

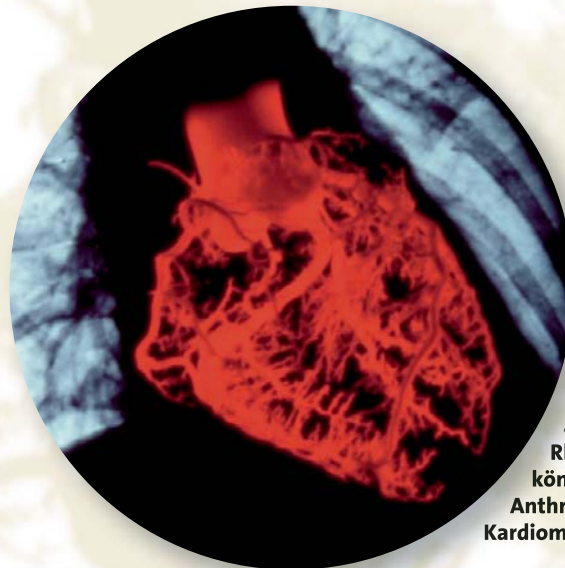


## Substanzbezogene Supportivtherapie

# Adäquate Begleitmaßnahmen bei Tumortherapie mit Anthrazyklinen

KARIN OECHSLE UND CARSTEN BOKEMEYER

Anthrazykline sind hoch effektive Zytostatika, sie bergen aber gleichzeitig das Risiko zum Teil schwerer Nebenwirkungen. Neben einer sorgfältigen Indikationsstellung ist deshalb beim Einsatz von Anthrazyklinen in der Tumortherapie auch eine durchdachte Supportivtherapie unabdingbar.



Bei Chemotherapie mit Anthrazyklinen ist das Herz ein potenziell gefährdetes Organ. ST-Strecken-Veränderungen oder Rhythmusstörungen können Zeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie sein.

**A**nthrazykline sind in der Tumortherapie weit verbreitet. Sie finden ihren Einsatz bei der systemischen Chemotherapie von Patienten mit Lymphomen oder Leukämien, bei Patientinnen mit Mammakarzinom – sowohl in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation, bei Sarkomen, bei Kopf-Hals-Tumoren, sowie bei vielen weiteren metastasierten Tumorerkrankungen, z. B. Magen-, Ovarial- oder Endometriumkarzinomen. Neben den typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie, wie Hämatotoxizität, Übelkeit, Erbrechen oder Haarausfall besteht beim Einsatz von Anthrazyklinen besonders das Risiko der Kardiotoxizität. Sind Anthrazykline Teil des Behandlungsplans – insbesondere bei kurativen Therapiekonzepten und in der adjuvanten Therapie – gilt es daher, neben der Prophylaxe kurzfristiger Nebenwirkungen, langfristige kardiale Schäden zu vermeiden.

### Nebenwirkungsprofil der Anthrazykline

Der klassische Vertreter der Substanzklasse der Anthrazykline ist das Doxorubicin. Je nach Krankheitsentität und Therapieprotokoll werden aber auch neuere Anthrazykline, wie Epi-, Ida- oder Daunorubicin und das Anthrazyklinderivat Mitoxantron, eingesetzt.

Häufige, bei über 10% der Patienten auftretende Nebenwirkungen von Doxorubicin sind vorübergehender Haarausfall, Hämatotoxizität, Kardiotoxizität, Hyperurikämie, sowie Haut- und Schleimhauttoxizität. Seltener sind allergische Reaktionen, Kopf- oder Gelenkschmerzen, Konjunktivitiden, Hyperpigmentierungen im Bereich der Extremitäten und Nägel, Muskelschwäche sowie Nephro- und Gonadotoxizität. Bei Anthrazyklinparavasaten kann es von lokalen Reizungen bis zu ausgedehnten Gewebnekrosen kommen.

Die Nebenwirkungen Haarausfall und Haut- bzw. Schleimhauttoxizität sind, wie bei anderen zytostatischen Therapien, prophylaktisch nicht bzw. nur eingeschränkt beeinflussbar. Zur Mukositisprophylaxe und/oder -therapie können gängige Maßnahmen, wie der Einsatz von Astringenzien, Antiphlogistika, Desinfizienzien, Lokalanästhetika, Sucralfat, Dexpanthenol und Antimykotika erwogen werden.

