



Taxane in der Onkologie

Nebenwirkungen vermeiden – supportiv behandeln

STEPHAN HASMÜLLER, INGO BAUERFEIND

Seit den 1990er Jahren setzt man in der Krebstherapie Taxane ein, die ursprünglich aus der Rinde der Eibe (Taxus) stammen. Doch auch sie haben Nebenwirkungen. Die Patienten leiden an Beschwerden wie Fatigue, Überempfindlichkeit oder febriler Neutropenie. Wie können diese unerwünschten Wirkungen der Taxane verhindert und supportiv behandelt werden?

Es gibt derzeit zwei Zytostatika in der Gruppe der Taxane, die in Deutschland für die Behandlung verschiedener Karzinome eingesetzt werden: Docetaxel und Paclitaxel. Beide Wirkstoffe haben unterschiedliche Zulassungen, das heißt sie werden für verschiedene Stadien folgender Erkrankungen eingesetzt:

- ▶ Mammakarzinom
 - ▶ Ovarialkarzinom
 - ▶ nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)
 - ▶ Prostatakarzinom
 - ▶ Adenokarzinom des Magens
 - ▶ Kopf-Hals-Karzinome
- Sie kommen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika zum Einsatz (siehe Tab. 1).

Unerwünschte Nebenwirkungen

— Allgemeine Beschwerden

Zu den häufigsten Nebenwirkungen (Tab. 2) gehören allgemeine Beschwerden wie Kraftlosigkeit und Müdigkeit (Asthenie) oder Fatigue. Es ist unter Umständen schwierig zu unterscheiden, inwieweit die zytostatische Therapie oder die onkologische Grunderkrankung ursächlich sind. Ebenso ist es schwer zu erkennen, ob eine Depression eine Fatigue verursacht hat oder ob eine Fatigue Symptome einer Depression hervorgerufen hat. Man geht davon aus, dass wenigstens jeder fünfte Tumorpatient unter einer Fatigue leidet.

— Neutropenie

Bei Docetaxel wie auch bei Paclitaxel ist die häufigste bzw. die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung die Knochenmarksuppression, insbesondere die Neutropenie, die im Normalfall reversibel und nicht kumulativ ist. Schwere Verlauf der Neutropenie hängen neben Dosierung und Schema auch von der Vorbehandlung und dem Ausgangswert vor Gabe der Chemotherapie ab.

Eine einfache Neutropenie stellt keine schwere Nebenwirkung dar und dauert im Normalfall sechs bis neun Tage. Der Nadir liegt im Median am siebten Tag nach Gabe der Chemotherapie, kann bei vorbehandelten Patienten aber deutlich früher auftreten. Die Neutropenie verläuft asymptomatisch bis zum Auftreten von Fieber oder einer Infektion.

Eine febrile Neutropenie stellt immer eine schwere Nebenwirkung dar, so dass nach den Common Toxicity Criteria alleine das Vorhandensein eine Nebenwirkung Grad III bedeutet. Die febrile Neutropenie kann, wenn sie unbehandelt bleibt, unter Umständen rasch zum Tode des Patienten führen.

Bei Auftreten von Fieber muss der Patient umfassend untersucht werden, auch um eine mögliche Infektionsquelle aufzudecken. Empfohlen werden:

- ▶ laborchemische Untersuchungen
- ▶ Kultur von Blut und Urin, ggf. von Stuhl und aus einer bronchoalveolären Lavage (BAL)
- ▶ Abstriche
- ▶ Röntgen-Thorax.

Bei klinischer Indikation oder Persistenz des Fiebers unter antibiotischer Therapie können weitere Untersuchungen notwendig sein.

