

Geleitwort zur 2. Auflage

Das klinische Interesse an Taxol® (Paclitaxel) ist infolge der hohen Aktivität der Substanz bei zahlreichen Krebserkrankungen, der einfachen Anwendbarkeit und des günstigen und kalkulierbaren Toxizitätsprofils ungebrochen. Mit der vorliegenden aktualisierten und deutlich erweiterten Ausgabe des Taxol®-Buchs wird der Tatsache Rechnung getragen, dass seit dem Ersterscheinen dieser Monographie im Jahr 2000 zahlreiche neue Entwicklungen eingetreten sind und es galt, eine Fülle aktueller Studienergebnisse zu berücksichtigen. Neue Erkenntnisse zur Pharmakologie wurden gewonnen, die Erfahrungen mit neuen Anwendungsschemata ausgeweitet (z. B. 1-stündige Infusion, wöchentliche Behandlung) und Therapiestandards weiterentwickelt. Erwähnenswert ist auch, dass der Wirkstoff Paclitaxel seit 2002 mittels Pflanzenzellfermentation hergestellt wird. Dieses biotechnologische Verfahren ermöglicht standardisierte Produktionsbedingungen und ein Endprodukt von höchster Qualität und Reinheit.

In den letzten Jahren haben die Ergebnisse groß angelegter Phase-III-Studien mit Taxol® dazu beigetragen, die Therapie häufiger Krebserkrankungen weiter zu optimieren. Taxol®/Carboplatin wurde national wie international als Standard für die First-line-Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms etabliert. Zunehmend finden sich aber auch Hinweise, dass Taxol® bei der Behandlung des platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidivs eine wichtige Rolle spielen kann. Beim metastasierten Mammakarzinom gehört Taxol® zu den wirksamsten Substanzen, die für diese Indikation zur Verfügung stehen. Darüber hinaus konnte die hohe Effektivität und gute Verträglichkeit von Anthrazyklin/Taxol®-Kombinationsregimen bestätigt werden. Insbesondere stellte sich heraus, dass das Risiko kardialer Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Taxol® nicht höher ist als mit Doxorubicin alleine, sofern die kumulative Doxorubicindosis auf 340–380 mg/m² beschränkt bleibt. Kombinationen von Taxol® mit Epirubicin oder dem Antimetaboliten Gemcitabin sind weitere attraktive Behandlungsoptionen im metastasierten Stadium. Aufgrund seiner hohen Aktivität wird Taxol® im Rahmen klinischer Studien auch immer häufiger in die neoadjuvante und adjuvante Therapie des primären Mamma-

karzinoms integriert. Nach ersten Erfolg versprechenden Phase-III-Ergebnissen sind zahlreiche weitere prospektiv randomisierte Studien angelaufen und in Planung; es scheint, dass Taxol® bei diesen Indikationen entscheidende neue Impulse zu setzen vermag.

Durch die Ergebnisse randomisierter Studien mit Taxol® ist auch die Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) in Bewegung geraten. Die Erfolge mit Taxol®/Cisplatin beim fortgeschrittenen NSCLC veranlassten zunächst im Jahr 2000 die ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) in den Vereinigten Staaten, ihre bisherige Referenztherapie Cisplatin/Etoposid aufzugeben und stattdessen Taxol®/Cisplatin als neuen Standard für randomisierte Studien einzuführen. Schon ein Jahr später machte die SWOG (Southwest Oncology Group), eine weitere überregionale Forschungsgruppe in den USA, die Kombination Taxol®/Carboplatin zu ihrem neuen Therapiestandard. Aufgrund der Ergebnisse einer randomisierten Studie, in der vier platinhaltige Zweierkombinationen miteinander verglichen wurden, erklärte im Jahr 2002 auch die ECOG Taxol®/Carboplatin zu ihrem Standard, denn dieses Regime wies bei gleicher Wirksamkeit die beste Verträglichkeit und damit den günstigsten therapeutischen Index auf. Gleichzeitig gingen und gehen die Bemühungen weiter, das Applikationsschema von Taxol®/Carboplatin zu optimieren, z.B. durch wöchentliche Applikation von Taxol® in Kombination mit monatlichen Carboplatinabgaben. Andere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Patienten, die sich nach mehrmonatiger Kombinationstherapie noch in Remission oder „stable disease“ befinden, möglicherweise von einer Erhaltungstherapie mit Taxol® alleine profitieren. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, (noch) nicht metastasiertem NSCLC erwies sich eine konsolidierende Chemoradiotherapie mit Taxol® und simultaner Bestrahlung im Anschluss an eine Induktionschemotherapie mit 2 Zyklen Taxol®/Carboplatin als sehr erfolgreich.

Auf die synergistische Wechselwirkung von Taxol® und Carboplatin mit einer Strahlentherapie werden auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs große Hoffnungen gesetzt. Andererseits zeichnet sich beim metastasierten Blasen- bzw. Urothelkarzinom die Kombinationschemotherapie mit Taxol® und Gemcitabin als Alternative für Patienten ab, die keine Platintherapie erhalten sollten. Bei der Behandlung von Patienten mit Keimzelltumoren hat sich ein Anwendungsschwerpunkt von Taxol® vor allem in der Refraktär- und Rezidivsituation ergeben. Als weitere Erfolg versprechende Einsatzgebiete für Taxol® zeichnen sich nach neueren Erkenntnissen das fortgeschrittene AIDS-assoziierte Kaposi-Sarkom, das Ösophagus- und Magenkarzinom (auch in adjuvanter und neoadjuvanter Indikation, teilweise mit simultaner Strahlentherapie) und das metastasierte Melanom ab.

Insgesamt lässt die rasche Entwicklung neuer Anwendungsgebiete für Taxol® und immer neuer, wirksamerer Kombinationsregime und Applikationsschemata darauf schließen, dass das therapeutische Potenzial dieses außergewöhnlichen Wirkstoffs noch lange nicht erschöpft ist. Die vorliegende Monographie soll in ihrer aktualisierten Fassung dazu beitragen, dass der Überblick über die inzwischen riesige Zahl klinischer Publikationen zu Taxol® nicht verloren geht und die zukünftig noch zu erwartenden Studienergebnisse richtig eingeordnet werden können.

Jena, Ulm, Recklinghausen
im Juli 2004

Prof. Klaus Höffken
Prof. Rolf Kreienberg
Dr. Friedrich Overkamp