

«Choosing wisely»

«Less is more» bei medikamentösen Tumorthérapien

Der Fortschritt bei medikamentösen Tumorthérapien ist gross und wichtig, birgt aber auch die Gefahr von Überbehandlung. Die zunehmende Komplexität erschwert das kritische Abwägen von Therapieoptionen durch Grundversorgende sowie Patientinnen und Patienten. Die Kampagne «choosing wisely» und das Prinzip «less is more» gewinnen an Bedeutung.

Dr. med. (HU) Magdalena Hecz, Prof. Dr. med. Stefan Aebi, KD Dr. med. Beat Müller, Dr. med. Thilo Zander, Dr. med. Christian Riklin, Dr. med. Ralph Winterhalder, Dr. med. Daniela Weiler, Dr. med. Kristin Zeidler, Dr. med. Veronika Blum, Dr. med. Philipp Niederberger, Dr. med. Benedetta Campana, Prof. Dr. med. Oliver Gautschi

Medizinische Onkologie und Tumorzentrum, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Den Kommentar zu diesem Artikel finden Sie auf S. 970 in dieser Ausgabe.

Tabelle 1: Empfehlungen der «American Society of Clinical Oncology» [2]*

1	Keine tumorgerichtete Therapie bei Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren und folgenden Charakteristika: «performance status» 3 oder 4; kein Nutzen durch stattgefundene, evidenzbasierte Interventionen; keine hohe Evidenz für weitere Therapien.
2	Keine PET, CT oder Knochenszintigraphien beim Frühkarzinom der Prostata mit niedrigem Risiko für Metastasen.
3	Keine PET, CT oder Knochenszintigraphien beim Frühkarzinom der Mamma mit niedrigem Risiko für Metastasen.
4	Keine Tumormarker, PET, CT oder Knochenszintigraphien in der Nachsorge bei asymptomatischen Patientinnen nach kurativer Therapie eines Mammakarzinoms.
5	Kein prophylaktischer Einsatz von G-CSF, ausser das Risiko für eine febrile Neutropenie unter Chemotherapie beträgt 20% oder mehr.
6	Vor niedrigemetogenen Chemotherapien kein prophylaktischer Einsatz von Antiemetika, die für hochemetogene Chemotherapien empfohlen sind.
7	Keine Kombinations-Chemotherapien bei metastasiertem Mammakarzinom, ausser die Patientin benötigt ein rasches Ansprechen, um Tumorsymptome rasch zu lindern.
8	Vermeidung von PET oder PET-CT in der Nachsorge bei Patientinnen und Patienten nach kurativer Tumorthérapie, ausser es besteht hohe Evidenz für ein verbessertes Outcome.
9	Kein PSA-Screening bei asymptomatischen Männern.
10	Keine molekular gezielte Therapie ohne Vorliegen des entsprechenden, prädiktiven Biomarkers.

CT: Computertomographie; G-CSF: «granulocyte colony stimulating factor»; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PSA: Prostata-spezifisches Antigen.

*Aus [2]: asco.org [Internet]. Alexandria: American Society of Clinical Oncology Choosing Wisely; c2021 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.asco.org/news-initiatives/current-initiatives/cancer-care-initiatives/value-cancer-care/choosing-wisely>. © 2021 American Society of Clinical Oncology. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung. Die Autoren, Herausgeber und ASCO sind nicht verantwortlich für Fehler oder Unvollständigkeit in Übersetzungen.

