierte Tyrosinkinase verschiedene Signaltransduktionswege mit dem Effekt einer malignen Entartung von Knochenmarkszellen.

Daran sind eine Stimulation von Zellwachstum und Mitose sowie eine Hemmung der Apoptose beteiligt. Eines der durch die Bcr-Abl-Tyrosinkinase phosphorylierten Proteine ist Ras, ein GTP-bindendes Protein, welches eine wichtige Schaltstelle bei der Transduktion von extrazellulären Signalen in den Zellkern darstellt. Dabei aktiviert Ras verschiedene Serin/Threonin-Proteinkinasen. Die Kaskade endet in der Phosphorylierung und Aktivierung von nukleären Transkriptionsfaktoren wie c-fos oder c-jun, welche weitreichende Änderungen im Muster der Genexpression der Zelle auslösen können. Ein anderes wesentliches Substrat der Bcr-Abl-Tyrosinkinase ist das CRKL (CRK-ongogene-like protein). Es gibt Hinweise dafür, dass die Bcr-Abl-Tyrosinkinase auch zu einer genetischen Instabilität führt, welche weitere Mutationen in Leukämiezell-Klonen induzieren und den Verlust der Differenzierungsfähigkeit mit verursachen >>



Abb. 1: Bedeutung des „Philadelphia-Chromosoms“ für die Pathogenese der chronisch myeloischen Leukämie und Angriffspunkt des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib. Das Philadelphia-Chromosom ist eine Mutation, bei welcher ein Fusionsgen entsteht, das für die konstitutiv aktive Bcr-Abl-Tyrosinkinase kodiert. Diese Kinase entfaltet in Leukozyten eine supraphysiologische Phosphorylierung verschiedener Substratproteine und fördert auf diese Weise das Zellwachstum und die Mitose, während die Apoptose gehemmt wird. Gleichzeitig fördert die Bcr-Abl-Tyrosinkinase eine genomische Instabilität und damit wahrscheinlich auch den Übergang in die akzelerierte Phase und die Blastenkrise. Imatinib bindet an der ATP-Bindungstasche der Kinase und hemmt deren Aktivität. Der Arzneistoff ist in der chronischen Phase deutlich wirksamer als in der akzelerierten Phase. In der Blastenkrise wurde nur eine geringe Wirksamkeit sowie eine rasche Resistenzentwicklung beobachtet.





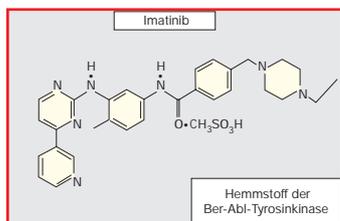
könnte. Daher kann durch eine Hemmung der protoonkogenen Bcr-Abl-Tyrosinkinase eine Besserung der CML erwartet werden.

Die Therapie der CML

In der chronischen Phase der CML werden die besten Wirkungen einer Arzneimitteltherapie beobachtet, die allerdings immer palliativ (nicht heilend) bleibt. Eingesetzt werden vor allem **Hydroxycarbamid** und **Interferon α** . Während Hydroxycarbamid oral verabreicht werden kann, das Blutbild normalisiert (hämatologische Antwort), die Milz verkleinert sowie ein vergleichsweise geringes Therapierisiko aufweist, hat die Substanz keine Wirkung auf die Zahl der Philadelphia-Chromosom-positiven Knochenmarkszellen (zytogenetische Antwort) und keine lebensverlängernde Wirkung. Dagegen muss Interferon- α subkutan appliziert werden, führt seltener zu einer vollständigen hämatologischen Antwort und weist ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil auf. Trotzdem wird Interferon- α vorgezogen, weil es eine zytogenetische Antwort induziert und das Leben der Patienten verlängern kann. In der beschleunigten Phase der Erkrankung und vor allem in der Blastenkrise sind die Erfolge einer Pharmakotherapie, auch wenn Kombinationen verschiedener Zytostatika eingesetzt werden, eher gering. Eine allerdings nur begrenzt nutzbare therapeutische Alternative ist die Knochenmarkstransplantation.

Die neue Therapieoption Imatinib

Imatinib ist ein oral anwendbarer kompetitiver **Hemmstoff der Ber-Abl-Tyrosinkinase** (siehe oben). Das 2-Phenylaminopyrimidin-Derivat lagert sich an die ATP-Bindungstasche der Kinase und verhindert damit deren Aktivierung. Eine ähnliche Wirkung löst Imatinib auch



bei zwei transmembranären Tyrosinkinase-Rezeptoren aus, dem PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) und dem Protoonkogen c-kit. Eine Deregulation

und Überexpression beider Rezeptoren sowie Mutationen, die eine konstitutive, d.h. Liganden-unabhängige Aktivität auslösen, wurden bei einer Reihe gastrointestinaler Tumoren (c-kit) und bei myoproliferativen Erkrankungen, Karzinomen oder Melanomen (PDGFR) nachgewiesen. Imatinib wird nahezu vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 98%. Die Substanz wird über **CYP3A4** metabolisiert, so dass vielfältige Wechselwirkungen möglich sind. Hauptmetabolit ist das N-Demethyl-Piperazinderivat. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Fäzes.

Klinische Effektivität von Imatinib

Imatinib ist indiziert zur Behandlung der **chronisch myeloischen Leukämie** und zeigte in klinischen Studien eine bemerkenswert gute Wirksamkeit. So normalisierte sich bei 95% der Patienten in der chronischen Phase einer Interferon α -resistenten CML das Blutbild (vollständige **hämatologische Antwort**). Darüber hinaus zeigten 41% der Patienten ein völliges Verschwinden von Philadelphia-Chromosom-positiven Knochenmarkszellen in der Metaphase (vollständige **zytogenetische Antwort**). Diese Effekte von Imatinib fallen in der beschleunigten (akzelerierten) Phase der CML (34% / 17%) bzw. in der Blas-

tenkrise (7% / 7%) deutlich niedriger aus. Die günstigen Effekte von Imatinib bei der chronischen Phase einer Interferon α -resistenten CML bleiben über längere Zeit erhalten. Etwa 90% der Patienten, die auf Imatinib reagiert hatten, zeigten auch nach 18 Monaten keine Progression der Erkrankung. Sowohl die Ansprechraten insgesamt als auch die Anzahl von Patienten mit fehlender Progression sind höher als die mit Interferon α . Dagegen entwickeln Patienten in der Blastenkrise rasch eine Resistenz. Nach bisherigen Daten bleibt die progressionsfreie Zeit auf weniger als 4 Monate beschränkt. Verantwortlich für die **rasche Resistenzentwicklung** sind wahrscheinlich Mutationen der Bcr-Abl-Tyrosinkinase in der Binderegion von Imatinib. Dabei kommt es zum Austausch von Aminosäuren innerhalb des Proteins (z.B. Glutaminsäure²⁵⁵ gegen Valin oder Lysin; Tyrosin²⁵³ gegen Histidin, Threonin³¹⁵ gegen Isoleucin, Histidin³⁹⁶ gegen Prolin), die zu einer Hemmung der Imatinib-Bindung führen. Es ist nicht bekannt, ob die Therapie mit Imatinib zu einer Verlängerung des Überlebens führt und inwieweit der Erfolg einer möglichen Knochenmarkstransplantation durch die Imatinib-Therapie beeinflusst wird. In Anbetracht der großen interindividuellen Schwankungen im Verlauf der Erkrankung sind weitere längerfristige Studien notwendig, um den Wert von Imatinib gegenüber Interferon α besser einschätzen zu können.

