

Pharmakologische Therapie des Bronchialkarzinom

Teil I: Standards

Pharmacologic Treatment of Bronchial Cancer

Part 1: Standards

Autoren**M. Serke****Institut**

Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Heckeshorn, Helios-Klinikum Emil-von-Behring, Berlin

Bibliografie**DOI** 10.1055/s-2006-944265
Pneumologie 2006; 60;
493–508© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 0934-8387**Korrespondenzadresse****Dr. Monika Serke**Itd. OÄ Pneumologie · Helios-
Klinikum Emil-von-Behring ·
Zentrum f. Pneumologie und
Thoraxchirurgie, Heckeshorn
Zum Heckeshorn 33
14109 Berlin
m.serke@behring.helios-klini-
ken.de**Zusammenfassung**

Im letzten Jahrzehnt hat sich der Stellenwert der Chemotherapie beim Bronchialkarzinom gewandelt. Sie wurde wesentlicher Bestandteil im multimodalen Therapiekonzept für fast alle Stadien des NSCLC und bleibt Basis jeder Therapie beim SCLC. Neue Therapieprinzipien mit neuen Angriffspunkten befinden sich in klinischer Prüfung, von denen wir Fortschritte im Überleben erhoffen. Stadienabhängige Grundlagen der Therapieentscheidung zum Procedere werden dargestellt. Anschließend werden die einzelnen Zytostatika vorgestellt.

Einleitung

Die Therapie des Bronchialkarzinoms beruht in der Regel auf einem multimodalen Ansatz und erfordert ein Netz von Kooperationspartnern. Da der Stellenwert der pharmakologischen Therapie in den letzten Jahren deutlich gewachsen ist, sind Kenntnisse über die Wirkungen und unerwünschten Wirkungen der einzelnen Zytostatika zunehmend von Bedeutung.

Im ersten Abschnitt dieser Übersicht werden die den Therapieentscheidungen zugrunde liegenden Standards erläutert. Die Fragen, in welchen Erkrankungsstadien des NSCLC, mit welchen Medikamentenkombinationen und in welcher multimodalen Kombination mit anderen Therapieverfahren behandelt werden soll, sollen dabei beantwortet werden.

Im 2. Abschnitt werden die einzelnen Zytostatika mit ihren typischen Wirkungen und unerwünschten Wirkungen aus der Sicht des Klini-

Abstract

In the last decade there have been important innovations in the treatment of lung tumors. New combined modality therapies are becoming standard and require a network of cooperating partners. New therapeutic agents are under investigation that will hopefully improve the outcome of small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC).

Principles of chemotherapy in non-small cell and small cell lung cancer depending on stage and combination in multimodal regimens are shown. In the second part single drugs are described with their typical effects and side effects from the viewpoint of a clinician. A following part II will discuss new "targeted" biologicals.

kers geschildert, wobei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden kann.

Im einer 2. Übersichtsarbeit werden dann die neuen, sog. zielgerichteten, „targeted“ Therapieverfahren dargestellt, die bisher vorliegenden Studienergebnis hinsichtlich ihrer Evidenz geschildert und die einzelnen neuen Medikamente mit typischem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil beschrieben.

Standard: Platinbasierte Chemotherapie

Eine cisplatinbasierte Zweifachkombination („doublet“) ist die Grundlage jeder Chemotherapie für praktisch alle Stadien des NSCLC und SCLC.

Chemotherapie vs. BSC (best supportive care) beim NSCLC

Die platinhaltige Therapie der fortgeschrittenen NSCLC basiert auf großen Metaanalysen der 90er-Jahre, die im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC einen mäßigen Überlebensvorteil (um 10% verbessertes 1-Jahresüberleben) unter einer platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zu einer rein symptomatischen Behandlung zeigten [1,2]. Zusätzlich profitierten die Patienten unter der Chemotherapie von einer verbesserten Lebensqualität [3]. Die 1997 veröffentlichten weltweit akzeptierten ASCO-Guidelines [4] empfehlen bei gutem Allgemeinzustand eine platinbasierte Therapie für die fortgeschrittenen Stadien des NSCLC. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass durch die adjuvante Chemotherapie mit einer cisplatinhaltigen Zweierkombination in den frühen Stadien des NSCLC (II-IIIa) eine signifikante Verbesserung des 5-Jahresüberlebens (von 5–15%) erreicht werden kann [5–7]. Im inoperablen Stadium III, dies ist mit ca. 40% der Patienten mit NSCLC die Mehrheit der Patienten, kann durch die Chemotherapie als systemischer Therapie zusätzlich zur Bestrahlung das Überleben verbessert werden [1,4,9]. Allerdings erlaubt die erhöhte Toxizität der kombinierten Chemo-Strahlentherapie, diese nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (AI 0–1).

Mit Ausnahme des operablen NSCLC im Stadium I gehört heute die Chemotherapie zum Behandlungsstandard aller Stadien des NSCLC (Tab. 1).

Beim SCLC als früh metastasiertem Tumor ist die Chemotherapie seit Jahrzehnten etablierte Grundlage [10] jeder Therapie. Bei Patienten mit SCLC sollte man nur in Ausnahmefällen auf die Chemotherapie verzichten.

Tab. 1 NSCLC: ÜL-Verbesserung durch Chemotherapie

Stadien NSCLC	Chemotherapie	ÜL-Verbesserung durch Chemotherapie
(IB?), II-IIIa	Platinhaltig, adjuvant	5-J: 5–15%
IIIa/IIIB	Platinhaltig + Bestrahlung	2-J: 4% 5-J: 7%
IIIB/IV	Platinhaltig	1-J: 8–10%

Platinhaltige Zweierkombination

Standardtherapie beim Bronchialkarzinom ist in der Regel eine platinhaltige Zweifachkombination. Drei große Phase-III-Studien [11–13] ergaben im Vergleich zwischen einer Cisplatin-Monotherapie mit einer Zweifach-Kombination von Cisplatin plus sog. „new drug“ einen Vorteil zugunsten der Kombination. Eine Metaanalyse zum Vergleich einer Mono- gegen eine Kombinationstherapie [14] belegte den Vorteil der Kombination gegenüber einer Monotherapie mit einer Verdoppelung der Ansprechraten und einem verbesserten 6- und 12-Monatsüberleben. Allerdings wurde dies mit einer Erhöhung der Toxizität von 0,75% therapie-assoziierten Todesfällen in der Monotherapie gegenüber 2,47% in der Kombinationstherapie erkauft.

Internationale Zulassungsstudien zum SCLC und NSCLC vergleichen in der Regel eine cisplatinhaltige Zweifachkombination als Standard mit einem experimentellen Medikament als Kombinationspartner zum Cisplatin.

Cis- oder Carboplatin?

Carboplatin, deutlich weniger emetogen und ohne die Notwendigkeit der aufwändigen Hydrierungstherapie, ist eine Alternative zu Cisplatin. Eine Metaanalyse zum Vergleich Cisplatin gegen Carboplatin [15] ergab unter Cisplatin signifikant höhere Ansprechraten und in der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ein um 11% verbessertes Überleben im Vergleich zu Carboplatin. Allerdings litten Patienten unter Cisplatin häufiger an Übelkeit und Erbrechen, eine Thrombozytopenie wurde hingegen häufiger unter Carboplatin beobachtet. Das Risiko von schwereren (Grad III+IV)-Neutropenien oder der Nephrotoxizität war bei Cis- und Carboplatin gleich, auch bezüglich der therapie-assoziierten Mortalität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Cis- und Carboplatin (Cis: 3,9% vs. Carbo: 2,9%).

Bei unterschiedlichen Toxizitätsspektren ist Carboplatin in vielen Fällen eine gute Alternative zum Cisplatin, besonders bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion und auch wegen der einfacheren Applikation ohne Hydrierungstherapie. Ist das Therapieziel ein rasches und gutes Ansprechen, z.B. bei symptomatischen Patienten oder im neoadjuvanten Therapiekonzept, sollte eine cisplatinhaltige Kombination bevorzugt werden.

2. oder 3. Generationspartner?

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der 2. Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid zur Verfügung. Kombinationspartner der dritten Generation, ehemals „new agents“ [16] genannt, wie Gemcitabine, Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbine, haben ihre Wirkung im Vergleich zu best-supportive-care in der Monotherapie bewiesen und sind mittlerweile als Platin-Kombinationspartner untereinander als äquieffektiv etabliert [17].

Zur Beurteilung der Effektivität im Vergleich von Zweit- oder Drittgenerationszytostatika als Partner zum Cisplatin gibt es widersprechende Ergebnisse, da sich mit den 3. Generationspartnern häufig ein verbessertes Ansprechen, aber zum Teil ein nicht verbessertes Überleben [18] zeigte. Im Vergleich Vinorelbine vs. Vindesin in Kombination zum Cisplatin zeigte eine eindeutige Überlegenheit des 3. Generationspartners [19].

Standardkombinationen der frühen 1990er Jahre ergaben beim fortgeschrittenen NSCLC unter MVC, MIC oder Platin/Eto ein medianes Überleben von 6–8 Monaten und ein 1-Jahresüberleben von 25–30%. Die Drittgenerationskombinationen ergaben 10 Jahre später ein längeres medianes Überleben von 7–10 Monaten und ein verbessertes ca. 35–40%iges 1-Jahresüberleben, wobei aber neben der unterschiedlichen Therapie auch die unterschiedlichen Staging-Methoden berücksichtigt werden müssen. Die ESMO Empfehlungen von 2005 [20] empfehlen explizit eine platinbasierte Chemotherapie kombiniert mit einem Drittgenerationszytostatikum. Topotecan [21] und Irinotecan [22] befinden sich noch in einem Kopf-an-Kopf-Rennen zu Etoposid als Standard-Partner beim SCLC. Pemetrexed hat neben seinem Stellenwert beim malignen Pleuramesotheliom durch Äquivalenz zum Standardregime bei verringerter Toxizität Eingang in die Zweitlinientherapie des NSCLC gefunden [23] (Tab. 2).

Tab. 2 2. oder 3. Generationspartner?

Kombinationen	Med. Überleben	1-J-ÜL
2. Generation MIC, DDP/ETO, MVP	6 – 8 Monate	25 – 30%
3. Generation DDP + VRB, GEM, DOCE, PACLIT.	7 – 10 Monate	35 – 40%

Platinfreie Therapie?

Cis- und Carboplatin sind die klassischen Standardmedikamente, die in der Therapie nicht nur vom Bronchialkarzinom, sondern von vielen soliden Tumoren effektiv sind. Eine Metaanalyse 2005 zur Frage der platinbasierten gegenüber einer platinfreien Therapie beim NSCLC [24] ergab, dass die Ansprechraten mit platinhaltigen Regimen signifikant höher sind und das 1-Jahresüberleben unter platinhaltiger Therapie um 5% günstiger war (34% vs. 29%). Dies gilt nicht im Vergleich platinhaltiger gegenüber nicht platinhaltiger Drittgenerationskombinationen, hier war das Überleben gleich (1-J-ÜL: 36% vs. 35%). Eine weitere Metaanalyse [25] zur Frage der platinhaltigen oder platinfreien Therapie ergab beim fortgeschrittenen NSCLC eine um 12%ige signifikante Reduktion des 1-Jahres-Sterberisikos und ein um 13% vermindertes Risiko einer refraktären Erkrankung. Die Chemotherapie-assoziierte Mortalität unterschied sich mit oder ohne Platin nicht signifikant (1,9% vs. 1,3%, p = 0,08).

Optimale Kombination von Chemo- und Strahlentherapie?

Lokal fortgeschrittene inoperable NSCLC im Stadium III sind ca. 40% der Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose. Mit alleiniger Bestrahlung beträgt das 5-Jahresüberleben 5%, das mediane Überleben 8 – 10 Monate und der Tumorprogress tritt sowohl systemisch als auch lokal auf. Die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie simultan oder sequentia verbessert die systemische Kontrolle und damit auch das Langzeitüberleben. Problematisch ist die „ideale“ Kombination von Chemo- und Strahlentherapie, da neben verbesserter Effektivität bei simultanem Vorgehen auch eine gesteigerte Toxizität zu beachten ist. Die meisten Zytostatika wirken strahlensensibilisierend und werden daher in der Kombination mit der Bestrahlung in der Regel dosisreduziert gegeben [9].

