

## **Wichtige Publikationen zur klinisch-onkologischen Pharmazie 2022 – was ist wirklich lesenswert**

**Prof. Dr. Hans-Peter Lipp (Tübingen)**

### Ifosfamid – schon lange im Einsatz und immer noch offene Fragen

Es ist immer wieder beeindruckend, wie Wirkstoffe, die in der klinischen Onkologie schon seit über 40 Jahren im Einsatz sind, bis heute mit klinisch-pharmakokinetischen Fragestellungen behaftet sind, die es immer noch im Detail zu lösen gibt. Hierzu gehört auch das Oxazaphosphorin Ifosfamid.

Bis heute ist beispielsweise der genaue Pathomechanismus der Ifosfamid-induzierten Neurotoxizität (IIN) nicht eindeutig geklärt. Einiges spricht für Chloracetaldehyd (CAA) als kritischen Metaboliten. Inwieweit die Expression von CYP3A5\*1\*1 (Wildtyp) oder ein CYP2B6-Poor Metabolizer-Status als Risikofaktor (RF) in Frage kommen, bedarf noch weitergehender Untersuchungen. Auch Faktoren wie eine Hypoalbuminämie, höheres Alter oder die Infusionsdauer sind als RF identifiziert worden. Bis auf weiteres bleiben Methylenblau und Aneurin wichtige supportiv wirksame Bausteine. Zunächst wurde auch der moderate CYP3A-Inhibitor Aprepitant als RF für eine IIN gehandelt und sogar ein entsprechender Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen. Allerdings haben Meta-Analysen mittlerweile gezeigt, dass für den Zusammenhang (Aprepitant – Ifosfamid – IIN) kein eindeutig signifikanter Zusammenhang herausgearbeitet werden kann, sodass die Kombination mit dem NK1-Antagonisten grundsätzlich möglich ist, wenn man Olanzapin als Alternative nicht verwenden möchte.

### Cisplatin – Natriumthiosulfat und Ototoxizität

Im Bereich der Supportivtherapie wurde inzwischen Natriumthiosulfat zur Vermeidung der Cisplatin-assoz. Ototoxizität bei pädiatrischen Patienten in den USA zugelassen, nachdem zwei Studien einen signifikanten Vorteil durch Thiosulfat herausarbeiten konnten. Die Dosierungen liegen je nach Körpergewicht des Kindes zwischen 10 g/m<sup>2</sup> i.v. und 20 g/m<sup>2</sup> i.v. Die Infusion erfolgt über 15 Min. und wird 6 Std. nach Beendigung der Cisplatin-infusion begonnen. In Deutschland kommt diese Supportivstrategie bisher noch nicht durchgängig zur Anwendung, dürfte aber step-by-step relevanter werden.

### TDM und SMI/Abirateron bzw. Venetoclax

Im Vergleich zu anderen EU-Ländern spielt das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) von Small-Molecule-Inhibitors (SMI) in Deutschland in der klinischen Onkologie weiterhin eine vergleichsweise geringe Rolle.

Angesichts der teilweise hohen intra- und interindividuellen Schwankungen der Plasmaspiegel nach applizierten Normdosen kann ein TDM allerdings durchaus von Vorteil sein, da bei einigen SMI-Wirkstoffen (z. B. Axitinib, Imatinib, Everolimus, Endoxifen) eine Korrelation zwischen den Talspiegeln und klinisch relevanten Endpunkten hergestellt werden konnte. Weitergehende Informationen bietet ein TDM wahrscheinlich auch bei dem CYP17-Inhibitor Abirateron, da sich Daten verdichten, dass Werte  $\geq 8,4$  ng/ml mit einem signifikant längeren PFS assoziiert sind. TDM-basierte Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Reihe von Patienten trotz der Normdosis von 1 g/Tag (Nüchtern-Einnahme) diese Zielwerte nicht erreichen. Wurde eine Einnahme mit einem leicht-fetthaltigen Snack empfohlen, lagen die Werte  $\geq 8,4$  ng/ml. Hingegen gilt eine Einnahme von 250 mg/Tag mit einer fettreichen Mahlzeit auf der Basis des TDM als zu unsicher. Ein TDM könnte auch beim Einsatz des bcl2-Inhibitors Venetoclax von Interesse sein, da der SMI eine geringe therapeutische Breite aufweist und durch seinen First-Pass-Effekt eine hohe Interaktionsanfälligkeit mit moderaten und potenten CYP3A-Inhibitoren und –Induktoren mit sich bringt. Auf der Basis des TDM wurde gezeigt, dass selbst 50 mg Venetoclax in Verbindung mit Itraconazol eine zu hohe Dosis für den Patienten darstellen können.

#### CTLA4-Inhibitoren

Unter den innovativen Therapiestrategien spielen die Checkpoint-Inhibitoren (CPI) inzwischen eine unbestritten dominierende Rolle in sehr vielen Indikationen. Die Kombination aus Nivolumab und dem CTLA4-Inhibitor Ipilimumab hat rückblickend zweifelsohne die Behandlung des malignen Melanoms (Stadium IV) revolutioniert. Inzwischen ist die Kombination auch bei verschiedenen soliden Tumoren (z.B. MPM, NSCLC St. IV, RCC, CRC mit dMMR, ESCC) zugelassen worden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass in Studien mit Durvalumab und dem CTLA4-Inhibitor Tremelimumab zum einen (1) eine einmalige Infusion des CTLA4-Inhibitors (z. B. Tremelimumab 300 mg i. v. - anstelle von 4 Infusionen von 75 mg i. v.) beim hepatozellulären Karzinom (HCC) verwendet wurde, (2) zum anderen körperrgewichtsunabhängige Dosen Anwendung fanden. Inwieweit eine „loading Dose“ initial im Sinne einer stärkeren initialen T-Zellaktivierung von Vorteil ist, bedarf noch weitergehender Untersuchungen.

### Weiterführende Literatur

Dhillon S.

Sodium Thiosulfate: Pediatric First Approval

Pediatr. Drugs 2022; 15 epub

Highley MS, et al.

The Nitrogen Mustards

Pharmacol Rev 2022; 74: 552-99

Kobayashi M, et al.

Utility of TDM of venetoclax in AML

Med Oncol 2022; 39: 259

Llovet JM, et al.

Immunotherapies for hepatocellular carcinoma

Nat Rev Clin Oncol 2022;19:151-72

Vazirian F, et al.

Aprepitant, Fosaprepitant and risk of ifosfamide – induced neurotoxicity: a systematic review

Cancer Chemother Pharmacol 2022; 90: 1-6

Prely H et al.

Real-life DDI and HDI (herb drug interactions) in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases

J Cancer Res Clin Oncol 2022; 148: 707-18