— Flüssigkeitsretention

Flüssigkeitsretention mit peripheren Ödemen oder Ergüssen ist eine der häufigsten Nebenwirkungen von Taxanen. Oft lässt sich diese durch die obligate Prämedikation mit Dexamethason vermeiden, tritt aber dennoch auf, z. B. bei

Mono- und Kombinationstherapien von Docetaxel und Paclitaxel

Tabelle 1

	Docetaxel	Paclitaxel
Monotherapie	T100 und T75	AC-Pac (im Anschluss an eine Anthracyclin-haltige Therapie) Pac 175 (in metastasierter Situation)
Kombinationstherapie		
Kombination aus zwei Wirkstoffen	AT (Docetaxel, Doxorubicin)	PacCis (Paclitaxel, Cisplatin)
	TX (Docetaxel, Capecitabin)	PacCarbo (Paclitaxel, Carboplatin)
	TCis (Docetaxel, Cisplatin)	Pac H (Paclitaxel, Trastuzumab)
	TH (Docetaxel, Trastuzumab)	
Kombination aus drei Wirkstoffen	TAC (Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid)	



Tabelle 2

Nebenwirkungen von Docetaxel- und Paclitaxel-Therapien

	Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten (%)									
	Docetaxel						Paclitaxel			
	TAC	AT	TX	TCis	T100	T75	TH	AC-Pac	PacCis	PacCarbo
Asthenie	79,0	55,0	23,0	52,0	63,0	49,0	45,0			
- Grad III/IV	11,0	8,0	3,0	10,0	11,0	12,0				
Neutropenie	72,0	99,0		91,0	97,0	90,0			52,0	68,7
- Grad III/IV	66,0	92,0	63,0	52,0	76,0	54,0	32,0	16,0	22,0	37,0
febrile Neutropenie	25,0	34,0		5,0	12,0	8,0	23,0	11,0	3,6	8,0
Anämie	92,0	96,0		89,0	90,0	93,0			85,3	91,0
- Grad III/IV	4,0	9,0	10,0	7,0	9,0	11,0			3,9	5,9
Thrombozytopenie	39,0	2,8		15,0	8,0	10,0			21,7	56,7
- Grad III/IV	2,0	1,0	3,0	1,0	1,0	2,0			1,0	12,9
Hypersensitivitätsreaktion	11,0	5,0		11,0	26,0	3,0		6,0	20,6	23,6
- Grad III/IV	1,0	1,0		3,0	5			1,0	3,4	3,6
Fieber	43,0		21,0	17,0			29,0			
- Grad III/IV	1,0		1,0	1,0						
gestörte Tränensekretion	10,0		12,0				21,0			
Konjunktivits	5,0						12,0			
periphere Neuropathie (sensorisch)	24,0	30,0	32,0	41,0	50,0	24,0		15,0	83,1	75,0
- Grad III/IV		1,0	1,0	4,0	4,0	1,0		3,0	13,5	7,2
Kardiotoxizität									21,9	19,3
- Grad III/IV									4,1	3,3
Alopezie									99,0	98,2
Diarrhoe	31,0	46,0	64,0	41,0	41,0	12,0	43,0		33,2	24,4
- Grad III/IV	3,0	6,0	14,0	6,0	4,0	2,0			3,3	2,8
Nausea	80,0	64,0	43,0	69,0	41,0	29,0	43,0	3,0	90,9	77,1
- Grad III/IV	5,0	5,0	6,0	10,0	4,0	3,0			14,3	5,9
Erbrechen	43,0	45,0	33,0	53,0	25,0	17,0	29,0	1,0	68,5	45,5
- Grad III/IV	4,0		4,0	8,0	3,0	1,0			10,4	2,8
Stomatitis/Mucositis	69,0	58,0	67,0	23,0	42,0	25,0		1,0	22,9	20,4
- Grad III/IV	7,0	8,0	18,0	2,0	5,0	2,0			0,3	0,5
Myalgie	23,0	9,0	14,0	14,0	20,0	6,0	27,0		77,1	72,0
Arthralgie	15,0		11,0		9,0		27,0		11,2	14,7

27% der Patientinnen, die nach dem TAC-Schema behandelt werden. So muss ggf. mit Diuretika therapiert oder ein Erguss durch Punktion entlastet werden.

— Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis oder Diarrhoe sind häufig bei Kombinationen, die ein Taxan enthalten. So kommt es z. B. bei einer Monotherapie mit Doce-

taxel (T100) in 41% zu Diarrhoen und bei TAC bei 80% zu Übelkeit.