Einzelne Zytostatika beim Bronchialkarzinom

Klassifikation Zytostatika

Teilt man die Zytostatika nach Angriffspunkt und Herkunft ein [26,27], unterteilt man in Alkylanzien (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Mitomycin), Platinanaloge, Antimetabolite (Methotrexat, Gemcitabine), Topoisomerase-I-Hemmer Camptothecine (Irinotecan, Topotecan), und Topoisomerase-II-Hemmer (Etoposid) Antimikrotubulus-Stoffe (Vinca-Alkaloide und Taxane) und Anthrazykline: (Adriamycin und Epirubicin). Gemeinsam haben die Substanzen gleicher Stoffklassen in der Regel Wirkmechanismus und Toxizitätsspektrum. Langfristig problematisch ist die Entwicklung von primären oder erworbenen Resistenzen gegen einzelne Zytostatika, weshalb dann in der Regel die Stoffklasse gewechselt wird.

- Alkylanzien [28]: Zu ihnen gehören Cyclophosphamid und seine Schwestersubstanz Ifosfamid, sowie Mitomycin. Alkylanzien hemmen Tumorzellen zyklusunabhängig, indem sie eine kovalente Bindung mit der DNS eingehen. Störungen der Reduplikation der DNS werden mit Einzelstrangbrüchen und folgender Störungen der DNA- und Eiweißsynthese induziert. Alkylanzien haben eine zytotoxische, aber auch eine mutagene und kanzerogene Wirkung. Sie wirken hämatotoxisch, z.T. auch mit verzögerter Knochenmarkserholung (z.B. Mitomycin), sind in der Regel emetogen und haben eine Schleimhauttoxizität mit Mukositis, Diarrhoe und Stomatitis. Interstitielle Pneumonien sind von Mitomycin und Cyclophosphamid bekannt. Cyclophosphamid wirkt immunsuppressiv.
- Cisplatin und Analoga: Platine sind eine besondere Klasse von Antitumormedikamenten. Neben Cisplatin (Cis-diamminedichloroplatin: CDDP) wurden als Analoga Carboplatin und Oxaliplatin entwickelt. Cisplatin interagiert alkylierend mit der DNS unter anderem durch Bildung von DNS-Addukten und Crosslinks.
- Antimetabolite: Pemetrexed als Multi-Target-Antifolat und Raltitrexed sind Metotrexat-Verwandte, auch die 5-Fluoropyrimidine (5-FU) und Capecitabine, sowie Gemcitabine wirken als Antimetabolite. Sie ähneln in ihrer Struktur physiologischen Substraten und führen über eine kompetitive Hemmung wichtiger Enzymreaktionen zu einer Störung des Zellstoffwechsels, letztlich zu einer Störung der DNS- oder RNS-Synthese. Antimetaboliten wirken nur in der S-Phase des Zellzyklus, wenn die zur DNS Replikation notwendigen Enzyme aktiv sind. Antimetabolite wirken auch immunsuppressiv, teratogene Nebenwirkungen sind anzunehmen, kanzerogene Wirkungen sind nicht sicher ausgeschlossen, im Vergleich zu den Alkylanzien aber von untergeordneter Bedeutung.
- Topoisomerase-Hemmer: Camptothecine, Epipodophylotoxine, Anthrazykline, wirken durch eine Synthesehemmung der DNA und der molekularen RNA. Sie wirken durch eine Fragmentierung der zellulären DNA und Schädigung der Zellmembran, bewirken weiterhin DNA-Strangabbrüche und bilden freie Radikale.
- Antimikrotubulus-Stoffe: Vinca-Alkaloide und Taxane beeinflussen den Spindelapparat.

Einzelsubstanzen Cisplatin, Carboplatin

Cisplatin [29] ist das Standard- und Basismedikament beim kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Hauptnachteil ist eine zum Teil intensive Toxizität und das Problem der Resistenzentwicklung.

Wirkmechanismus: Cisplatin ist eine Schwermetallkomplexverbindung mit antineoplastischer Wirksamkeit, strukturell ist Cisplatin ein Diamino-dichloro-Platin (DDP). Es wirkt alkylierend mit der zellulären DNS durch Bindung an alle DNS-Basen mit Monostrangaddukten und Ausbildung von Quervernetzungen („Crosslinks“), in deren Folge DNS, RNS und Proteinsynthese gestört werden.

Pharmakokinetik: Cisplatin geht nach i.v.-Infusion rasch in eine hohe Proteinbindung, es wird biphasisch renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert, die Halbwertszeit für freies Platin liegt unter einer Stunde und dauert für das Gesamtplatin 5 Tage. Im Liquor finden sich nur 4% des Plasmaspiegels.

Zulassung: SCLC: Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Rahmen einer Polychemotherapie; in Abhängigkeit vom Krankheits-

stadium im Rahmen kurativer Therapiekonzepte in Verbindung mit chirurgischen oder radiologischen Therapien oder zur palliativen Therapie. NSCLC: Zur palliativen Kombinationschemotherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren auch in Verbindung mit Radiotherapie).

Anwendung und Dosierung: Dosierung: Allgemein werden 50–120 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (KO) in 0,9% Chlorid-enthaltender (Na Cl-) Lösung über 0,5–2 Stunden in 3–4-wöchigen Abständen oder 15–20 mg Cisplatin/m² KO an den Tagen 1–5 in 3–4-wöchigen Abständen gegeben. Cisplatin darf nie ohne Prähydratation, forcierte Diurese und Posthydratation [30] zur Vermeidung der Nephrotoxizität gegeben werden. **Voraussetzungen** sind: normale Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 60 ml pro Minute), keine Harnabflussbehinderung, keine Begleiterkrankung, die eine Hydrierung von 2–3 l/Tag verhindert, keine schwerwiegenden Vorschäden des Innenohrs oder des peripheren Nervensystems. **Prähydratation:** Ziel der Hydrierung ist eine Diurese von mindestens 100 ml/h. Intravenös sollte mindestens 1 l/m² über minimal 2–3 h gegeben werden, oral 2–3 l über 8h. Bei Cisplatin-Dosen über 20 mg/m² KO ist die i.v.-Gabe von Mannit (z.B. 125 ml 20%ige Lösung) unmittelbar vor der ersten Gabe von Cisplatin-obligat. **Posthydratation:** Nach Gabe des Cisplatin sollte eine Diurese von 100 ml/h über 24 h nach der Applikation sichergestellt sein. Es werden 2–3 l/m² isotonischer Natriumchloridlösung/m² KO mit 5%iger Glucoselösung im Verhältnis 1 : 1,5 gegeben. (Infusionsschemata siehe 30). Eine zweite prophylaktische Mannitapplikation 4 h nach Ende der Cisplatintherapie wird häufig durchgeführt, sie kann auch ggf. bedarfsadaptiert bei Retention von > 1000 ml Flüssigkeit oder Abfall der Urinproduktion auf < 100 ml erfolgen. Ist die Flüssigkeitsausscheidung nicht ausreichend, sind weitere diuretische Maßnahmen (z.B. Furosemid 20 mg i.v. oder Torasemid 10 mg i.v.) indiziert. Wichtig sind Gewichtskontrollen (mind. 2 × am Tag) und die Bestimmung von Serum-Kreatinin und Elektrolyten incl. Magnesium-, Natrium-, Kalium- und Calcium. Als Antidot im Falle einer Intoxikation kann Natriumthiosulfat in der früheren Phase der Intoxikation versucht werden.

Paravasat-Risiko: Bei versehentlich paravasaler Injektion kann es zu lokalen, in der Regel nicht schwerwiegenden Gewebereizungen kommen. Schwere Nekrosen sind sehr selten.

Toxizität: Hämatotoxizität, Neuro- und Nephrotoxizität und eine stark emetogene Wirkung sind die wesentlichen Cisplatintoxizitäten. Cisplatin ist hämatotoxisch mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und kumulativer Anämie. Der Leukozytentieltwert (Nadir) ist nach 14 Tagen, der Thrombozytennadir nach 21 Tagen zu erwarten. Häufig wird eine normochrome Anämie beobachtet. Die Nephrotoxizität ist dosislimitierende Toxizität des Cisplatin, Vorsicht bei Hyperurikämie oder Hypoalbuminämie. Eine dosisabhängige und bei Mehrfachgabe zunehmende Beeinträchtigung der Nierenfunktion tritt bei ca. 35% der Fälle auf, eine Hyperurikämie wird bei 25–30% beobachtet. Die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität hat eine akute Phase mit einer Elektrolytverschiebung, Hypomagnesiämie und akuter Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, und eine chronische Phase mit Einschränkung der Kreatinin-Clearance mit erhöhtem oder erhöhtem Serum-Kreatinin. Es können irreversible Nierenfunktionsstörungen durch Tubulusnekrosen auftreten. Bei fehlender bzw. nicht ausreichender Prä- und Posthydratation kann es zu einem akuten globalen Nierenversagen kommen (s. o. oblige Prä- und Posthydratation). Bei Anwendung konventioneller Dosen (80–100 mg/m²KO) und ausreichender Prä- und Posthy-

dratation werden in der Regel aber nur geringe und reversible Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Eine forcierte Diurese sollte auf keinen Fall nur mit Schleifendiuretika herbeigeführt werden (Gefahr der Tubulusschädigung und gesteigerter Ototoxizität). Die Neurotoxizität stellt die zweitwichtigste Form der chronischen Toxizität dar und kann z.B. mit Parästhesien durch periphere Neuropathien, aber auch Hörverlust, Sehstörungen und epileptiformen Krämpfen oder Verlust des Tast- und Geschmackssinnes auftreten. Die Neurotoxizität kann auch noch bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung fortschreiten. Sie kann reversibel sein, ist jedoch sehr häufig (bei 30–50% der Patienten) irreversibel, auch nach Abbruch der Behandlung. Die Hörschädigung ist kumulativ und irreversibel und beginnt mit einem Verlust der Wahrnehmung im Bereich hoher Frequenzen über 2000 Hz. Wenn der Sprachbereich mit dem normalen Hörfrequenzbereich zwischen 250 und 2000 Hz eingeschränkt wird, sollte möglichst auf Carboplatin umgestellt werden. Wir empfehlen ein Audiogramm vor Behandlungsbeginn und auch wiederholt unter der Cisplatin-Therapie. Selten (0,1–1% der Patienten) wurden Sehstörungen, Arrhythmien, akute ischämische Ereignisse, Glukoseintoleranz oder Pankreatitis beobachtet. Cisplatin zählt zu den stark emetogen wirkenden Zytostatika und verursacht eine akute (1–4 Stunden nach Cisplatin-Gabe) und eine verzögerte (1–2 Tage, bis zu 1 Woche) Übelkeit. Wesentlich ist eine vorbeugende effektive antiemetische Therapie, ev. unter zusätzlicher Gabe von Sedativa bzw. Neuroleptika in der Kombination von Serotoninantagonisten, kombiniert mit Dexamethason, ev. mit zusätzlichem NK-1-Hemmer. Anaphylaktische Reaktionen mit Hautausschlag, makulopapulöse Hautausschläge, Urtikaria, Erytheme, Pruritus, erhöhter Herzfrequenz, Blutdruckabfall, Atemnot, Bronchospasmus, Ödemen und Fieber kommen selten (in 0,1–1% der Fälle) vor.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Cisplatin ist unverzichtbares Basismedikament zur Therapie des kleinzelligen und nicht-

MERKE

Cisplatin ist Standardmedikament beim SCLC und NSCLC.

Unter Cisplatin im Vgl. zu Carboplatin sign, höhere Ansprechraten, daher sinnvoll bei neoadjuvanter Therapie, bei deutlichen tumorbedingten Symptomen und beim LD-SCLC in Kombination mit Bestrahlung.

Vorsicht:

- Nephrotoxizität: nur bei normaler Nierenfunktion
- Nur mit Prä- und Posthydratation, in chloridhaltiger Infusion
- (gute kardiale Pumpfunktion?)
- stark emetisch, immer mit guter Antiemetese
- hämatotoxisch mit Leukopenie, Thrombozytopenie und kumulativer Anämie
- neurotoxisch: peripher, ototoxisch

kleinzelligen Bronchialkarzinoms (s. o.).

