

**ZFB@home – 14./15.11.2020**

Ursula Funke begrüßt Teilnehmer und Referenten zur ersten Online-Ausgabe der Zentralen Fortbildung. Ihr Dank gelte allen Apothekern, die insbesondere zu Beginn der Pandemie viel Improvisationstalent im Hinblick auf Schutz der Mitarbeiter und Kunden sowie die Desinfektionsmittelherstellung an den Tag gelegt hätten. Die nun erleichterten Rahmenbedingungen müssten beibehalten werden, die Apothekerschaft habe einen sorgsamem Umgang mit den erweiterten Kompetenzen unter Beweis gestellt. Weiter dankte Funke Frau Hauser und dem Team der Pharmazie, das mit viel Herzblut Veranstaltungen unter angepassten Rahmenbedingungen geplant und unter diesen nun veränderten Bedingungen so viele wie möglich auf Online-Formate umgestellt habe. So werde nun auch die 104. Zentrale Fortbildung im März 2021 als ZFB@home stattfinden. Insbesondere gelte ihr Dank den Referenten, die alle auch für das Online-Format zur Verfügung stünden.

Im **Eröffnungsvortrag** ging Professor Steinhilber auf die **Grundlagen der stratifizierten onkologischen Pharmakotherapie** ein. Die Grundlagen der Krebsentstehung seien Mutationen von Genen, deren Produkte an der Regulation des Zellwachstums und des Zelltods beteiligt sind. Aber auch Chromosomentranslokationen und Chromosomendeletionen können Krebserkrankungen auslösen. Die Folgen der Mutationen sind die Aktivierung von Protoonkogenen, die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und der Inaktivierung von DNA-Reparaturmechanismen. Dadurch verstärkt sich das Wachstum von Zellen, die Apoptose wird herunterreguliert, es kommt zu zellulärer De-Differenzierung und genomischer Instabilität: Die Defekte häufen sich an, die Zelle „kippt“ irgendwann und entartet.

Die Art der Mutation bedingt die spezifischen Eigenschaften von Krebszellen wie z.B. der Resistenz gegenüber Tumorsuppressoren oder der Ausschaltung der Seneszenz, die zu einer unbegrenzten Teilungsfähigkeit führt.

In der Behandlung finde derzeit ein Paradigmenwechsel dahingehend statt, dass nach Möglichkeit die veränderten Gene behandelt werden:

Hierbei ist die personalisierte Medizin (die maßgeschneiderte Therapie für den Patienten) und die stratifizierte Pharmakotherapie (Einteilung nach Markern, z.B. HER-positiv) möglich. So waren im September 2020 für 82 Wirkstoffe genetische Tests durch die EMA empfohlen (hierunter Tamoxifen als einziges Onkologikum) bzw. vorgeschrieben (darunter 72 Onkologika).

Die Prinzipien der Tumortherapie sind zum einen die klassische Wachstumshemmung (Platin, Alkylanzien), zum anderen der Einsatz von Wirkstoffen mit definierten Targets wie Kinase-Inhibitoren und der Einsatz von Wirkstoffen mit Tumorpräferenz wie z.B. Imatinib.

Im Rahmen seines Vortrags zu **Diagnostik und Therapie des metastasierten Prostata-Karzinoms** ging Professor Tsaur auf die Therapie des metastasierten Prostata-Karzinoms ein. Im Vergleich Hormontherapie + Bestrahlung der Prostata gegen die alleinige Hormontherapie hat sich gezeigt, dass lediglich Subgruppen des Gesamtkollektivs profitiert haben, hier haben insbesondere Patienten mit bis zu drei Metastasen länger überlebt. In der Kombi Hormontherapie + Docetaxel haben Patienten mit hoher Tumorlast profitiert. Die Titan-Studie habe gezeigt, dass die Behandlung mit Apalutamid, einem Antiandrogen, eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens mit sich bringt bei gleichzeitiger Erhaltung der

Lebensqualität. Die Therapie stellte sich als sicher und gut verträglich heraus, unabhängig von der Tumorlast.