Anthrazykline sind terato-embryotoxisch und plazentagängig, sodass eine Applikation während der Schwangerschaft nur unter strenger Risikoabwägung erfolgen darf. Prinzipiell sollte bei Patientinnen im gebärfähigen Alter bis mindestens sechs Monate über das Therapieende hinaus eine konsequente Kontrazeption durchgeführt werden.

Eine eher psychologische Form der Supportivbehandlung ist es, den Patienten darüber aufzuklären, dass unter

der Anthrazyklintherapie eine harmlose Rotfärbung des Urins auftritt.

**Antiemetische Prophylaxe**

Anthrazykline zählen nach der Einteilung von Hesketh et al. zu den moderat emetogenen Zytostatika mit einer Wahrscheinlichkeit von 30–90% Übelkeit oder Erbrechen zu induzieren [Hesketh 1997].

Nachdem sich in einer großen randomisierten Studie an Mammakarzinompatientinnen die Addition des NK1-Rezeptorantagonisten Aprepitant als wirksam erwiesen hat [Warr 2005], wurde Aprepitant in Kombination mit Dexamethason und einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten in die Empfehlungen der Fachgesellschaften – wie der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) oder der American Society of Clinical Oncology (ASCO) – zur antiemetischen Prophylaxe bei moderat emetogener anthrazyklinhaltiger Chemotherapie aufgenommen. Seit dem vergangenen Jahr ist Aprepitant in dieser Indikation auch in Deutschland zugelassen.

Die derzeitige Empfehlung zur Prophylaxe der akuten Form der chemotherapieinduzierten Übelkeit ist eine Dreifachkombination aus 8 mg Dexamethason, einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (z. B. 1 mg Granisetron) und 125 mg Aprepitant am Therapietag. Zur Prophylaxe der verzögerten Form wird 80 mg Aprepitant an den ersten beiden und 8 mg Dexamethason an den ersten drei Folgetagen empfohlen.

**Hämatotoxizität: Einsatz von Wachstumsfaktoren**

Der primäre Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) zur Prophylaxe der febrilen Neutropenie unter zytostatischer Therapie wird von den Fachgesellschaften, z. B. der ASCO, nicht prinzipiell sondern risikoadaptiert empfohlen, also abhängig von Alter, Komorbiditäten, Krankheitscharakteristik und Myelotoxizität des applizierten Schemas [Simth 2006].

Dosisdichte anthrazyklinhaltige Regime mit hohem myelotoxischen Potenzial sind zum Beispiel das eskalierte BEACOPP-Schema bei Morbus Hodgkin oder Anthrazyklin-haltige sequenzielle oder Kombinationsregime zur adjuvanten Behandlung des Mammakar-

zinoms. Bei Patienten über 65 Jahren mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom wird unter einer 14-tägigen R-CHOP-Chemotherapie ebenfalls eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen, genauso wie bei einer AC-Therapie in diesem Alter. Eine Sekundärprophylaxe nach schwerer neutropener Infektionskomplikation kann bei Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie prinzipiell befürwortet werden.

Zur Reduktion der Transfusionshäufigkeit und Verbesserung der Lebensqualität kann der Einsatz erythropoetischer Wachstumsfaktoren erwogen werden. Von den Fachgesellschaften, z. B. der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), wird – unabhängig von der eingesetzten Substanzklasse – für asymptomatische Patienten bei einem Hb-Wert zwischen 9 und 11 g/dl eine Behandlung mit erythropoetischen Faktoren empfohlen, um weitere Hb-Wert-Abfälle zu vermeiden. Bei transfusionsabhängigen anämischen Patienten sollte die Therapie mit erythropoetischen Proteinen zusätzlich zur Transfusion erfolgen. Als Dosierung kann eine wöchentliche Gabe von 30.000 IE Erythropoetin beta, 10.000 IE Erythropoetin  $\alpha$  oder 2,25  $\mu$ g Darbeoetin  $\alpha$  empfohlen werden [Bokemeyer 2004].

