

gegen verglichen beide Taxane in Kombination mit AC: Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich über 12 Wochen oder vier Zyklen 175 mg/m² alle drei Wochen oder Docetaxel entweder 35 mg/m² wöchentlich über 12 Wochen oder vier Zyklen 100 mg/m² alle drei Wochen, verabreicht nach vier Zyklen AC (Doxorubicin/Cyclophosphamid) (SABCS 2005 Abstr. 48). Nach einem medianen Follow-up von 46 Monaten ergaben sich im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben für beiden Taxane, unabhängig ob dosisdicht oder konventionell verabreicht, keine Unterschiede. (Tabelle). Sparano erhofft sich aussagekräftigere Resultate vom nächsten Follow-up dieser Studie.

Die Arbeitsgruppe um Martine Piccart stellte in einer Posterpräsentation eine Metaanalyse zur Taxan-haltigen First-line-Therapie vor (SABCS 2005 Abstr. 6086). Analysiert wurden 12 Studien mit 4.256 Patientinnen: Neun Studien waren Kombinationsstudien, die Taxan-haltige mit Anthrazyklin-haltigen Kombinationen verglichen. In drei Untersuchungen wurden Taxane bzw. Anthrazykline als Monotherapien eingesetzt. In der Monotherapie erwies sich das Anthrazyklin dem Taxan überlegen: Bei vergleichbaren Ansprechraten (38 vs. 33%, $p = 0,08$), war das progressionsfreie Überleben durch die Anthrazyklin-Therapie signifikant besser ($p = 0,01$): Für das Gesamtüberleben ergab sich jedoch nur ein Trend zugunsten der Anthrazykline ($p = 0,90$). In den Kombinationsstudien betrug die Ansprechraten unter den Taxan-haltigen Kombinationen 56% (10% CR) und im Anthrazyklin-haltigen Kontrollarm 45% (6% CR) ($p < 0,001$). Das progressionsfreie nicht aber das Gesamtüberleben war unter den Taxan-haltigen Kombinationen signifikant besser (Hazard Ratio 0,93, $p = 0,06$ bzw. Hazard Ratio 0,95, $p = 0,23$). Die belgische Brustkrebsexpertin sieht auf Grund dieser Resultate den Vorteil der Taxane hauptsächlich in der Up-front-Therapie, um ein schnelles Ansprechen zu erreichen. Mit Spannung werden daher die Kommentare zu dieser Metaanalyse auf nachfolgenden Kongressen erwartet. **br**

Bericht von der San Antonio Breast Cancer Conference, San Antonio, 8.–11. Dezember 2005.

ASO-Expertenworkshop

State of the Art der Supportivtherapie

Erklärtes Ziel des interdisziplinären „Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie“ (ASO) ist es, evidenzbasierte Leitlinien für die verschiedenen Felder der Supportivtherapie zu entwickeln und Konsensempfehlungen internationaler Fachgesellschaften an deutsche Verhältnisse anzupassen. Auf einem Expertenworkshop des ASO Mitte Januar in München wurden die wichtigsten Aspekte der onkologischen Supportivtherapie diskutiert und die aktuellen Therapieempfehlungen vorgestellt.

In der Tumorschmerztherapie, so Lukas Radbruch, Aachen, gilt nach wie vor die DNA-Regel der WHO: Durch den Mund, Nach der Uhr, Auf der Leiter.

Letzter entspricht dem Stufenplan der Arzneimittelkommission der Ärztekammer, wonach in Stufe 1 vor allem bei Knochenschmerzen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz kommen. Damit lassen sich Opioide einsparen, allerdings muss man langfristig die gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken beachten. In Stufe 1 können bei insuffizienter Wirkung zusätzlich niederpotente Opioide gegeben werden, am besten in Form von Retardpräparaten. Nicht retardiert sollte man diese Medikamente nur zur Dosistitration und als Zusatzmedikation einsetzen.

