

Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib und Bosutinib: Der Umgang mit den Nebenwirkungen bei der Behandlung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML)

Fachliche Beratung: Prof. Dr. Susanne Saußeke, Deutsche CML-Studiengruppe, Mannheim

Inhaltsverzeichnis	Seite
Allgemeines zu den Nebenwirkungen	2
Blutbildbezogene Nebenwirkungen.....	2
Niedrige Blutwerte	2
Neutropenie (niedrige neutrophile Granulozyten)	2
Thrombozytopenie (niedrige Blutplättchen).....	2
Anämie – niedrige Konzentration an Hämoglobin (roter Blutfarbstoff).....	2
Nicht-blutbildbedingte Nebenwirkungen.....	3
Haare	3
Augen	3
Einlagerung von Flüssigkeit (Ödeme)	3
Herz / Blutdruckveränderungen.....	3
Stoffwechselstörungen.....	3
Nierenfunktionsstörungen.....	3
Verdauung	4
Muskelkrämpfe	4
Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen	4
Hautirritationen	4
Fatigue (chronische Erschöpfung), Konzentrationsstörungen	5
Gewichtszunahme	5
Auflistung der einzelnen TKI mit ihren häufigsten Nebenwirkungen.....	5
Imatinib	5
Dasatinib	6
Nilotinib	6
Ponatinib	7
Bosutinib	7
Art und Weise der Einnahme.....	7
Imatinib	8
Nilotinib	8
Dasatinib	8
Ponatinib.....	8
Bosutinib.....	9
Langzeitnebenwirkungen.....	9
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	9
Chirurgische Eingriffe	9
Therapietreue.....	10
Therapietreue bei CML ist überraschend gering.....	10
Strategien zur Steigerung der Therapietreue.....	10
Zusammenfassung.....	10

Allgemeines zu den Nebenwirkungen

Alle fünf Medikamente, die zur Gruppe der sog. TKI (Tyrosinkinaseinhibitoren; inhibieren = hemmen) gehören, sind im Allgemeinen gut verträglich. Es können jedoch auch selten schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Die Nebenwirkungen sind in ihrer Ausprägung von Patient zu Patient unterschiedlich. Ein TKI wird unter Umständen besser vertragen als ein anderer, wobei die Nebenwirkungen im Allgemeinen mit der Höhe der verabreichten Dosis zunehmen. Da eine Dosisreduktion oder Unterbrechung – wenn eben möglich - vermieden werden sollte, ist zur Sicherstellung der regelmäßigen Einnahme (Therapietreue) ein gutes Nebenwirkungs-Management unabdingbar.

Blutbildbezogene Nebenwirkungen

Niedrige Blutwerte

Unter allen TKI kann es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Abnahme der Blutzellwerte kommen. Dies ist u.a. ein therapeutischer Effekt, da bei der CML vor allem die Zellen mit der für die Erkrankung typischen Genveränderung in sehr kurzer Zeit nach Therapiebeginn reduziert werden, während es einige Zeit dauern kann, bis sich die vor Therapiebeginn verdrängten gesunden Stamm- bzw. Blutzellen nachgebildet haben. Daher tritt diese Nebenwirkung hauptsächlich direkt nach Diagnosestellung auf und ist danach deutlich seltener.

Neutropenie (niedrige neutrophile Granulozyten)

Wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten (eine bestimmte Unterart der weißen Blutkörperchen) unter 1.000 pro Mikroliter liegt, kann die Therapie vorübergehend unterbrochen werden. Wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten unter 500 pro Mikroliter sinkt, besteht ein stark erhöhtes Risiko für Infektionen. Falls Infektionen auftreten, sind diese aber meist nicht so problematisch wie bei einer herkömmlichen intravenösen Chemotherapie. Bei manchen Patienten, bei denen die Bildung der Blutzellen dauerhaft zu niedrig ist, werden evtl. Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren) eingesetzt, die das Zellwachstum der Stammzellen anregen: G-CSF oder die länger wirksame Form Pegfilgrastim. Die TKI können dann weiterhin verabreicht und eine Therapieunterbrechung kann vermieden werden. Das Blutbild muss in der Phase, in der die neutrophilen Granulozyten zu niedrig sind, wöchentlich (ggf. noch häufiger) kontrolliert werden.