Professor Köhl zeigte am Samstagabend die großen Erfolge der **CAR-T-Zelltherapie** bei CD19+ hämatologischen Erkrankungen auf. Der Erfolg gründet sich auf dem Wirkmechanismus dieser neuartigen Therapie: Die CAR-T-Zellen wandern zu den malignen Zellen und binden diese gezielt. Die ELIANA-Studie hat eindrucksvoll die Therapiemöglichkeit bei ALL und DLBCL unter Beweis gestellt, mit einem Gesamtüberleben von 90 % nach sechs Monaten und 76 % nach zwölf Monaten. Neben dem spezifischen Andocken an die Krebszellen ist auch ein Binden an andere Immunzellen möglich, was eine Ausschüttung von IL-1, IL-6 und NO zur Folge hat und die Nebenwirkungen dieser Therapie erklärt. Die Herausforderung für die Zukunft ist die Automatisierung des Herstellungsprozesses, da die CAR-T-Zelltherapie bisher eine individuelle, personalisierte Therapie darstellt, die durch die manuelle Herstellung zeitaufwendig und teuer ist.

Eine Weiterentwicklung stellt die CAR-NK-Zelltherapie dar. Aktivierte Natürliche Killerzellen (NK) greifen die Tumorzelle über eine Hochregulation aktivierender Rezeptoren an und zerstören diese. In den ersten Fällen wurden bereits allogene NK-Zellen nach haploider Stammzelltransplantation übertragen. Erfreulicherweise sei kein Fall von Graft versus Host-Disease aufgetreten, in einer kleinen Studie mit elf Patienten habe bei acht Patienten eine komplette Remission stattgefunden. Der Einsatz von CAR-NK-Zellen sei momentan gegen CD19+ aber auch CD123+ Leukämien möglich.

Dr. Götze stellte in einem Ritt die Therapiemöglichkeiten der verschiedenen **Tumoren des Gastrointestinaltrakts** (GIT) dar. Sowohl beim Magenkarzinom als auch beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre habe die adjuvante Therapie mit Nivolumab das Gesamtüberleben signifikant verbessert.

Auch bei den GIT-Tumoren wird die immunologische Therapie immer interessanter, da auch hier immer mehr Mutationen entdeckt werden.

Bei der palliativen Therapie des Colonkarzinoms sei es wichtig, sich die Biomarker anzusehen, da diese entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Die Wildtyp-Varianten sprächen gut auf Antikörpertherapie an. Bei HER2-positivem Colon-Karzinom sei die Kombination von Trastuzumab und Deruxetecan (Antikörper-Arzneistoff-Konjugat) sehr vielversprechend, die Ansprechrate liegt bei 51,3 %.

### **Brustkrebs 2020 – Gemeinsam kommen wir weiter**

Zu Beginn seines Vortrags geht Professor Jackisch auf die Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms ein: höheres Lebensalter, Kinderlosigkeit, Verzicht auf das Stillen sowie eine familiäre Häufung von Brust- und / oder Eierstock-Krebserkrankungen. Neue Erkenntnisse bestätigen, dass eine menopausale Hormontherapie (MHT) sowie der Lebensstil, insbesondere Übergewicht und der damit häufig verbundene Diabetes, das Risiko erhöhen können.

Brustkrebs lässt sich nicht vermeiden, aber durch die Nutzung des Mammographie-Screening-Programms früh entdecken. Damit einher geht auch die Senkung der Sterblichkeit, für mehr als 60 Prozent der betroffenen Frauen ist heutzutage Heilung der realistische Anspruch in der akuten Phase. Nach Jahren oder Jahrzehnten können sich Rückfälle einstellen und andere Organe betreffen. Mit dieser

Metastasierung beginnt die chronische Phase, die heute noch unheilbar ist, aber in der neue Behandlungsformen ein langes beschwerdearmes Leben ermöglichen. Die Herausforderung der Therapie des Mammakarzinoms liegt in der Individualität. Die Gen-Expressionsanalyse ist die Grundlage der heutigen individualisierten molekularen Therapie.

Der Einsatz der monoklonalen Antikörper (Trastuzumab und Pertuzumab) bei HER2-positivem Mammakarzinom war ein weiterer Meilenstein, die Immunonkologie bedeutete einen weiteren großen Fortschritt. Eine Besonderheit sind Karzinome mit Mutationen in den BRCA 1 und 2 Genen: Sie sprechen gut auf eine platinbasierte Chemotherapie sowie auf eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren an. Frauen aus Familien mit einer nachgewiesenen BRCA 1 und / oder BRCA 2 Mutation müssen besonders beraten und überwacht werden, da die Erkrankung in jungen Jahren auftreten kann.