Carboplatin [29] oder Cyclobutandicarbonsäure-Cisdiaminplatin (CBDCA) wirkt als Alkylans. Es hat eine dem Cisplatin vergleichbare antineoplastische Aktivität. Im Vergleich zu Cisplatin ist Carboplatin besser verträglich, besonders, da die cisplatinbedingte Hydrierung nicht notwendig ist.

Wirkmechanismus: Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytotoxisch. Seine Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-

Einzel- und -Doppelstränge durch Platinierung und Störung der Matrizenfunktion der DNS. Es behindert die DNS-Synthese durch Brückenbildung an der DNS, wobei auch andere Reaktionen mit der RNS, Proteinen und Zellmembran dazukommen.

Pharmakokinetik: Carboplatin wird langsamer metabolisiert und eliminiert als Cisplatin. Die Elimination erfolgt überwiegend unverändert durch glomeruläre Filtration, eng mit der GFR korreliert. Die terminale Plasma-Halbwertszeit für freies Carboplatin beträgt 2–6 h, für Gesamtplatin 7–40 h. Die Plasmaproteinbindung von Carboplatin beträgt nach 4 h 20–25% und nach 24 h > 90%.

Zulassung: Carboplatin allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten ist zur Behandlung des kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen.

Dosierung und Anwendung: Carboplatin wird als i.v. Kurzzeit-Infusion verabreicht und sollte im Gegensatz zu Cisplatin in Chlorid-freier Lösung gegeben werden und nicht mit aluminiumhaltigen Teilen in Kontakt kommen. Unvorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion erhalten 200–400 mg Carboplatin/m² Körperoberfläche oder AUC 5 oder 6 als i.v. Kurzzeitinfusion (15–60 Minuten) alle 4 Wochen. Alternativ kann die Dosierung nach unten angegebener Formel zur AUC (Area Under the Curve) berechnet werden, die die Nierenfunktion einbezieht und das Risiko der Über- oder Unterdosierung aufgrund individueller Unterschiede der Nierenfunktion reduziert. Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min darf Carboplatin nicht mehr angewendet werden.

Formel nach Calvert:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = \text{Ziel-AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Toxizität: Die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Carboplatin ist die Myelosuppression mit kumulative Thrombopenie und Granulozytopenie. Der Thrombozytennadir ist am Tag 17–21 zu erwarten mit Erholung am Tag 28. Eine Anämie tritt häufig auf und kann kumulativ sein. Übelkeit und Erbrechen sind milder ausgeprägt als bei Cisplatin. Die Nephrotoxizität ist milder als bei Cisplatin, eine Alopezie allerdings häufiger, besonders in Kombination mit Taxanen. Die Neurotoxizität mit Polyneuropathie, Ototoxizität und Störungen des Vestibularapparates, sowie peripherer Polyneuropathien ähnelt der Cisplatin-Toxizität, ist aber milder. Es können Hypersensitivitätsreaktionen auftreten (bei < 2% der Patienten) mit Urtikaria, Juckreiz, Fieber und/oder Hautrötungen, selten mit Bronchospasmus und Blutdruckabfall. Carboplatin wirkt strahlensensibilisierend. Ein meist reversibler Anstieg von Leberenzymen wurde beobachtet. Carboplatin ist mittelgradig emetogen und bedarf einer antiemetischen Therapie (Tab. 3).

MERKE

Carboplatin ist neben Cisplatin der Standardkombinationspartner beim SCLC und NSCLC CARBOPLATIN:

- Dosierung nach AUC (meist AUC 5, selten 6) in chlorid-freier Lösung
- Kreatinin-Clearance soll >30 ml/min sein
- Toxizität ähnlich dem Cisplatin,
- weniger emetisch
- mehr hämatotoxisch (bes. Thrombozytopenien)
- ähnlich neurotoxisch

Tab. 3 Platin-Toxizitäten (nach [29])

Toxizität	Cisplatin	Carboplatin	Oxaliplatin
Myelosuppression		X	
Nephrotoxizität	X		
Neurotoxizität	X		X
Ototoxizität	X		
Übelkeit/Erbrechen	XX	X	X

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (CPM) [26,28] ist als Stickstofflost-Abkömmling eins der „ältesten“ Alkylanzien. CPM ist in vitro nicht aktiv, sondern muss in vivo in mehreren Stufen aktiviert werden.

Wirkmechanismus: (siehe Ifosfamid). CPM ist während des ganzen Zellzyklus zytostatisch wirksam und wird auch zur Immunsuppression eingesetzt.

Pharmakokinetik: CPM bei oraler Anwendung gut resorbiert. Die Serum-Halbwertszeit nach i.v.-Gabe beträgt 4–10 Stunden, die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Bei eingeschränkter Leberfunktion ändert sich die Bioverfügbarkeit nicht wesentlich, bei Niereninsuffizienz kommt es zu einer Akkumulation der zytostatisch aktiven Metaboliten, weshalb eine 50%ige Dosisreduktion bei einer unter 25 ml/min verringerten Kreatinin-Clearance empfohlen wird. **Interaktionen:** siehe Ifosfamid

Zulassung: Kleinzelliges Bronchialkarzinom.

Dosierung und Anwendung: Die gebräuchlichste Dosierung in der Kombinationstherapie ist die 3–4wöchige einmalige Gabe von 750–1000 mg/m² i.v.

Toxizität: Emetogenität: Cyclophosphamid ist mittelgradig emetogen und bedarf einer mittelgradig intensiven antiemetischen Therapie (Dexamethason + Serotoninantagonist). CPM führt zu reversibler Alopezie und führt zu Amenorrhoe und Azoospermie. Es kann selten eine Pneumonitis auslösen und eine Zystitis, weshalb bei höheren Dosis neben reichlich Flüssigkeitszufuhr eine Mesna-Therapie empfohlen wird. **Hämatotoxizität:** CPM wirkt mäßiggradig myelosuppressiv mit Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. **Paravasat-Risiko:** Bei paravenöser Injektion besteht keine Gefahr für eine Gewebsschädigung, da die zytostatische Wirkung erst nach Aktivierung in der Leber erfolgt.

Stellenwert beim SCLC und NSCLC: beim SCLC gehört CPM, z. B. beim ACO-Schema zu den (älteren) Standard-Medikamenten. Beim NSCLC wird CPM nicht mehr angewandt.

MERKE:

Cyclophosphamid gehört zum älteren Standard (ACO, EPICO) beim SCLC.

CYCLOPHOSPHAMID:

- ist mittelgradig emetogen und hämatotoxisch
- mäßiges Zystitisrisiko
- kann oral gegeben werden

Ifosfamid (IFO)

Ifosfamid [26,28] als Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe ist ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids und somit eine Schwestersubstanz des Cyclophosphamid (CPM). Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt.

Wirkmechanismus: Ifosfamid wirkt als Alkylans ähnlich dem CPM ohne Kreuzresistenz zum CPM. Seine zytotoxische Wirkung

beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G₂-Phase verursacht.

Pharmakokinetik: Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird erst in der Leber durch mikrosomale Enzyme über das Cytochrom P System aktiviert. Das renal eliminierte Abbauprodukt Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Nach i.v.-Gabe ist Ifosfamid innerhalb von wenigen Minuten in Organen und Geweben nachweisbar. Unverändertes Ifosfamid kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, während dies für die aktiven Metaboliten kontrovers diskutiert wird. Die Plasma-Halbwertszeit von Ifosfamid und seinen 4-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 4–7 Stunden. Die Elimination erfolgt zu 80% renal als Metaboliten oder unverändertes Ifosfamid.

Zulassung: Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. Kleinzelliges Bronchialkarzinom zur Kombinationschemotherapie.

Dosierung und Anwendung: Die gebräuchlichste Dosierung in der Monotherapie bei Erwachsenen ist die fraktionierte Applikation über 3–5 Tage. Die Dosierung beträgt 1000–2400 mg/m² Körperoberfläche (KO) täglich für 3–5 Tage oder 125 mg/kg Körpergewicht (KG) als 24 h Infusionen alle 3 Wochen mit ausreichender Hydratation (1–3 l Flüssigkeit pro Tag). Die gleichzeitige Gabe von Mesna (je 20% der Ifo-Dosis Stunde 0, 4 und 8 i.v.) senkt das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis und gehört obligat zur Ifosfamid-Therapie. **Vorsicht** ist bei Nierenfunktions Einschränkungen oder Vortherapie mit nephrotoxischen Medikamenten, Harnabflussbehinderungen oder Zystitiden geboten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis reduziert werden. **Interaktionen:** Allopurinol und Hydrochlorothiazid können die Wirkung verstärken, eine verstärkte Wirkung oraler Antidiabetika wird diskutiert, die Wirkung von Muskelrelaxanzien (z.B.) Suxamethonium kann verstärkt werden.

Toxizität: Emetogenität: Ifosfamid ist mittelgradig emetogen und bedarf einer intensiven antiemetischen Therapie (Dexamethason + Serotoninantagonist). Ifosfamid hat eine renale Toxizität und kann zu tubulären Nierenfunktionsstörungen oder auch glomerulärer Nierenfunktionsstörung mit Anstieg des Serum-Kreatinins, einer Abnahme der Kreatinin-Clearance und einer Proteinurie führen. Mögliche Auslöser für eine glomeruläre Nierenfunktionsstörung können hohe Einzeldosen oder eine zusätzliche Behandlung mit platinhaltigen Präparaten sein. **Hämatotoxizität:** Ifosfamid wirkt myelosuppressiv mit Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Eine Alopezie tritt in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung in bis zu 100% der Fälle auf. Typische Nebenwirkung in 10–20% der Fälle ist das so genannte Ifosfamid-Durchgangssyndrom mit in der Regel reversibler Enzephalopathie (Desorientiertheit, Verwirrheitszustände). Die Enzephalopathie kann sich innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen nach Therapiebeginn, typischerweise abends und nachts an den Tagen 2 und 3 unter Therapie entwickeln. Risikofaktoren sind: schlechter Allgemeinzustand, verminderte Nierenfunktion, und postrenale Abflusshindernisse (z.B. Tumoren im Beckenbereich), höheres Alter, Alkoholanamnese, Hirnmetastasen, erniedrigtes Serumalbumin, hepatische Funktionsstörung oder auch die gleichzeitige Gabe von Antiemetika in hohen Dosen. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit sind die häufigsten Manifestationen der Enzephalopathie. Sie kann

aber bis zur Somnolenz und Koma, depressive Psychosen und Halluzinationen fortschreiten. Die Enzephalopathie ist im Allgemeinen reversibel und klingt spontan innerhalb weniger Tage nach der letzten Ifosfamid-Gabe ab. Schwere Verläufe sind selten. Im Falle einer Enzephalopathie sollte die Behandlung mit Ifosfamid abgebrochen und auch nicht wieder aufgenommen werden. In schwersten Fällen von Ifosfamid-bedingter Enzephalopathie kann die Anwendung von Methylenblau erwogen werden. **Paravasat-Risiko:** Bei paravenöser Injektion besteht keine Gefahr für eine Gewebsschädigung, da die zytostatische Wirkung von Ifosfamid erst nach Aktivierung in der Leber erfolgt.

Stellenwert beim SCLC und NSCLC: beim SCLC gehört Ifosfamid als Cyclophosphamid-Verwandter zu den Standard-Medikamenten, (ACO oder ADM/IFO oder ICE). In England ist das ICE-Schema ein Standard-Schema. Beim NSCLC gehört Ifosfamid zu den Standard-Medikamenten der 2. Generation, häufig z.B. beim MIC- oder NIP-Schema angewandt. Wir empfehlen Ifosfamid z.B. bei Mischtumoren mit klein- und nicht-kleinzelligen Anteilen.

MERKE:

Ifosfamid ist Standardmedikament der 2. Generation beim NSCLC, gut wirksam beim SCLC.

IFOSFAMID:

- in der Regel fraktioniert über 3–5 Tage i.v. gegeben
- ist nephrotoxisch
- Gefahr der hämorrhagischen Zystitis, daher obligate MESNA-Begleitmedikation
- IFO-Durchgangssyndrom kennen und erkennen
- mittelgradig emetogen
- hohes Alopezierisiko

Trofosfamid (TROF)

Trofosfamid Ixoten® [26] ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien. Wirkmechanismus und klinische Tumorstärke gleichen dem Ifosfamid. Trofosfamid ist in vitro weitgehend inaktiv und wird nach Aktivierung in der Leber hauptsächlich zu Ifosfamid, zu einem kleinen Teil zu Cyclophosphamid umgewandelt.