**Kardiotoxizität: Pathophysiologie, Diagnostik, Risikoeinschätzung**

Prinzipiell müssen bei der anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität eine dosisunabhängige Frühform und eine dosisabhängige Spätform unterschieden werden. Die frühe Form tritt bei bis zu 40% der Patienten während oder unmittelbar nach der Anthrazyklininfusion auf und manifestiert sich in ST-Streckenverän-

derungen, supraventrikulären oder selten ventrikulären Rhythmusstörungen. Die Frühform wird aber nur bei einem kleineren Anteil der Patienten überhaupt klinisch evident und korreliert im Gegensatz zur Spätform nicht mit dem späteren Auftreten einer Kardiomyopathie. In der Regel lassen sich die Symptome durch Stoppen der Anthrazyklininfusion beenden.

Die Spätform der anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität wird mit steigender Dosis zumindest auf morphologischer Ebene bei den meisten Patienten nachweisbar. Pathogenetisch liegt ihr vermutlich eine Lipidperoxidation der Mitochondrienmembran von Kardiomyozyten zugrunde, die zu Myokardfibrose führen kann.

Als Richtlinie für die maximale Anzahl der Anthrazyklinapplikationen gilt die kumulative Schwellendosis (Tabelle 1). Sie ist definiert als die kumulativ applizierte Dosis des jeweiligen Anthrazyklins, ab der die Kardiomyopathie über 5% ansteigt. Diesem Wert liegt der Umstand zugrunde, dass in vergleichbaren Patientenkollektiven die Rate spontaner, nicht medikamenteninduzierter Kardiomyopathie bei etwa 5% liegt.

Neben der kumulativ verabreichten Dosis gibt es Patienten- und therapie-spezifische Risikofaktoren für die Kardiomyopathie (Tabelle 2).

Basierend auf den Kenntnissen über Risikofaktoren sollte der Therapieentscheidung für eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie immer eine individuelle Risikoabschätzung des Kardiotoxizitätsrisikos eines Patienten zugrunde liegen. Die Standarduntersuchung ist derzeit die Echokardiographie, ergänzt durch EKG, Labor und Thoraxröntgen. Diese Diagnostik dient jedoch eher dazu, bereits

Kumulative Schwellendosis und Dosierung der Anthrazykline			
Anthrazyklin	Kumulative Schwellendosis [mg/m <sup>2</sup> ]	Übliche Einzeldosis pro Gabe [mg/m <sup>2</sup> ]	
Doxorubicin (Bolus/Dauerinfusion):	450–550/700	60–75	q21d
Daunorubicin	700–900	20–80	q21d
Epirubicin	900–1000	50–90	q21d
Idarubicin	150	8–12	T1–3 q21d
Mitoxantron	160	10–12	T1(–5) q21d

Tabelle 1



Tabelle 2

### Risikofaktoren für das Auftreten einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie

- ▶ Hohe kumulative Anthrazyklindosis
- ▶ Hohe Einzeldosis bzw. Dosisintensität
- ▶ Kurze Applikationsdauer (Bolusgabe)
- ▶ das Vorliegen kardialer Vorerkrankungen
- ▶ schlechter Allgemeinzustand des Patienten
- ▶ ein sehr hohes oder sehr junges Alter

existierende kardiale Risikofaktoren zu erfassen.

Für Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von mehr als 50% vor Therapiebeginn ist die Echokardiographie spätestens ab Überschreiten der kumulativen Schwellendosis zu empfehlen. Bei Patienten, deren LVEF vor Therapiebeginn unter 50% liegt, sollte vor jedem neuen anthrazyklinhaltigen Chemotherapiezyklus eine Echokardiographie durchgeführt werden. Eine Verminderung der LVEF um mehr als 10% oder ein Abfall der LVEF auf unter 45% in Ruhe sollten zum Abbruch der Anthrazyklintherapie führen [Marchandise 1989].