Thrombozytopenie (niedrige Blutplättchen)

Sind zu wenige Blutplättchen (= Thrombozytopenie) vorhanden, kann dies zu starken Blutergüssen oder Blutungen führen. Die maximale Auswirkung auf die Blutplättchen-Bildung bei Gabe von Imatinib tritt erst ca. 3 Wochen nach Therapiebeginn ein. Unter Dasatinib kommt es zu schnelleren und deutlicheren Einbrüchen bei der Blutplättchen-Bildung. Unterschreiten die Werte die Grenze von 50.000 pro Mikroliter, wird in der Regel die Therapie unterbrochen und auf eine Normalisierung der Blutwerte gewartet. In der Akzelerationsphase oder in der akuten Blastenkrise der CML ist es vertretbar, wenn die Blutplättchen-Werte auf 20.000 pro Mikroliter absinken. In der akuten Blastenkrise sind häufig Thrombozyten-Transfusionen nötig.

Anämie – niedrige Konzentration an Hämoglobin (roter Blutfarbstoff)

Eine zu niedrige Konzentration an rotem Blutfarbstoff (= Anämie) kann zu Fatigue (chronische Erschöpfung), Kopfschmerzen und Kurzatmigkeit führen.

Eine ausreichende Eisen-Konzentration im Blut ist wichtig. Die Ferritin-Werte sollten daher kontrolliert werden (Ferritin = körpereigenes, Eisen speicherndes Eiweiß). Bei der Anwendung von Erythropoetin sollte der Ferritin-Spiegel mindestens 100 Nanogramm/Milliliter betragen.

Die Einnahme von Eisenkapseln kann nötig sein, Eisen ist aber auch in bestimmten Lebensmitteln, wie v.a. rotem Fleisch, enthalten. Studien zeigen, dass intravenös verabreichte Eisenpräparate hilfreich sein können. Wenn Eisenkapseln nicht vertragen werden, ist dies also eine mögliche Alternative. Wichtig ist außerdem, die Konzentration an Vitamin B12 und Folsäure zu kontrollieren. In Extremfällen werden Bluttransfusionen durchgeführt. Ggf. muss überlegt werden, die TKI-Dosis zu reduzieren.

Eine chronische Anämie kann mit Faktoren, die die Bildung der roten Blutkörperchen anregen (z.B. Erythropoetin, Darbepoetin) behandelt werden. Eine längere Gabe kann unter Umständen nötig sein, um den Hämoglobin-Wert stabil zu halten. Der Hämoglobin-Wert sollte unter der Behandlung mit Erythropoetin allerdings 12 Gramm pro Deziliter nicht überschreiten, und bei steigenden Werten sollte die Dosis des Wachstumsfaktors gesenkt werden.

Nicht-blutbildbezogene Nebenwirkungen

Haare

Unter allen TKI kann ein verstärkter Haarausfall und eine Ausdünnung der Haare beobachtet werden, v.a. unter Nilotinib und Ponatinib, unter Bosutinib eher selten. Hierfür gibt es allerdings auch viele andere Gründe. Unter Imatinib kann das Haar auch dicker, dunkler bzw. weniger grau werden. Andere Patienten berichten von zunehmend grauen Haaren. Auch jeder CML-Patient wird allerdings älter. Entsprechende Haarpflegeprodukte können für Abhilfe sorgen.

Augen

Schwellungen durch Flüssigkeitseinlagerungen im Augenbereich (sog. periorbitale Ödeme) treten unter TKI-Einnahme auf, sehr häufig unter Imatinib, und sind meistens morgens am stärksten ausgeprägt. Möglich sind unter TKI extrem tränende Augen, aber auch trockene Augen. Des Weiteren können Blutungen in der Augenbindehaut sowie - vor allem unter Imatinib und Nilotinib – verschwommenes Sehen auftreten. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass die Augen tränen und Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt der Linse auftreten. Um die Nebenwirkungen im Augenbereich günstig zu beeinflussen, sollte möglichst salzarm gegessen werden. Ggf. ist die Gabe eines harntreibenden Mittels zu erwägen. In besonders schwerwiegenden Fällen kommt ein chirurgischer Eingriff infrage. Außerdem können zur Behandlung von trockenen Augen künstliche Tränenflüssigkeit und Steroid-haltige Augentropfen zur Behandlung der Ödembildung zum Einsatz kommen. Blutungen in der Bindehaut müssen nicht behandelt werden. Vorsichtshalber sollten aber besondere Anstrengungen, wie z.B. schweres Heben, vermieden werden.

Einlagerung von Flüssigkeit (Ödeme)

Ödeme entstehen meist in den Händen, Füßen und Beinen, seltener im Herzbeutel oder im Lungenfell (Augenbereich: siehe oben). Unter Dasatinib entsteht ein Lungenfellödem (Pleuraerguss) bei jedem 5. Patienten. Als Gegenmaßnahme können harntreibende Arzneimittel oder Steroide verordnet werden. Unter Umständen sind eine Drainage des Lungenfells, eine Reduktion der Dosis oder eine Therapieunterbrechung erforderlich.