Wirkmechanismus: siehe Ifosfamid

Pharmakokinetik: Gute orale Bioverfügbarkeit, aufgrund eines raschen hepatischen Metabolismus hat Trofosfamid eine kurze terminale Halbwertszeit von 3 Stunden. Die Bioaktivierung von Trofosfamid wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 der Leber katalysiert. Innerhalb kurzer Zeit ist nach oraler Gabe von Ixoten eine alkylierende Aktivität im Urin zu messen. Die zytostatisch aktiven Metabolite von Ixoten werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Bei Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate muss mit einer entsprechend verzögerten Ausscheidung gerechnet werden. Vorsicht bei einer eingeschränkten Leberfunktion mit möglichem Einfluss auf die hepatische Metabolisationsrate.

Dosierung und Anwendung: täglich 50–150 mg Tagesdosis als Erhaltungstherapie.

Toxizität: siehe Ifosfamid: Übelkeit und Erbrechen sind mild, Blasenreizungen können auftreten, eine Alopezie ist möglich. Trofosfamid ist hämatotoxisch mit Leukozytopenie, seltener Thrombozytopenie oder Anämie.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Wir nutzen Trofosamid als orale Alternative zu Ifosamid, häufig auch in der Zweit- oder Drittlinientherapie des SCLC oder NSCLC, sofern keine anderen Optionen zur Verfügung stehen.

MERKE:

Trofosamid (Ixoten®) ist eine orale Alternative zu Ifosamid.

- hämatotoxisch
- ev. Zystitis
- regelmäßige Blutbildkontrollen sind nötig

Mitomycin

Das Antibiotikum Mitomycin [26] früher Mitomycin C (MMC) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien. Mitomycin ist Standardmedikament der 2. Generation beim NSCLC.

Wirkmechanismus: Mitomycin entfaltet seine zytostatischen Eigenschaften nach Metabolisierung. Es entsteht ein bifunktionelles Alkylans, das auch in der Lage ist, die komplementären DNS-Stränge quer zu vernetzen. Eine weitere alkylierende Gruppe kann an der Aminogruppe des Hydrochinonringes entstehen. Mitomycin wirkt in der späten G1-, in der S- und in der G2-Phase des Zellzyklus. Es wird in allen Geweben durch Reduktasen aktiviert, bevorzugt unter anaeroben Bedingungen. Somit besteht eine größere Sensitivität hypoxischer und azidotischer Zellpopulationen gegenüber Mitomycin.

Pharmakokinetik: Die Ausscheidung erfolgt über die Galle mit Rückresorption im enterohepatischen Kreislauf und zu 15% über die Nieren durch glomeruläre Filtration.

Zulassung: Blasentumoren, Magen-, Bronchial-, Pankreas-, Kolon-, Rektum-, Mamma-, Leberzell-, Zervix-, HNO-, Ösophaguskarzinom.

Anwendung und Dosierung: Die Dosierung in der Monotherapie beträgt 10–20 mg/m² KOF alle 6–8 Wochen oder 8–12 mg/m² KOF alle 3–4 Wochen als Bolusinjektion. In der Kombinationstherapie ist die Dosierung deutlich geringer. Die myelosuppressive Wirkung von Mitomycin kann u.U. durch posttherapeutische Applikation von Vitamin B6 (200 mg/10 mg Mitomycin) gemildert werden. **Paravasat-Risiko:** Paravasate sind gefürchtet mit schweren Nekrosen bei paravenöser Injektion. Beim Paravasat sollte versucht werden, so viel wie möglich zu aspirieren. Eine großflächige Unterspritzung des Paravasats mit 5000 Einheiten Heparin in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung kann durchgeführt werden. Eine äußerliche Anwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO) kann Ulzerationen nach paravasaler Injektion vermeiden: Das betroffene Areal und seine Umgebung werden alle 6 Stunden mit einem DMSO-getränkten Watteträger betupft.

Toxizität: Wesentliche Nebenwirkung ist die kumulative Knochenmarktoxizität. Es tritt regelmäßig eine Leuko- und Thrombopenie auf. Sie kann sich erst verzögert mit maximaler Ausprägung nach 4–6 Wochen manifestieren und nach längerer Anwendung kumulieren. Leberschäden treten selten auf, ebenso kaum Übelkeit oder Erbrechen. Eine Alopezie ist kaum zu erwarten, selten zeigen sich Schleimhautschäden (Stomatitis, Durchfall). Bei bis zu 10% der Patienten muss mit einer schwerwiegenden Organtoxizität in Form einer interstitiellen Pneumonitis (Mitomycin-Alveolitis) oder einer Nephrotoxizität als hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) mit Thrombopenie, MAHA

(mikroangiopathisch-hämolytische Anämie) und Niereninsuffizienz gerechnet werden. Die Toxizität ist kumulativ, eine Dosis von 50 mg/m² sollte nicht überschritten werden. Bei einer präventiven Gabe von Steroiden wird das Auftreten der Lungentoxizität sehr selten beobachtet. Wir kontrollieren regelmäßig die Diffusionskapazität und geben Mitomycin nicht bei einer DLCO/VA < 65% Soll. Eine Kombination mit Vinca-Alkaloiden oder Bleomycin kann die pulmonale Toxizität verstärken. Steroide eignen sich zur Behandlung bereits bestehender Lungentoxizität.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Mitomycin gehört zu den Zweitgenerationszytostatika des NSCLC und wird häufig z.B. im MIC oder NIP-Schema angewandt. Aufgrund der langen Dosierungsintervalle ist Mitomycin auch gut zur Palliativtherapie in 2. oder 3. Linie, ev. als Kombinationspartner geeignet.

MERKE:

Mitomycin ist 2. Generationspräparat beim NSCLC.

Vorsicht:

- unbedingt Paravasate vermeiden
- hämatotoxisch, verzögerter Nadir nach ca. 4 Wochen
- Mitomycin-Alveolitis und HUS erkennen
- kaum emetisch, kaum Alopezie

Topoisomerasehemmstoffe [31]

Irinotecan, Topotecan und Etoposid

DNS Topoisomerasen sind im Zellkern lokalisierte Enzyme die zur DNS Replikation und Translation, im Prinzip zum „Umpacken“ der DNS notwendig sind. Mehrere verschiedene Topoisomerasen sind bekannt, sie können in 2 Gruppen der Topoisomerase I und II unterteilt werden. Beim Bronchialkarzinom werden als Topoisomerase-I-Hemmer die Camptothecin-Derivate Irinotecan und Topotecan angewandt. Camptothecine sind natürlich vorkommende Alkaloide, aus Rinde und Holz der chinesischen Pflanze Camptotheca acuminata gewonnen. Etoposid (VP 16) als Epipodophyllotoxin gehört neben Teniposid (VP-26) zu den älteren Topoisomerase-II-Inhibitoren.

Irinotecan

Irinotecan (CAMPTO®) ist ein semisynthetisches Camptothecin (CPT) Derivat und wirkt durch Interaktion mit der Topoisomerase I.

Wirkmechanismus: Die Interaktion mit der DNA-Topoisomerase-I verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität phasenspezifisch in der S-Phase verantwortlich sind. Neben der Antitumoraktivität ist der bedeutendste pharmakologische Effekt von Irinotecan die Hemmung der Acetylcholinesterase.

Pharmakokinetik: Irinotecan als inaktive Prodrug wird durch die Carboxylesterase metabolisiert. Die Pharmakokinetik kann interindividuell stark schwanken, die terminale Plasma-Halbwertszeit und beträgt 5–27 h. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle und Nieren. **Interaktionen:** Cytochrom p 450 Hemmer (z.B. Ketokonazol) oder Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) können den Metabolismus von Irinotecan verändern.

Dosierung: Häufigste Dosierung (beim Kolonkarzinom) ist eine 90-minütige Infusion von 125 mg/m² wöchentlich an 4 von 6 Wochen gegeben oder eine Einmalgabe von (250-)350 mg/m² Körperoberfläche (KO) dreiwöchentlich. Bei Patienten mit höherem Therapierisiko empfiehlt sich die wöchentliche Therapie. Dosierung beim SCLC in Studien: 80 mg/m² Cisplatin am Tag 1 und 60 mg/m² KO Irinotecan an den Tagen 1,8 und 15, Wiederholung alle 4 Wochen. Irinotecan wird nicht empfohlen bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion. Bei Patienten mit Bilirubin-Spiegeln zwischen dem 1,5- und 3fachen des oberen Normalwertes ist die Clearance von Irinotecan vermindert und das hämatotoxische Risiko erhöht. Irinotecan darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, deren Bilirubinwerte über dem 3fachen des oberen Normalwertes liegen. Liegt das Bilirubin zwischen dem 1,5fachen und 3fachen des oberen Normalwertes, ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40% zu reduzieren.

Zulassung: Irinotecan ist lediglich zur Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms zugelassen, (noch) nicht zur Therapie des SCLC oder NSCLC.

Toxizität: Hämatotoxizität und verspätet einsetzende Diarrhoe sind dosislimitierende Toxizitäten. Irinotecan hat cholinerge Eigenschaften, die durch Atropin antagonisiert werden können. Die Neutropenie ist reversibel und nicht kumulativ, mit einem Neutrophilennadir am Tag 8. Die verzögert einsetzende Diarrhoe (> 24 Stunden nach Irinotecan) ist eine dosisbegrenzende Toxizität, meist beginnend am Tag 5 nach Irinotecan. Die Patienten müssen informiert sein und sofort mit der entsprechenden Therapie (Volumenersatz durch Trinken und eine geeignete anti-diarrhöische Therapie (Loperamid: 4 mg als Startdosis, dann 2 mg alle 2 Stunden) beginnen. Ein erhöhtes Diarrhoe-Risiko besteht nach Bestrahlung des Abdomens, bei Leukozytose und Performance-Status von > 2. Die Diarrhoe kann lebensbedrohlich sein, besonders bei gleichzeitiger Neutropenie. Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und Stomatitis können auftreten. Bei schwerer Leukopenie (Neutrophile < 500 Zellen/mm³) und anhaltender Diarrhoe sollte zusätzlich antibiotisch behandelt werden, bei Fieber und Exsikkose stationär. Ein vorübergehendes, teils schweres, akutes cholinerges Syndrom (frühe Diarrhoe, Flush, Bradykardie, Schwitzen, Bauchkrämpfen, Tränenfluss, Pupillenerge und erhöhtem Speichelfluss) sollte mit Atropinsulfat (0,25 mg s.c.), behandelt werden. Diarrhoe und Gesichtsfuss sind wahrscheinlich durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen bedingt. Obstipation in Verbindung mit Irinotecan und oder Loperamid wurde bei weniger als 10% der Patienten bei der Monotherapie beobachtet. Irinotecan hat ein mittelgradig emetogenes Potential und sollte routinemäßig mit einer antiemetischen Therapie kombiniert werden. **Pulmonale Toxizität:** Unter der Therapie mit Irinotecan traten interstitielle Lungeninfiltrate auf. Interstitielle Lungenerkrankungen können letal enden. Risikofaktoren sind der Einsatz lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und die Gabe von koloniestimulierende Faktoren.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Irinotecan in Kombination mit Cisplatin hat sich beim kleinzelligen Bronchialkarzinoms in zwei großen Studien als zumindest gleichwertig zur Standardtherapie Cisplatin Etoposid gezeigt. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ergaben einige Phase-2-Studien in Kombination mit Platin eine Wirksamkeit beim NSCLC.

MERKE:

Irinotecan (Campto®) ist zugelassen für das metastasierte Kolonkarzinom und in klinischen Studien beim SCLC vergleichbar dem Standard DDP/Etoposid. Beim NSCLC scheint Irinotecan laut Phase-II-Studien beim NSCLC in der Kombinationstherapie wirksam zu sein.

Topotecan (TPT)

Topotecan [31] (Hycamtin®) ist ein semisynthetisches wasserlösliches Camptothecin (CPT)-Derivat und ein Topoisomerase-I-Inhibitor.