Ein- bis Zweidrittel der Patienten leiden unter Stomatitis. Prävention und Therapie der Stomatitis wurden bereits in der Ausgabe 03/2008 von ‚Im Focus Onkologie‘ beschrieben.

Diarrhoen sind häufig. Schwere Diarrhoen Grad III/IV mit Dehydratation und Elektrolytverschiebungen sind jedoch mit ca. 4 % eher selten, können aber bis zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Dementsprechend wichtig ist

die Anamnese der Beschwerden, die klinische Untersuchung, Untersuchung von Stuhlproben und die Serumchemie.

— Hypersensitivität

Bei Paclitaxel sind Überempfindlichkeitsreaktionen je nach Schweregrad sehr häufig, weshalb je nach Dosis eine erweiterte Prämedikation mit Dexamethason und Antihistaminika obligat ist (s. Abschnitt „Begleitmedikation zur Prophylaxe von Nebenwirkungen“). Überempfindlichkeitsreaktionen treten oft beim ersten

oder zweiten Zyklus auf und lassen sich eventuell durch eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit vermeiden.

Aber auch bei der Monotherapie mit Docetaxel werden in bis zu 26% (T 100) Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. In der Dosis mit 75 mg/m² jedoch schon weniger (3%).

— Ophthalmologische und neurologische Beschwerden

Für beide Taxane bekannt sind Beschwerden im Augenbereich, sowohl trockene Augen als auch das Tränenträufeln (Epiphora). Auslöser der Beschwerden sind eine Mucositis mit entzündlichen Veränderungen, die zu einer Verlegung der Tränenabflussgänge führt, oder eine Irritation der Kornea.

Neuromotorische Störungen sind deutlich seltener als neurosensorische Störungen. Dazu gehören Parästhesien und Hypoästhesien, verändertes Geschmacksempfinden, Schwindel oder Kopfschmerzen.

— Haut- und Nagelveränderungen

Nebenwirkungen an der Haut wie juckende Erytheme oder ein Abschuppen sind meist leicht und reversibel. In seltenen Fällen sind die Hautveränderungen jedoch kumulativ und können aufgrund ihrer Schwere zu Dosisreduktion oder Therapieabbruch zwingen.

Nagelveränderungen sind besonders bei der Therapie mit Docetaxel häufiger zu sehen (10–30%), dazu gehören Hyper- oder Hypopigmentation, die bis zu schmerzhaften Nagelablösungen gehen können. Diese Nebenwirkungen sind altersabhängig.

— Anämie

Anämie gehört mit der Neutropenie zu den häufigsten Nebenwirkungen unter einer taxanhaltigen Chemotherapie. Sie kann eine wesentliche Ursache für Fatigue und eine reduzierte Lebensqualität während der Therapie sein. Neben der Kontrolle des Blutbildes sollten die Eisenspeicher überwacht und frühzeitig Eisen substituiert werden. Die Therapie der Anämie wird zurzeit kontrovers diskutiert und die internationalen Empfehlungen sind im Bezug auf die Gabe von erythropoiesestimulierenden Faktoren uneinheitlich.

Begleitmedikation zur Prophylaxe von Nebenwirkungen

Alle Patienten sollten obligat eine Begleitmedikation mit Dexamethason erhalten, um den Schweregrad eventueller allergischer Reaktionen zu reduzieren und um die Häufigkeit und den Schweregrad von Flüssigkeitsretention zu verringern. Für die meisten Therapieschemata mit Docetaxel sind ausreichend: 8 mg Dexamethason p. o. zweimal täglich über drei Tage beginnend am Tag vor der Chemotherapie. Bei Paclitaxel wird zur Vorbeugung von Hypersensitivitätsreaktionen verabreicht: Dexamethason 20 mg i. v. oder p. o. in Kombination mit einem H1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Dimetinden) und einem H2-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Cimetidin oder Ranitidin).