Zur Unterscheidung der Anthrazyklin-induzierten Myozytenschädigung von anderen Herzmuskelerkrankungen kann in Einzelfällen die <sup>111</sup>Indium-Antimyosinszintigraphie herangezogen werden. Ein Anstieg des Troponin I unter Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie gilt inzwischen als hochprädiktiv für einen späteren Kardiomyopathie-bedingten Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion [Cardinale 2004]. Ein weiterer früher Marker für einen beginnenden Myokardschaden scheint auch das B-typische natriuretische Peptid (BNP) zu sein.

### Kardiotoxizität: Prophylaxe und therapeutische Optionen

Neben der risikoadaptierten Indikationsstellung für die Anthrazyklinapplikation mit regelmäßiger kardiologischer Diagnostik und Bewertung der kumulativen Schwellendosen sind die Möglichkeiten zur Prophylaxe einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie begrenzt.

Die additive Applikation prophylaktischer Substanzen wird weiterhin kontrovers diskutiert. Ein solches Prophylak-

tikum ist der intrazelluläre Eisenchelator Dexrazoxan, der als Kurzinfusion etwa 30 Minuten vor dem Anthrazyklin appliziert wird und die Kardiotoxizität mindern soll, indem er Eisen bindet und damit dessen oxidierende und radikalbildende Wirkung vermindert. Die ASCO-Leitlinien von 2002 empfehlen Dexrazoxan nicht generell, sondern nur bei Patienten nach Überschreiten der kumulativen Anthrazyklindosis oder im Rahmen von Studien in der adjuvanten Situation [Schuchter 2002]. In Deutschland ist Dexrazoxan für den klinischen Einsatz bisher nicht zugelassen.

Weitere Substanzen, die zur Prophylaxe der chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie in klinischen Studien untersucht wurden und zumindest einen pharmakokinetischen Effekt auf die Mechanismen der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität (ohne Reduktion des antitumorösen Effekts der Anthrazykline) zeigen konnten, sind Thrombopoetin, Melatonin und das Antioxidans Probutol.

Ist es bei einem Patienten zu einer klinisch relevanten Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie gekommen, besteht die wichtigste therapeutische Maßnahme im Abbruch der Anthrazyklintherapie. Die weiteren therapeutischen Optionen entsprechen im Wesentlichen den allgemeinen kardiologischen Richtlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz mit dem Einsatz von ACE-Hemmern und Diuretika.

Eine Möglichkeit das Kardiotoxizitätsrisiko – bei gleicher Wirksamkeit der Behandlung – zu reduzieren ist der Einsatz liposomal verkapselter Anthrazykline, wie Caelyx<sup>®</sup>, Daunoxome<sup>®</sup> oder Myocet<sup>®</sup>. Eine große randomisierte Studie zum Vergleich von Caelyx<sup>®</sup> (pegyliertes liposomales Doxorubicin) mit konven-

tionellem Doxorubicin bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs konnte zum Beispiel zeigen, dass 50 mg/m<sup>2</sup> Caelyx<sup>®</sup> mit einem progressionsfreien Überleben von 6,9 versus 7,8 Monaten äquieffektiv zu 60 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin ist und ein signifikant niedrigeres Kardiotoxizitätsrisiko mit einer Hazard-Ratio von 3,16 aufweist [O'Brien 2004]. Auch in der Rezidivsituation bei Anthrazyklin-refraktären Brustkrebspatientinnen wurde die Effektivität von Caelyx<sup>®</sup> im Vergleich zu Vinorelbin in einer Phase-III-Studie belegt. Für Myocet<sup>®</sup>, einem liposomal verkapselten Doxorubicin ohne Pegylierung, konnte ebenfalls im Rahmen einer Phase-III-Studie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom die Äquieffektivität (progressionsfreies Überleben: 2,9 vs. 3,1 Monate) bei einem signifikant niedrigeren Kardiotoxizitätsrisiko gezeigt werden [Harris 2002]. Bei Patienten mit Plasmozytom konnte in einer randomisierten Studie mit liposomalem Doxorubicin im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin – jeweils in Kombination mit Vincristin und Dexamethason – eine Äquieffektivität (Remissionsraten 44 vs. 41%) bei deutlich reduzierter Toxizität gezeigt werden [Rifkin 2006].