Das Sicherheitsprofil von Imatinib

Während der klinischen Prüfung von Imatinib traten sehr häufig oberflächliche Ödeme (61%), Übelkeit (57%), Muskelkrämpfe (50%), Hautausschlag (35%), Diarrhöe (30%), Gewichtszunahme (30%), Erbrechen (24%), Myalgie (20%), Gelenkschmerz (20%), Abdominalschmerz (19%), Müdigkeit (18%), Dyspepsie (17%), Kopfschmerz (13%) und Pruritus (9%) auf. Diese Nebenwirkungen waren mit Ausnahme der Hautausschläge (3%) nur gelegentlich schwerwiegend (0,1-1%). Darüber hinaus waren auch Zytostatika-typische hämatologische Veränderungen (siehe Hauptartikel) wie Neutropenie (35%), Leukopenie (24%), Thrombozytopenie (20%) und Anämie (7%) zu beobachten. Die Neutropenie verläuft häufig schwerwiegend (bei 8,1% der Patienten). Es wurde ebenfalls über hepatotoxische Effekte sowie einzelne Fälle von Knochenmarksnekrosen und Milzrupturen berichtet.

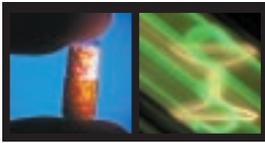
Fazit

Imatinib ist ein neues Therapieprinzip zur Behandlung der CML. Der Arzneistoff hemmt relativ selektiv tumorspezifische Tyrosinkinasen. Bei Patienten mit Interferon α -Resistenz zeigte die klinische Prüfung von Imatinib eine bemerkenswert gute Wirkung in der chronischen Phase der CML. Bislang ist jedoch nicht bekannt, ob Imatinib, ähnlich wie Interferon α , zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt. Weitere längerfristige Studien sind notwendig, um den Wert von Imatinib zur Behandlung der CML besser einschätzen zu können.

Herzlichst
Ihr



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



Georg Kojda



Behandlung von Tumorerkrankungen mit Zytostatika:

Grundlagen zu Behandlungsstrategien und Therapierisiken.

Für fast jeden Patienten bedeutet die Diagnose einer Tumorerkrankung eine drastische Verminderung seiner Lebenserwartung. Von einigen Ausnahmen abgesehen ist es trotz intensivster Forschung bislang nicht gelungen, Tumorerkrankungen zu heilen. Die größte Schwierigkeit der Therapie besteht darin, dass Tumorzellen körpereigene Zellen sind, die sich nur bedingt selektiv schädigen lassen. Somit bleibt die Tumorthherapie in den meisten Fällen ein zeitlich begrenzter Balanceakt, bei welchem sich die Nutzen-Risiko-Relation mit zunehmender Therapiedauer verschlechtert. Während bei den klassischen Zytostatika die hohe Teilungsrate der Tumorzellen der wesentlichste therapeutische Angriffspunkt ist, setzen neuere Behandlungsoptionen mehr auf (1) die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems durch Zytokine (z.B. Interferone) oder monoklonale Antikörper (z.B. Rituximab, Trastuzumab), (2) die Hemmung tumorspezifischer Enzyme (z.B. Imatinib, siehe Editorial) oder (3) die Beeinträchtigung der Blutversorgung wachsender solider Tumore durch Hemmung der Angiogenese (in klinischer Prüfung).

Tumorerkrankungen

Tumorerkrankungen sind in den entwickelten Ländern für etwa 20-25% der Todesfälle verantwortlich und zählen somit, neben kardiovaskulären Erkrankungen, zu den häufigsten Todesursachen. Sie sind durch das ungebremste Wachstum von körpereigenen Zellen (s.u.) gekennzeichnet, die in den meisten Fällen ihre spezifischen Funktionen verloren haben (nicht vorhandene bzw. fehlerhafte Differenzierung, s.u.). Während **benigne** Tumoren in den meisten Fällen lokal begrenzt bleiben, bilden die sehr viel gefährlicheren **malignen** Tumoren **Metastasen** (Tochtergeschwülste, s.u.) und können sich im gesamten Körper ausbreiten. Man geht davon aus, dass die primären Tumoren aus einer einzigen (entarteten) Zelle entstehen. Je nach dem Zell- bzw. Gewebetyp, aus welchem sich maligne Tumoren entwickeln, kann man u.a. zwischen **Karzinomen** (Epithelzellen, häufigste Form), **Sarkomen** (mesenchymales Gewebe) und **Leukämien** (hämatopoetische Stammzellen) differenzieren. Besonders häufig entwickeln sich Tumoren im Gewebe

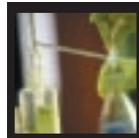
der Lunge, der Mamma, der Prostata, des Magens und des Kolons. Dabei weisen Lungen- und Magentumoren eine sehr schlechte Prognose auf (Mortalität innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose >90%). Ähnliches gilt u.a. auch für die selteneren Ösophagus-, Leber- oder Pankreastumoren. Insgesamt nimmt die Inzidenz von Tumorerkrankungen mit steigendem Lebensalter zu. Allerdings treten ZNS-Tumoren oder Leukämien eher im Kindesalter auf.

Grundlegende Eigenschaften von Tumorzellen

Obwohl die genauen Mechanismen der Tumorentwicklung (Karzinogenese) bislang nicht geklärt sind, besteht Einigkeit darüber, dass die Ursache wahrscheinlich in einer fehlerhaften Steuerung jener Mechanismen liegt, welche für die Abschaltung einer physiologisch nicht mehr notwendigen Zellproliferation verantwortlich sind. So ist z.B. bekannt, dass Tumorzellen auf wachstumshemmende Reize wie Zell-zu-Zell-Kontakte oder verschiedene Botenstoffe nicht reagieren. Als prädisponierend gelten u.a. genetische



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



Faktoren, Chemikalien (z.B. Benzopyrene, Nitrosamine), Rauchen (Kondensatinstoffe), verschiedene Pharmaka (mutagene Wirkungen), Strahlung (Radioaktivität, UV-Anteil der Sonnenstrahlung) oder Immunsuppression (z.B. Karposi-Sarkom bei AIDS). Vereinfacht dargestellt zeigen Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen im wesentlichen folgende Unterschiede:

- höhere Teilungsrate
 - fehlende bzw. fehlerhafte Differenzierung
 - Fähigkeit zur Metastasierung
- Tumorzellen weisen eine **höhere Teilungsrate** auf, weil sie sich **häufiger** teilen als normale Körperzellen (nicht, weil sie sich schneller teilen). Sie folgen dabei dem normalen Zellteilungszyklus. Wie in Abb. 1 dargestellt, lässt sich dieser in verschiedene Phasen einteilen, von welchen die **G₁-Phase** meistens den längsten Zeitraum in Anspruch nimmt. Dabei hängt deren Dauer vom jeweiligen Zelltyp ab und kann einige Stunden (Knochenmarksstammzellen) oder mehrere Wochen (Leberzellen, Basalzellen der Haut) betragen.