Da beide Taxane in der Monotherapie als gering emetogen (10–30%) eingestuft werden, wird zur obligaten Dexamethason-Gabe keine zusätzliche Antiemese empfohlen. Dexamethason kann bei Bedarf jedoch z. B. um einen Dopaminrezeptorantagonisten (z. B. Metoclopramid) erweitert werden. Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin und Cyclophosphamid in geringer Dosierung werden jedoch als moderat emetogen eingestuft (30–90%), so dass in diesen Kombinationen eine Antiemese mit Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten empfohlen wird [MASCC-Guidelines der Consensus Conference Perugia 2004].

Supportive Therapie bei unerwünschten Wirkungen

Nebenwirkungen, die trotz Begleitmedikation auftreten, können oft durch eine adäquate Supportivtherapie behandelt werden und erlauben so die Fortführung der Chemotherapie. Nicht behandelbare oder rezidivierende Beschwerden können jedoch eine Anpassung der Dosierung, einen Wechsel des Zytostatikums oder gar einen Abbruch der Therapie erforderlich machen.

— Allgemeine Beschwerden

Gerade allgemeine Beschwerden wie Asthenie oder Fatigue sind unter Chemotherapie häufig und schwer zu behandeln. Hier sollten zunächst Anämie, Hypothyreose, Nebennieren-

insuffizienz und Diabetes mellitus ausgeschlossen oder behandelt werden. Es sollte eine Reevaluation und Umstellung der Schmerzmedikation, die als unerwünschte Wirkung eine Abgeschlagenheit verursacht, erfolgen. Bei einer Fatigue können körperliche, emotionale oder kognitive Defizite im Vordergrund stehen. Wichtig ist ein gezieltes körperliches Training, um einen weiteren Abbau zu verhindern und die körperliche Leistungsfähigkeit nachhaltig zu stärken. Eine begleitende depressive Verstimmung scheint weniger von einer medikamentösen Therapie mit Antidepressiva zu profitieren, im Gegensatz zu einer zugrunde liegenden Depression. Hier gibt es auch psycho- und verhaltenstherapeutische Therapieansätze. Zur Behandlung einer kognitiven Einschränkung laufen Studien mit Psychostimulantien, deren Ergebnisse abzuwarten sind, ein Training der Gedächtnisleistung scheint hilfreich.

— Neutropenie

Um eine komplizierte Neutropenie (prolongierte Neutropenie, febril oder mit Infekt) zu vermeiden, sollte man die Chemotherapie nur verabreichen, wenn mehr als 1500 Neutrophile/mm³ vorhanden sind. Nach einer komplizierten Neutropenie sollte bei den folgenden Zyklen sekundär prophylaktisch G-CSF gegeben werden. Bei erneutem Auftreten wird eine Dosisreduktion des Taxans um 25% empfohlen. Bei Therapieschemata mit einem hohen Risiko (20%) für eine komplizierte Neutropenie sollte schon beim ersten Zyklus prophylaktisch G-CSF gegeben werden. Hierzu gehören z. B. das TAC-Schema und Schemata die mehr als 175 mg/m² Paclitaxel pro Zyklus vorsehen.

Entscheidend für die Behandlung einer febrilen Neutropenie ist der sofortige Beginn einer antibiotischen Therapie. Für die Wahl des Antibiotikums unterscheiden manche Autoren zwischen

- ▶ Patienten mit einem niedrigen Risiko, bei denen eine Neutropenie Grad IV von nur bis zu 5 Tagen zu erwarten ist,
- ▶ Patienten, bei denen von einer länger anhaltenden Neutropenie auszugehen ist.

Bei Patienten mit niedrigem Risiko ist meist die Therapie mit einem Amoxicillin mit Clavulansäure und Ciprofloxacin ausreichend. Bei einer Persistenz des Fiebers oder wenn ein Risiko für eine längere Neutropenie besteht, wird eine Kombinationstherapie oder eine Monotherapie empfohlen, und zwar mit Cefepim, Ceftazidim, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam. Als Kombinationstherapie kommt jedes der genannten Antibiotika zusammen mit einem Aminoglykosid infrage. Auch ist bei der Persistenz des Fiebers zu erwägen, eine antimykotische Therapie einzuleiten.