Für Daunoxome<sup>®</sup>, dem liposomal verkapselten Daunorubicin, existieren bisher nur Daten aus Phase-II-Studien zu Kombinationsregimen bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen, v. a. akuten Leukosen oder Plasmozytomen, die vergleichbare Effektivität andeuten wie Kombinationsregime mit konventionellem Daunorubicin bei reduzierter Kardiotoxizität [Keller 2004]. Eine Vielzahl weiterer Phase-II-Studien legen eine Äquieffektivität von liposomalen Anthrazyklinen auch in verschiedenen Kombinationsregimen bei Patienten mit Ovarial-, Magen-, Zervix-, Uteruskarzinomen und Malignem Melanom nahe.

Liposomale Anthrazykline sind bezüglich der Kardiotoxizität insofern eine Alternative zu den klassischen Anthrazyklinen, als sie keiner Schwellendosis unterliegen und auch bei Anthrazyklin-vortherapierten Patienten ohne wesentliche Erhöhung der Kardiotoxizität einsetzbar sind. Die vergleichbare Effektivitätsdosis zu den konventionellen Anthrazyklinen ist jedoch noch nicht für alle Kombina-

tionsregime und für alle Tumorentitäten definiert.

**Kombination Anthrazykline und Strahlentherapie: Recall-Phänomen**

Unter dem sogenannten „Recall-Phänomen“ versteht man ein Wiederauftreten einer zuvor abgeklungenen Strahlenreaktion während oder kurz nach Durchführung einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie [Donaldson 1974].

Recall-Phänomene treten vor allem im Bestrahlungsfeld in Form von inflammatorischen Hautreaktionen auf, sind aber auch an der Lunge in Form einer Pneumonitis nach Mediastinalbestrahlung oder an den Schleimhäuten möglich. Darüber hinaus können nach Applikation von Anthrazyklinen über einen sich im ehemaligen Bestrahlungsfeld befindlichen venösen Zugang ausgeprägte paravasatähnliche Reaktionen auftreten.

Die Pathogenese des Recall-Phänomens ist unklar. Diskutiert werden additive Effekte der nicht reparierten subletalen Zellschädigungen durch die Strahlentherapie und radiogene Spätfolgen am Gefäßbindegewebe. Eine Prophylaxe des Recall-Phänomens gibt es bisher nicht, sodass die strenge Risikoabwägung einer Anthrazyklin-haltigen Therapie nach einer Bestrahlung entscheidend ist.

Ist eine Recall-Dermatitis aufgetreten, sollte die Anthrazyklintherapie, wenn möglich, beendet werden. Neben lokalen Maßnahmen, wie dem Auftragen von Wasser-Öl-Emulsionen oder der Reinigung mit physiologischer Kochsalzlösung, kann eine lokale Steroidapplikation indiziert sein.

**Prophylaxe und Therapie des Anthrazyklinparavasates**

Die Anthryzykline gehören zu den sogenannten „nekrotisierenden Substanzen“ (Vesikanzien), die bei Extravasation schwere Gewebsschäden hervorrufen können. Prinzipiell können vier verschiedene Paravasattypen unter Anthrazyklinen unterschieden werden (Tabelle 3) [Schneider 1996]. Der entscheidendste Risikofaktor ist ein unsicherer venöser Zugang. Bei schlechten peripheren Venenverhältnissen sollte daher eine Applikation über einen zentralvenösen Zugang, wie einen zentralen Venenkatheter oder ein Portsystem, erwogen werden. Mögliche weitere Risikofaktoren sind ein verminderter venöser Rückfluss bei kardiovaskulären Erkrankungen, oberer Einflusstauung oder Phlebitis, sowie eine verminderte Lymphdrainage nach axillärer Lymphknotendissektion oder lokaler Tumorkompression.

Zur Prophylaxe eines Anthrazyklinparavasates sollte die Applikation unbedingt durch Fachpersonal, bei Bolusgaben optimalerweise durch „Spritzen aus der Hand“ über eine möglichst dicke Vene erfolgen. Mehrfachpunktionen, insbesondere oberhalb des endgültigen Zugangswegs müssen unbedingt vermieden werden. Zur Lagekontrolle des Zugangs empfiehlt sich das wiederholte Aspirieren von Blut und die Spülung mit NaCl 0,9%.

