

Calcitriol - Entwicklung und heutiger Stand hinsichtlich der Anwendung bei hormonunabhängigem Prostatakrebs

Übersetzung, Anmerkungen und Layout: Jürg van Wijnkoop; der Übersetzer dankt **Ralf-Rainer Damm** für seine wertvolle Mitarbeit beim Gegenlesen und seine damit verbundenen Korrekturvorschläge.

Vorbemerkung des Übersetzers:

Gegenstand der vorliegenden Übersetzung sind die Kurzfassungen zweier Arbeiten, an denen Dr. Thomas Beer maßgebend beteiligt war:

- Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic, Beer TM, Myrthue A., publiziert in Mol Cancer Ther. 2004 Mar;3(3):373-81, und
- Rationale for the development and current status of calcitriol in androgen-independent prostate cancer, Beer TM, Myrthue A, Eilers KM., publiziert in World J Urol. 2005 Jan 25;

Beide Publikationen stammen aus der Abteilung für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Oregon Health and Science University, Mail Code CR-145, 3181 SW Sam Jackson Park Road, Portland, OR 97239, USA, beert@ohsu.edu.

Inhaltlich stimmen die beiden Texte weitgehend überein, doch unterscheiden sie sich hinsichtlich einiger erklärenden Einzelheiten. Sie wurden daher auf der Basis der neueren Version zusammengefasst.

Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D), der wichtigste aktive Metabolit¹ von Vitamin D, zeigt in praeklinischen Studien eine signifikante antineoplastische² Aktivität bei Prostatakrebs und vielen anderen Tumorarten. Unter den Berichten über mögliche Wirkungsmechanismen finden sich

- das Unterbinden der Weiterverbreitung verbunden mit der Blockade des Zellzyklus,
- die Einleitung der Apoptose³ und
- die Reduktion der Ausbreitungsgeschwindigkeit sowie
- Einleitung der Angiogenese⁴ von Tumorzellen

¹ Im biologischen Stoffwechsel auftretende niedrigmolekulare Substanz

² Gegen bösartige Krankheiten wirksam

³ Programmierter Zelltod (in diesem Fall von Krebszellen)

⁴ Neubildung von Blutgefäßen

Unterschiedliche Mechanismen können bei verschiedenen Tumorarten und bei unterschiedlichen experimentellen Bedingungen eine Rolle spielen. Wichtig ist, dass die präklinischen Daten den Schluss nahe legen, dass Calcitriol auf synergistische⁵ und/oder zusätzliche Art wirkt, wenn es mit antineoplastischen Wirkstoffen kombiniert wird, die für Prostatakrebs von Bedeutung sind. Dazu gehören Dexamethason⁶ und einige Klassen von zytotoxischen⁷ Wirkstoffen.

Die antineoplastischen Effekte von Calcitriol ergeben sich bei Konzentrationen, die erheblich über dem normalen physiologischen Bereich liegen und wegen drohender Hyperkalzämie⁸ und Hyperkalzurie⁹ nicht gefahrlos mit konventionellen täglichen Dosen erreicht werden können. Die intermittierende Verabreichung von Calcitriol hat es ermöglicht, die Dosen deutlich zu erhöhen. Hochdosiertes Calcitriol kombiniert mit einer wöchentlichen Gabe des Chemotherapeutikums Docetaxel ergab ermutigende Ergebnisse in einer bei einer einzelnen Institution durchgeführten klinischen Phase-II-Studie bei Patienten mit androgenunabhängigem Prostatakrebs. Eine internationale placebokontrollierte und randomisierte Studie, die zurzeit im Gang ist, wird über die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination bei androgenunabhängigem Prostatakrebs zuverlässigere Informationen liefern. Weiter Forschungsarbeit ist erforderlich, um die molekularen Mechanismen der antineoplastischen Wirkung von Calcitriol zu klären und optimale Einsatzmöglichkeiten bei Krebs zu finden.

⁵ Zusammenwirkende

⁶ Stark wirksames synthetisches Glucocorticoid (ein Nebennierenhormon)

⁷ Zellschädigend (im konkreten Fall von Krebszellen)

⁸ Vermehrter Gehalt des Blutes an Calcium

⁹ Gesteigerte Calcium-Ausscheidung im Harn