Wirkmechanismus: Als Topoisomerase-I-Hemmer wird die DNS- und RNS-Synthese infolge von Einzelstrangbrüchen gehemmt. Topoisomerase I ist an der DNA-Replikation beteiligt, indem es die Torsionsspannung vor der sich vorwärts bewegenden Replikationsgabel löst. Topotecan hemmt die Topoisomerase I, indem es den kovalenten Komplex aus Enzym und der in die beiden Stränge aufgespaltenen DNA stabilisiert. Als Folgeerscheinung der Topoisomerase-I-Hemmung in der Zelle entstehen protein-assoziierte Brüche der DNS-Einzelstränge.

Pharmakokinetik: Topotecan hat ein hohes Verteilungsvolumen und eine verhältnismäßig kurze Halbwertszeit von 2–3 Stunden. Die pharmakokinetischen Parameter ändern sich während der 5 Tage der Verabreichung nicht. Die Plasmaproteinbindung von Topotecan ist gering (35%). Topotecan penetriert in das ZNS, in Liquor wurden 30% der Plasmaspiegel gemessen. Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal, zu einem geringen Teil auch aktiv in die Galle. Ungefähr 51% wurde als Gesamt-Topotecan und 3% als N-Desmethyl-Topotecan im Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung von Gesamt-Topotecan betrug 18%. Die Elimination ist verlangsamt bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

Zulassung: Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind.

Dosierung und Anwendung: Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 1,5 mg/m² Körperoberfläche/Tag, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen als 30-Minuten-Infusionen, Wiederholung alle 3 Wochen, hierunter aber deutliche Hämatotoxizität, sodass wir in der 2. Linie 1,25 mg/m² KO empfehlen. Eine routinemäßige Prämedikation zur Vermeidung nicht-hämatologischer Nebenwirkungen ist bei Topotecan nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion war die Topotecan-Plasma-Clearance auf 34% des Werts der Kontrollpatienten verringert. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 39 ml/min beträgt 0,75 mg/m²/Tag 1–5. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min sollte Topotecan nicht gegeben werden. Die Plasma-Clearance von Topotecan (aktive und inaktive Form) nahm bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion um etwa 10% ab. Bei stark eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubinspiegel > 10 mg/dl) sollte Topotecan nicht gegeben werden.

Interaktionen: Topotecan sollte in der Kombination nach Cisplatin oder Docetaxel gegeben werden.

Paravasat-Risiko: Selten wurde über Extravasate berichtet, die Reaktionen bedurften keiner spezifischen Behandlung.

Toxizität: Dosislimitierende Toxizität ist eine reversible nicht-kumulative Neutropenie mit dem Nadir ca. am Tag 9, weniger

Thrombopenie. Topotecan ist gering emetogen und verursacht nur selten eine Alopezie. Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag beobachtet. Häufig treten Mukositis, Nausea, oder Erbrechen auf, schwere Fälle (3. oder 4. Grades) von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Mukositis traten in nur 4, 3, 2 bzw. 1% auf.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Topotecan ist einziges zugelassenes Medikament zur Zweitlinientherapie beim SCLC. Es gibt Hinweise für eine gute Wirksamkeit bei Hirnmetastasen. Beim NSCLC war orales Topotecan gleichwertig einer Docetaxel-Monotherapie und könnte somit eine, ev. auch orale Alternative in der 2. Linie des NSCLC werden.

MERKE:

Topotecan ist als einziges Zweitlinienmedikament des SCLC zugelassen. TOPO ist

- hämatotoxisch
- wird über 5 Tage gegeben
- gut verträglich

Etoposid

Etoposid (VP 16) ist [31] ein halbsynthetisches schlecht wasserlösliches Podophylotoxin-Derivat. Etoposidphosphat ist eine neu entwickelte wasserlösliche Prodrug mit ähnlicher Pharmakokinetik, benötigt aber v, das besser wasserlöslich, weniger Volumen zur i. v.-Gabe. **Wirkmechanismus:** Etoposid beeinträchtigt die Funktion der Topoisomerase II als DNS-„Entwindungsenzym“ und verhindert die Wiederverbindung der DNS. Hierdurch kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNS. Etoposid ist phasenspezifisch und blockiert in den S- und frühen G2-Phasen des Zellzyklus.

Pharmakokinetik: Etoposid benötigt zur besseren Löslichkeit Trägersubstanzen wie Cremophor EL oder Polysorbate (Tween), die allergen wirken können. Bei einer Bioverfügbarkeit von ca. 50% ist eine orale Gabe möglich. Etoposid wird über das hepatische Cytochrom P 450 System aktiviert, über Dehydrogenasen metabolisiert und überwiegend renal, aber auch hepatisch eliminiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt 3–11h. Die Plasmaproteinbindung von Etoposid ist mit ca. 95% hoch. Interaktionen: Phenylbutazon, Natriumsalizylat und Azetylsalizylsäure können Etoposid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Dosierung und Anwendung: Die Dosierung ist intravenös 100–120 mg/m² KO täglich für 3 Tage alle 3–4 Wochen. Etoposid wird als streng intravenöse Infusion langsam über einen Zeitraum von 30–120 Minuten infundiert. Die Infusion sollte nicht schneller erfolgen, da es sonst zu Blutdruckabfall kommen kann. Etoposid kann auch oral mit der doppelten der i. v.- Dosis gegeben werden. Etoposid-Lösung enthält Ethanol! (30 Vol.-%). Bei deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion sind Dosisreduktionen nötig. (25% Dosisreduktion bei Clearance 10–50 ml/min, 50% Dosisreduktion bei GFR < 10 ml/min.), auch bei Bilirubinerrhöhung (1,5–3 mg) wird eine Dosisreduktion um 50% empfohlen. Interaktionen: Die Wirkung oraler Antikoagulanzen kann erhöht werden. Phenylbutazon, Natriumsalizylat und Salizylsäure können Etoposid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Zulassung: Kombinationstherapie des SCLC, palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Toxizitäten: Dosislimitierende Nebenwirkung ist die dosisabhängige und reversible Myelosuppression, vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie, seltener eine Anämie. Der Leukozyten nadir ist am Tag 7–14, der der Thrombozyten am Tag 9–16 zu erwarten. Weitere Toxizitäten sind Alopezie, Diarrhoe, neurotoxische Störungen und allergische Reaktionen (durch den Lösungsvermittler?). Auch ein „Hand-Fuß-Syndrom“ ist möglich. Nach Etoposid wurden vereinzelt sekundäre maligne hämatologische Erkrankungen (Leukämien, Lymphome) als Spätfolge beobachtet. Etoposid ist mäßiggradig emetogen.

Paravasat-Risiko: Nach Extravasation traten gelegentlich Irritationen des Weichteilgewebes sowie Entzündungen auf; allgemeine Ulzerationen werden nicht beobachtet.

Etoposid ist Standardmedikament der 2. Generation beim kleinzelligen (DDP/ETO, CEV, ACE) und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (DDP/ETO).

MERKE:

Etoposid ist Standardmedikament der 2. Generation beim kleinzelligen (DDP/ETO, CEV, ACE) und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (DDP/ETO). Eto ist

- hämatotoxisch
- wird über 3 Tage gegeben

Anthrazykline

Doxorubicin

Doxorubicin (Adriblastin®) ist ein Fermentationsprodukt des Pilzes *Streptomyces peucetius* und gehört zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften [32]. Es ist direkt wirksam und bedarf keiner metabolischen Aktivierung.

Wirkmechanismus: Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Doxorubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und G2-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit, durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese, es werden freie Radikale gebildet, eine direkte Membranwirkung vermutet und eine Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität.

Pharmakokinetik: Die Metabolisierung und Elimination von Doxorubicin erfolgt hepatisch, wichtigster Metabolit ist das ebenfalls zytotoxische aktive Doxorubicinol. Die Elimination erfolgt hauptsächlich via Leber und Galle, mit denen 40–50% der verabreichten Dosis binnen 7 Tagen ausgeschieden werden. Lediglich 5–15% der applizierten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Eingeschränkte Leberfunktion oder Gallenabflussbehinderungen haben eine verzögerte Elimination und damit eine Toxizitätssteigerung zur Folge. Bei einem Bilirubin zwischen 1,2 und 3 sollte die Dosis um 50% reduziert werden. Die Plasmaproteinbindung von Doxorubicin beträgt ca. 75%. Doxorubicin verteilt sich rasch im Aszites und erreicht dort Konzentrationen über dem Plasmaspiegel („third space“; Toxizitätssteigerung!)

Zulassung: kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

Dosierung und Anwendung: Anthrazykline werden als Bolus oder als Kurzinfusion gegeben, selten als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden. Die lebenslange maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 400 bis maximal 550 mg/m² KOF. Bei einer Gesamtdosis <400 mg/m² beträgt das Kardiomyopathie-Ri-

siko 0,14%, einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² hingegen 7%, und 18% bei einer Gesamtdosis von 700 mg/m². Vor und während der Therapie mit Doxorubicin wird ein engmaschiges Monitoring der linksventrikulären Funktion empfohlen, das LVEF sollte >45% bleiben, ein Abfall von 20% im Verlauf sollte die Indikation zur Anthrazyklingabe überdenken lassen. Im EKG kann eine 30%ige Verkleinerung des QRS-Komplexes auf eine beginnende Kardiomyopathie hinweisen.

Kontraindikationen: Bei kardialen Vorschädigungen, wie Herzinsuffizienz Grad IV, Herzinfarkt, entzündlichen Herzerkrankungen, eingeschränkter Hämodynamik oder stark eingeschränkter Leberfunktion sollten Anthrazykline nicht gegeben werden.

Paravasat-Risiko: Eine paravenöse Applikation muss unbedingt ausgeschlossen werden, da hierbei regelmäßig schwerste Gewebsnekrosen erfolgen. Therapie von Paravasaten: Es wird empfohlen, DMSO 99% über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10cm² Hautoberfläche) und dies 3 × täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Debridement in Erwägung gezogen werden. Bei Niereninsuffizienz mit einer GFR < 10 ml/min sollten 75% der kalkulierten Dosis appliziert werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion erfolgen Dosismodifikationen: Serumbilirubin: 1,2–3 mg/100 ml: 50% Dosis, bei Serumbilirubin: 3,1–5 mg/100 ml: 25% der Dosis; bei Bilirubin über 5 mg/100 ml: keine Anwendung von Doxorubicin. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit vorangegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie geboten. **Interaktionen:** Doxorubicin bindet an Heparin; es kann zu Präzipitationen und Wirkungsverlust beider Wirkstoffe kommen. Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet: Allopurinol, Aluminium, Cephalotin, Dexamethason, Diazepam, Fluorouracil, Furosemid, Galliumnitrat, Heparin, Hydrocortison, Methotrexat, parenterale Ernährungslösungen, Piperacillin, Theophyllin, Vincristin. Kardiotoxizität von Doxorubicin. Das Vermeiden von hohen Konzentrationen, wie sie nach i. v. Bolusinjektion auftreten, reduziert die Kardiotoxizität. Es wird daher empfohlen, Doxorubicin vorzugsweise als Kurzinfusion zu applizieren.

Toxizität: Dosislimitierend sind Kardiotoxizität und Myelosuppression. Die kardiotoxische Wirkung von Doxorubicin kann als Sofort- oder Spättyp manifestieren: Die Kardiotoxizität vom Soforttyp tritt innerhalb von 24–48 Stunden nach Doxorubicin auf, ist dosisunabhängig und äußert sich meist mit unbedeutenden Rhythmusstörungen. Innerhalb von 1–2 Tagen nach Anthrazyklingabe kann ein Perikarditis-Myokarditis-Syndrom auftreten. Die gefürchtete Kardiotoxizität vom Spättyp ist eine dosisabhängige irreversible kongestive (dilatative) Kardiomyopathie. Sie ist irreversibel und häufig lebensbedrohlich und tritt innerhalb weniger Monate, aber auch noch 1 Jahr nach Beendigung der Therapie auf. Ihre Inzidenz steigt mit Höhe der kumulativen Gesamtdosis, das Risiko steigt bei zusätzlicher Thoraxbestrahlung oder Kombination mit Cyclophosphamid, Paclitaxel oder Trastuzumab (Herceptin®). Das emetogene Potenzial von Doxorubicin ist hoch, eine routinemäßige intensive antiemetische Therapie ist nötig. Regelmäßig tritt eine Alopezie auf. Innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung von Doxorubicin kommt es häufig zu einer bedeutungslosen Rotfärbung des Urins, welche auf die Farbe des Anthrazyklins zurückzuführen ist. Doxorubicin ist ein starker radiosensibilisierender Wirkstoff („Radiosensitizer“), und die hierdurch induzierten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Eine vorangegangene, gleichzeitige oder spätere Bestrahlungstherapie kann die Kardi- oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken.

