

Onkologie: je länger, desto besser

Frank Stenner-Liewen, Bernhard C. Pestalozzi

Klinik und Poliklinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich

Die Hoffnung auf eine Erhaltungstherapie ist wohl so alt wie die systemische Therapie für Tumoren selbst. Für Patienten stellt sich nach Abschluss einer Chemotherapie mit einer definierten Anzahl von Zyklen die bange Frage: «Was jetzt?» Bis anhin konnten wir Onkologen diese Frage meist ablehnend beantworten und mit gewissen Daten und Erfahrung untermauern: Eine weitere Therapie verstärkte die unerwünschten Wirkungen, ohne einen weiteren Nutzen gegen die Tumorerkrankung zu bringen. Für die Mehrzahl der Betroffenen war das eine akzeptable Antwort, und je mehr Zeit verging, desto besser fanden die Patienten zurück in die Therapiefreiheit, in die Normalität des Lebens. Die belastete Psyche wurde wieder freier, nur die Nachsorgetermine und Untersuchungen brachten wieder Momente der Angst. Das «Leben unter dem Damoklesschwert» nach einer kurativen oder einer adjuvanten Systemtherapie motiviert Patienten und Onkologen dazu, unterschiedlichste Erhaltungstherapien zu testen.

Mit der Ära der «targeted therapy» ist das Interesse an Erhaltungstherapien neu erwacht. Immunmodulatoren (IMiDs), monoklonale Antikörper oder Tyrosinkinaseinhibitoren haben eine relativ gute Verträglichkeit. Das zuvor limitierende Element der kumulativen Toxizität ist bei diesen Substanzklassen gering oder aufgehoben. Wenn auch nicht immer eine Heilung erreichbar ist, so scheint die «Chronifizierung des Krebses» in greifbare Nähe gerückt.

Auf Kongressen werden immer längere Verläufe beschrieben. Bart Barlogie, Myelomspezialist der Universität Arkansas, stellte dieses Jahr einen Patienten vor, der seit Abschluss einer sogenannten «total therapy», der wohl intensivsten Form der Polychemotherapie für Multiple Myelome, nun im siebten Jahr Thalidomid in einer Dosierung von 1,5 Gramm/Tag einnimmt. Eine astronomisch hohe Menge, wenn man bedenkt, dass Thalidomid nach einer Hochdosischemotherapie üblicherweise in einer Erhaltungsdosis von 100 mg/Tag gegeben wird. Gemäss Barlogie sei bei diesem Patienten

bei vertretbarem Nebenwirkungsprofil eine langfristige Stabilisierung, möglicherweise gar eine Heilung, eingetreten. Wie lange er gedenkt, diese Therapie fortzusetzen, liess er offen.

Neben der besseren Verträglichkeit werden auch tumorbiologische Argumente für die Erhaltungstherapie aufgeführt: Die verschiedenen «Pathways» (z.B. der Angiogenese, der Aktivierung von Tyrosinkinase-Rezeptoren) müssten ständig gehemmt werden, um den Rückfall oder gar ein Rebound-Phänomen zu verhindern. So wurde in mehreren randomisierten Studien im Verum-Arm nicht nur ein neues Medikament zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzt, sondern dieses Medikament bei Ansprechen (Nicht-Progression) auch als Erhaltungstherapie fortgesetzt «bis zur Progression». Dieses Design hatte die AVAIL-Studie beim nichtkleinzelligen, nichtsquamösen Bronchuskarzinom (Platinhaltige Chemotherapie ± Bevacizumab) [1] wie auch die EXTREME-Studie bei Kopf- und Halstumoren (Platinhaltige Chemotherapie ± Cetuximab) [2]. Leider fehlte diesen Studien der dritte Arm, welcher Chemotherapie mit dem neuen Medikament *ohne* Erhaltungstherapie sein müsste. Damit fehlt uns der harte Beweis, dass der Benefit von der Erhaltungstherapie und nicht vom initialen Einsatz der Kombination herrührt. Solche Studiendesigns haben neben wissenschaftlichen auch wirtschaftliche Hintergründe. Da die neuen Medikamente teurer sind als die konventionelle Chemotherapie, mag die Erhaltungstherapie teurer werden als die Induktionstherapie. Im Rahmen der AVAIL-Studie bekamen zwei Drittel der Patienten im Bevacizumab-Arm mehr als 7 und 10% mehr als 15 Erhaltungstherapien (nach einer Induktionsbehandlung mit nur fünf Chemotherapie/Bevacizumab-Zyklen). Störend daran ist, dass der unabhängige Nutzen der alleinigen Erhaltungstherapie nicht gesichert ist (Tab. 1 ↻).

Noch weiter als das oben beschriebene Konzept der Erhaltungstherapie «until progression» geht das Therapiekonzept «beyond progression», welches beim HER2-positiven Mammakarzinom getestet wurde. Von



Frank Stenner-Liewen

Tabelle 1. Beispiele von Erhaltungstherapien in der Onkologie 2009.

Krankheit	Haupttherapie	Erhaltungstherapie
Kopf-Hals-Tumoren	Cisplatin oder Carboplatin/Fluorouracil ± Cetuximab	Cetuximab
Adenokarzinom der Lunge	Cisplatin/Gemcitabine ± Bevacizumab	Bevacizumab
Multipl. Myelom	Induktion, Hochdosistherapie	Thalidomid
Follikuläres Lymphom	R-CHOP	Rituximab

Minckwitz et al. konnten zeigen, dass trotz eines Rückfalls unter Erstlinien-Trastuzumab-Chemotherapie eine zweite Trastuzumab-Chemotherapie-Kombination der alleinigen Chemotherapie überlegen war [3]. Aus tumorbiologischer Sicht kann man dieses erfreuliche Resultat verstehen. Es darf trotzdem nicht als gesichert gelten, dass in jeder Dritt- und Viertlinientherapie Trastuzumab dazugegeben werden muss.

Aus Sicht der Patienten und Patientinnen und aus tumorbiologischen Überlegungen macht eine onkologische Erhaltungstherapie Sinn. Aus der Sicht des finanziell überlasteten Gesundheitswesens müssen wir aber fordern, dass auch diese Therapie auf klinischer Evidenz basieren muss. Letztere kann nur durch grosse Multizenterstudien beigebracht werden. Wir sind doppelt aufgefordert, daran mitzuwirken.

Korrespondenz:

Prof. Bernhard Pestalozzi
Leitender Arzt a.i.
Klinik und Poliklinik für Onkologie
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
bernhard.pestalozzi@usz.ch

Literatur

- 1 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1227–34.
- 2 Vermoken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:116–27.
- 3 Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1999–2006.