Darüber hinaus kann ein vorübergehender, jedoch zeitlich unbestimmter Übergang in eine Ruhephase (**G₀-Phase**) erfolgen, die durch das Fehlen jeglicher mitotischer Aktivität gekennzeichnet ist. An die G₁-Phase schließen sich die weniger lang dauernden Perioden der **S-Phase**, der **G₂-Phase** und die der eigentliche Mitose, der **M-Phase**, an. Direkt nach der Mitose entscheidet sich, ob eine oder beide der entstandenen Tochterzellen wieder in die G₁-Phase eintreten oder den beschriebenen Zellzyklus verlassen, um sich zur funktionellen Endzelle zu differenzieren bzw. abzusterben. Während die Zeit zwischen zwei M-Phasen, die **Zellzykluszeit** (intermitotische Zeit), bei Tumorzellen im allgemeinen nicht kürzer ist als bei normalen Zellen, weisen Tumorzellen eine **größere Tendenz** auf, nach der Mitose wieder in den Zellzyklus einzutreten oder abzusterben. Dementsprechend findet man im Tumorgewebe eine vergleichsweise

- größere Anzahl sich teilender Zellen (bzw. Zellen im Zellzyklus)
- größere Anzahl toter Zellen

(schnelles Wachstum verschlechtert Versorgung)

- geringere Anzahl differenzierter Zellen

Darüber hinaus ist auch die Anzahl der ruhenden Zellen (G₀-Phase) im Tumorgewebe häufig erniedrigt. Diese Verschiebungen innerhalb der Häufigkeit einzelner Zellstadien bewirken das relativ schnelle Wachstum von Tumorgewebe (kürzere Verdopplungszeit von Zellzahl bzw. Gewebevolumen). Die Veränderungen bei der **Differenzierung** können sich z.T. als übermäßig starke Ausprägung der normalen Funktion (z.B. M. Cushing, Phäochromozytom) oder in einer anormalen Funktion äußern. In den meisten Fällen kommt es jedoch zum Erliegen spezifischer Funktionen (fehlende Differenzierung).

Die der **Metastasierung** zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht bekannt. Bisherige Vorstellungen gehen davon aus, dass sich einzelne Tumorzellen aus dem zusammenhängenden Gewebe ablösen und mit dem Blutstrom verteilt werden. Obwohl das Immunsystem wahrscheinlich die



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____

Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847
Tel. 0211-81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

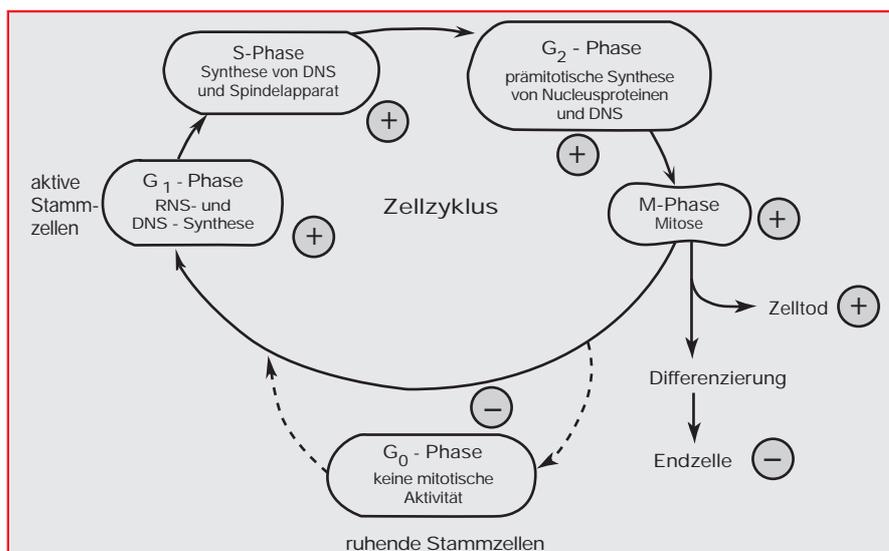
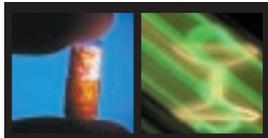
PD Dr. C. Passreiter
Fax: 0211-81-11923
Tel. 0211-81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007
Tel. 0341-4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781
Tel: 0211-81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



» FORTSETZUNG VON SEITE 9

meisten dieser Zellen eliminiert, gelingt es einigen, sich in bestimmten Geweben (z.B. Lunge, Knochenmark, Lymphknoten, Leber) anzuhafte und neue Kolonien zu bilden. Dabei werden Geschwindigkeit und Lokalisation der Metastasenbildung z.T. in charakteristischer Weise vom Primärtumor mitbestimmt. Metastasen wachsen normalerweise schneller als der Primärtumor. Darüber hinaus ist dessen Fähigkeit zur Metastasenbildung enger mit der entsprechenden Malignität verknüpft als die Größe des Primärtumors selbst. Da Primärtumoren meist erst in einem relativ fortgeschrittenen Stadium erstmals diagnostizierbar sind, haben sich zu diesem Zeitpunkt häufig schon Metastasen ausgebildet. Dieser Umstand schränkt den Wert therapeutischer Maßnahmen (s.u.) deutlich ein.

Grundregeln der Chemotherapie mit Zytostatika

Das bestmögliche Ziel einer **Therapie** ist die Heilung, d.h. die Eradikation der Tumorzellen. Dies kann jedoch nur bei bestimmten Tumorformen, z.B. akute lymphatische Leukämie im Kindesalter, M. Hodgkin, Chorion- oder Hodenkarzinom, erreicht werden. In den meisten Fällen bleibt die Therapie nur vorübergehend kurativ, d.h. sie bewirkt lediglich eine Reduktion der Tumorzellzahl. Der Erfolg einer solchen Therapie wird als **Remission** bezeichnet und geht mit einer Verminderung der Symptomatik und einer Verlängerung der Überlebenszeit einher. Allerdings sind diese Effekte in fortgeschrittenen Stadien oft nur noch geringfügig ausgeprägt und wiegen die Therapiegefahren (s.u.) und die damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität nicht mehr auf. Daher wird die Therapie in solchen Fällen auf die Bekämpfung der Symptome (z.B. adäquate Schmerzbehandlung) sowie eine bestmögliche Betreuung (z.B. Ernährung, beratender Beistand) beschränkt.

Eine wichtige Basis der Therapie vieler Tumorerkrankungen wird mit dem Synonym „Stahl und Strahl“ bezeichnet. Hierunter versteht man die **chirurgische Exzision** bzw. die lokal begrenzte **Bestrahlung**. Allerdings eignen sich diese Therapieformen nur für bestimmte Tumoren. So wird die chirurgische Inter-

Abb. 1:

Schema des Zellzyklus.

Die Länge der einzelnen Phasen ist durch die Länge des vorausgehenden Pfeiles schematisiert. Alle verschiedenen Stadien kommen nebeneinander vor, wobei in der Regel ein gewebetypisches Muster der Häufigkeitsverteilung einzelner Zyklusphasen auftritt. Die im Tumorgewebe zu beobachtenden Änderungen der Häufigkeit einzelner Zellstadien sind mit einem Plus- bzw. Minuszeichen angezeigt.

