



PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

Brustkrebs – Teil 3

Zum Abschluss dieser Repetitoriumsreihe werden Informationen zu einzelnen relevanten Chemotherapeutikagruppen, Therapieregimes sowie zur zielgerichteten Therapie, verbunden mit Begleitmedikation und -empfehlungen, beim Mammakarzinom gegeben.

Entsprechend des Zeitpunktes der Chemotherapie wird zwischen neoadjuvanter (vor der Brust-OP – Operation – soll Tumorverkleinerung erreichen, Wirksamkeit der Chemotherapie aufzeigen), adjuvanter (nach der Brust-OP – soll winzige Metastasen oder noch im Körper zirkulierende Krebszellen bekämpfen und so Rückfallrisiko und Metastasierung senken) und palliativer Therapie (soll Tumorstadium in Schach halten, lebensverlängernd wirken) unterschieden.

Wirkstoffklassen und Therapieregime Es existieren verschiedene Zytostatika-Gruppen, die in unterschiedliche Phasen des Zellzyklus eingreifen. Bei Brustkrebs kommen derzeit primär folgende Wirkstoffklassen zum Einsatz:

-**Alkylantien** (Angriff an der DNA), etwa Cyclophosphamid. Dieses schon 1958 eingeführte Zytostatikum kann oral (Bioverfügbarkeit ca. 70 Prozent) und intravenös gegeben werden. Es hat immer noch eine hohe Bedeutung, führt allerdings neben den üblichen Nebenwirkungen von Chemotherapeutika (siehe Repetitoriumsteil 2) auch zu Knochenmarksuppression und schädigt in hohen Dosen häufig das Herz.

-**Anthrazykline** (Störung der DNA- und RNA-Synthese, Verursachung von Strangbrüchen), etwa Doxorubicin, Epirubicin. Sehr gut wirksam bei Brustkrebs. Dosislimitierend sind hier Knochenmarks- sowie schwere Herzschnäden.

-**Antimetabolite** (Hemmung der Purinsynthese), etwa 5-Fluoruracil, Methotrexat, Capecitabin (Prodrug von 5-Fluoruracil), Gemcitabin.

-**Platinderivate** (Zellteilungshemmung infolge DNA-Strangvernetzung), etwa Carboplatin, Cisplatin.

-**Mitosehemmer** (Hemmung der Mikrotubuli-Funktion), etwa Taxane (Paclitaxel, Docetaxel, Nab-Paclitaxel) oder Vinca-Alkaloide (Vinorelbin). Insbesondere die Taxane gehören zu den wirksamsten Chemotherapeutika beim Mammakarzinom. Profitieren konnten vor allem auch Patientinnen, bei denen bereits Achsellymphknoten betroffen waren. Bei den Nebenwirkungen stehen Knochenmarksschädigungen sowie vor allem neurotoxische Schäden (Polyneuropathie, Gefühlsstörungen, insbesondere Kribbel- und Taubheitsgefühle, Schmerzen in Fingern, Füßen) im Vordergrund.

Bewährt hat sich in der frühen Brustkrebstherapie eine Kombination von verschiedenen Wirkstoffen und Wirkmechanismen (Polychemotherapie), weil so die Angriffspunkte und damit die Chance auf Zerstörung von möglichst allen/vielen Tumorzellen erhöht ist.

Die häufigste Chemotherapie-Empfehlung – im Einklang mit der S3-Leitlinie – lautet: **Standardtherapie** mit einem **Anthracyclin** und einem **Taxan**. Ergänzend dazu kommt häufig noch Cyclophosphamid (sowie bei HER2-Positivität als „Zielgerichtete Therapie“ ein monoklonaler Antikörper).