Hintergrund

Die Kampagne «choosing wisely» geht auf eine 1989 gegründete Stiftung des «American Board of Internal Medicine» zurück. Sie bezweckt, Patientinnen und Patienten in Entscheidungsprozesse einzubinden, um Überbehandlung zu vermeiden und das Vertrauen in die Ärztinnen und Ärzte zu stärken. Mit ähnlichen Zielen wurde 2017 in der Schweiz der Trägerverein «smarter medicine» gegründet, an dem sich zahlreiche Spitäler und Fachgesellschaften beteiligen. Auf smartermedicine.ch finden sich onkologische Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaften für Chirurgie und Radio-Onkologie. Auch im Bereich der medikamentösen Tumorthérapien besteht das Problem der Überbehandlung [1]. Die «American Society of Clinical Oncology» (ASCO) berücksichtigt dies in ihren «choosing wisely»-Empfehlungen (Tab. 1) [2]. Wir diskutieren diese und zeigen, dass weitere Möglichkeiten für «choosing wisely» – respektive «less is more» – in der medizinischen Onkologie vorhanden sind und wo diese evidenzbasiert und ohne Abstriche bei der Behandlungsqualität umgesetzt werden können. Mit diesem Wissen können sich auch Grundversorgende wieder vermehrt in onkologische Entscheidungsprozesse einbringen.

Indikation

Medikamentöse Tumorthérapien sollen wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein («WZW-Prinzip»). Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit sind randomisierte Studien mit Vergleichstherapien, die dem aktuellen Standard entsprechen. Viele Zulassungen basieren auf nichtrandomisierten Studien, was Vergleiche erschwert. Schweizer Behandlungsrichtlinien existieren kaum, Onkologinnen und Onkologen berufen sich deshalb auf internationale Richtlinien. Weil diese immer umfangreicher und beliebiger werden, bleibt die kritische Beurteilung von Originalpublikationen eine Kernkompetenz. Für gewisse Behandlungen lässt sich der individuelle Nutzen heute mit Webkalkulatoren oder prädiktiven Biomarkern im Voraus abschätzen, was die rationale Indikationsstellung erleichtert.

Zweckmässigkeit bedeutet zum Beispiel, bettlägerigen oder schwer komorbiden Patientinnen und Patienten keine tumorgerichtete Therapie zu empfehlen. In dieser Situation überschätzen viele von ihnen den Nutzen einer Therapie und unterschätzen Toxizität und Aufwand, inklusive der im Spital oder in der Praxis verbrachten Zeit am Ende des Lebens [2]. Der Einbezug von Familienangehörigen und Grundversorgenden kann zu realistischen Erwartungen verhelfen. Die Einschätzung der Therapiefähigkeit variiert je nach Arztperson, hier können validierte «assessment tools» helfen. Der G8-Screening-Fragebogen eignet sich für den klinischen Alltag und erfasst neben Alter, Gewicht, Medikation und Demenz auch funktionelle Parameter (Tab. 2). Vulnerable Patientinnen und Patienten (G8-Score <14) haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einer Chemotherapie, was eine Dosisreduktion oder zurückhaltende Indikationsstellung bedeuten kann [3, 4].

Die *Wirtschaftlichkeit* von Onkologika ist schlecht überprüfbar, da Preis und Nutzen nicht korrelieren. Geheime, zwischen herstellenden Firmen und Versicherungen ausgehandelte Rabatte erschweren eine Beurteilung zusätzlich. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) erstellt mit Unterstützung des Bundes punktuelle Kosten-Effektivitäts-Analysen. In anderen Ländern werden im Rahmen von Zulassungs- und Preisfestlegungsverfahren systematische Kosten-Effektivitäts-Analysen durchgeführt. Diese Resultate lassen sich jedoch nicht direkt auf das Schweizer Gesundheitssystem übertragen.

Therapiebeginn und -dauer

Während kurativ beabsichtigte Therapien so rasch wie möglich nach Diagnosestellung oder Operation einzuleiten sind, lassen sich palliative Therapien (und somit Nebenwirkungen

und Aufwand) bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit geringer Tumorstlast manchmal aufschieben. Solche Patientinnen und Patienten bestellen wir alle drei bis vier Monate für Kontrollen ein, damit wir den optimalen Zeitpunkt für den Therapiebeginn nicht verpassen. Für die Verkürzung der adjuvanten Chemotherapie nach einer Operation gibt es inzwischen beim Kolon-, Mamma- und Ovarialkarzinom gute Evidenz (Tab. 3). Bei Immuntherapien achten wir darauf, diese nach Erreichen der empfohlenen Behandlungsdauer (je nach Indikation ein oder zwei Jahre) zu beenden. Verkürzte Behandlungsperioden von sechs Monaten oder weniger werden derzeit beim metastasierten Melanom untersucht.