— Gastrointestinale Nebenwirkungen

Von den häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen lassen sich v.a. Übelkeit und Erbrechen meist zufriedenstellend behandeln, durch die im Abschnitt „Begleitmedikation zur Prophylaxe von Nebenwirkungen“ genannten Antiemtika. Die prophylaktische Antiemese kann sekundär durch Aprepitant in den ersten drei Tagen ergänzt werden. Leichte Formen der Diarrhoe ohne Zeichen der Exsikkose und ohne Elektrolytverschiebungen können durch diätetische Maßnahmen, wie das Meiden abführender Speisen und durch reichliche orale Zufuhr von Flüssigkeit, behandelt werden. Bei schweren Fällen müssen Flüssigkeit, Elektrolyte und Eiweiß eventuell intravenös substituiert werden. Eine Therapie mit Loperamid p.o. erfordert eine regelmäßige Evaluation des Ansprechens. Die Medikation kann angepasst werden, indem man Loperamid absetzt oder dessen Wirkung durch verkürzte Intervalle intensiviert.

— Hypersensitivität

Die im Abschnitt „Begleitmedikation zur Prophylaxe von Nebenwirkungen“ genannte Prämedikation ist obligat, um eine Überempfindlichkeitsreaktion zu vermeiden. Sollte es dennoch zu leichten Symptomen kommen, genügt oft eine kurze Unterbrechung der Therapie, die dann mit ggf. reduzierter Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden kann. Eine schwere Reaktion, wie z. B. eine Dyspnoe durch Bronchospasmus, ein starker Blutdruckabfall, Zeichen eines

Schocks oder auch ein generalisiertes Ödem, erfordern ein sofortiges Abstellen der Infusion und eine medikamentöse Therapie. Ein schneller Zugang zu Adrenalin, Fenoterol, Dexamethason und Antihistaminika muss daher gewährleistet sein. Eine Reexposition mit diesem Taxan sollte nach einer schweren Reaktion nicht unternommen werden.

— Ophthalmologische und neurologische Beschwerden

Gerade bei ophthalmologischen oder neurologischen Beschwerden ist es notwendig, die Therapie konsiliarisch mit Kollegen anderer Disziplinen abzuklären. So können Ursachen ausgeschlossen werden, die differentialdiagnostisch von der Chemotherapie unabhängig sind, oder ggf. eine fachärztliche Supportivtherapie eingeleitet werden.

Es sollte bei allen Beschwerden im Augenbereich eine frühzeitige Vorstellung beim Augenarzt erfolgen, um eine lokale Infektion auszuschließen oder zu behandeln. Die Keratokonjunktivitis sicca (auch Dry-Eye-Syndrom) kann mit Augentropfen oder Tränenersatzflüssigkeit therapiert werden. Bei Epiphora kann Spülen der Tränengänge mit Kochsalzlösung oder auch die Einlage eines Silikonröhrchens die Tränengänge offen halten.

Tritt infolge der Taxantherapie kumulative Neurotoxizität auf, ist es sinnvoll einen Neurologen hinzuzuziehen, um mögliche andere Ursachen auszuschließen. Das Vorliegen einer peripheren Neuropathie kann klinisch durch Überprüfung der Sensibilität und z. B. ein beidseitiges Fehlen des Achillessehnenreflexes festgestellt werden. Eine Messung von Nervenleitgeschwindigkeiten o. ä. ist nicht sinnvoll. Im Serum sollten CRP, AMA/ANCA (Vasculitis), HbA_{1c}, T3/T4 und Vitamin B12 bestimmt werden. Auch eine genaue Anamnese z. B. im Bezug auf Alkoholkonsum ist notwendig. Zur Prophylaxe und Therapie von peripheren Neuropathien werden oft Vitamin-B-Präparate verwendet, für deren Nutzen es jedoch keinen eindeutigen Beleg gibt. Lediglich Schmerzen können medikamentös z. B. durch Gabapentin oder Prägabalin behandelt werden. Bei kumulativen Beschwerden ist jedoch oft eine Reduktion der Dosis des

Taxans oder ein Abbruch der Therapie notwendig.