In der Stufe 3 ist Morphin nach den Empfehlungen der Kommission nach wie vor erste Wahl bei der Behandlung mittlerer bis schwerer Tumorschmerzen, vorzugsweise in oraler Retardform, zur Titration und bei Durchbruchschmerzen nicht-retardiert. Opioidpflaster sind hier nur als Alternative bei stabilem Bedarf und Passagehindernissen bzw. therapieresistentem Erbrechen vorgesehen.

In der Realität, so Radbruch, dürfen die transdermalen Galeniken inzwischen allerdings die orale Medikation weit überholt haben. Für 2006 ist eine aktualisierte Auflage der Empfehlungen angekündigt.



Foto: PhotoDisc

Oberstes Ziel der supportiven Schmerztherapie ist es, Krebskranken ein aktives schmerzfrees Leben zu ermöglichen.

Denkbar ist, so Radbruch, dass in einigen Jahren jeder Patient seine individuell angepasste Opioidtherapie erhält. Neben Morphin stehen in der Stufe 3 als weitere Opioide Oxycodon, Hydro-morphon (sehr geringe Plasmaeiweißbindung), Buprenorphin (auch als Pflaster



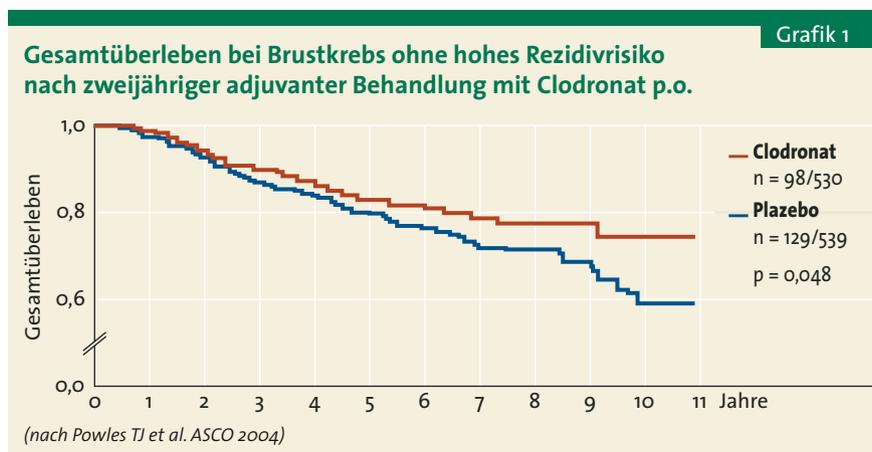
bei mittlerem Schmerzniveau einsetzbar) und L-Polamidon zur Verfügung. Letzteres bezeichnete er als extrem gute Ausweichsubstanz für die Opioidrotation bei nachlassender Wirksamkeit; es wirkt als μ - und δ -Agonist, daneben aber auch auf NMDA- und Monoaminrezeptoren. Wegen der hohen Halbwertszeit von 13 bis 100 Stunden ist allerdings die Titration schwierig (Tabelle).

Prophylaxe und Therapie von Knochenmetastasen

Aus einem multimodalen Therapiekonzept zur Behandlung von Knochenmetastasen sind Bisphosphonate mittlerweile nicht mehr wegzudenken, so Andreas Kurth, Frankfurt/Main. Sie haben längst bewiesen, dass sie sowohl bei Hyperkalzämie als auch bei Tumorosteolyse und Knochenmetastasen langfristig die Häufigkeit von Komplikationen verringern können. Dabei übertreffen die neueren Substanzen wie Ibandronat und Zoledronsäure die alten um Größenordnungen hinsichtlich der Wirkpotenz. Von einem idealen Bisphosphonat erwartet man nach Kurths Worten natürlich vor allem eine solche gesteigerte Effektivität bei der Reduktion skelettaler Komplikationen, aber auch eine wirksame Besserung von Knochenschmerz, weniger Nebenwirkungen und Komplikationen sowie sehr gute Nierenverträglichkeit, sodass die regelmäßige Überwachung der Kreatininwerte unterbleiben kann. Außerdem sollte eine flexible, individuell auf den Patienten abstimmbare Therapie mit i.v. und/oder oralen Darreichungsformen möglich sein, wie sie für Ibandronat zur Verfügung stehen.