Dosis und Intervall

Auch wenn es die Zulassungen oft nicht widerspiegeln, gibt es für viele Präparate gute Evidenz für alternative Dosierungen. Ein bekanntes Beispiel ist das beim Prostatakarzinom eingesetzte Abirateron, das mit 500 mg zum Essen gleich gut wirkt wie die zugelassene

Nüchterndosis von 1000 mg. Ein anderes Beispiel ist das beim multiplen Myelom verwendete Pomalidomid, das gemäss der Studie SAKK39/16 (OptiPOM) jeden zweiten Tag eingenommen ähnlich gut wirkt, besser verträglich und wesentlich billiger ist als mit der täglichen Gabe [5]. Weitere Beispiele wurden 2021 im «New England Journal of Medicine» publiziert [6]. Abweichungen von der Fachinformation entsprechen in der Schweiz einer Off-Label-Anwendung und bedingen eine vorgängige Bewilligung durch die Krankenversicherung, was die Umsetzung im Alltag behindert. Entsprechende Zulassungserweiterungen wären hilfreich.

Monotherapie oder Kombination?

Während Kombinations-Chemotherapien in der kurativen Tumorbehandlung die Regel sind, verbessert in der palliativen Situation eine Kombination verschiedener Zytostatika zwar die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben, jedoch selten das Gesamtüberleben, die Lebensqualität oder die Kosteneffektivität im

Tabelle 2: G8-Screening-Fragebogen [4]*

	Fragen	Mögliche Antworten (Score)
1	Hat die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten infolge Kauen oder Schlucken abgenommen?	0 = stark reduziert 1 = moderat reduziert 2 = normal
2	Gewichtsabnahme in den letzten 3 Monaten?	0 = Gewichtsabnahme ≥ 3 kg 1 = weiss nicht 2 = Gewichtsabnahme 1–3 kg 3 = keine
3	Mobilität	0 = kann nur sitzen oder liegen 1 = steht auf, geht aber nicht nach draussen 2 = geht nach draussen
4	Neuropsychologische Probleme	0 = schwere Demenz oder Depression 1 = leichte Demenz oder Depression 2 = keine
5	Body-Mass-Index (BMI)	0 = BMI <19 kg/m ² 1 = 19 $\leq$ BMI < 21 kg/m ² 2 = 21 $\leq$ BMI < 23 kg/m ² 3 = BMI ≥ 23 kg/m ²
6	Medikamenteneinnahme: ≥ 3 Präparate?	0 = ja 1 = nein
7	Einschätzung des eigenen Gesundheitszustands im Vergleich zu Gleichaltrigen	0 = weniger gut 0,5 = weiss nicht 1 = gleich gut 2 = besser
8	Alter	0 = >85 Jahre 1 = 80–85 Jahre 2 = <80 Jahre
	Gesamt-Score	0–17 (<14: Gebrechlichkeit)

* Aus [4]: Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol. 2012;23(8):2166–72. © 2012 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Inc. <https://www.sciencedirect.com/journal/annals-of-oncology>. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung.