MERKE:

Doxorubicin ist wirksam beim SCLC.

Vorsicht:

- kumulative Gesamtdosis beachten
- kardiotoxisch
- hohes Nekroserisiko bei Paravasat
- nicht mit Bestrahlung kombinieren

Epirubicin

Epirubicinhydrochlorid (Farmorubicin®) ist ein 4-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin mit insgesamt sehr ähnlichen Eigenschaften, aber deutlicher verringerter Kardiotoxizität. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen des Doxorubicins.

Wirkmechanismus und Pharmakokinetik: siehe Doxorubicin.

Zulassung: kleinzelliges Bronchialkarzinom

Dosierung und Anwendung: In der Intervall-Therapie werden 75–90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede 3. Woche gegeben, aber auch eine wöchentliche Verabreichung von 20–30 mg/m² Körperoberfläche ist möglich. Die lebenslange maximale kumulative Gesamtdosis für Epirubicin sollte 900 mg/m² KOF nicht überschreiten. Das Paravasat-Risiko ist ähnlich dem Doxorubicin, daher sollte es bevorzugt in den Schlauch einer laufenden i. v.-Infusion mit 0,9%iger Natriumchloridlösung gegeben werden. Therapie von Paravasaten: (siehe Doxorubicin). Epirubicin kann den Urin 1–2 Tage nach Verabreichung rot färben, was keine Bedeutung hat. Epirubicin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert; jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Verstoffwechslung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin beeinflussen. **Interaktionen:** Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil, Cimetidin vermeiden. Empfehlungen für die Dosisverringerung bei beeinträchtigter Leberfunktion richten sich nach den Plasma-Bilirubinspiegeln: bei Bilirubin 1,2–3,0 mg/100 ml Dosisreduktion um 50% Bilirubin: 3,1–5,0 mg/100 ml Dosisreduktion um 75%. Im Falle einer sehr schweren Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min oder Serum-Kreatinin < 5 mg/dl) kann im Einzelfall eine initiale Dosisreduktion auf 75% erwogen werden.

Toxizität: (siehe Doxorubicin) mit Myelosuppression und Kardiotoxizität.

Antimikrotubuläre Substanzen: Paclitaxel, Docetaxel, Vinca-Alkaloide

Zwei große Stoffklassen [33] wirken antimikrotubulär: Die Vinca-Alkaloide und die Taxane. Antimikrotubuläre Substanzen interagieren mit dem Tubulin und stören die Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes durch die Hemmung oder Verstärkung ihrer Polymerisation. Vinca-Alkaloide hemmen die Assoziation der Mikrotubuli, Taxane wirken mikrotubulindestabilisierend.

Vincaalkaloide

Vincaalkaloide sind Extrakte aus der Immergrünpflanze, sie bewirken eine Arretierung der Metaphase. Die Vincaalkaloide Vincristin, Vindesin und Vinorelbine weisen eine komplexe Grundstruktur auf und unterscheiden sich untereinander nur in 3 Seitengruppen. Sie binden an zytoplasmatische Vorkäufer des Spindelapparates und rufen dadurch eine Blockierung der Mitose hervor.

Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, Interaktionen und Paravasat-Risiko der Vincaalkaloide:

Wirkmechanismus: Vincaalkaloide interagieren mit dem Tubulin und stören so die Mikrotubulinbildung, die für den mitotischen Spindelapparat nötig wäre. Vincas binden sich an mikrotubuläre Proteine, besonders an das Tubulin, bewirken eine Depolymerisation und dadurch eine tubuläre Dysfunktion, verhindern die Spindelbildung und arretieren die Mitose in der Metaphase. Vincas führen zu einer Blockierung der Mitose in der G₂- und M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt und wirken somit als Mitosehemmer.

Pharmakokinetik: Vincaalkaloide werden in der Regel als Kurzinfusion oder Bolus gegeben. Vincaalkaloide haben gemeinsam eine triphasische Pharmakokinetik, ein großes Verteilungsvolumen, und eine lange terminale Halbwertszeit von ca. 20–24 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist hoch. Sie werden hepatisch metabolisiert und biliär eliminiert. Die Liquorgängigkeit ist gering.

Interaktionen: Eine Kombination mit Mitomycin und Vincaalkaloiden sollte wegen der Gefahr eines Bronchospasmus vermieden werden. Es besteht eine mögliche Interaktion zwischen Vincas und Cytochrom P450 abhängigen Medikamenten, wie Calcium-Antagonisten, speziell Nifedipin, Phenhydantol und Itrakonazol. Vincas können den Digoxin-Plasmaspiegel senken und die renale Exkretion beeinträchtigen.

Paravasat-Risiko: Die Anwendung muss streng intravenös erfolgen. Bei einer versehentlichen Paravasation von Vincaalkaloiden bei intravenöser Verabreichung kann es zu schweren bis schwersten lokalen Gewebeerregungen mit entzündlichen und nekrotisierenden Veränderungen und schlecht heilenden Ulzerationen kommen. Nach Paravasation sollte sofort eine Unterspritzung des umgebenden Gewebes mit Hyaluronidase erfolgen und die Injektionsstelle leicht erwärmt werden.

Toxizität: obwohl sie sich strukturell sehr ähneln, unterscheiden sich die Vincaalkaloide deutlich bezüglich ihrer Toxizität untereinander. Alle haben eine Neurotoxizität, am stärksten Vincristin, die Hämatotoxizität ist hingegen bei VCR am geringsten, aber deutlich bei VRB und VDS. Alle Vincas können ein SIADH (Syndrom der gestörten ADH-Sekretion) oder Schwartz-Bartter-Syndrom mit Hyponatriämie und Wasserretention, besonders in Kombination mit einer Hydrierungsbehandlung, auslösen. Selten wurden akute kardiale Ischämien, Brustschmerz ohne Ischämienachweis oder Fieber beobachtet.

Vincristin

Vincristin ist ein aus *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*) extrahiertes Alkaloid mit antineoplastischer Wirkung.

Dosierung und Anwendung: Erwachsene: 1,4 mg Vincristinsulfat/m² Körperoberfläche, i. v., 1-mal wöchentlich als Bolus innerhalb einer Minute. Die maximale Gesamtdosis ist 2 mg pro Patient/Woche. Eine routinemäßige Obstipationsprophylaxe wird empfohlen.

Paravasat-Risiko: (s. o.)

Kombination mit der Strahlentherapie: Vincristin sollte bei gleichzeitiger Leberbestrahlung nicht gegeben werden. Bei Leberinsuffizienz können die Nebenwirkungen infolge verlangsamter Metabolisierung und verzögerter biliärer Ausscheidung verstärkt auftreten.

Zulassung: Vincristin ist zugelassen zur Therapie des SCLC.

Toxizität: Dosislimitierend ist die Neurotoxizität. Vincristin verursacht eine typische periphere, symmetrische sensomotorische Polyneuropathie mit typischen Parästhesien der distalen Extremitäten in Finger- und Zehenspitzen, aber auch eine autonome

Polyneuropathie. Man beobachtet einen Verlust der tiefen Sehnenreflexe bis zur Ataxie. Hirnnerven können selten befallen sein. Die Neurotoxizität kann nach Gesamtdosen von 5–6 mg beginnen und wird nach 15–20 mg meist so schwer, dass die Therapie beendet werden muss. Eine etablierte Therapie besteht nicht: Thiamine, Vitamin B₁₂, Folsäure und Pyridoxin wurden getestet, konnten eine Wirksamkeit aber nicht belegen. Weiterhin ist die (reversible) Alopezie wesentlich. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten durch neuroviszerale Schädigung in Form von Obstipation, abdominalen Krämpfen, Appetitlosigkeit, Durchfällen und Gewichtsverlust auf. Das emetogene Potenzial von Vincristin ist gering. Renale Nebenwirkungen: Es wurden Polyurie und Dysurie, Harnverhaltung und Harnblasenatonie beobachtet. Knochenmarktoxizität: Die Myelosuppression ist selten und dosisabhängig.

MERKE:

Vincristin (VCR) ist eines der Standardmedikamente des SCLC.

Dosislimitierende Toxizität ist die Neurotoxizität mit Polyneuropathie.

- VCR ist kaum hämatotoxisch,
- VCR ist kaum emetisch,
- bei Paravasat hohes Nekroserisiko!

Vinorelbine (VRB)

Vinorelbine (Navelbine®) ist ein Tubulinhemmstoff aus der Gruppe der Vincaalkaloide der 3. Generation und hat beim NSCLC das Vindesin praktisch abgelöst.

Wirkmechanismus: (s. o.)

Pharmakokinetik: (s. o.)

Dosierung und Anwendung: Monotherapie: 25–30 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als 6–10-Minuteninfusion. Streng intravenös über ein Infusionssystem nach vorheriger Verdünnung und 50–100 ml Vorlauf und Nachspülung der Vene. Bei Leberfunktionsstörungen Dosisreduktion. Bei oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit etwa ein Drittel der intravenösen in Gabe.

Paravasat-Risiko: (s. o.)

Interaktionen: (s. o.)

Bei mittelgradiger Leberinsuffizienz wird eine Dosisreduktion um 1/3 und eine enge Überwachung der hämatologischen Parameter bei Patienten empfohlen. Eine schwere Leberinsuffizienz ist eine Kontraindikation für Vinorelbine. Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung ist die Notwendigkeit einer Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz nicht gegeben, da Vinorelbine nur zu einem sehr geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird.

Zulassung: Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Toxizität: Dosislimitierend ist die nicht kumulative Neutropenie mit stärkster Ausprägung zwischen dem 7. und 14. Tag. Dosisabhängig und reversibel besteht eine Neurotoxizität mit Polyneuropathie und Ausfall der Sehnenreflexe und selteneren schweren Parästhesien. Zusätzlich besteht eine gastrointestinale Neurotoxizität. (Obstipation, paralytischer Ileus). Eine Alopezie kann bei Vinorelbine vorkommen, häufig ist die Alopezie nur leichter Ausprägung. Vinorelbine ist mäßiggradig emetogen. Venenrei-

zungen im Sinne einer Thrombophlebitis kommen vor und können durch zusätzliche Volumengabe zum Teil verringert werden. Die sofortige intravenöse Gabe von Glukokortikoiden kann das Risiko einer Phlebitis verringern. Vinorelbine wirkt strahlensensibilisierend.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Vinorelbine ist eines der Drittgenerationsmedikamente zur Standardtherapie des NSCLC. Die meisten Studien zur adjuvanten Therapie wurden mit Vinorelbine durchgeführt.

MERKE:

Vinorelbine ist Standard-Kombinationspartner beim NSCLC.

Vorsicht:

Hämatotoxizität und Neurotoxizität

- Paravasate vermeiden
- gut adjuvant beim NSCLC

Vindesin (VDS)

Vindesin (Eldisine®) ist ein Mitosehemmer der 2. Generation.

Wirkmechanismus: (s. o.)

Pharmakokinetik: (s. o.)

Zulassung: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.

Dosierung und Anwendung: 3 mg/m² KO. Bei Leberfunktionsstörung: Dosisanpassung!

Toxizität: Dosislimitierend sind die Hämatotoxizität und die Neurotoxizität, auch mit intestinaler Neuropathie mit Obstipation bis zum Ileus. Eine routinemäßige Obstipationsprophylaxe wird empfohlen.

Paravasat-Risiko: (s. o.). Bei Leberfunktionsstörungen sollten Dosisanpassung in erfolgen. Interaktionen Strahlensensibilisierung, Verstärkung der Warfarin-Wirkung.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Vindesin gehört zu den Zweit-Generations-Kombinationspartnern beim NSCLC und wurde jetzt überwiegend durch das Vinorelbine abgelöst.