Ist ein Anthrazyklinparavasat aufgetreten sollte ein Absaugen über den liegenden Zugang versucht und dieser anschließend unter Sog entfernt werden. Bisher wurde anschließend lokal eine 99%ige Dimethylsulfoxid(DMSO)-

Lösung alle acht Stunden im Wechsel mit lokaler, trockener Kälteapplikation über acht Tage empfohlen oder mit geringerer Evidenz alternativ auch N-Acetylcystein (5% in 0,9% NaCl) oder 8,4% Natriumbicarbonat. Eine frühzeitige Mitbeziehung der Chirurgie zur lokalen Sanierung wurde dringend empfohlen. Im Jahr 2006 wurden die Daten großer klinischer Studien zum Einsatz von Dexrazoxan zur Therapie von Anthrazyklin-Paravasaten publiziert [Mouridsen 2006]. Durch die intravenöse Gabe von Dexrazoxan über drei Tage mit Beginn innerhalb von sechs Stunden nach Auftreten des Paravasates konnte in 98% der Patienten das Auftreten von Nekrosen und damit eine chirurgische Intervention verhindert werden. Der Einsatz von Dexrazoxan intravenös über drei Tage mit 1000, 1000 und 500 mg/m<sup>2</sup> sollte daher eigentlich als Therapie der ersten Wahl beim Anthrazyklin-Paravasat gelten sollte, die Zulassung in Deutschland steht aber derzeit noch aus.

**Metabolische Nebenwirkungen**

Insbesondere bei Patienten mit hoher maligner Zellzahl, z. B. bei akuten Leukosen oder hochmalignen Lymphomen, kann eine Anthrazyklinapplikation zu einer Hyperurikämie durch Tumorlyse mit Gefahr des akuten Nierenversagens führen. Zur Prophylaxe wird bei diesen Patienten deshalb eine großzügige Hydrierung, eine Harnalkalisierung mit 50–100 mmol Natriumbicarbonat und einem Ziel-pH von 7–8, sowie eine Prophylaxe mit Allopurinol 150–300 mg unter Berücksichtigung der Nierenfunktion empfohlen. In ausgeprägten Fällen kann alternativ zu Allopurinol auch 7,5 mg Rasburicase als Kurzinfusion eingesetzt werden.

Anthrazykline werden über verschiedene NADPH-abhängige Enzymsysteme, wie zum Beispiel das Cytochrom-P<sub>450</sub>-System in der Leber metabolisiert; eine Anpassung der Dosierung an die Leberfunktion ist deshalb erforderlich. Doxorubicin kann bei einem Bilirubinwert von weniger als 1,5 g/dl bzw. einer GOT von < 60 U/l normal dosiert werden. Bei Bilirubinwerten zwischen 1,5 und 3 g/dl bzw. GOT 60–180 U/l sollte die Dosierung auf 50% und bei Bilirubin von 3,1–5,0 g/dl bzw. GOT > 180 U/l

Formen des Anthrazyklin-Paravasates		Tabelle 3
▶ Paravenöser Typ	Häufigste Form; zunächst lokal Schwellung/Rötung, in den Folgetagen Kapillarthrombosen => Exulzeration, Hautnekrosen, Atrophie	
▶ Thrombophlebitistyp	Überempfindlichkeitsreaktion bei Applikation über sehr dünne Gefäße	
▶ Kappilartyp	Bei Stase oder Blutflussumkehr Akkumulation in den Kapillaren => schwere Mikroangiopathien	
▶ Allergietyp	Hyperergische Reaktion des Bindegewebes, meist nach minimalem, subjektiv nicht bemerkbarem Paravasat => keine Akutreaktion, nach Tagen, Wochen ausgedehnte Ulzerationen und Nekrosen	

[Schneider 1996]



auf 25% reduziert werden. Bei Bilirubinwerten von > 5 g/dl ist Doxorubicin kontraindiziert.

Bei Überdosierung sind Anthrazykline nicht dialysierbar, ein Antidot liegt nicht vor. Deshalb sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen NADPH-abhängig metabolisierten Substanzen vor der Anthrazyklinapplikation geprüft werden. Arzneimittelinteraktionen sind für folgende Substanzen beschrieben: Carbamazepin, Digoxin, Phenytoin, Streptozocin, Zidovudin.