Herz / Blutdruckveränderungen

Unter allen TKI kann es zu Blutdruckveränderungen kommen. Deshalb sind regelmäßige Blutdruckkontrollen erforderlich. Bei einigen TKIs gibt es Hinweise, dass Herzerkrankungen, wie Herzinfarkt, häufiger auftreten als unter Imatinib. Wenn hier Symptome auftreten, muss eine weitere Abklärung erfolgen.

Ein EKG sollte wegen des Einflusses der TKI auf die sog. QT-Zeit zu Beginn und mindestens einmalig unter TKI erfolgen, insbesondere bei Nilotinib.

Stoffwechselstörungen

Zucker (Glucose) und Fette (Lipide) können auch unter TKI-Gabe Schwankungen unterworfen sein. Unter Imatinib gelegentlich, aber vor allem unter Nilotinib und Ponatinib, kann es zu Glucoseerhöhungen kommen. Beim Fettstoffwechsel kann es vor allem unter Nilotinib und Ponatinib zu einem Anstieg der Fette kommen. Deshalb sollten Zucker- und Fettwerte mit kontrolliert werden.

Nierenfunktionsstörungen

Unter Imatinib gelegentlich, vor allem aber bei Bosutinib, sind Nierenfunktionsstörungen beobachtet worden.

Verdauung

Durchfall

Unter Imatinib ist ein vermehrter und weicher Stuhlgang normal. Durchfall kann bei allen TKI, besonders aber bei Bosutinib, in der Anfangsphase auftreten. Sorbitol, Mannitol, Maltitol (üblicherweise in „zuckerfreien“ Lebensmitteln und Kaugummi enthalten) sollten vermieden werden. Zur Vorbeugung von Durchfall ist es unter Umständen hilfreich, eine halbe oder eine ganze Tablette am Tag von dem Durchfallmedikament Loperamid einzunehmen. Durchfall kann auch mit einer erhöhten Ballaststoff-Zufuhr (z.B. in Form von Flohsamenschalen) zusammenhängen. Bei Überempfindlichkeit gegen Milchprodukte können Lactase-Ersatzstoffe eingenommen werden (Nilotinib und Dasatinib enthalten Lactose). Eine Lactose-Intoleranz kann aber auch kurzzeitig nach Erkrankung des Magen-Darm-Traktes auftreten. Um natürliche Darmbakterien zu regenerieren, vor allem nach Gabe von Antibiotika, kann Acidophilus (eine Bakterienart, die u.a. in Sauermilchprodukten enthalten ist) zugeführt werden.

Verstopfung

Verstopfung kann unter Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib auftreten, unter Imatinib ist diese Nebenwirkung sehr selten. Bei Verstopfung sollte der Obst- und Gemüseanteil in der Nahrung erhöht werden. Es sollte außerdem genügend Flüssigkeit zugeführt werden, da eine Austrocknung die Verstopfung verschlimmern kann. Des Weiteren ist es möglich, Flohsamenschalen oder andere Ballaststoffe zu sich zu nehmen. Schließlich kommt die Einnahme leichter Abführmittel sowie von Medikamenten, die für einen weicheren Stuhl sorgen, infrage.

Muskelkrämpfe

Muskelkrämpfe treten am häufigsten unter Imatinib auf, und zwar meistens in den Händen, Füßen und Waden. Abhilfe ist häufig durch Calciumgabe (zwei oder dreimal täglich je 500 mg) oder Magnesiumgabe möglich. Calcium sollte allerdings auf keinen Fall gleichzeitig zum TKI eingenommen werden. Calciumcitrat wird leichter aufgenommen als Calciumcarbonat. Letzteres ist zugleich ein säurebindendes Mittel. Kalium sollte, wenn nötig, ebenfalls gegeben werden (vor allem bei Gabe von bestimmten harntreibenden Medikamenten). Tonic Water, das Chinin enthält, wirkt bei manchen Patienten sehr effektiv gegen Muskelkrämpfe. Bei heißem Wetter sollten Patienten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Außerdem sollten die Calcium-, Kalium-, Phosphor- und Magnesiumwerte bestimmt werden.

Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen

Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen können unter allen TKI auftreten und zu Beginn der Therapie stark sein. Die Schmerzen hören meist nach Tagen oder Wochen auf, sie können aber auch länger andauern. Zur Behandlung können leichte Schmerzmittel eingesetzt werden. In seltenen Fällen sind Opioide nötig. Wenn die Schmerzen länger anhalten, sind sie möglicherweise schwer therapeutisch zu beeinflussen. Ggf. ist dann ein Wechsel zu einem anderen TKI nötig und möglich, denn die Patienten reagieren unterschiedlich auf die verschiedenen TKI. Ggf. sollte die Kreatinkinase (ein Muskelenzym) bestimmt werden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind außerdem grundsätzlich in Betracht zu ziehen, z.B. mit Simvastatin (Cholesterin-Synthese-Hemmer). Die Umstellung auf Pravastatin sollte erfolgen.