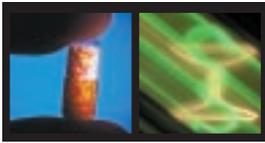
vention vor allem bei gut lokal begrenzten Primärtumoren in nicht lebensnotwendigen Regionen (Mamma, Darm) eingesetzt, während sich die Strahlentherapie eher für diffuse, jedoch lokal begrenzte Tumoren auch in lebensnotwendigen Regionen (z.B. ZNS) sowie für eine Nachbehandlung bei Operationen eignet. Die **Chemotherapie**, d.h. die Therapie mit Zytostatika, wird insbesondere bei diffusen (z.B. Leukämie, M. Hodgkin) oder metastasierenden Tumoren sowie zur Vor- (neo- bzw. präadjuvant) und Nachbehandlung (adjuvant) bei chirurgischen Maßnahmen und Strahlentherapie angewendet. Dadurch können auch vermutete, jedoch nicht diagnostizierbare Metastasen bzw. Mikrometastasen geschädigt oder abgetötet und somit an ihrer Entwicklung gehindert werden. In vielen Fällen werden die genannten Therapieverfahren kombiniert.

Die Eigenschaft der Tumorzellen, bevorzugt innerhalb des Zellzyklus (G₁-, S-, G₂- oder M-Phase) zu verweilen, ist nicht nur verantwortlich für das vergleichsweise schnelle Wachstum von Tumorgewebe, sondern stellt auch den wesentlichen Angriffspunkt für eine zytostatische Pharmakotherapie dar. Wegen dieser „zytokinetischen“ Unterschiede reagiert Tumorgewebe empfindlicher als normales Körpergewebe auf toxische Einflüsse während des Zellzyklus. Darüber hinaus ist auch die Erholungszeit des Tumorgewebes normalerweise länger. Die Strategie der Therapie mit Zytostatika folgt einigen **Grundregeln**. Hierzu zählen:

- Anwendung einer intermittierenden Therapie (ausreichende Therapiepausen zur Erholung des Knochenmarks)
- Applikation einer maximal tolerablen Dosis der Substanzen
- kurze Dauer der Chemotherapeutika-Applikation
- ausreichend häufige Wiederholung eines Therapiezyklus
- Anwendung effektiver Kombinationen (synergistische Wirkung, weniger Toxizität und Resistenzen)
- Minimierung und unterstützende Behandlung toxischer Effekte (u.a. Blutbildkontrolle, antiemetische Therapie, Schutz vor Nephrotoxizität)

Es wurde eine mittlerweile breite Palette von Substanzen entwickelt, die in biochemische Prozesse der verschiedenen Zellzyklusstadien eingreifen und auf diese Weise eine zytotoxische Wirkung entfalten. Allerdings schädigen solche Pharmaka mit einer ähnlichen Effektivität auch körpereigene Gewebe mit hoher Teilungsrates, wie Knochenmarksstammzellen (myelotoxische Wirkung) oder Schleimhautepithelzel-





» FORTSETZUNG von SEITE 10

len sowie z.T. auch Haarfollikel. Ein besonders hohes Therapierisiko ergibt sich aus der myelotoxischen Wirkung (z.B. Infektionen, Blutungen), die nahezu alle Zytostatika aufweisen (Tab. 1). Da Knochenmarkstammzellen wegen einer Verkürzung der Verdopplungszeit schneller regenerieren als Tumorzellen (nahezu unveränderte Verdopplungszeit), richtet sich die Chemotherapie nach dem Konzept, durch eine **schubweise Applikation** der Wirkstoffe, gefolgt von einem **behandlungsfreien Intervall**, einen möglichst hohen Anteil der Tumorzellen zu vernichten, ohne eine lebensbedrohliche Schädigung des Knochenmarks auszulösen. Ein solches Behandlungsschema besteht z.B. aus 21-Tage-Zyklen, die mit einer kurzfristigen Zytostatikagabe begonnen werden. Die intermittierende Applikation der Zytostatika erlaubt im besten Fall eine vollständige Erholung der Knochenmarkszellen bei ständig sinkender Tumorzellzahl (Abb. 2). Darüber hinaus vermindert sie die Gefahr des Auftretens von Resistenzen (s.u.) gegenüber den Zytostatika. Die durch Zytostatika induzierte **Absterbekinetik** von Zellen folgt einem exponentiellen Verlauf (Kinetik 1. Ordnung). Daraus ergibt sich, dass mit jedem Behandlungszyklus immer der gleiche Anteil der Zellen abstirbt, die absolute Zahl der getöteten Zellen jedoch immer geringer wird. Darüber hinaus steigt die Anzahl der Tumorzellen, wenn auch langsamer als die der Knochenmarkszellen, während des behandlungsfreien Intervalls wieder an. Geht man von einer Tumorzellzahl von einer Milliarde (normalerweise tastbare Größe bei soliden Tumoren), einer Absterberate von 99,999% während der Behandlungsphase und einer Erholungsrate von 1% während des behandlungsfreien Intervalls aus, ergibt sich der in Abb. 2 dargestellte idealisierte Verlauf.

Grundlegende Eigenschaften von Zytostatika

Neben der Einteilung der Zytostatika nach ihrem Wirkmechanismus werden die Substanzen auch nach ihrer Wirkung in

- **phasenspezifisch** (wirken nur während bestimmter Phasen des Zellzyklus), z.B. Antimetabolite, Vincaalkaloide, Asparaginase
- **zyklusspezifisch** (wirken während aller Phasen des Zellzyklus, z.B. Alkylantien, zytostatische Antibiotika unterteilt).

Diese Differenzierung beruht im wesentlichen auf generellen Unterschieden zwischen den Dosis-Wirkungs-Kurven, denn eine strenge Zuordnung der Wirkung zu einer bestimmten Phase bzw. dem gesamten Zellzyklus ist nicht immer möglich. Phasenspezifische Wirkstoffe töten nur solche Zellen ab, die sich in einer bestimmten Phase des Zellzyklus befinden. Deshalb erreicht die Wirkung rasch ein Plateau. Die Fortführung der Therapie trifft dann Zellen, die in die empfindliche Phase des Zellzyklus eintreten. Somit hängen Effektivität und Toxizität solcher Wirkstoffe in erster Linie vom Therapieschema und weniger von der Dosis ab. Eine Einzelgabe, selbst in hoher Dosis, hat zwar nur eine limitierte Effektivität, bietet jedoch gleichzeitig auch eine relativ gute Therapiesicherheit. Erst bei kontinuierlicher Applikation kommt es zu einer bedrohlichen Schädigung der Knochenmarkstammzellen. Im Gegensatz dazu töten **zyklusspezifische** Wirkstoffe alle Zellen ab, die sich innerhalb des Zellzyklus befinden (nicht G_0 -Phase-Zellen!). Daher ist die Effektivität und Toxizität dieser Wirkstoffe in erster Linie von der Höhe der Dosis abhängig und eine entsprechend hohe Einzeldosis ausreichend. Eine bedrohliche Schädigung des Knochenmarks wird vor allem durch zu hohe Einzeldosen oder durch eine