Als einen weiteren Wunsch für eine solche ideale Substanz nannte Kurth, dass sie adjuvant gegeben eine Lebensverlängerung bewirkt. Dass das für Bisphosphonate Realität werden könnte, legen Studien von Ingo Diel und Trevor Powles nahe, in denen die adjuvante Gabe von oralem Clodronat für zwei Jahre bei Patientinnen nach chirurgischer Entfernung eines Mammakarzinoms das Auftreten nicht nur von Knochen-, sondern auch von viszeralen Fernmetastasen signifikant reduzierte und die Überlebensrate signifikant verbesserte (Grafik 1). Dabei lag in der Studie von Diel für all diese Endpunkte ein sehr hohes Signifikanzniveau

Alternativen zum Morphin in der Opioidrotation			
	Rezeptor	Dosis	Besonderheiten
Oxycodon	μ -Agonist	30 mg	Weniger ZNS-Nebenwirkungen? Biphasische Freisetzung Schlechte Metabolisierer (≤ 10)
Hydromorphon	μ -Agonist	8 mg	Plasmaeiweißbindung 8% Metaboliten nicht relevant
Buprenorphin	Partieller μ -Agonist	1,2 mg	2/3 über Darm, 1/3 über Niere ausgeschieden Ceiling-Effekt bei 5 mg/d? Plasmaeiweißbindung 96%
L-Polamidon	μ -, δ -Agonist, NMDA, Monoamine	15 mg	Halbwertszeit 13-100 Stunden Titration schwierig



vor, vermutlich weil hier Hochrisiko-Patientinnen behandelt worden waren. In der Powles-Studie hingegen waren nur Frauen mit niedrigerem Risiko eingeschlossen worden, weshalb die Signifikanzniveaus deutlich geringer ausfielen. Eine große Studie des National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) mit über 3.000 Patientinnen ist abgeschlossen, und die Daten werden definitive Aussagen über den Nutzen von adjuvantischem, oralem Clodronat gestatten.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, so Kurth, dass Bisphosphonate nicht nur den Knochen stabilisieren und weniger vulnerabel machen, sondern dass sie auch auf die Tumorzelle direkt wirken. Insbesondere die modernen Substanzen ragen hier heraus: So zeigt Ibandronat in experimentellen Modellen eine Verstärkung der antineoplastischen Wirkung von Taxanen. Die adjuvante Anwendung von Ibandronat wird derzeit in klinischen Studien überprüft. Ein besonderer Vorteil dieser Substanz wäre die Verfügbarkeit

einer bequemen oralen Darreichungsform.

Neben der bereits etablierten Indikation der Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit metastasierten Tumoren könnte eine weitere in Zukunft die Bekämpfung der Knochenschmerzen sein: In einer großen Studie, so Kurth, erhielten 564 Brustkrebs-Patientinnen 96 Wochen lang entweder täglich 50 mg Ibandronat oral oder Placebo. Das Bisphosphonat konnte den Tumorschmerz, der mit einer visuellen Analogskala gemessen wurde, im Mittel um 24% unter den Ausgangswert senken und im wesentlichen auf diesem Niveau halten, während er unter Placebo stetig anstieg. Die Zulassung von Ibandronat für die Indikation Schmerzbekämpfung ist beantragt.

Rehabilitation von Tumorpatienten

Der Rehabilitationsbedarf bei Tumorpatienten steigt stetig an, so Manfred

Heim, Bad Soden, bedingt durch die demographische Entwicklung, die mit einer Zunahme von Tumorerkrankungen einhergeht, durch die zunehmende Chronifizierung dieser Krankheiten mit längeren Überlebenszeiten, durch längere Lebensarbeitszeiten und durch die Einführung des Fallpauschalensystems. Letztere hat zur Folge, dass die Verweildauer im Akutkrankenhaus sinkt und dass vermehrt nicht rehabilitationsfähige Patienten verlegt werden („blutige“ Verlegung). Dadurch werden immer mehr therapeutische Leistungen vom Therapie- in den Pflegebereich verschoben und es wird in Zukunft eine „Frühmobilisation“ von der Anschluss-Rehabilitation abzugrenzen sein.