### Toxizitätsprofil liposomaler Anthrazykline

Die liposomal verkapselten Anthrazykline stellen nicht nur hinsichtlich der reduzierten Kardiotoxizität eine Alternative zu den klassischen Anthrazyklinen dar. Neben dem fehlenden nekrotisierenden Potential bei Paravasation führen sie auch nicht zu einer Alopezie, was nicht nur bei weiblichen Patienten durchaus eine Indikation für den Einsatz eines liposomalen Anthrazyklin darstellen kann. Im Gegensatz zu Doxorubicin ist jedoch bei den liposomalen Anthrazyklinen mit einer vermehrten Haut- und Schleimhauttoxizität zu rechnen. Hierbei fällt besonders das vermehrte Auftreten des sog. Hand-Fuß-Syndromes auf.

Trotz zahlreicher klinischer Studien, die eine Äquieffektivität von liposomalen Anthrazyklinen zumindest in der palliativen Monotherapie bei Patienten mit Mamma- bzw. Ovarialkarzinomen oder Sarkomen zeigen konnten, kann ein prinzipieller Ersatz der klassischen Anthrazykline durch liposomale Formen nach der aktuellen Datenlage nicht empfohlen werden, da langfristige Daten zur Spättoxizität und der vergleichbaren Effektivitätsdosis zu den konventionellen Anthrazyklinen bei einigen Tumorentitäten und vielen Kombinationsregimen derzeit noch ausstehen.

### Fazit

Anthrazykline sind eine in der zytostatischen Therapie hoch effektive Substanzklasse, die aber eine große Zahl an potenziell bedrohlichen und für den Patienten subjektiv belastenden Nebenwirkungen bergen. Die strenge Indikationstellung hinsichtlich Kardiotoxizität oder Recall-Phänomen nach Bestrahlung, sowie eine

suffiziente antiemetische Prophylaxe, der potentielle Einsatz von hämatogenen Wachstumsfaktoren, eine sichere intravenöse Applikation und engmaschige Kontrolle von Leber-, Nieren- und Herzfunktion ermöglichen einen verantwortlichen Einsatz von Anthrazyklinen auch bei Patienten mit kurativem Therapieansatz.

### Literaturverzeichnis

1. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201–16.
2. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–54.
3. Donaldson SS, Glick JM, Wilbur JR. Letter: Adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. *Ann Intern Med* 1974; 81: 407–8.
4. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, Welles L, Winer E; TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 25–36.
5. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, Aapro MS, Gandara D, Lindley CM: Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103–9.
6. Keller AM, Mennel RG, Georgoulis VA, Nabholz J-M, Erazo A, Lluh A, Vogel CL, Kaufmann M, von Minckwitz G, Henderson IC, Mellars L, Alland L, Tandler C. Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared to Vinorelbine or Mitomycin C Plus Vinblastine in Women With Taxane-Refractory Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3893–901.
7. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, Pouleur H. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989; 118: 92–8.
8. Mouridsen HAT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti D, de Wit M, Knoblauch P, Rasmussen A, Dahlstrom K, Jensen PB, Giaccone G. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicenter studies. *Ann Oncol* 2007; 18: 546–50.
9. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tandler C; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl

(CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15:440–9.

10. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer*. 2006 Feb 15; 106 (4): 848–58.
11. Schneider, M.S., Distelhorst, C.W. Chemotherapy-induced emergencies Seminars in Oncology 1996; 16: 572–8.
12. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP; American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2895–903.
13. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Calduzzi L, Bennet CL, Cantor SB, Crwaford J, Cross SJ, Dimetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 Update of Recommendations for the Use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–205.
14. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–30.

### Autoren:

Dr. med. Karin Oechsle  
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Karin Oechsle  
II. Medizinische Klinik  
Zentrum Innere Medizin  
Klinik und Poliklinik für  
Onkologie und Hämatologie mit den  
Sektionen Pneumologie und  
Knochenmarkstransplantation  
Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
E-Mail: k.oechsle@uke.uni-hamburg.de

### Für den Arbeitskreis

Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)