Tabelle 3: Diskussionsvorschläge für «less is more» bei medikamentösen Tumorthérapien

Indikation	Präparat	Diskussion	Referenz
Basalzellkarzinom			
Metastasiert oder inoperabel	Vismodegib	3 Monate statt 6 Monate Intervalltherapie	Dréno B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017;18(3):404–12.
Bronchialkarzinom, kleinzellig			
Progression nach Chemotherapie	Nivolumab, Pembrolizumab	Verzicht	ascopost.com [Internet]. Huntington: Nivolumab indication in small cell lung cancer withdrawn in U.S. market; c2021 [cited 2021 Dec 7]. Available from: https://ascopost.com/issues/january-25-2021/nivolumab-indication-in-small-cell-lung-cancer-withdrawn-in-us-market/
Bronchialkarzinom, nicht-kleinzellig und metastasiert			
Nichtsquamos	Bevacizumab plus Cisplatin und Gemcitabin	Verzicht auf Bevacizumab	Reck M, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). <i>Ann Oncol.</i> 2010;21(9):1804–9.
Nichtsquamos und PDL $\geq 50\%$	Pembrolizumab plus Chemotherapie	Verzicht auf Chemotherapie	Barbier MC, et al. A cost-effectiveness analysis of pembrolizumab with or without chemotherapy for the treatment of patients with metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression in Switzerland. <i>Eur J Health Econ.</i> 2021;22(5):669–77.
EGFR-Mutation oder ALK-Fusion	PDL1-Checkpoint-Inhibitoren	Verzicht	Mazières J, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. <i>Ann Oncol.</i> 2019;30(8):1321–8.
Keine EGFR-Mutation	Erlotinib	Verzicht	fda.gov [Internet], New Hampshire: Erlotinib (Tarceva); c2021 [cited 2021 Dec 7]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/erlotinib-tarceva
Gastro-entero-pankreatischer neuroendokriner Tumor (GEP-NET)			
Reseziert, kleiner Tumor, gut differenziert und nicht sezernierend	Somatostatin-Analogue adjuvant	Verzicht	Exarchou K, et al. A «watch and wait» strategy involving regular endoscopic surveillance is safe for many patients with small, sporadic, grade 1, non-Ampullary, non-functioning duodenal neuroendocrine tumours. <i>Neuroendocrinology.</i> 2021;111(8):764–74.
Gastro-intestinaler Stromatumor (GIST)			
Reseziert Tumor mit gewissen Resistenzmutationen	Imatinib adjuvant	Verzicht	Nishida T, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. <i>Gastric Cancer.</i> 2016;19(1):3–14.
Glioblastoma multiforme			
Nach Radiochemotherapie	Temozolomid Erhaltung	6 Zyklen statt 12 Zyklen	Balana C, et al. A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). <i>Neuro Oncol.</i> 2020;22(12):1851–61.
Vorbehandelt	PDL1-Checkpoint-Inhibitoren	Verzicht	Reardon DA, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: The CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. <i>JAMA Oncol.</i> 2020;6(7):1003–10.
Gliom, anaplastisch			
Radiotherapie geplant	Temozolomid	Beginn nach (statt während) Radiotherapie	van den Bent MJ, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2021;22(6):813–23.
Kolorektales Karzinom			
Stadium II hohes Risiko	Adjuvante Chemotherapie (CAPOX)	3 Monate statt 6 Monate	Yamazaki K, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. <i>Ann Oncol.</i> 2021;32(1):77–84.
Stadium III, aber nicht T4	Adjuvante Chemotherapie (CAPOX)	3 Monate statt 6 Monate	André T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2020;21(12):1620–9.
Stadium IV mit RAF- oder RAS-Mutation	Cetuximab, Panitumumab	Verzicht	Pietrantonio F, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. <i>Eur J Cancer.</i> 2015;51(5):587–94.
Stadium IV und Erhaltungstherapie	Bevacizumab als Einzelsubstanz	Verzicht	Koeberle D, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). <i>Ann Oncol.</i> 2015;26(4):709–14.