Von den spezifischen Maßnahmen wurden 2005 in der Leitlinienentwicklung Rehabilitation Mammakarzinom folgende Verfahren als evidenzbasiert mit dem Evidenzgrad I berücksichtigt: Entspannungsverfahren, Sporttherapie, Information und Motivation, Schulung und psychologische Interventionen und Therapien. Grad II erhielten Krankengymnastik und Ernährungsschulung, Grad III Massagebehandlungen, während Lymphödembehandlung und künstlerische Therapien nur auf einen Grad IV kamen.

Die berufsorientierte medizinische Rehabilitation, die auf die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit abzielt und von den Rentenversicherern finanziert wird, hat im Rahmen des Forschungsprogramms „Reha-Wissenschaften“ eine gute Bewertung erhalten: Nur 22–33% der Tumor-Patienten, die sich einer solchen Maßnahme unterziehen, werden vorzeitig berentet.

Neue Erkenntnisse in der Ernährung von Krebspatienten

Die Ernährung von Krebspatienten ist ein Thema, das in der Laienpresse immer wieder stark thematisiert wird, für das es aber wenig belastbare Daten gibt. Insbesondere existiert für so genannte Krebsdiäten, von denen eine große Zahl „auf dem Markt“ ist, keine wissenschaftliche Rationale, so Hans Konrad Biesalski, Stuttgart. Einseitige Kostformen und Versuche des „Aushungerns“ der Krebserkrankung können sogar gefährlich sein, den Tumor begünstigen und

zu Mangelernährung und zusätzlichem Gewichtsverlust führen.

Malnutrition ist bei Tumor-Patienten je nach Lokalisation der Erkrankung mehr oder weniger häufig (bei Pankreaskarzinom bis zu 85%). Allerdings wird bei Aufnahme in die Klinik viel zu selten der Ernährungsstatus erhoben, sodass man den Patienten auf Probleme hinweisen könnte. Mangelernährung verschlechtert eindeutig die Prognose des Patienten und hat auch einen ungünstigen Einfluss auf die Therapie – und umgekehrt: Nausea und Emesis unter Chemotherapien verschärfen das Problem. Die frühzeitige Intervention ist daher eine wesentliche Maßnahme zur Optimierung des Ernährungszustandes, so Biesalski.

Jeder zweite Krebspatient ist schon bei der Diagnose seiner Krankheit fehl- bzw. mangelernährt. Dazu gehört beispielsweise eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen, sodass die Gabe eines

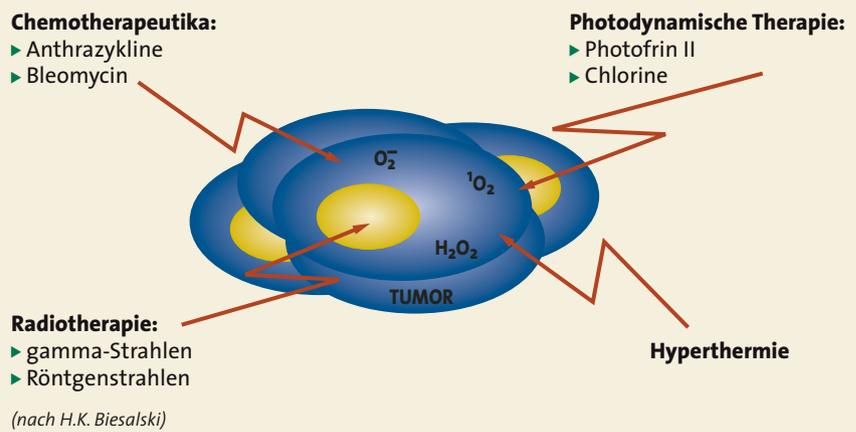
Teil extrem hochreguliert und klinisch konnte unter hochdosierter Gabe von Antioxidanzien in einigen Fällen zwar eine Reduktion der Nebenwirkungen, aber auch eine Erhöhung der Mortalität gezeigt werden.