Taxane [33]

Paclitaxel wurde ursprünglich aus der Rinde von *Taxus brevifolia* hergestellt und Docetaxel, aus den Nadeln und anderen Eibenbestandteilen. Mittlerweile werden beide Substanzen semisynthetisch hergestellt. Die chemische Struktur der beiden Taxane unterscheidet sich nur gering, das Wirkungsspektrum ist ähnlich, dennoch gibt es klinische und pharmakologische Unterschiede zwischen beiden Taxanen.

Wirkmechanismus: Durch Bindung an die Mikrotubuli (an anderen Bindungsstellen als Epipodophyllotoxine und Vincaalkaloide) und Störung der Polymerisation der intrazellulären Mikrotubuli kommt es zur Akkumulation stabiler funktionsgestörter Tubuli und dadurch zu einer Störung des Spindelapparates, wodurch die Mitose durch eine deutliche Abnahme an freiem Tubulin führt blockiert. Das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen wird gestört, das für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist.

Pharmakokinetik: beide Taxane haben ein großes Verteilungsvolumen, eine starke Plasmaeiweißbindung, eine rasche Bindung an alle Gewebe mit Ausnahme des ZNS, lange terminale Halbwertszeiten und eine hepatische Metabolisierung und biliäre Exkretion. Der Metabolismus von Taxanen erfolgt teilweise über das Cytochrom-P450-System.

Interaktionen: Die Metabolisierung von Taxanen kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die Cytochrom P450 induzieren, inhibiert oder von ihm metabolisiert werden (dies kann eine kompetitive Hemmung auslösen), wie z. B. Cyclosporin, Terfenadin, Ketokonazol, Erythromycin und Troleandomycin.

Anwendung: beide Taxane bedürfen einer Prämedikation zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen.

Toxizität: Myelosuppression und periphere Polyneuropathie sowie Hypersensitivitätsreaktionen sind gemeinsame Toxizitäten der Taxane.

Paclitaxel

Paclitaxel wurde anfangs aus der Rinde der nordamerikanischen Eibe (*Taxus brevifolia*), heute halbsynthetisch gewonnen.

Wirkmechanismus: s. o.

Pharmakokinetik: Als Detergens des schwer wasserlöslichen Paclitaxel wird ein polyäthoxyliertes Rizinusöl (Cremophor EL) verwendet. Es scheint die Ursache der nicht seltenen allergischen Reaktionen zu sein, aber auch zur Wirkungsverstärkung beizutragen.

Dosierung und Anwendung: Intravenös als 3 Stunden-Infusion in 175(-225) mg/m² KO einmal alle 3 Wochen oder, früher häufiger angewandt, intravenös als 24-Stunden-Infusion mit 135 mg/m² an Tag 1. Möglich ist auch eine wöchentliche (weekly) Gabe mit 80(-100) mg/m² als 1 Stunden-Infusion. Gegen Hypersensitivitätsreaktionen ist eine Prämedikation mit Dexamethason (20 mg oral ca. 12 und 6 Stunden vor Paclitaxel), und H1-(Clemastin) und H2-Antagonisten (Cimetidin oder Ranitidin) obligat. Die Infusionssysteme müssen polyvinylchlorid-frei und mit einem Mikroporen-Filter, Porendurchmesser 0,22 µm (In-Line-Filter) versehen sein. Eine Ausrüstung für die Notfallbehandlung sollte vorhanden sein und der Patient sollte während der ersten Stunde engmaschig überwacht werden. **Paravasat-Risiko:** Extravasation kann zu einer mäßiggradigen Cellulitis führen. Ein Wiederauftreten von Hautreaktionen (Recall) an der Stelle einer vorhergegangenen Extravasation, wenn Paclitaxel an einer anderen Stelle injiziert wird ist möglich. Bei Leberfunktionsstörungen ist das Toxizitätsrisiko, vor allem einer Myelosuppression der Stufe III-IV, erhöht. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten Paclitaxel nicht erhalten.

Zulassung: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) in Kombination mit Cisplatin bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.

Toxizität: Dosislimitierend sind die Hämatotoxizität mit nicht kumulativer Neutropenie, weniger Thrombozytopenie und Anämie und die neuromuskuläre Toxizität. Periphere symmetrisch strumpffartige Neuropathien mit Verlust der tiefen Sehnenreflexe kommen häufig vor. Vorsicht bei vorbestehender Polyneuropathie, z. B. bei Diabetes oder Alkoholkrankheit. Arthralgie oder Myalgie traten bei 60% der Patienten auf und waren bei 13% der Patienten schwer, weshalb eine obligate Paracetamol- oder Dexamethasontherapie an den Tagen 3 und 4 sinnvoll ist. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen mit Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria, sind unter Paclitaxel treten nach Prämedikation bei < 1% der Patienten auf. Paclitaxel, 3-wöchentlich gegeben, führt regelmäßig zur Alopezie. Herzrhythmusstörungen und seltene Pneumonitiden wurden beobachtet. Paclitaxel wirkt radiosensibilisierend.

Stellenwert beim Bronchialkarzinom: Paclitaxel gehört in der Kombination mit Carboplatin zu Standarderstlinientherapie des NSCLC. Paclitaxel in der Kombination mit Carboplatin und Eto-

posid zeigte sich zumindest gleich effektiv wie die Standarderstinien Kombination Carboplatin/Etoposid/Vincristin bei SCLC.

MERKE:

Carboplatin/Paclitaxel ist US-amerikanischer Standard in der Therapie des NSCLC.

- Prämedikation wg. Hypersensitivität beachten
- hämatotoxisch
- hohes Alopezierisiko
- neurotoxisch
- typische Myalgien am Tag 3–4, Paracetamol-sensibel

Docetaxel

Docetaxel (Taxotere®) wird semisynthetisch aus einem Extrakt den Nadeln der Europäischen Eibe (*Taxus baccata*) hergestellt. Es wird hepatisch über Cytochrom P 450 abhängige Enzyme metabolisiert.

Wirkmechanismus: s. o.

Pharmakokinetik: s. o.

Dosierung und Anwendung: Docetaxel wird in einer Dosierung von 75(-100)mg/m² über eine Stunde i.v. gegeben und alle 3 Wochen wiederholt. Beim NSCLC beträgt die Dosierung in der Kombination 75 mg/m² Docetaxel gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin. In der 2. Linie beim NSCLC werden 75 mg/m² dreiwöchentlich als Monotherapie empfohlen. Alternativ können auch 30–40 mg/m² KOF wöchentlich (weekly) gegeben werden [39]. Soweit nicht kontraindiziert, sollte eine Begleitmedikation aus einem oralen Kortikosteroid wie z.B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z.B. 8 mg 2 × täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, verabreicht werden. Überempfindlichkeitsreaktionen: Die Patienten sollten vor allem zum Beginn der 1. und 2. Infusion streng überwacht werden. Bei Patienten, deren Serumbilirubin größer als der obere Normalwert ist oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST) > 3,5fach der oberen Normalwerte und deren alkalische Phosphatase das 6fache der oberen Normalwerte betragen, sollte Docetaxel nicht angewandt werden. Es liegen keine Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor, die mit Docetaxel behandelt wurden. Das Auftreten schwerer peripherer Neuropathien erfordert eine Dosisreduktion.

Zulassung: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

Toxizität: Dosislimitierend ist die Myelosuppression mit vorwiegender Neutropenie. Der Nadir der Neutrophilen wird im Median nach 7 Tagen erreicht. Bei wiederholter Anwendung kann eine reversible Flüssigkeitsretention, offenbar auf dem Boden einer erhöhten Kapillarpermeabilität, mit Ödemen, Pleuraergüssen, Perikardergüssen, Aszites und Gewichtszunahme auftreten. Docetaxel verursacht eine Neurotoxizität, ähnlich der des Paclitaxel mit peripherer Polyneuropathie und bei dreiwöchiger Anwendung eine hohe Alopezierate. Es können Haut- und Nagelveränderungen mit Hypo- oder Hyperpigmentierung bis zur

Onycholyse und Erytheme, besonders an den Extremitäten (Handflächen oder Fußsohlen) verbunden mit Ödem und gefolgt von Abschuppungen oder auch Stomatitiden und Geschmacksveränderungen auftreten. Docetaxel ist strahlensensibilisierend. Da Docetaxel hepatisch eliminiert wird, muss bei Transaminasenerhöhung die Dose reduziert werden. Ist das Bilirubin deutlich erhöht, kann Docetaxel nicht gegeben werden. Docetaxel besitzt eine selten auftretende pulmonale Toxizität mit interstitielle Pneumonien und Lungenfibrosen (Tab. 4).

MERKE:

Docetaxel ist Standard-Kombinationspartner in der 1. und Monotherapeutikum in der 2. Linie des NSCLC.

Vorsicht:

- hämatotoxisch
- Prämedikation zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen
- neurotoxisch
- haut- und nageltoxisch

Tab. 4 Vergleich Paclitaxel und Docetaxel

	Paclitaxel	Docetaxel
Standarddosis	175 – 225 mg/m ² KO	75 – 100 mg/m ² KO
Metabolismus	Hepatische Metabolisierung, biliäre Elimination	Hepatische Metabolisierung, biliäre Elimination
Haupttoxizität	Neutropenie	Neutropenie
Weitere Toxizität	Alopezie, Neurotox., Myalgie, Hypersensitivität	Alopezie, Haut- und Nageltoxizität, Myalgie, Flüssigkeitsretention, Neurotox., Hypersensitivität

Antimetabolite Antifolate [34]

Methotrexat, erster häufig genutzter Antimetabolit wirkte durch Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase, einem wesentlichen Enzym im Folatmetabolismus. Raltitrexed (Tomudex®) als Antifolat-Analogon und Fortentwicklung ist eine Quinazolon-Antifolat und hemmt vorzugsweise die Thymidilat-Synthase (TS) im Folsäurestoffwechsel. Pemetrexed wirkt als „Multi-Target-Antifolat“ gegen mehrere Enzyme im Folsäurestoffwechsel.

Pemetrexed

Pemetrexed (Alimta®) ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung als sog. Multi-Target-Antifolat ausübt,

Wirkmechanismus: Pemetrexed unterbricht folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. Es hemmt 3 Schlüsselenzyme Folsäurestoffwechsel: die Thymidilatsynthase (TS), die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und die Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (GARFT). Die Biosynthese von Thymidin und Purinnucleotiden wird gehemmt.

Pharmakokinetik: Pemetrexed wird über aktive Mechanismen aufgenommen, in der Zelle polyglutamiert und damit „gegiffet“, die terminale Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 3–4 Stunden,

auch in der Kombination mit Cisplatin. Die Plasmaproteinbindung beträgt 80%. Pemetrexed wird zu 80–90% innerhalb von 24 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden [3]. die Kreatinin-Clearance sollte über 45 ml pro Minute liegen. Pemetrexed wird in eingeschränktem Maße hepatisch metabolisiert.

Dosierung und Anwendung: Bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom beträgt die empfohlene Dosis von ALIMTA 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Dosis von Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF als Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Bei Patienten mit NSCLC beträgt die empfohlene Dosis von ALIMTA 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Vitaminsupplementation: Standardbegleittherapie ist die tägliche orale Folsäuregabe (350–1000 µg) und die dreimonatige Gabe von Vitamin B₁₂ II (1000 µg). Das Gesamtbilirubin sollte < 1,5fache des oberen Grenzwertes betragen. Die alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Transaminase (AST oder SGOT) und Alanin-Transaminase (ALT oder SGPT) sollte < 3fache des oberen Grenzwertes, bei Vorliegen von Lebermetastasen Werte < 5fache des oberen Grenzwertes liegen. Die Datenlage bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min ist nicht ausreichend; daher wird die Anwendung nicht empfohlen. Die Wirkung von Flüssigkeit im transzellulären Raum, wie z. B. Pleuraerguss oder Aszites, auf Pemetrexed ist nicht beobachtet worden. Daher soll bei Patienten mit klinisch signifikanter Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum eine Drainage des Ergusses vor der Pemetrexed-Behandlung erwogen werden. Paravasat-Risiko: Es gibt nur wenige Berichte über Extravasate von Pemetrexed, welche nicht als schwerwiegende eingestuft wurden. Interaktionen: Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45–79 ml/min) müssen die gleichzeitige Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAIDs) für mindestens 2 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermeiden. Eine gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika, platinhaltige Arzneimittel, Cyclosporin) könnte zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed führen. Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden.