Fortsetzung Tabelle 3: Diskussionsvorschläge für «less is more» bei medikamentösen Tumorthérapien

Indikation	Präparat	Diskussion	Referenz
Lymphom			
Follikulär Grad 1–2	Rituximab plus Chemotherapie	Verzicht auf Chemotherapie	Martinelli G, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol. 2010;28(29):4480–4.
Follikulär	Rituximab Erhaltungstherapie	Maximal 8 Monate	Taverna C, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: Results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. J Clin Oncol. 2016;34(5):495–500.
Diffus grosszellig und MYC-positiv	Dosisadaptiertes EPOCH-R	R-CHOP	Bartlett NL, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III inter-group trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol. 2019;37(21):1790–9.
Mammakarzinom, reseziert			
Stadium I und HER2-positiv	Anthrazykline	Verzicht	Tolaney SM, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2019;37(22):1868–75.
Stadium I–II, ER-positiv und HER2-negativ	Anthrazykline	Verzicht	Nitz U, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER2-negative early breast cancer. J Clin Oncol. 2019;37(10):799–808.
N0 und «recurrence score» <26	Chemotherapie	Verzicht bei geplanter endokriner Therapie	Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):111–21.
ER-positiv, HER2-negativ, prämenopausal und niedriger «composite score»	GnRH-Analoga	Verzicht	Pagani O, et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: Results from TEXT and SOFT. J Clin Oncol. 2020;38(12):1293–303.
HER2-positiv	Trastuzumab	Bei kardialer Vorbelastung Dauer 6 Monate statt 12 Monate	Earl HM, et al. Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(Suppl 5):LBA 11.
Mammakarzinom, metastasiert			
ER-positiv und HER2-negativ	Chemotherapie	Einzelsubstanz statt Kombination	Dear RF, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(12):CD008792.
ER-positiv	Fulvestrant	250 mg statt 500 mg	Patel A, et al. Revisiting Fulvestrant Dosing in Uncertain Economic Times. JCO Glob Oncol. 2021;7:1–3.
Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen	Capecitabin	2000 mg/m ² statt 2500 mg/m ²	Bajetta E, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol. 2005;23(10):2155–61.
Melanom der Haut			
Metastasiert	Nivolumab, Pembrolizumab	Immuntherapie bei Ansprechen nach 2 Jahren beenden	Jansen YJL, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. Ann Oncol. 2019;30:1154.
Mesotheliom der Pleura, inoperabel			
Epitheloid und PDL1 = 0%	Ipilimumab und Nivolumab über maximal 24 Monate	Chemotherapie über 3–4 Monate	Baas P, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10272):375–86.
Multiples Myelom			
Alle Therapielinien	Dexamethason	Niedrigdosiert statt hochdosiert	Rajkumar SV, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):29–37.
Transplantationsfähig	Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation	1 Zyklus statt 2 Zyklen bei guter Remission und fehlenden Hochrisikofaktoren	Stadtmauer EA, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol. 2019;37(7):589–97.
Nicht transplantationsfähig	Bortezomib, Carfilzomib	1× statt 2× wöchentlich	Mohan M, et al. Update on the optimal use of bortezomib in the treatment of multiple myeloma. Cancer Manag Res. 2017;9:51–63. Moreau P, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018;19(7):953–64.

Fortsetzung Tabelle 3: Diskussionsvorschläge für «less is more» bei medikamentösen Tumorthapien

Indikation	Präparat	Diskussion	Referenz
Multiples Myelom			
Nicht transplantationsfähig	Lenalidomid und Dexamethason	Bei Ansprechen von Lenalidomid nach 9 Monaten Dosisreduktion und Dexamethason absetzen	Facon T, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood. 2018;131(3):301–10.
Rezidiv	Pomalidomid	Jeden zweiten Tag statt täglich	Zander T, et al. P-227: Alternate day dosing of pomalidomide in patients with refractory/relapsed multiple myeloma (RRMM): Results of a multicenter, single arm phase 2 trial (SAKK 39/16 OptiPOM Study). ClinLymphoma Myeloma and Leuk. 2021;21:S165.
Ovarialkarzinom, reseziert			
Nicht «high grade serous»	Carboplatin und Paclitaxel	3 Zyklen statt 6 Zyklen	Chan JK, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2010;116(3):301–6.
Prostatakarzinom, metastasiert			
Kastrations-sensitiv	GnHR-Analoga	Intermittierend statt kontinuierlich	Perera, M, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer. Nat Rev Urol. 2020;17(8):469–81.
Alle Linien	Abirateron	500 mg zum Essen statt 1000 mg nüchtern	Szmulewitz RZ, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2018;36(14):1389–95.
Nach Docetaxel	Cabazitaxel	20 mg/m ² statt 25 mg/m ²	Eisenberger M, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m ²) and the currently approved dose (25 mg/m ²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. J Clin Oncol. 2017;35(28):3198–206.
Weichteilsarkom			
Palliative Therapieabsicht	Chemotherapie	Doxorubicin alleine statt mit Ifosfamid	Judson I, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):415–23.
Metastasiert	Pazopanib	400 mg zum Essen statt 800 mg nüchtern	Lubberman Floor JE, et al. The effect of using pazopanib with food vs. fasted on pharmacokinetics, patient safety, and preference (DIET Study). Clin Pharmacol Ther. 2019;106(5):1076–82.