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

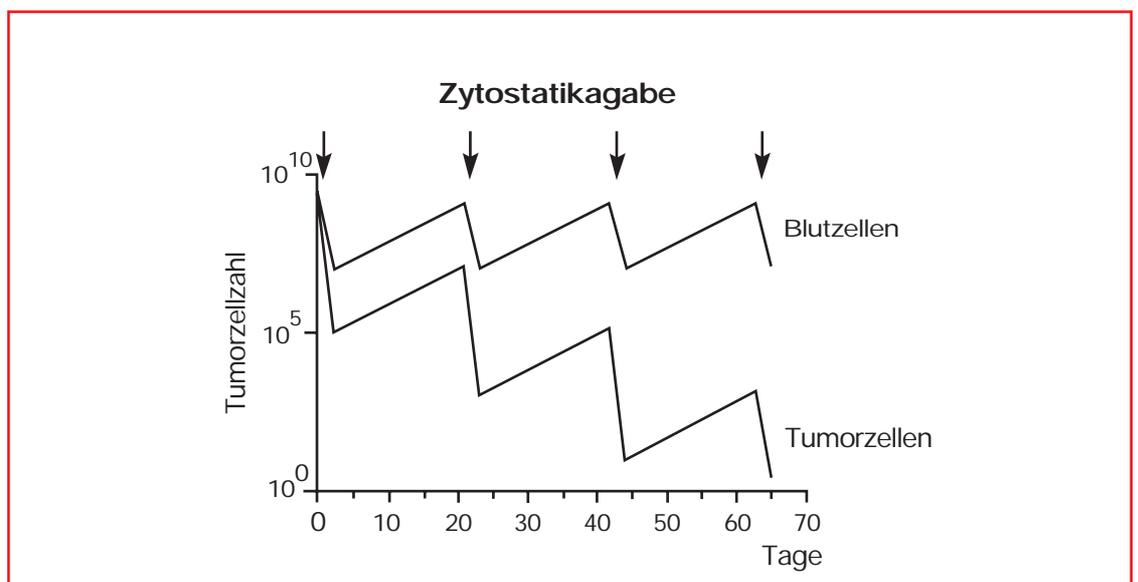


Abb. 2: Idealisierter Verlauf der Abtötung von Tumorzellen durch eine intermittierende Therapie mit Zytostatika. Dem Schema liegt ein 21-Tage-Behandlungszyklus, eine Absterberate von 99,999% und eine Erholungsrate von 1% zugrunde. Ein schematisierter Verlauf der Anzahl von Blutzellen (Leukozyten, Thrombozyten) ist zum Vergleich ebenfalls eingezeichnet (Skalierung der Tumorzellzahl-Achse logarithmisch!).

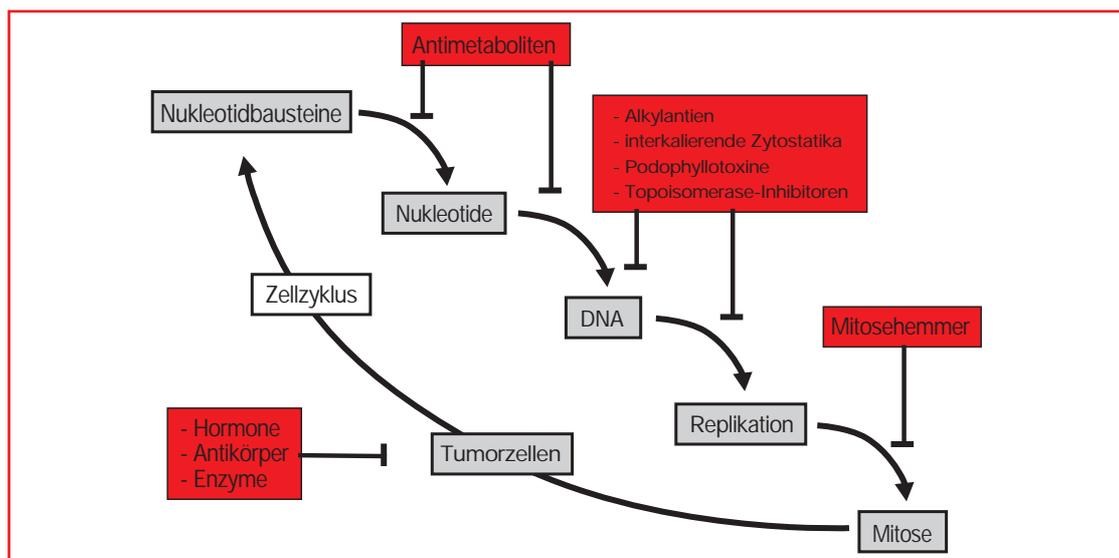
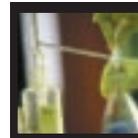


Abb. 3: Angriffspunkte von Zytostatika innerhalb des Zellzyklus (siehe auch Abb. 1).

Kombination mehrerer solcher Wirkstoffe ohne entsprechende Dosisreduktion induziert (additiver Effekt). In den meisten Fällen erfolgt die Chemotherapie durch eine **Kombination** mehrerer Wirkstoffe. Das Ziel solcher Kombinationen ist es, die toxische Wirkung auf den jeweiligen Tumor zu optimieren sowie die Nebenwirkungen und die Gefahr einer Resistenzentwicklung zu minimieren. Die hierbei eingesetzten Substanzen müssen gegen den zu behandelnden Tumor wirksam sein, einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus aufweisen, in verschiedenen Phasen des Zellzyklus wirken und ein unterschiedlich ausgeprägtes Profil von Nebenwirkungen aufweisen. Der therapeutische Wert solcher Kombinationen und das zeitliche Schema der Applikation für die verschiedenen Tumoren wird empirisch ermittelt. Eine Übersicht über die verschiedenen Angriffspunkte der Zytostatika zeigt Abb. 3.

Die Wirksamkeit von Zytostatika wird bei adäquater Therapie von zwei wesentlichen Faktoren bestimmt:

- der initialen Sensitivität des Tumors
 - der Entwicklung einer Resistenz
- Die initiale **Sensitivität** verschiedener Tumoren gegenüber Zytostatika ist sehr unterschiedlich. So reagieren z.B. bestimmte Leukämieformen, Chorion- oder Hodentumoren fast immer auf eine Chemotherapie, während Nieren-, Blasen-, Leber- oder Pankreaskarzinome nur selten ansprechen. Darüber hinaus kann sich im Verlauf der Therapie

eine **Resistenz** der Tumorzellen gegenüber den Zytostatika entwickeln. Die Mechanismen dieser Resistenzen sind vielfältig. Hierzu zählen u.a.

- Vermehrung des Anteils der Tumorzellen, die sich in der G₀-Phase befinden
- Verminderung der Aufnahme von Zytostatika in die Tumorzelle
- Verminderung der intrazellulären Bioaktivierung der Zytostatika
- Erhöhung der Ausschleusung von Zytostatika aus der Tumorzelle (P-Glykoprotein)
- kompensatorische Erhöhung der gestörten Stoffwechselaktivität
- Wechsel zu alternativen Stoffwechselwegen
- Produktion spezifischer Inhibitoren der Zytostatika
- Zerstörung der Zytostatika

Die Resistenzentwicklung betrifft nur Tumorzellen und nicht Knochenmarksstammzellen. Sie wird durch die ihnen eigene Fähigkeit zur Entwicklung protektiver Mechanismen sowie durch den hohen Selektionsdruck der Therapie gefördert. Da solche Resistenzen häufig einen bestimmten Wirkstoff betreffen, kann deren Entwicklung durch Maßnahmen wie frühzeitigen Wirkstoffwechsel, kombinierte Anwendung mehrerer Wirkstoffe sowie intermittierende Therapie-schemata verzögert werden. Dennoch bilden sich z.T. Multiresistenzen aus (gleichzeitige Resistenz gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika). Darüber hinaus könnten einige der hierfür in Betracht kommenden Mechanismen (z.B. die Expression von P-

Glykoprotein) möglicherweise auch die Aggressivität des Tumors erhöhen und auch auf diese Weise die Wirkung von Chemotherapeutika vermindern.