Die Kombinationsmöglichkeiten tragen Namens Kürzel wie DAC (Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid) oder EC-P (Epirubicin + Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel). Es existiert schon eine große Vielfalt dieser „Therapie-regimes“ und ständig werden neue Kombinationen, Dosierungen, Zeitpläne untersucht, sodass heutzutage jeder Patient eine speziell auf seine Person (Tumorart, Rückfallrisiko, Begleiterkrankungen) angepasste Chemotherapie erhalten kann. Die verschiedenen Zytostatika werden dabei simultan oder sequenziell verabreicht, bei erhöhtem Rezidivrisiko wird möglichst dosisdicht therapiert. Die Dauer der Therapie sind jeweils sechs bis acht Zyklen, entsprechend 18 bis 24 Wochen, im Regelfall intravenös. „Dosisdicht“ bedeutet, die Zyklen sollten möglichst nah aufeinander erfolgen. Die Behandlungspausen dazwischen dienen jeweils dazu, dass sich die gesunden Zellen von den Auswirkungen der Therapie erholen können. Die Durchführung der Chemotherapie in Zyklen hat zudem den Vorteil, dass Tumorzellen, die sich womöglich in dem einen Zyklus noch in Ruhephase befinden, in einem der darauffolgenden Zyklen als wieder teilungsaktiv erfasst werden. Die für den Brustkrebspatienten benötigte Wirkstoffmenge (Dosis) für die einzelnen Chemotherapeutika des jeweiligen Zyklus wird allerdings immer noch ziemlich grob nach „Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche – mg/m² KO) ermittelt. Die intravenöse Medikamenten-Gabe erfolgt im Regelfall über ein Port-System, einen kleinen „Metallkammer“-Zugang zum Gefäßsystem unterhalb des Schlüsselbeins. Diese Applikationsmöglichkeit ist wesentlich sicherer als die früher übliche Gabe über eine Hand/Armvene.

Wichtig ist, dass es auch Regime und Möglichkeiten bei Therapieversagen gibt. So existiert derzeit ein

-Mitose-Polymerisationshemmer (Destabilisierung und Hemmung der Wachstumsphase der Mikrotubuli, nicht Taxan-basiert), etwa das Halichondrin B-Analogum Eribulin. Hier handelt es sich um ein seit Mitte 2014 als Monotherapie zugelassenes Reserve-Chemotherapeutikum, das bewusst erst nachdem ein erster oder zweiter Therapieversuch (etwa mit Antrazyklin und Taxan) versagt haben, zum Einsatz kommt. Die Hoffnung ist, dass mit diesem bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassenes Stoff, der ursprünglich aus dem japanischen Meeresschwamm *Halichondria okadai* isoliert wurde, Therapieresistenzen gegen Anthrazykline und Taxane überwunden werden können.

Monotherapien oder auch eine orale Chemotherapie (beispielsweise mit 5-Fluoruracil) werden allerdings meist erst im fortgeschrittenen Stadium oder der Palliativsituation angewandt – insbesondere bei langsamem Tumorwachstum. Die Tabletteneinnahme (orale Gabe) erspart den ohnehin geplagten Patient(inn)en Dauerinfusionen mit Krankenhausfahrten beziehungsweise -aufenthalten – und auch die Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Übelkeit können milder ausfallen, was die Lebensqualität für die endliche Zeit zumindest hebt. Bei stärkeren Beschwerden, raschem Tumorwachstum, aggressivem Tumorverhalten wurden auch

bei Fernmetastasen bisher die höchsten Remissionsraten mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erzielt. Eine einheitliche Therapiestrategie existiert insbesondere bei metastasiertem Mammakarzinom nicht.

Gezielte Krebsangreifer Großes Anliegen der wissenschaftlichen Forschung ist es, aus den Erkenntnissen der molekularen Tumorbiologie immer genauere Angriffspunkte für die Behandlung zu entwickeln. Wirksamkeit wie Verträglichkeit sollen durch diese spezifischen Wirkstoffe („Biologicals“) deutlich verbessert werden. Erreicht wird dies durch möglichst zielgenauen Angriff an den Tumorzellen anstelle beziehungsweise ergänzend zum unspezifischen „Gießkannenprinzip“ der reinen Chemotherapie. Zielgerichtete Therapien, die derzeit beim Mammakarzinom zum