Hautirritationen

Hautausschlag kann bei allen TKIs auftreten. Zur Behandlung kann Hydrocortison-Creme lokal angewendet werden. Unter Umständen ist auch die Anwendung stärkerer Steroid-haltiger Cremes notwendig. In ernsten Fällen muss die TKI-Therapie unterbrochen und Prednison als Tablette verabreicht werden. Anschließend kann der TKI erneut gegeben werden, wobei mit einer niedrigeren Dosis begonnen wird. Eine weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeit besteht in Antihistaminen. Außerdem sollte die Haut mit Feuchtigkeit versorgt werden. Leichtere Hautausschläge können vorübergehend sein. Unter Umständen handelt es sich sogar um eine einmalige Nebenwirkung.

Gegen **trockene, juckende** Haut sollte nach dem Bad eine Feuchtigkeitslotion aufgetragen werden. Dem Badewasser kann Natron (Backpulver) zugegeben werden. Ggf. kann mit Hydrocortison behandelt werden. Unter Imatinib kann es, meist nach Langzeitanwendung, dazu kommen, dass die Haut empfindlich wird und leicht reißt. Die Haut sollte dann durch Kleidung geschützt werden.

Unter TKI und hier besonders unter Imatinib kann es zu einer Aufhellung der Hauttönung kommen, da die Pigmentbildung durch das Medikament gehemmt wird. Dies fällt vor allem bei dunkleren Typen auf, betrifft aber viele Patienten in Bezug auf Sonnenbrände. Diese können unter Imatinib sehr stark ausfallen. Wegen der erhöhten Sonnenempfindlichkeit sollten unbedingt Sonnencreme mit hohem Sonnenschutzfaktor, Hüte und schützende Kleidung zur Anwendung kommen.

Fatigue (chronische Erschöpfung), Konzentrationsstörungen

Fatigue kann bei allen TKI auftreten. Anämie kann ein Grund hierfür sein und sollte entsprechend behandelt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte überprüft werden. Eine regelmäßige leichte sportliche Betätigung ist oftmals hilfreich. Das Eintreten eines Erschöpfungszustandes durch Überbelastung sollte man allerdings vermeiden, da die Regenerierung sonst sehr lange dauern kann. Evtl. ist ein täglicher Mittagsschlaf empfehlenswert. Den Aktivitäten sollte in Ruhe nachgegangen werden, ggf. müssen Prioritäten gesetzt werden. Beratung, Stressbewältigung, Meditation und Yoga können hilfreich sein. Die Fatigue verbessert sich meist, kann aber auch bestehen bleiben. Sie kann mit Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen einhergehen.

Gewichtszunahme

Vor der Diagnosestellung kommt es manchmal zu einer Gewichtsabnahme aufgrund eines erhöhten Stoffwechsels durch die CML. Die Stoffwechselrate sinkt, sobald die außer Kontrolle geratene Produktion weißer Blutkörperchen nachlässt. Nach Therapiebeginn kann es daher sein, dass es zu einer Gewichtszunahme kommt. Manche Patienten berichten auch von einem gesteigerten Appetit unter TKI. Um einer Gewichtszunahme vorzubeugen, sollte die Kalorienzufuhr vermindert und für mehr Bewegung gesorgt werden. Zur Vorbeugung von Wassereinlagerungen, die ebenfalls ein Grund für die Gewichtszunahme sein können, sollte auf eine salzarme Kost geachtet werden, da Salz Wasser im Körper bindet.

Auflistung der einzelnen TKI mit ihren häufigsten Nebenwirkungen

Häufigkeiten:

Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Patienten (mehr als 10%)

Häufig: 1 bis 10 von 100 Patienten (1-10%)

Imatinib

Imatinib (Glivec® und verschiedene Generika) – sehr häufige/häufige Nebenwirkungen

- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Fatigue (chronische Erschöpfung)
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Muskel- und Knochenschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Ödeme (Einlagerung von Flüssigkeit im Gewebe)
- Übelkeit

In 2-11 % der Fälle treten unter Imatinib ausgeprägte Ödeme, inkl. Pleuraerguss (Pleura = Lungenfell) und Herzbeutelerguss, auf. Nur in ganz seltenen Fällen (weniger als 1% der Fälle) kommt es zu einer schweren Stauungsinsuffizienz (Erweiterung der Herzkammern mit Stauung von Blut aufgrund ungenügender Herzleistung) und zu einer Fehlfunktion der linken Herzkammer. Die Häufigkeit erhöhter Leberwerte beträgt 5%, allerdings war nur bei 1% der Patienten deshalb eine Dosisverringering erforderlich. Blutungen traten in chronischer Phase bei 1,8%, in akzelerierter Phase bei 11% und in der Blastenkrise bei 19% der Patienten auf. Weitere schwere Nebenwirkungen können in seltenen Fällen auftreten.