Hämatopoetische Nebenwirkungen: Neutropenie

Eine therapieinduzierte Neutropenie kann durch koloniestimulierende Faktoren der Granulopoese (G-CSF oder GM-CSF) vermieden oder zumindest in Ausmaß und Dauer reduziert werden, so Hartmut Link, Kaiserslautern. Für die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen ins Blut und deren Sammlung nach Hochdosistherapie für eine Transplantation hat sich G-CSF durchgesetzt, von dem drei verschiedene Präparate verfügbar sind. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die Faktoren, prophylaktisch gegeben, febrile Neutro-

Reaktive Sauerstoffspezies in der Krebstherapie.

Grafik 2



Multi-Mikronährstoffpräparats in 1,3-facher Höhe der empfohlenen täglichen Dosierung unterstützt werden kann. Bei Vitaminen geht es vor allem um die antioxidativen Vitamine C und E sowie β -Karotin. Vorsicht ist allerdings während der Therapie geboten, so Biesalski: Chemo- und Radiotherapie, aber auch photodynamische und Hyperthermie zerstören Tumorzellen teilweise durch die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (Grafik 2), deren Wirkung Antioxidanzien vermindern können. Gegen Chemotherapie resistente Tumoren haben ihre zelleigenen antioxidativen Systeme zum

penien, die Mortalität durch Infektionen, Hospitalisierungen und den Verbrauch von Antibiotika vermindern. Eine Leitlinie dafür gibt es in Deutschland noch nicht, als Grundlage für die Erarbeitung könnten aber die Clinical Practice Guidelines in Oncology des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der USA dienen (www.NCCN.org). Eine Metaanalyse von O. Clark (J Clin Oncol 2005; 23: 4198) zeigt, dass CSFs auch bei bereits vorliegender febriler Neutropenie die Verweildauer im Krankenhaus verkürzen können. Im niedergelassenen Bereich, so Link, dürfte der Einspareffekt



noch deutlicher ausfallen, weil man hier wahrscheinlich in vielen Fällen eine stationäre Aufnahme vermeiden könnte.

Anämie: Vor einer Behandlung Ursachen abklären

Bis zu 60% der Patienten mit Tumorerkrankungen weisen schon bei der Erstpräsentation eine Anämie auf, so Link. Die Ursachen können vielfältig sein und müssen vor Beginn einer Therapie abgeklärt werden: Eisenmangel, okkulte Blutungen, Ernährungsdefizite, Hämolyse etc. sind eigenständige Ursachen und müssen kausal behandelt werden. Häufig ist aber auch die insuffiziente Synthese von Erythropoetin in der Niere Grund für die Blutarmut. Sie lässt sich prinzipiell mit Transfusionen korrigieren, die aber Nachteile wie eine Eisenüberladung oder ein – wenn auch geringes – Infektionsrisiko mit sich bringen. Mit der Substitution des Erythropoetins durch rekombinant hergestellte Analoga steht eine sichere und in den meisten Fällen wirksame Behandlungsmöglichkeit dieser Form der Tumoranämie zur Verfügung, so Link. Dadurch lassen sich etwa bei einer chronischen mittelschweren Anämie bis zu 50% der Transfusionen einsparen, und nicht selten wird auch die Lebensqualität positiv beeinflusst. Vor allem spricht die für die Patienten sehr belastende tumorassoziierte Fatigue, deren wichtigste Ursache die Anämie ist, auf Erythropoetin deutlich und längerfristig an als auf Transfusionen.

Bisher konnte kein signifikanter Effekt von Erythropoetin auf das Überleben nachgewiesen werden, und auch eine Wirkung auf das Ansprechen von Tumoren auf die onkologische Therapie ist noch fraglich. Das kann aber auch am Design der einschlägigen Studien zum Einsatz von Erythropoetinen in der Onkologie liegen, so Link: Darin wurde eine Mischung verschiedenster Tumoren eingeschlossen und die Ansprechrate war in den meisten Studien gar kein Endpunkt.

Eine Expertengruppe der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) hat 2004 die einschlägige Literatur analysiert und Empfehlungen zum Einsatz von Erythropoetin bei soliden und hämatologischen Tumoren veröffentlicht (Bokemeyer C.