Grundlegende Nebenwirkungen von Zytostatika

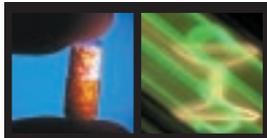
Eine Therapie mit Zytostatika verursacht in den meisten Fällen ausgeprägte **Nebenwirkungen**. Von wesentlicher Bedeutung sind folgende, bei allen Substanzen auftretende Effekte:

- zytotoxische Wirkungen auf schnell proliferierende Körpergewebe (Knochenmark, Epithelzellen, Teratogenität)
- mutagene Wirkungen (DNA-Schäden, Karzinogenese)
- Übelkeit, Erbrechen
- Hyperurikämie
- Organtoxizität

Die **zytotoxischen Effekte** der Zytostatika auf das **Knochenmark** (Myelotoxizität) führen zu einem raschen Abfall der zirkulierenden Blutzellen. Die Sensitivität der einzelnen Blutzellen hängt von der Rate ihrer Neusynthese ab. Am empfindlichsten reagieren Granulozyten und Thrombozyten. Obwohl in vielen Fällen bereits nach 7-14 Tagen ein Tiefstand der Zellzahl (Nadir) beobachtet wird, kann dieser z.T. auch erst nach 4 Wochen auftreten (Tab.1). Als Folge dieser Wirkung kommt es zur Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit (oft opportunistische Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Protozoen) sowie zu einer erhöhten Blutungsneigung. Eine Anämie entwickelt sich



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



>> FORTSETZUNG von SEITE 13

aufgrund der langen Lebenszeit der Erythrozyten erst verzögert und wird wegen der intermittierenden Therapieschemata seltener beobachtet. Als einziges Zytostatikum verursacht Bleomycin vergleichsweise selten Knochenmarksschäden. Auch **Epithelzellen** weisen eine hohe Teilungsrate auf und reagieren daher sehr empfindlich auf zytotoxische Wirkungen. Vorrangig betroffen sind der Gastrointestinaltrakt und der Urogenitaltrakt. Durch die toxischen Effekte kommt es zu Erosionen und Ulzerationen der entsprechenden Schleimhäute, die u.a. zu Stomatitis, Enterokolitis, Diarrhö oder Hämaturie führen. Die durch Ulzerationen verursachten Blutverluste werden durch die erhöhte Blutungsneigung verstärkt. Basalzellen der Haut oder der Haarfollikel sind aufgrund ihrer vergleichsweise geringeren Teilungsrate weniger empfindlich. Der dennoch auftretende Verlust der Haare stellt zwar eine reversible und nicht lebensbedrohliche, jedoch meistens sehr belastende Nebenwirkung dar. Schließlich sind die zytotoxischen Wirkungen auch für die Teratogenität der Zytostatika verantwortlich. Viele Zytostatika weisen **mutagene** Wirkungen auf, da sie direkt oder indirekt die DNA schädigen. Dies kann möglicherweise dazu führen, dass Zytosta-

tika die Bildung neuer neoplastischer Zellen induzieren. So lassen sich an Zellkulturen onkogene Eigenschaften von Zytostatika demonstrieren. Obwohl es sehr schwierig ist, solche Wirkungen im Rahmen einer Therapie zu quantifizieren, wird dieses zusätzliche Risiko im allgemeinen als geringfügig eingestuft. Dennoch sind die mutagenen Wirkungen der Zytostatika ein wesentlicher Grund für die strengen Vorichtsmaßnahmen beim Umgang mit diesen Substanzen (z.B. bei der **Herstellung von Zubereitungen**). Weitere, bei vielen Zytostatika auftretende Nebenwirkungen sind **Übelkeit und Erbrechen**. Diese beruhen z.T. auf einer direkten Stimulation der Chemorezeptor-Trigger-Zone. Darüber hinaus wird auch eine indirekte Stimulation nach Erregung peripherer Nervenendigungen im Darm diskutiert, die durch eine Freisetzung von Serotonin aus den geschädigten Epithelzellen vermittelt ist. Das so induzierte Erbrechen kann sehr stark ausgeprägt sein und bis zu mehreren Tagen nach Therapieende anhalten. In der Regel werden zur Linderung Antiemetika wie Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Metoclopramid) oder Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Ondansetron) eingesetzt. Darüber hinaus lässt sich auch die siedierende

Tabelle 17.1:

Myelotoxizität von Zytostatika				
Zeit bis Nadir	Leukozyten		Thrombozyten	
	Substanzen	Dauer (Tage)	Substanzen	Dauer (Tage)
1-7 Tage	Fluorouracil (bis 10)	24		
	Vinblastin (bis 10)	19		
	Vincristin (bis 9)	15		
	Vindesin (bis 9)	13		
8-14 Tage	Amsacrin	28	Amsacrin	28
	Cisplatin	21	Cisplatin	28
	Cyclophosphamid	25	Cyclophosphamid	25
	Cytarabin	24	Cytarabin	24
	Daunorubicin	-	Fluorouracil	21
	Doxorubicin	24	Methotrexat	15
	Epirubicin	24	Plicamycin	-
	Etoposid	22		28
	Hydroxycabamid	21		
	Idarubicin (bis 27)	40		
	Ifosphamid	25		
	Melphalan	50		
	Mercaptopurin	20		
	Methotrexat	16		
Mitoxantron	28			
Paclitaxel	19			
Plicamycin	28			
Teniposid	28			
15-21 Tage	Aclarubicin	24	Aclarubicin	24
	Actinomycin	25	Actinomycin	25
	Thiopeta	21	Etoposid	28
			Mitoxantron	28
22-28 Tage			Thiopeta	21
	Carmustin	50	Daunorubicin	-
	Chlorambucil	42	Mitomycin	56
	Dacarbacin	35		
	Hexametylenmelamin	35		
	Procarbazin	46		
>28 Tage	Imatinib (bis 62)	83	Imatinib (57)	75
	Lomustin (bis 50)	60	Lomustin	60
	Mitomycin (bis 42)	56		

Tab. 17.1: Zeitpunkt des maximalen Abfalls der Leukozyten- bzw. Thrombozytenzahl (Nadir, betrifft auch die Zahlen in Klammern) sowie Dauer der suppressorischen Wirkung auf das Knochenmark nach Beginn einer Therapie mit verschiedenen Zytostatika (u.a. nach Angaben aus Arzneimitteltherapie, 1992).



