

NZW 2021: Publikationen 2020 – das muss der Onkologische Pharmazeut gelesen haben

Mittlerweile ist die Zahl an national und international verfügbaren SMI (small molecule inhibitors) in der klinischen Onkologie auf über 80 Substanzen angestiegen. Neben der Kenntnis zu den pharmakodynamischen Profilen stellen auch die Beurteilungen zu den klinisch-pharmakokinetischen Eigenschaften und die Abschätzung von Wechselwirkungen eine enorme Herausforderung dar (Lipp HP, Med.Mo.Pharm 2020). Kommt es zu Dosismodifikationen, sind immer wieder Unsicherheiten vorprogrammiert, da in der Regel kein Zugriff auf irgendwelche SMI-Plasmaspiegel besteht. Erschwerend kommt hinzu, dass der Zielbereich der Talspiegel (C_{min}) oft nicht exakt definiert werden kann, und Korrelationen zu klinischen Parametern (ORR, PFS, OS) nicht prospektiv erhoben wurden. Dennoch hat sich gezeigt, dass ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) dazu beiträgt, um subtherapeutische Wirkstoffkonzentrationen zu verhindern (Groenland SL, et al. TDM 2019; Lankheet N, et al. BJCP 2017).

Mittlerweile sind zahlreiche monoklonale Antikörper (MAB) für die Behandlung solider Tumoren, von Lymphomen und Leukämien weltweit verfügbar. Mit ihrem IgG1-Anteil können sehr effektiv Effektorzellen (z.B. NK-Zellen, Monozyten) rekrutiert (ADCC) und Komplement aktiviert (CDC) werden, während die möglichst effektive Blockade eines Rezeptors über den IgG2- bzw. IgG4-Anteil vermittelt wird.

In den letzten Jahren wurde darüber hinaus das Fc-Engineering vorangebracht, indem entweder die Aminosäuresequenz (Fc-Proteinengineering) oder die Glykankette (Fc-Glykoengineering) der MAB verändert wurde (z.B. Afucosylierung), was am Ende zu einer deutlich verstärkten ADCC und CDC führt, wobei die Kombination beider Verfahren besonders effektiv ist. Mit Tafasitamab wird in den nächsten Monaten der erste „Fc-engineered“ humanisierte CD19-MAB erwartet, der bei bestimmten Formen des DLBCL in Kombination mit Lenalidomid erfolgreich eingesetzt werden kann. Weitergehende Studien beim NHL, CLL, SLL und dem DLBCL sind im Gange (Liv, et al. Antibodies 2020).

Das Mikrobiom des Menschen besteht aus Milliarden von Organismen, die über den ganzen Körper verteilt sind, und dessen 16s rRNA den Barcode für die Bakterien darstellt. Massive Veränderungen der natürlichen Flora wurden mit einer Vielzahl von Erkrankungen, incl. Krebs, in Verbindung gebracht. Die Flora, die im direkten Kontakt mit den Schleimhäuten steht, zeigt peritumoral immer wieder auffällige Veränderungen gegenüber normalem Gewebe (z.B. bei gynäkologischen Tumoren) (Laniewski, et al. Nature Rev 2020). Im Gegenzug können die Diversität und bestimmte Bakterien (z.B. *Akkermansia muciniphila*) das Ansprechen auf Tumorthapien (incl. Checkpoint-Inhibitoren) verbessern, während es durch Antibiotikatherapien wiederum reduziert werden kann. Während die supportive Bedeutung von Probiotika weiterhin umstritten ist, könnte der Stuhltransplantation (FMT) eine immer wichtigere Bedeutung zukommen (Chen, et al. Int J Cancer 2018).