Dasatinib

Dasatinib (Sprycel®) – sehr häufige/häufige Nebenwirkungen

- Blutungen
- Durchfall
- Fatigue (chronische Erschöpfung)
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit
- Muskel- und Knochenschmerzen
- Pleuraerguss
- Ödeme (Einlagerung von Flüssigkeit im Gewebe)
- Übelkeit

Unter Dasatinib kann die Anzahl der Blutplättchen sehr schnell sinken. Des Weiteren wird eine Beeinträchtigung der Funktion der Blutplättchen diskutiert. Es besteht dann erhöhte Blutungsgefahr. Eine genaue Beobachtung der Blutwerte ist daher erforderlich. Wassereinlagerungen im Lungenfell und im Herzbeutel treten mitunter erst nach monatelanger Therapie auf und können schwerwiegend sein. Bei Kurzatmigkeit sollte der Brustkorb geröntgt werden. Manchmal kommt es zu einer bestimmten Herzrhythmusveränderung (Verlängerung des sog. QT-Intervalls).

Nilotinib

Nilotinib (Tasigna®) – sehr häufige/häufige Nebenwirkungen

- Durchfall
- Erbrechen
- Fatigue (Chronische Erschöpfung)
- Gelenkschmerzen
- Hautausschlag
- Husten
- Juckreiz
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Verstopfung

Auch unter Nilotinib kann es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommen. Bei Patienten, die bereits eine erblich bedingte Verlängerung des QT-Intervalls haben (ein sog. QT-Syndrom), darf Nilotinib daher nicht angewendet werden. Ein Kalium- und Magnesiummangel muss ausgeglichen werden. Plötzliche Todesfälle unter Nilotinib, die möglicherweise herzbedingt waren, wurden nur in ganz seltenen Fällen (0,6 % der Patienten) beobachtet. Bei Patienten mit Leberschäden sollte Nilotinib mit Vorsicht zur Anwendung kommen. Eine Erhöhung der Leberwerte oder des Bilirubins ist meist nur vorübergehend. Durch eine kurze Behandlungspause können die Werte wieder in den Normalbereich gebracht werden.

Eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sowie eine Erhöhung der Bauchspeicheldrüsenwerte (Lipase und Amylase) können ebenfalls auftreten.

Herz-/Kreislauf-Ereignisse wurden im Rahmen einer Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML berichtet und bei Meldungen nach der Markteinführung beobachtet. In der klinischen Studie traten solche sog. kardiovaskulären Ereignisse vom Schweregrad 3 bis 4 auf, einschließlich der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (1,4% bzw. 1,1% bei Behandlung mit 300 mg bzw. 400 mg Nilotinib zweimal täglich), der Koronaren Herzkrankheit einschließlich Herzinfarkt (2,2% bzw. 6,1% bei Behandlung mit 300 mg bzw. 400 mg Nilotinib zweimal täglich) und Schlaganfall (1,1% bzw. 2,2% bei Behandlung mit 300 mg bzw. 400 mg Nilotinib zweimal täglich).

Daher sollten Patienten bei akuten Anzeichen oder Symptomen eines kardiovaskulären Ereignisses umgehend einen Arzt aufsuchen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten während der Therapie gemäß der Leitlinien überwacht und aktiv behandelt werden. Es sollten v.a. regelmäßig Blutzucker-Kontrollen durchgeführt werden, da sich eine diabetische Stoffwechsellage verschlechtern kann. Dasselbe gilt für die Lipide. Blutdruckkontrollen sind ebenfalls wichtig.

Generell ist Rauchen hier zu erwähnen, das ebenfalls als kardialer Risikofaktor gilt. Zudem konnte gezeigt werden, dass Raucher an sich eine schlechtere Krankheitsprognose haben.