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

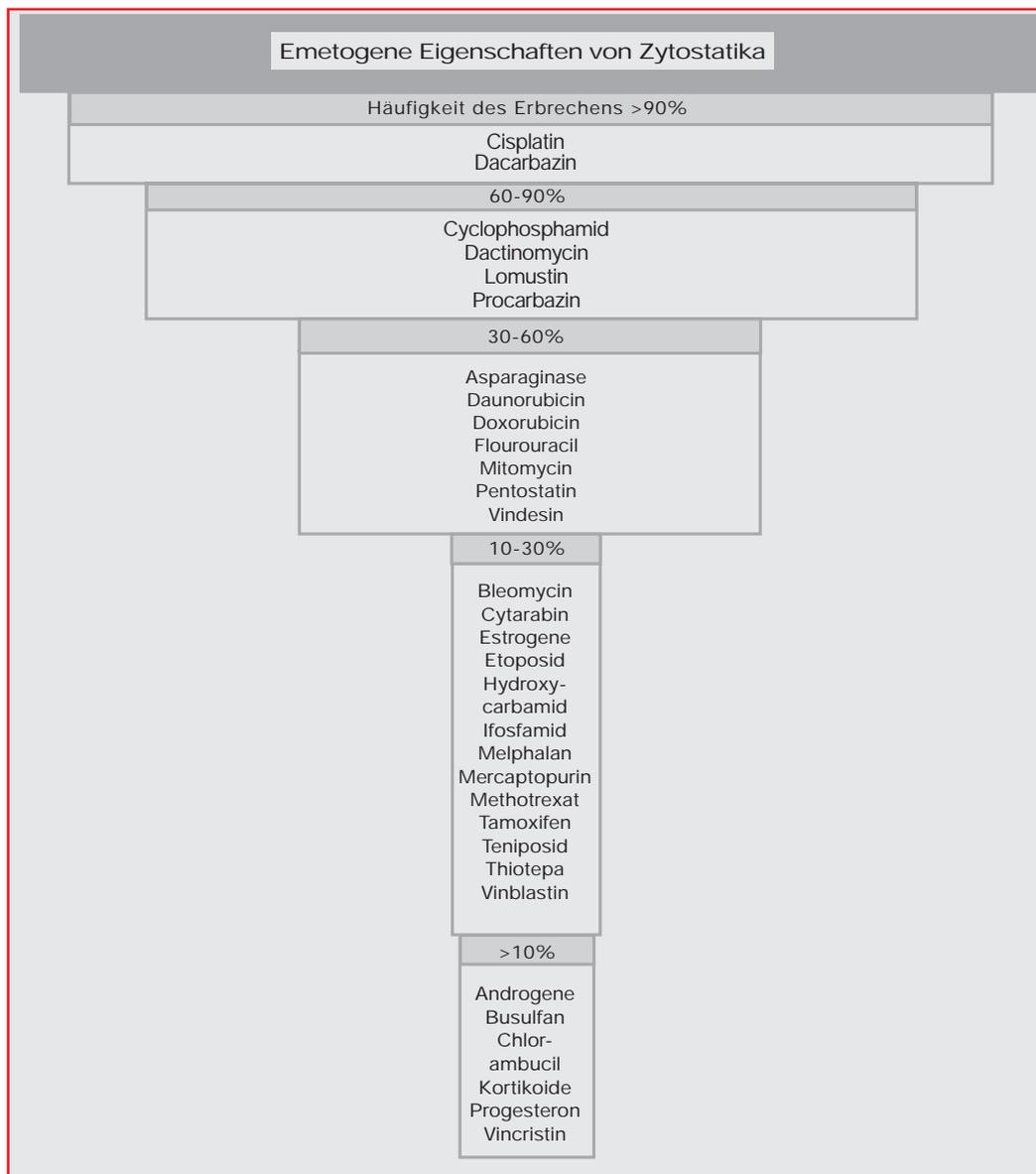
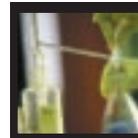


Abb. 4: Mittlere Häufigkeit des durch Zytostatika (äquivalente Dosierung) ausgelösten Erbrechens. Wegen der Möglichkeit besonders schwerer Formen wird bei Substanzen der ersten beiden Gruppen (>90% bzw. 60-90%) sowie bei Daunorubicin und Doxorubicin eine prophylaktische Antiemetika-Therapie empfohlen. Ein besonders rascher Eintritt des Erbrechens (ca. 1h) erfolgt bei Cisplatin, Dacarbazin, Asparaginase, Mitomycin und Ifosfamid (modifiziert nach Riess und Ludat, DMW, 1991).

und angstlösende Wirkung der Benzodiazepine therapeutisch nutzen. Da durch die Wirkung der Zytostatika innerhalb kurzer Zeit eine große Anzahl von Zellen abstirbt, kann sich wegen des Abbaus der dabei frei werdenden Nucleinsäuren eine **Hyperurikämie** mit dem Risiko eines akuten Gichtanfalls und einer Harnsäureneuropathie entwickeln (z.B. Busulfan). Zur Prophylaxe dienen Flüssigkeitszufuhr und Allopurinol. Seit kurzem steht für diese Indikation auch rekombinante Urikase (Rasburicase, Fasturtec®) zur Verfügung. Rasburicase oxidiert Harn-

säure zu dem gut wasserlöslichen und renal eliminierbaren Allantoin. Die durch Zytostatika verursachte **Organtoxizität** ist keine generelle Nebenwirkung, sondern auf bestimmte Zytostatika, die bestimmte Organe schädigen, beschränkt (siehe Tab. 17.2). Von besonderer Bedeutung sind Kardiomyopathien (Doxorubicin), Leberzirrhose und -fibrose (Methotrexat), Tubulus- und Gehörschäden (Cisplatin), hämorrhagische Zystitis (Ifosfamid), Neuropathien (Vincristin) und Lungenfibrose (Bleomycin). Dabei kann die Toxizität von den Substanzen selbst

bzw. deren Metaboliten ausgehen oder durch die Wirkung der Zytostatika verursacht sein (Hyperurikämie, s.o.). Aus Cyclophosphamid entsteht z.B. nephrotoxisch wirksames Acrolein, welches durch Mesna (2-Mercaptoethansulfonsäure, Urometixan® u.a.), einer Substanz mit freien Thiolgruppen, die mit Acrolein reagiert, entgiftet werden kann.

Hormontherapie

Die Therapie mit Hormonen eignet sich nur für solche Tumoren, deren Wachstum zumindest teilweise vom Einfluss körpereigener Hor-

Tabelle 17.2:

Organtoxische Wirkung von Zytostatika		
Substanz	Wirkung	Bemerkungen
Aclarubicin	Kardiotoxizität	+ Doxorubicin
Dactinomycin	Hepatotoxizität	
Amsacrin	Proarrhythmogenität ZNS-Toxizität	Arrhythmien, insbesondere bei Hypokaliämie Grand-mal-Anfälle
Asparaginase	Hepatotoxizität allergische Reaktionen	u.a. verminderte Synthese von Gerinnungsproteinen Urtikaria, Schock, Immunisierung (potentes Antigen)
Bleomycin	Pulmotoxizität	kumulativ (Gesamthöchstdosis!), pulmonale Fibrosen
Busulfan	Hyperurikämie Pulmotoxizität	wegen Zellzerstörung und extensivem Purinabbau, evtl. Nierenschäden, Prophylaxe mit Allopurinol pulmonale Fibrosen
Cisplatin (weniger Carboplatin)	Nephrotoxizität Ototoxizität Neurotoxizität	präventiv: Prähydratation, osmotische Diurese, Tinnitus Hochfrequenzschwerhörigkeit periphere Neuropathien
Carmustin	Hepatotoxizität Pulmotoxizität ZNS-Toxizität	Leberschäden interstitielle Fibrosen Optikus-Neuritis
Cyclophosphamid	Zystitis (hämorrhagisch) Wasserintoxikation	Prophylaxe mit Mesna (Detoxifizierung des Metaboliten Acrolein) Volumenüberladung wegen Hemmung der ADH-Sekretion möglich
Dacarbazin	Grippe-Symptome	u.a. Fieber, Myalgien
Daunorubicin	Kardiotoxizität	+ Doxorubicin
Doxorubicin	Kardiotoxizität	kumulativ (Gesamthöchstdosis!) akut: Arrhythmien, verminderte Ejektionsfraktion, Atemnot, Hypotonie verzögert: Kardiomyopathie (Digitalis-Resistenz, hohe Mortalität)
Epipirubicin	Kardiotoxizität	+ Doxorubicin
Idarubicin	Kardiotoxizität	+ Doxorubicin
Ifosphamid		+ Cyclophosphamid
Melphalan	pulmonale Fibrosen	seltene Fälle
Methotrexat	Hepatotoxizität Nephrotoxizität	Lebernekrosen (nach Langzeittherapie) u.a. Tubulusschäden
Mitomycin	Nephrotoxizität Pulmotoxizität	glomeruläre Schäden, Nierenversagen Pneumonien, Fibrosen
Mitoxantron	Kardiotoxizität	kumulativ, geringer als bei Doxorubicin
Paclitaxel	Neurotoxizität allergische Reaktionen	ähnlich wie bei Vincristin akut bei 1. Dosis, u.a. Hypotension, Bronchospasmus
Procarbazin	Neurotoxizität	periphere Neuropathien (Parästhesien)
Trofosphamid		+ Cyclophosphamid
Vincristin weniger Vinblastin Vindesin	Neurotoxizität (kumulativ)	u.a. Parästhesien, Reflexverlust, Muskelschwäche in Extremitäten langsame Reversibilität

Tab. 17.2:
Auswahl toxischer
Nebenwirkungen
von Zytostatika auf
Organe (zur Myle-
toxizität siehe Tab.,
weitere Hinweise
siehe Text).



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

mone abhängt (Ausnahme Corticosteroide, s.u.). Das Konzept dieser Therapieform besteht darin, durch eine Unterbrechung der entsprechenden hormonellen Regelkreise einen entscheidenden Proliferationsstimulus für diese Tumoren zu unterdrücken. Dadurch kann zwar keine Heilung erreicht werden, jedoch lassen sich durch die Hormontherapie Remissionen erzielen oder die Effektivität anderer therapeutischer Maßnahmen steigern. Die Angriffspunkte der verwendeten Pharmaka können wie folgt differenziert werden:

- Hemmung der Steroidbiosynthese (Aromatasehemmer)
- Unterbrechung hormoneller Regelkreise, z.B. Prolaktinhibitoren (Bromocriptin), Hypothalamushormon-Analoga (Buserelin), Corticosteroide oder Thyroxin
- Hormonrezeptor-Antagonismus, z.B. Cyproteron, Flutamid, Tamoxifen
- funktioneller (physiologischer) Antagonismus, z.B. Androgen-, Östrogen- oder Progesteron-Analoga

Zu den Tumoren, die mit einer Hormontherapie behandelt werden, zählen im wesentlichen Prostata-, Mamma- und Uteruskarzinome. Corticosteroide weisen ein breiteres Anwendungsgebiet auf. Der therapeutische Nutzen dieser Substanzen beruht neben den direkten Wirkungen auf den Tumor, wie Verminderung von DNS- oder Proteinsynthese, Verminderung der Aktivität von Knochenmarkstammzellen und der Rückkopplungshemmung auf die zentrale Hormonsekretion, auch auf einer Unterdrückung der Symptomatik von Tumorerkrankungen. Von Bedeutung sind vor allem antiödematöse und antiphlogistische Effekte sowie die Wirkungen auf den Calciumstoffwechsel.

Neuere therapeutische Optionen

Bei der Immuntherapie wird der Ansatz verfolgt, das Tumorwachstum durch Stimulation bzw. Ausnutzung bestimmter Mechanismen des Immunsystems zu hemmen. Dies kann bei bestimmten Tumoren durch die Verwendung der seit kurzem für die Therapie verfügbaren Zytokine wie Interferone und Interleukin 2 erreicht werden. Darüber hinaus schließt die Immuntherapie auch Ansätze ein, die bis auf wenige Ausnahmen noch im experimentellen Stadium sind. Hierzu zählt die Verwendung monoklonaler Antikörper (gerichtet gegen spezifische Antigene auf der Oberfläche von Tumorzellen) oder von „Antisense“-Oligonukleotiden, welche spezifisch an Sequenzen der DNS von Tumorzellen binden und auf diese Weise die Expression von Onkogenen verhindern. Insgesamt setzen neuere Behandlungsoptionen u.a. auf

- die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems durch Zytokine (z.B. Interferone) oder monoklonale Antikörper (z.B. Rituximab, Trastuzumab)
- die Hemmung tumorspezifischer Enzyme (z.B. Imatinib, siehe Editorial)
- die Beeinträchtigung der Blutversorgung wachsender solider Tumore durch Hemmung der Angiogenese (in klinischer Prüfung).

Das wichtigste Ziel von Neuentwicklungen bleibt eine selektive Tumorschädigende Wirkung, die letztlich nicht nur eine Remission, sondern eine Heilung der Erkrankung ermöglicht.

(modifizierter Nachdruck des einleitenden Abschnittes des Kapitels „Zytostatika“ aus G. Kojda, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag AG, 2. Auflage 2002, mit freundlicher Genehmigung der UNI-MED Verlag AG, 28211 Bremen). ▶ ◀ ◂ ◃



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Vorstellung des neuen Lehrbuches von Dr. Kojda

Priv. Doz. Dr. Georg Kojda, Mitherausgeber des Apotheken Magazins und wissenschaftlicher Rat am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf, hat die 2. Auflage seines Lehrbuches

Pharmakologie / Toxikologie systematisch

abgeschlossen. Die Neuauflage ist ab September 2002 im Buchhandel erhältlich.

Der Autor und sein vierköpfiges Arbeiterteam haben den derzeitigen Wissensstand in dem umfangreichen Fachgebiet der Pharmakologie und Toxikologie in der 2. Auflage dieses Werkes auf insgesamt 1.000 Seiten zusammengetragen. Die systematisierte Darstellung der Fakten und Zusammenhänge macht das Werk zu einem gleichermaßen wertvollen wie hilfreichen Nachschlagewerk für die tägliche Praxis in der Apotheke, bei der pharmazeutischen Beratung und im klinischen Alltag. Die Neuauflage dieses „Arbeitsbuches“ ist im UNI-MED Verlag, 28211 Bremen erschienen und wird zu einem voraussichtlichen Kaufpreis von etwa 40 Euro erhältlich sein.

BUCHVORSTELLUNG