Update Antiemese-Leitlinie

Am 1. September 2005 hat die Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) ein Update ihrer Leitlinie zur Antemese vorgestellt. Die Originalpräsentation ist im Internet abrufbar unter:

www.mascc.org/ktml2/images/uploads/Resource_centers/MASCC_Guidelines_Update_9_05.pdf

et al.: Eur. J. Cancer 2004; 40: 2201ff.); Danach liegt die beste Evidenz (Evidenzgrad A) vor für:

- ▶ Einsatz von Erythropoetin bei Chemo- und/oder Radiotherapie und Hämoglobinwerten von 9–11 g/dl, je nach Anämiesymptomen
- ▶ Zusätzliche Gabe von Erythropoetin bei bereits bestehender Transfusionsbedürftigkeit
- ▶ Lebensqualität und Vermeidung von Transfusionen sollten die beiden primären Ziele einer Erythropoetin-Therapie sein
- ▶ Die Möglichkeit des Auftretens einer pure red cell aplasia ist keine Kontraindikation für eine Erythropoetin-Behandlung
- ▶ Um Überleben oder Ansprechen von Tumorerkrankungen zu verbessern, kann die Anwendung von Erythropoetin derzeit nicht empfohlen werden.

Eine Leitlinie, die unter Einbeziehung von Vorstandsmitgliedern und Mitgliedern des ASO derzeit erarbeitet wird, soll Diagnostik und Therapie der Tumoranämie mit Erythropoetin unter Einschluss des Kosten- und Nebenwirkungsaspekts (Vergleich von Transfusion und Erythropoetin) umfassend behandeln.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Chemo- und Strahlentherapie sind je nach eingesetzten Medikamenten bzw. Dosierungen mit einem unterschiedlich hohen Risiko von Nausea und Erbrechen verbunden. Einen Meilenstein in der Entwicklung der Supportivtherapie stellte die Einführung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zur Verhinderung dieser für die Patienten äußerst belastenden Nebenwirkungen dar, so Petra Feyer, Berlin.

Diese Substanzen zählen nach wie vor zum Rückgrat der antiemetischen Therapie, wie sie in der zuletzt im September 2005 aktualisierten Leitlinie der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) formuliert ist, die in Ermangelung einer deutschen Leitlinie auch hierzulande den derzeitigen Standard darstellt:

- ▶ Bei hochemetogenen Therapien wird zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen eine Dreierkombination aus 5-HT₃-Antagonisten, Dexamethason und dem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant vor der Chemotherapie empfohlen. Patienten, die Cisplatin erhalten haben, sollen außerdem zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen die Kombination von Dexamethason und Aprepitant erhalten.
- ▶ Für Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten, wird zur Prophylaxe von akuter Nausea und Emesis im ersten Zyklus die Gabe von 5-HT₃-Antagonist und Dexamethason, für Frauen unter der besonders emetogenen Kombination von Anthrazyklin und Cyclophosphamid zusätzlich Aprepitant empfohlen. Verzögerter Übelkeit und Erbrechen wird im letzteren Fall mit Aprepitant oder Dexamethason vorgebeugt, bei anderen mäßig emetogenen Chemotherapien wird orales Dexamethason empfohlen; kann dieses nicht eingesetzt werden, ist ein 5-HT₃-Antagonist indiziert.
- ▶ Bei Therapien mit geringem Risiko schließlich wird zur Prophylaxe akuter Probleme die Gabe einer Einzelsubstanz empfohlen, bei minimalem Risiko und Patienten ohne Übelkeit oder Erbrechen in der Anamnese sollte überhaupt keine routinemäßige Antiemese erfolgen.

Die Leitlinie, so Petra Feyer, steht in der Version von 2004 in deutscher Übersetzung auf der Website der ASO (www.onkosupport.de) zur Verfügung. **jfg**

Bericht vom ASO Expertenworkshop Supportivtherapie in der Onkologie in München am 13./14. Januar 2006.

Weitere Aspekte vom ASO Expertenworkshop werden in der nächsten Ausgabe von Im Focus Onkologie vorgestellt.