Ponatinib

Ponatinib (ICLUSIG®) – sehr häufige/häufige Nebenwirkungen

- Abgeschlagenheit
- Atemnot
- Bauchschmerzen
- Bluthochdruck
- Durchfall
- Erbrechen
- Erhöhung der Leber- und Lipasewerte
- Fieber
- Hautausschlag
- Herz-/Kreislauf-Probleme
- Husten
- Infektionen der oberen Atemwege
- Kopfschmerzen
- Muskel- und Knochenschmerzen
- Ödeme (Einlagerung von Flüssigkeit im Gewebe)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Schlaflosigkeit
- Schwindel
- Übelkeit
- Venöse Thrombosen
- Verminderter Appetit
- Verstopfung

Es besteht ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Diese Berichte beziehen sich auf Studien mit der Dosis 45 mg und sind bei ca. 20% der Studienteilnehmer aufgetreten. Die Vermutung ist, dass dies ein dosisabhängiger Effekt sein könnte. In der neuen Fachinformation [Stand September 2017] wird daher empfohlen, dass die Dosis für Patienten in guter zytogenetischer Remission auf 15 mg reduziert werden soll. Auch sollte bei bestehender koronarer Herzerkrankung an das höhere Risikoprofil gedacht werden. Ebenfalls sollten der Blutdruck und die Leberwerte kontrolliert werden. In einigen Fällen kann es zu Problemen mit der Bauchspeicheldrüse kommen

Bosutinib

Bosutinib (Bosulif®) – sehr häufige/häufige Nebenwirkungen

- Atemwegsinfektionen
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Erhöhung der Leberwerte
- Fatigue (chronische Erschöpfung)
- Fieber
- Hautausschlag
- Husten
- Kopfschmerzen
- Ödeme (Einlagerung von Flüssigkeit im Gewebe)
- Übelkeit
- Verminderter Appetit

Die Durchfälle sind vorübergehend. Auf eine Erhöhung der Leberwerte muss geachtet werden.

Art und Weise der Einnahme

TKI sollten nicht mit Grapefruit-Saft eingenommen werden, da dies zu einem unvorhersehbaren Anstieg der Blutspiegel des Medikaments führen kann. Sternfrüchte und Pomeranzen sollten ebenfalls gemieden werden. Auch schwarze Maulbeeren, wilde Weintrauben, Granatäpfel und schwarzer Himbeersaft können den Stoffwechsel beeinflussen.

Imatinib

Imatinib sollte einmal täglich auf vollen Magen (während oder nach einer Mahlzeit) eingenommen werden, um eine Magenreizung und Übelkeit zu vermeiden. Die Art der Mahlzeit hat nur wenig Einfluss auf die Aufnahme des Medikamentes ins Blut.

Durch die Einnahme bei einer Hauptmahlzeit lässt sich Übelkeit meist verhindern. Evtl. kann es hilfreich sein, die Imatinib-Dosis aufzuteilen, z.B. 2 x täglich 300 mg. Gegen Übelkeit gibt es heutzutage sehr wirksame Medikamente, die am besten 1-2 Stunden vor Einnahme des TKI eingenommen werden.

Sodbrennen entsteht häufiger bei Patienten mit bekannten Verdauungsstörungen oder Rückfluss des sauren Mageninhaltes aufgrund eines ungenügenden Verschlusses des unteren Speiseröhrenabschnittes. Dieser Nebenwirkung kann durch Vermeidung von scharfem Essen und Übersättigung vorgebeugt werden. Die Koffein- und Alkoholzufuhr sollte reduziert werden. Das Kopfende des Bettes kann durch Keile unter den Bettpfosten um ca. 15 cm erhöht werden. Sinnvoll ist es außerdem, für ca. 1-2 Stunden nach Einnahme des TKI in aufrechter Position zu verbleiben.

Unter Imatinib können evtl. bestimmte Magenschutzmittel gegeben werden (sog. H2-Blocker oder Protonenpumpenhemmer). Deren Dosis sollte möglichst niedrig sein. Alternativ können auch säurebindende Mittel (Antazida) zum Einsatz kommen. Solche säurebindenden Mittel sollten entweder 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Imatinib gegeben werden.

Nilotinib

Während Imatinib einmal bzw. zweimal täglich auf vollen Magen eingenommen wird, um Magenreizung und Übelkeit zu vermeiden, muss Nilotinib alle 12 Stunden auf nüchternen Magen eingenommen werden. Die Fastenzeiten bei Nilotinib vor und nach der Einnahme sind sehr bedeutend, da eine fettreiche Mahlzeit zum Einnahmezeitpunkt die Wirkstoffkonzentration im Blut um bis zu 80% gegenüber dem Normalwert erhöhen kann, wodurch schwere Nebenwirkungen auftreten können.

Die Dosis beträgt für Patienten mit Imatinib-Resistenz oder-Intoleranz 2 x 400 mg pro Tag und für Patienten nach Erstdiagnose 2 x 300 mg pro Tag.

Die erste Dosis Nilotinib sollte morgens vor dem Frühstück eingenommen werden. Die zweite Dosis wird abends, im Abstand von 10-14 Stunden nach der morgendlichen Dosis, eingenommen, und zwar mindestens 2 Stunden nach dem Essen und 1 Stunde vor der nächsten Mahlzeit. Die abendliche Dosis stellt meistens die größere Herausforderung dar und erfordert evtl. eine Anpassung des Lebensrhythmus'.