Zum Abschluss der ZFB@home widmet sich Professor Hug der **Arzneimitteltherapiesicherheit bei eingeschränkter Nierenfunktion**. Zu Beginn geht er ausführlich auf die Anatomie und Physiologie der Nieren ein und gibt einen Überblick der möglichen Arten und Ursachen für eine Schädigung der Nieren.

Wie bei jedem anderen Organ auch lässt die Funktion der Nieren mit zunehmendem Alter langsam nach. Ab ca. dem 40. Lebensjahr nimmt die renale Durchblutung um etwa ein Prozent pro Jahr ab. Damit einher geht ein Gewichtsverlust der Nieren sowie der sklerotische bzw. fibrotische Umbau der Glomeruli und Tubuli. Durch die hohe Überkapazität der Nieren ist jedoch nicht jeder Mensch im Alter von einer relevanten Funktionseinschränkung dieser Organe bedroht.

Die Nierenfunktion kann über verschiedene Verfahren bestimmt werden. Neben einer direkten **Messung** der Konzentration von körpereigenen oder exogen zugeführten Markern in Plasma und Urin, haben sich indirekte Methoden zur **Abschätzung** der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) durchgesetzt und lassen zuverlässige Aussagen über die GFR zu.

Aufgrund der hohen Prävalenz und zunehmenden Inzidenz von Nierenerkrankungen kommt der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei der Betreuung betroffener Patienten eine wichtige Bedeutung zu. Arzneimittel, besonders die Kombination mehrerer potentiell nierenschädlicher Wirkstoffe, können aufgrund einer substanzspezifischen Toxizität für die Entwicklung oder Verschlechterung einer Niereninsuffizienz verantwortlich sein. Da die Mehrzahl der Wirkstoffe renal eliminiert wird, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Akkumulation zu rechnen. Kommt ein nierenschädigendes Potential der Substanzen hinzu, kann sich die Funktionseinschränkung weiter verschlimmern. Deshalb sind strenge Überwachung und ggf. eine Anpassung der Dosis erforderlich. Zur Anpassung der Arzneimitteldosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann mithilfe der Dettli-Formel die sogenannte individuelle Eliminationskapazität des jeweiligen Wirkstoffes berechnet werden. Dazu wird neben der GFR die extrarenale Dosisfraktion ( $Q_0$ ) als Kennzahl für den nicht durch die Nieren ausgeschiedenen Arzneistoffanteil benötigt. Dieser Wert ist für viele Wirkstoffe bekannt und in einschlägigen Tabellenwerken aufgeführt. Nun kann die individuelle Eliminationskapazität für die Berechnung einer Dosismodifikation herangezogen werden. In Abhängigkeit von dem jeweiligen Krankheitsbild, den pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes

und dem Applikationsweg kann nun über eine Modifikation der Medikation entschieden werden. Besondere Bedeutung hat die AMTS bei Patienten, die auf Nierenersatzverfahren angewiesen sind. Der für gesunde Nieren ermittelte  $Q_0$ -Wert ist auf die verschiedenen Dialyse- und Hämofiltrationssysteme unter Umständen nicht übertragbar. In den Beipackzetteln oder Fachinformationen finden sich nur selten Angaben zur Dosisanpassung bei Nierenersatzverfahren. Hier sind neben einer individuellen Risikoabschätzung auch die Anwendung von persönlichen und publizierten Erfahrungswerten und manchmal die Bestimmung von Wirkstoffspiegeln Maßnahmen, welche die AMTS erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden unter vielen Komorbiditäten, eine umfassende Beratung in der Apotheke ist daher wertvoll und erforderlich. Juckreiz, Übelkeit und Müdigkeit als häufige Symptome sollten vom Apotheker ernstgenommen werden. Eine individuelle Supportivtherapie bietet hier viele Möglichkeiten, das Leiden dieser Patienten zu lindern. Ein wichtiger Baustein ist auch die Beratung zu Ernährung und Körperpflege. Der Apotheker kann aber auch als Fachmann für Fragen der Pharmakokinetik und -dynamik dem Arzt zur Seite stehen.