WERTVOLLE LINKS ZUM NACHSCHLAGEN

- + www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-0450L.html – via AWMFonline direkter Zugriff auf die aktuellen S-3-Leitlinien „Mammakarzinom der Frau“ (differenziert für Ärzte und für Patienten)
- + www.krebsinformationsdienst.de – Deutsches Krebsforschungszentrum / Krebsinformationsdienst mit vielen Hintergrundinformationen sowie zusätzlicher weiterführender Literatur und Links für Fachkreise
- + www.krebsgesellschaft.de – Portal der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit seriösen Infos
- + www.mammazone.de – wie die begleitende Zeitschrift „Mammazone“ Informationssammelsurium für Betroffene (mammazone e.V., Max-Hempel-Str.3, 86153 Augsburg)
- + www.brca-netzwerk.de – bietet Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs (genetisches Risiko, erbliche Belastung)
- + www.oncomap.de – hilft zertifizierte Brustkrebszentren zu finden (DKG gestützt)

Einsatz kommen, richten sich gegen Botenstoffe („Liganden“), blockieren Rezeptoren für diese Botenstoffe auf der Tumorzelloberfläche oder hemmen Signalwege innerhalb der Tumorzellen, was entweder indirekt via Hemmung des Blutgefäßwachstums oder sogar direkt das Tumorwachstum reduziert, also negativ beeinflusst. Es sind derzeit schon einige zielgerichtete Therapien in Deutschland für die Behandlung von Brustkrebs zugelassen – manche für die noch heilbare, andere nur in der nichtheilbaren, schon metastasierten Situation.

-HER2-Antikörper (gegen bestimmte Empfangsantennen auf den Tumorzellen, den Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2 gerichtet), derzeit Trastuzumab und Pertuzumab (Endung „mab“ bedeutet „monoclonal antibody“). HER2-

positive Tumoren sind äußerst aggressiv, bei etwa 15 bis 20 Prozent der Brustkrebspatientinnen nachweisbar; die Überlebenschance der Betroffenen ist deutlich geringer. Trastuzumab wird seit dem Jahr 2000 bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs aber auch in der vorbeugenden, (neo)adjuvanten Therapie mit guten Heilungschancen eingesetzt. Pertuzumab war seit 2013 zunächst in Kombination mit Trastuzumab (Synergieeffekt) und Chemotherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs zugelassen, 2015 erfolgten Zulassungserweiterungen auch für das Frühstadium von HER2-positivem Brustkrebs mit hohem Rückfallrisiko. Die intravenöse Gabe dreiwöchentlich für ein Jahr, Erstgabe zusammen mit einem Taxan (Chemotherapie), hat bisher die besten Erfolge erzielt. Ebenfalls seit 2013 ist das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1), bei dem der Antikörper das mit ihm verbundene Chemotherapeutikum zielgenau zur HER2-Zelle transportieren soll, auf dem Markt. Neben bei Erstgabe häufig auftretenden allergischen und grippeähnlichen Symptomen, ist als Nebenwirkung der HER2-Antikörper eine Herzschädigung möglich, weshalb alle drei Monate für einen Zeitraum von etwa zwei Jahren Herz-Ultraschall-Untersuchungen hierauf sinnvoll sind.

-Tyrosinkinase-Hemmer (Unterbrechung von Signalwegen, des „Dialogs“ in und zwischen Tumorzellen), etwa Lapatinib („nib“-Endung steht für Tyrosinkinase-Hemmer). Zugelassen ist diese oral als Filmtablette verabreichte Substanz seit 2008 bei fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs. Typische Nebenwirkungen sind Durchfall Hautausschlag („Hand-Fuß-Syndrom“ – Pusteln mit Rötungen und Blasenbildung an Handflächen und Fußsohlen) sowie Leberfunktionsstörungen.

-mTOR-Kinase-Hemmer (Zellwachstumshemmung durch Störung des mTOR-Signalwegs, das mTOR-Protein spielt eine entscheidende Rolle beim Tumorwachstum, mTOR-Blockade = **m**ammalian **T**arget of **R**apamycin), etwa seit dem Jahr 2012 Everolimus („imus“-Endung steht für mTOR-Kinase-Hemmer). Da eine Überaktivität des mTOR-Signalweges ursprünglich hormonsensible Zellen resistent gegen die antihormonelle Therapie macht, bewirkt der Wirkstoff, dass die Tumorzellen wieder auf die Antihormontherapie reagieren. Zugelassen ist der Wirkstoff deshalb derzeit in Kombination mit dem Aromatasehemmer Exemestan für die Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, metastasierten Brustkrebs.