Zulassung: Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von chemo-naiven Patienten mit inoperablem malignem Pleuramesotheliom. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in 2. Linie.

Stellenwert beim NSCLC und beim malignen Pleuramesotheliom: Neben Docetaxel zur 2. Linie beim NSCLC zugelassen, Standard mit Cisplatin beim malignen Pleuramesotheliom.

MERKE:

Pemetrexed: mit Cisplatin Standard beim MPM, in der Monotherapie zugelassen zur 2. Linie beim NSCLC

Vorsicht:

Vitaminsupplementation (B₁₂ und Folsäure) eine Woche vorher beginnend, beachten

Gemcitabine

Gemcitabinhydrochlorid, [34] ein Pyrimidin-Antimetabolit ist ein Pyrimidinnukleosidanalogue zum Deoxycytidin.

Wirkmechanismus: wird durch Nukleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die DNS Synthese wird durch die Hemmung von den DNS Polymerasen und durch den Einbau als falsche Base gehemmt.

Pharmakokinetik: Gemcitabine wird erst nach intrazellulärer Aktivierung zytostatisch wirksam. Der Hauptmetabolit wird biphasisch eliminiert mit einer terminalen Halbwertszeit von 14 Stunden. die Plasmaproteinbindung: vernachlässigbar gering. Gemcitabine wird durch die Cytidineaminase rasch in der Leber, den Nieren, im Blut und weiteren Organen metabolisiert. Bei Bilirubinerhöhungen fand sich eine erhöhte Hepatotoxizität, bei Niereninsuffizienz eine erhöhte, besonders kutane Toxizität.

Dosierung und Anwendung: Die empfohlene Dosierung sind in der Monotherapie 1000(-1250) mg/m² KO als 30 Minuten Infusionen 3 × im Abstand von je einer Woche, WH Tag 29. Längere Infusionszeiten erhöhen die Toxizität. In der Kombination mit Cisplatin wurde entweder ein dreiwöchiges oder ein vierwöchiges Dosierungsschema verwendet: Während des dreiwöchigen Behandlungszyklus beträgt die empfohlene Dosis für Gemcitabine 1250 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8. Gemcitabine darf Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leber- oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht, bei eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht gegeben werden. **Zulassung:** Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC in Kombination mit anderen Zytostatika.

Toxizität: Dosislimitierend ist die Myelosuppression mit Leukozytopenie und Thrombozytopenie. Eine spezielle Nebenwirkung ist das die Gruppe ähnliche („flu-like“) Syndrom mit Fieber, Kopfschmerz, Arthralgien und Myalgien, beobachtet bei bis zu 45% aller behandelten Patienten. Selten werden pulmonale Symptome mit Dyspnoe und Husten berichtet. Gemcitabine ist mäßiggradig emetogen. Allergische Hautausschläge treten bei etwa 25% der Patienten auf und sind bei etwa 10% der Patienten mit Juckreiz verbunden. Eine seltene, in 0,015% auftretende, aber schwerwiegende Komplikation kann ein Nierenversagen, einschließlich eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) sein. Die Therapie soll bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden. Eine Alopezie tritt durch Gemcitabine praktisch nicht auf (Grad 3 < 1%). Pulmonale Toxizität: Bei < 1% der Patienten wurde eine interstitielle Pneumonitis mit ARDS-ähnlichen Lungeninfiltraten festgestellt, beginnend am Tag 2–40 nach der ersten Gemcitabine-Dosis, was unbedingt zu einem Therapieabbruch führen muss, da lebensgefährliche Komplikationen drohen. Steroide

MERKE:

Gemcitabine ist Standardmedikament der 3. Generation beim NSCLC. Nach Phase-II-Studien ist Gemcitabine auch wirksam beim SCLC und beim malignen Pleuramesotheliom.

Vorsicht:

- hämatotoxisch
- flu-like-Syndrom
- selten: pulmonale tox.
- selten: HUS

können die Symptome bessern. Gemcitabine hat eine strahlensensibilisierende Wirkung. Es ist möglich, Gemcitabine in niedrigerer Dosierung (ca. 50%) gleichzeitig zur Strahlentherapie zu geben.

Anhang: Therapieschemata beim NSCLC

Platinhaltige Zweitgenerationsschemata

MIC I: Mitomycin, Ifosfamid, Cisplatin [3]

Mitomycin: 6 mg/m² i. v. d1

Ifosfamid 3 g/m² + Mesna über 3h, d1

Cisplatin 50 mg/m², d1, WH Tag 21

MIC II [35]

Mitomycin: 6 mg/m²

Ifosfamid: 3 g/m² Tag 1

Cisplatin: 100 mg/m² Tag 2, WH Tag 28

DDP/ETO: Cisplatin/Etoposid

DDP: 100 mg/m² Tag 1

Etoposid: 100 mg/m² Tag 1–3, WH Tag 21

Platinhaltige Drittgenerationsschemata

Cisplatin/Gemcitabine I [18]

DDP: 100 mg/m² Tag 1

Gemcitabine: 1250 mg/m² Tag 1 + 8, WH Tag 22

Cisplatin/Gemcitabine II [35,11,17]

Cisplatin 100 mg/m² Tag 2 [35], Tag 1 [17]

Gemcitabine: 1000 mg/m² Tag 1 + 8

Cisplatin/Gemcitabine III [36]

Cisplatin: 80 mg/m² Tag 1

Gemcitabine: 1200 mg/m² Tag 1 + 8, WH Tag 22

Cisplatin/Paclitaxel [13]

Paclitaxel 175 mg/m² über 3 Stunden Tag 1

Cisplatin 80 mg/m² Tag 2

Carboplatin/Paclitaxel [17]

Carboplatin AUC 6 Tag 1

Paclitaxel 225 mg/m² über 3 Std. Tag 1

Carboplatin/Paclitaxel [37]

Carboplatin AUC 6 Tag 1

Paclitaxel 200 mg/m² über 3 Std. Tag 1

Cisplatin/Docetaxel [17]

Docetaxel 75 mg/m Tag 1

Cisplatin 75 mg/m² Tag 1, WH Tag 22

Cisplatin/Vinorelbine [36]

Cisplatin 80 mg/m² Tag 1

Vinorelbine 30 mg/m² Tag 1 + 8, WH Tag 22

Cisplatin/Ifosfamid/Vinorelbine [38]

Cisplatin 75 mg/m² Tag 1

Ifosfamid 3 g/m² Tag 1

VRB 25 mg/m² Tag 1 + 8, WH Tag 22

Cisplatin/Ifosfamid/Vinorelbine (NIP) Heckeshorn

Cisplatin: 60 mg/m² Tag 1

Ifosfamid 1000 mg/m² Tag 1–3

Vinorelbine: 25 mg/m² Tag 1, WH Tag 22

Platinfreie Drittgenerationsschemata

Gemcitabine/Vinorelbine [36]

Gemcitabine 1000 mg/m Tag 1 + 8

Vinorelbine: 25 mg/m² Tag 1 + 8, WH Tag 22

Paclitaxel/Gemcitabine [37]

Paclitaxel 200 mg/m² als 3 Std. Infusion Tag 1

Gemcitabine 1000 mg/m² Tag 1 + 8, WH Tag 22

Literatur

- 1 *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909
- 2 *Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JPet al*: Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19–21
- 3 *Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CMet al*: Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188–3194
- 4 *American Society of Clinical Oncology*: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996–3018
- 5 *Arriagada R, Bergman B, Dunant Aet al*: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Eng J med* 2004; 350: 351–360
- 6 *Winton T, Livingston R, Johnson Det al*: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589–2597
- 7 *Douillard JY, Rosell R, De Lena Met al*: ANITA. A prospective randomized study of adjuvant chemotherapy with navelbine and cisplatin in completely resected non small cell lung cancer. *ProcASCO* 2005: 7013
- 8 *Dillmann RO, Herndon J, Seagran SLet al*: Improved survival in stage III NSCLC: seven-year follow up of CALGB 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210–1215
- 9 *Vokes EE, Herndon JE, Crawford Jet al*: Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer and leucemia group B study* 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191–4198
- 10 *Hansen HH*: Management of small cell cancer of the lung. *Lancet* 1992; 339: 846–849
- 11 *Sandler AB, Nemunaitis J, Denham Cet al*: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122–130
- 12 *Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SPet al*: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2459–2465
- 13 *Gatzemeier U, Pawel J von, Gottfried Met al*: Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390–3399
- 14 *Lilienbaum RC, Langenberg P, Dickersin K*: Single agent chemotherapy versus combination chemotherapy in patients with advanced NSCLC: A meta-analysis of response, toxicity and survival. *Cancer* 1998; 82: 116–126
- 15 *Hotta K, Matsuo K, Ueoka Het al*: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852–3853
- 16 *Serke M, Schönfeld N, Loddenkemper R*: Neue Zytostatika in der Therapie des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 1998; 52: 333–337
- 17 *Schiller JH, Harrington D, Belani CPet al*: Comparison of 4 chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98

- 18 *Cardenal F, Lopez-Cabrerizo P, Anton A et al*: Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12–18
- 19 *Le Chevalier T, Brigrand D, Douillard JY et al*: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360–367
- 20 *GSMO Guideline Task Force*: ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals Oncology* 2005; 16 (S1): i28–29
- 21 *Eckhardt JR, Pawel J von, Papai Z et al*: An open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044–2051
- 22 *Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al*: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002; 346: 85–91
- 23 *Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al*: Randomized phase III trial of Pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597
- 24 *D'Addario G, Pintilie M, Leigh N et al*: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926–2936
- 25 *Pujol JL, Barlesi F, Daures JP*: Should chemotherapy combinations for advanced NSCLC be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335–345
- 26 *Huhn D*: Alkylantien. In: Huhn D, Herrmann R (Hrsg). *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*, 3. Aufl. Stuttgart 2005: Fischer Verlag
- 27 *Efferth T, Osieka R*: Antineoplastische Substanzen: Substanzklassen und Wirkmechanismen. In: Schmoll, Höffken, Possinger (Hrsg). *Kompendium internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag 2005
- 28 *Colvin OM, Friedman HS*: Alkylating agents. In: De Vita, Hellman, Rosenberg (ed). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams + Wilkins 2005
- 29 *Johnson SW, O'Dwyer PJ*: Cisplatin and its analogues. In: De Vita, Hellman, Rosenberg (ed). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams + Wilkins 2005
- 30 *Bokemeyer C, Sökler M, Schmoll HJ et al*: Begleittherapie bei Cisplatin. In: Schmoll, Höffken, Possinger (Hrsg). *Kompendium internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag
- 31 *Takimoto CH*: Topoisomerase interactive agents. In: De Vita, Hellman, Rosenberg (ed). *Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams + Wilkins 2005
- 32 *Possinger K*: Anthracycline. In: Huhn D, Herrmann R (Hrsg). *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*, 3. Aufl. Stuttgart: Fischer Verlag
- 33 *Rowinski EK, Tolcher AW*: Antimicrotubule agents. In: De Vita, Hellman, Rosenberg (ed). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams + Wilkins 2005
- 34 *Kummar S, Noronha V, Chu E*: Antimetabolites. In: De Vita, Hellman, Rosenberg (ed). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams + Wilkins 2005
- 35 *Crino L, Scagliotti GV, DeMarinis F et al*: Gemcitabine and cisplatin versus Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study if the Italian lung cancer project. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11): 3522–3530
- 36 *Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA et al*: Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3025–3034
- 37 *Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C et al*: Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3578–3585
- 38 *Souquet PJ, Tan EH, Pereira R et al*: Glob-1: a prospective randomized clinical phase III trial comparing vinorelbine-cisplatin with vinorelbine-ifosfamid-cisplatin in metastatic non small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 1987; 13 (12): 61
- 39 *Schütte W, Nagel S, Blankenburg T et al*: Phase III study of Second-Line Chemotherapy for Advanced NSCLC with weekly compared with 3-weekly Docetaxel. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8389–8395