Unter Nilotinib werden weder bestimmte Magenschutzmittel wie H2-Blocker oder Protonenpumpenhemmer, noch säurebindende Mittel (Antazida) empfohlen.

Dasatinib

Bei Dasatinib ist eine Einnahme in einer Dosis von 100 mg pro Tag (bis 140 mg pro Tag in fortgeschrittenem Stadium) sowohl auf nüchternen als auch auf vollen Magen möglich, immer entweder morgens oder abends.

Unter Dasatinib werden die Magenschutzmittel H2-Blocker oder Protonenpumpenhemmer ebenfalls nicht empfohlen. Säurebindende Mittel (Antazida) können hier aber zum Einsatz kommen. Solche säurebindenden Mittel sollten entweder 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Dasatinib gegeben werden.

Ponatinib

Bei Ponatinib beträgt die Standarddosis gemäß Fachinformation 45 mg einmal täglich (siehe hierzu allerdings auch S. 7). Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerdrückt oder in Flüssigkeit aufgelöst werden. Die Einnahme kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Bosutinib

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit. Bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenhemmern ist Vorsicht geboten. Säurebindende Mittel (Antazida) sollten als Alternative in Betracht gezogen werden. Die Einnahme sollte dann aber nach Möglichkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen.

Langzeitnebenwirkungen

Bezüglich Langzeitnebenwirkungen gibt es bislang keine besorgniserregenden Daten. In mehreren Publikationen wurde eine mögliche Erhöhung von Zweitkrebserkrankungen untersucht, bislang gibt es jedoch keinen Hinweis für ein gehäuftes Auftreten.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib und Bosutinib werden über den sog. CYP3A4-Stoffwechselweg abgebaut. Medikamente, die ebenfalls in diesem Stoffwechselweg agieren, können daher kritische Wechselwirkungen mit den TKIs haben.

Medikamente, die das CYP3A4-Enzym hemmen, können dazu führen, dass die Konzentration der TKI im Blut steigt. Medikamente, die die Aktivität des Enzyms erhöhen, können die TKI-Konzentration im Blut senken. Wenn ein solches Medikament unbedingt eingenommen werden muss, kann erwogen werden, die TKI-Dosis entsprechend zu erhöhen oder verringern: Oftmals kann jedoch auch ein anderes Medikament verschrieben werden, das einen anderen Wirkweg hat. Eine Übersicht zu Wirkstoffen, die über den CYP3A4-Weg verstoffwechselt werden bzw. diesen Stoffwechselweg hemmen oder ankurbeln, ist im Internet unter <http://www.wikipedia.de> einsehbar („CYP3A4“ ins Suchfeld eingeben).

Darüber hinaus kann es auch sein, dass TKIs die Konzentration anderer Medikamente verändern, was zu unerwünschten Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Medikamente führen kann.

Warfarin (ein Gerinnungshemmer) sollte nicht gleichzeitig mit **Imatinib**, möglichst nicht mit **Nilotinib** und vorsichtig mit **Dasatinib** eingenommen werden. Wenn Warfarin eingenommen wird, sollte die INR (ein Blutgerinnungswert) kontinuierlich überwacht werden. Paracetamol sollte auf maximal 2000 mg am Tag beschränkt sein und ganz vermieden werden, wenn die Leberenzyme ansteigen. Medikamente, die den Magen reizen und zu erhöhtem Blutungsrisiko führen können (z.B. Ibuprofen), sollten mit Vorsicht eingenommen werden.

Die Zahl der Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können, ist hoch (z.B. Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen, Haloperidol, Erythromycin etc.; eine ausführliche Liste ist unter www.torsades.org einsehbar). Da unter TKI Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können, gemieden werden sollten, ist es wichtig darauf zu achten, dass keine weiteren Medikamente mit dieser Nebenwirkung verordnet werden. Bei einer Änderung der Dosis oder der Einnahme eines neuen Medikamentes sollte ein EKG gemacht werden. Dies gilt insbesondere für Nilotinib.

Pflanzliche Arzneimittel

Johanniskraut senkt die TKI-Spiegel auf unvorhersehbare Weise. Manchmal denken Patienten, Johanniskraut sei unproblematisch, weil es „natürlich“ ist. Viele Kräuter zeigen jedoch Wechselwirkungen mit TKI. Wegen der möglichen Wechselwirkungen ist es absolut notwendig, mit dem behandelnden Arzt zu sprechen, bevor mit einer solchen ergänzenden Therapie begonnen wird.