-Angiogenese-Hemmer (Gefäßneubildungs-Hemmung), etwa der monoklonale Antikörper Bevacizumab. Ziel: Der Tumor wird, da keine Gefäße mehr zum Tumor hin gebildet werden, nicht mehr ausreichend mit Nährstoffen versorgt und schrumpft. Allerdings kann die Blockade der Gefäßneubildung als Nebenwirkung Bluthochdruck, Blutungsneigung, Thrombosen, Wundheilungsstörungen, Magengeschwüre bis in sehr seltenen Fällen hin zum Magen-Darm-Durchbruch verursachen. Seit 2007 ist Bevacizumab in Kombination mit einer Taxan- oder Capecitabin-haltigen Chemotherapie zur Behandlung von HER2-negativem me-

tastiertem Brustkrebs zugelassen – und wird hierfür in der S3-Leitlinie Brustkrebs auch ausdrücklich genannt. Da das Tumorwachstum zwar vorübergehend aufgehalten wird, aber kein Überlebensgewinn nachgewiesen werden konnte, haben die USA für die Brustkrebs-Indikation ihre Zulassung allerdings widerrufen.

-CDK4/6-Hemmer (Angriff an der Zellsteuerung, Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, erster Vertreter ist **Palbociclib**, seit Februar 2015 in den USA zugelassen. Darf bei Frauen nach der Menopause, deren Brustkrebs-Art positiven Estrogenrezeptorstatus (ER+), aber negativen HER2-Status (HER2-) aufweist beim fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs gegeben werden. Palbociclib konnte in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol signifikant („fast ein halbes Jahr mehr“) das krankheitsfreie Überleben gegenüber der Letrozol-Monotherapie steigern. Die Forschung ist insbesondere im Tumorsektor bei den zielgerichteten Therapieansätzen äußerst rege. Gegenwärtig werden viele neue Tumorangreifer in Forschung und klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit getestet – was natürlich neue Hoffnungen bei der Krebstherapie schürt.

Mistel eher am Lebensende Im Jahr 2004 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), der beschließt, was Kassenleistung (GKV) ist, die anthroposophischen Mistelpräparate in der kurativ-adjuvanten Krebsbehandlung aus dem GKV-Leistungskatalog gestrichen, da diese nicht als Therapiestandard anerkannt sind. Es existiert – trotz Anwendung seit etwa hundert Jahren – bis heute kein sicherer Beweis einer Wirksamkeit. Nur in der „palliativen Therapie von malignen Tumoren zu Verbesserung der Lebensqualität“ dürfen anthroposophische Mistelprodukte als besondere Therapierichtung (OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden, wurde im April 2012 präzisiert.

Begleitmedikation Wesentlicher und essentieller Bestandteil aller systemischen Therapien ist eine optimale Begleittherapie (etwa Granulopoese-Stimulation, Anti-Emesis, Versorgung mit Perücken). Tumorassoziierte Komplikationen oder therapiebedingte Nebenwirkungen sollen dadurch verhindert oder zumindest gelindert werden. Die Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen, aber auch Spätfolgen der einzelnen Therapiebausteine ist zudem genauso relevant wie existierende Prophylaxemaßnahmen anzubieten. ■