CAPOX: Chemotherapie-Schema aus Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin; EGFR: «epidermal growth factor receptor»; EPOCH-R: Chemotherapie-Schema aus Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin und Rituximab; GnRH: «gonadotropin-releasing hormone»; PDL 1: «pro-gammated death-ligand 1»; R-CHOP: Chemotherapie-Schema aus Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison

Vergleich zur sequentiellen Anwendung derselben Zytostatika. Beim metastasierten Mammakarzinom empfiehlt die ASCO nur dann eine Kombinations-Chemotherapie, wenn ein rasches Ansprechen nötig ist, um Tumorsymptome zu lindern [2]. Es gibt jedoch weitere Situationen, in denen wir eine Kombinations-Chemotherapie empfehlen, zum Beispiel bei drohendem Organversagen. Andere Kombinationen, bestehend aus einem Zytostatikum und einem Immuncheckpoint-Inhibitor oder aus einem Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6-Inhibitor) und einer endokrinen Therapie, sind beim metastasierten Mammakarzinom inzwischen etabliert.

Molekular gezielte Therapien und Angiogenese-Hemmer

Molekular gezielte Therapien entfalten ihre Wirkung abhängig von Zielstrukturen in den Tumorzellen. Unser Verständnis der Tumorbiologie wächst laufend. Es werden immer

neue Biomarker entdeckt, die einen noch gezielteren und effizienteren Einsatz der Medikamente ermöglichen. Dieser Entwicklung trug die Swissmedic Rechnung, als sie die Zulassungen von Cetuximab und Panitumumab beim Kolonkarzinom auf den RAS-Wildtyp limitierte. Eine überholte Swissmedic-Zulassung hat Erlotinib, das die amerikanische «Food and Drug Administration» (FDA) schon vor Jahren auf Bronchialkarzinome mit Mutation des «epidermal growth factor receptor» (EGFR) limitierte [7]. Sparpotential besteht auch im Bereich der Angiogenese-Hemmer. Präparate wie Bevacizumab oder Ramucirumab verbessern zwar in Kombination mit einer Chemotherapie die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben bei vielen Tumorerkrankungen, aber ein relevanter Überlebensvorteil liess sich nicht bei allen zugelassenen Indikationen nachweisen. Zudem haben diese Präparate relevante Nebenwirkungen. Deshalb hat die FDA die provisorische Zulassung für

Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom aufgehoben.

Begleitmedikationen

Chemotherapie-bedingtes Erbrechen lässt sich durch prophylaktische Gabe von Antiemetika eindämmen oder sogar verhindern. Antiemetika, vor allem die Serotonin-Antagonisten, verursachen zentralnervöse und gastrointestinale Nebenwirkungen. Frühere Studien ergaben, dass Serotonin-Antagonisten sogar bei niedrigemetogenen Chemotherapien routinemässig verordnet wurden [8]. Heute sollte eine richtliniengetreue, massvolle Prophylaxe dank elektronischen Verordnungssystemen besser erreicht werden können. Ein massvoller Einsatz ist auch bei osteoprotektiven Substanzen angezeigt. Monatliches Denosumab oder Zoledronat ist indiziert zur Prävention von Skelettkomplikationen bei osteolytischen Knochenmetastasen von soliden Tumoren. Bei rein osteoblastischen Knochenmetastasen ist der

protektive Effekt nicht gesichert. Die Studie SAKK96/12 untersucht bei Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen von Mamma- oder Prostatakarzinomen ein längeres Dosisintervall von Denosumab und wir empfehlen unseren Patientinnen und Patienten die Teilnahme an dieser Studie.