Chirurgische Eingriffe

Die TKI sollten vor einer geplanten Operation evtl. nach Rücksprache abgesetzt werden, um mögliche Wechselwirkungen mit Anästhetika oder Notfallmedikamenten zu vermeiden. Die erneute Einnahme von TKI ist normalerweise möglich, sobald Nahrung aufgenommen wird und die Genesung gut voranschreitet.

Therapietreue

Therapietreue bei CML ist überraschend gering

Die Einhaltung der Therapievorschriften ist bei allen TKIs unerlässlich. Die Nichteinhaltung kann den Therapieerfolg gefährden. Gründe für das Nichtbefolgen der Therapievorschriften können folgende sein:

- Das Gefühl, dass die Therapie wegen Wohlbefindens unnötig ist
- Psychosoziale Faktoren
- Der Versuch, durch Änderung der Therapievorschriften Nebenwirkungen zu reduzieren

Eine eigenmächtige oder unbewusste Verringerung der verschriebenen Dosis kann jedoch kritische Auswirkungen bis hin zur Resistenzbildung und dauerhaften Unwirksamkeit der Therapie haben. Bei einer Auswertung der Rezepte von 4043 Imatinib-Patienten wurde geschätzt, dass die Therapietreue erstaunlicherweise nur bei 75% lag, d.h. nur drei Viertel der verschriebenen Tabletten wurden wie verordnet eingenommen. Mit der Zeit nahm die Therapietreue dramatisch ab - nach nur 14 Monaten nahm nur noch ein Viertel (23%) der Patienten die Medikation regelmäßig wie verschrieben ein. Studien zeigen, dass die Therapietreue abhängig davon war, ob der Arzt als Kooperationspartner des Patienten angesehen wurde oder nicht. Der Aufbau von Vertrauen zwischen Patient und behandelndem Arzt ist daher fundamental.

Strategien zur Steigerung der Therapietreue

- Die Therapievorschriften sollten vom Arzt ausführlich erläutert und begründet werden.
- Es ist sinnvoll, eine tägliche Einnameroutine zu entwickeln. Das Medikament sollte im Zusammenhang mit einer routinemäßigen, täglichen Aktivität eingenommen werden (alternativ ggf. "SMS-Erinnerungsdienst" nutzen, siehe <http://sms.leukaemie-online.de>).
- Evtl. ist eine Pillendose hilfreich.
- Die eingenommene Dosis sollte in einem Kalender oder in einer Liste markiert werden.
- Auf Reisen sollte eine größere Menge des Medikaments mitgenommen werden als eigentlich benötigt wird.
- Nebenwirkungen sollten vorausschauend und konsequent behandelt werden.
- Eine gute Kommunikation zwischen Patient und Arzt ist essenziell.

Zusammenfassung

Das wichtigste Ziel der Behandlung ist die Wirksamkeit gegenüber der Leukämie. Eine suboptimale Behandlung der Nebenwirkungen darf dieses Ziel nicht gefährden.

Die meisten Patienten haben Nebenwirkungen, normalerweise zu einem frühen Zeitpunkt. Sie sind meistens mild bis mäßig und lösen sich entweder spontan auf oder sind mit einfachen Mitteln leicht zu beherrschen. Es haben sich einige Nebenwirkungen der TKI gezeigt, die in früheren Studien noch nicht festgestellt wurden.

Eine Reduktion oder Unterbrechung der Behandlung darf nur vorgenommen werden, wenn eine optimale Beherrschung der Nebenwirkungen nicht auf andere Weise erreicht werden kann. Eine engmaschige Überwachung kann hilfreich sein, um die Behebung der Nebenwirkungen so früh wie möglich zu erkennen.

Begleiterkrankungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten muss hohe Aufmerksamkeit gewidmet werden. Auch auf neue gesundheitliche Beschwerden ohne Bezug zu den TKI muss geachtet werden, die während einer so langen Behandlungsdauer unvermeidlich sind.

Alle fünf Medikamente sind, verglichen mit herkömmlicher Chemotherapie und hochdosierter Interferon-Monotherapie, vergleichsweise gut verträglich. Es ist sehr wichtig unter der Therapie stets zu bedenken, dass eine konsequente medikamentöse Therapie der CML trotz der möglichen Nebenwirkungen absolut unerlässlich für eine gute Krankheitskontrolle ist. Unterstützende Maßnahmen und die Behandlung schwerer Nebenwirkungen verbessern bei den meisten Patienten die Lebensqualität. Außerdem lassen die Nebenwirkungen in der Regel im Laufe der Zeit nach.

BITTE SPRECHEN SIE BEI ALLEN FRAGEN ZU MÖGLICHEN NEBENWIRKUNGEN, WECHSELWIRKUNGEN UND GEGENMASSNAHMEN MIT IHREM ARZT!