— Haut- und Nagelveränderungen

Auch bei Hautveränderungen, die nicht leicht und reversibel sind, wird eine konsiliarische Betreuung durch den Dermatologen empfohlen. Hier ist ggf. eine Therapie mit einer kortisonhaltigen Salbe indiziert. Zur Prävention von Nagelveränderungen scheinen Kühllhandschuhe einen gewissen Vorteil zu bringen. Eine Hyper- oder Hypopigmentierung kann von Patientinnen mit Nagellack abgedeckt werden. Ein mechanischer Schutz wird durch kurze Nägel und das Tragen von Handschuhen bei gewissen Arbeiten erreicht, um das Ablösen von Fingernägeln zu vermeiden. Abgesehen von schmerzhaften Nagelveränderungen sind diese insgesamt kosmetischer Natur und müssen im Hinblick auf das onkologische Therapieziel individuell diskutiert werden.

— Anämie

Die Therapie einer Anämie ist in der adjuvanten Situation wichtig, um das Therapieziel zu erreichen. In der palliativen Situation kann die Anämie entscheidend die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen. Zur Vermeidung von Transfusionen können erythropoeseestimulierende Faktoren eingesetzt werden. Internationale Leitlinien zum Einsatz dieser Medikamente wurden in den letzten Jahren jedoch deutlich zurückhaltender und sind zum Teil uneinheitlich. Es ist bekannt, dass durch den Einsatz von erythropoeseestimulierenden Faktoren kein verlängertes Überleben erzielt werden konnte. Außerdem konnte nicht gezeigt werden, dass sich durch den Einsatz der Medikamente bei einem Hämoglobinwert > 10 g/dL die Rate an Transfusionen reduziert oder sich die Lebensqualität merkbar verbessert. In den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology von 2007 (2008 publiziert) sind die Empfehlungen bereits zurückhaltender, aufgrund eines erhöhten thromboembolischen Risikos und einem reduzierten Überleben in manchen Studien. Die Empfehlung eines Ziel-Hb von 10–12 g/dL unter Chemotherapie wird in der Veröffentlichung weiter relativiert durch die in der

Zwischenzeit publizierten Empfehlungen der US Food and Drug Administration (FDA). Sie verzichtet fast gänzlich auf Zielwerte für das Hämoglobin. Die FDA empfiehlt den Einsatz von Epoetin oder Darbepoetin, wenn die Notwendigkeit einer Transfusion droht und schlägt vor, die Therapie abzusetzen oder zu reduzieren, wenn ein Hämoglobinlevel erreicht wurde, bei dem keine Notwendigkeit zur Transfusion mehr besteht. So stehen auch hier bei der Entscheidung zu einer supportiven Therapie das Therapieziel und die individuellen Beschwerden des Patienten im Vordergrund.

Zusammenfassung

Werden die Empfehlungen zur Begleitmedikation bei der Therapie mit Taxanen eingehalten, verhindert oder lindert das die zu erwartenden unerwünschten Wirkungen. Dennoch auftretende Nebenwirkungen können zum Teil durch gezielte supportive Therapie gemindert und so ggf. die Therapie fortgesetzt werden. Bei Persistenz der Beschwerden muss rechtzeitig eine Reduktion der Dosis oder ein Wechsel des Therapieschemas in Betracht gezogen werden, um chronische Schäden zu vermeiden. Insbesondere in der palliativen Situation, wie z. B. beim metastasierten Mammakarzinom, steht die Lebensqualität der Patientinnen im Vordergrund und sind sekundäre Schäden durch Chemotherapie zu vermeiden.

Literatur bei den Verfassern

Autoren:

Dr. med. Stephan Has Müller
Dr. med. Ingo Bauernfeind

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Stephan Has Müller
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München-
Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
E-Mail: stephan.hasmueller@
med.uni-muenchen.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive
Maßnahmen in der Onkologie, Rehabili-
tation und Sozialmedizin der deutschen
Krebsgesellschaft (ASORS).