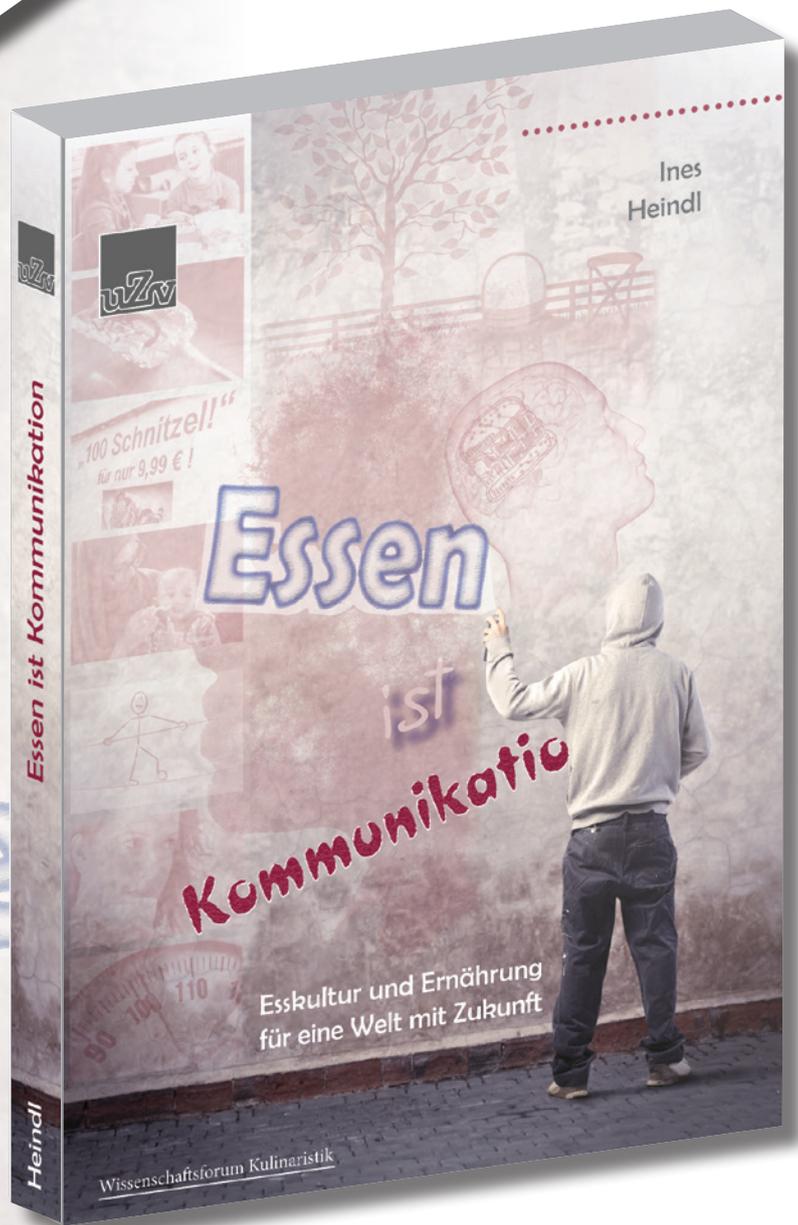
*Dr. Eva-Maria Stoya,
Apothekerin und Fachjournalistin*



**Lesen Sie
online weiter!
Webcode: J6088**

Erscheinungstermin
20. Januar 2016

Was und vor allem wie gegessen
und getrunken wird,
ist ein Ausdruck des Menschen und
dient dem Austausch
innerhalb und außerhalb von Kultur-
und Sprachgrenzen.



Ines Heindl

Essen ist Kommunikation

Esskultur und Ernährung
für eine Welt mit Zukunft

216 Seiten, 17 x 24 cm, Broschur
ISBN 978-3930007-36-3

24,90 € (D) Umschau Zeitschriftenverlag

Durch die Sprache des Essens und der Ernährung handeln wir zwischenmenschliche Beziehungen aus. Zugleich hat (Fehl-) Ernährung erheblichen Anteil an der steigenden Prävalenz chronischer Krankheiten. Auf dem soliden Fundament medizinisch-naturwissenschaftlicher Forschungsergebnisse werden in diesem Buch die kommunikativen Einflüsse des komplexen Geschehens „essen, ernähren, genießen“ untersucht und Vorschläge zum **Transfer der Forschung auf Bildung, Gesundheit (Public Health), Glück und Zufriedenheit** gemacht.

Ihr Link zum Fachbuch-Shop: www.ernaehrungs-umschau.de/fachbuecher

Sie erhalten den Titel auch in Ihrer Fachbuchhandlung!