Die prophylaktische Gabe von «granulocyte colony stimulating factor» (G-CSF) richtet sich nach dem Risiko für Fieber in Neutropenie und ist abhängig von der Art der Chemotherapie. Eine Primärprophylaxe mit (Peg-)Filgrastim ist bei einem Risiko für Fieber in Neutropenie ab 20% indiziert, darunter nur in Ausnahmen. Im Zusammenhang mit Infektionen steht auch Dexamethason, das zwar historisch zur Standardtherapie des multiplen Myeloms gehört, dessen Nutzen aber fraglich ist. Wegen der immunsuppressiven Wirkung müssen Patientinnen und Patienten über längere Zeit prophylaktisch Antibiotika einnehmen. Wir vermeiden deshalb eine chronische Behandlung mit Dexamethason. Personen mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer symptomatischen Anämie. Im Gegensatz zu früher untersteht der prophylaktische Einsatz von Erythropoiese-stimulierenden Agenzien (ESAs) heute einer strengeren Indikationsstellung.

Palliative Care

Im Zuge der sich ausweitenden Behandlungsoptionen werden fortgeschrittene Tumorerkrankungen chronifiziert, was Patientinnen und Patienten, Angehörige und Behandlungsteams herausfordert. Die frühzeitige, kontinuierliche Beratung durch Palliative-Care-Teams verbessert nicht nur die Lebensqualität, sondern hilft auch bei der Krankheitsbewältigung, Notfallkonsultationen, Hospitalisationen sowie unnötige Untersuchungen und Therapieversuche am Lebensende können reduziert werden [9]. Trotzdem wird die Bedeutung der ambulanten und stationären Palliative Care immer noch unterschätzt und leider auch nicht immer adäquat finanziert.

Fazit

Die Umsetzung von «choosing wisely» respektive «less is more» ist herausfordernd und die Gründe dafür sind zahlreich [10]. Trotzdem halten wir es für wichtig, diese Prinzipien zu verfolgen, denn zahlreiche Studien haben bereits Evidenz erbracht (Tab. 3). Wie die SAKK zeigt, haben Schweizer Onkologinnen und Onkologen sowie Patientinnen und Patienten grosses Interesse, an sogenannten «Deeskalationsstudien» teilzunehmen. Diese Forschung braucht kontinuierliche Unterstützung und die Resultate

müssen von Fachgesellschaften, Behörden und Versicherungen noch stärker berücksichtigt werden, damit die Onkologie nachhaltiger wird.

Der Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (SGMO) hat im März 2023 dem Antrag der Autoren stattgegeben, die ASCO Top-5-Liste zu unterstützen und «smarter medicine» beizutreten.

Dieser Artikel widerspiegelt die persönliche Meinung der Autorinnen und Autoren, nicht die von Fachgesellschaften oder Institutionen. Therapieempfehlungen können von Fachinformationen abweichen, die Autorinnen und Autoren übernehmen keine Verantwortung für deren Anwendung.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Prinzip «less is more» lässt sich bei vielen Tumorthapien evidenzbasiert und ohne Abstriche bei der Behandlungsqualität anwenden.
- Patientinnen und Patienten haben dadurch weniger Nebenwirkungen, Aufwand und indirekte Kosten.
- Weitere «Deeskalationsstudien» sind nötig und bedürfen Unterstützung.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi
Medizinische Onkologie und Tumorzentrum
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern.
oliver.gautschi[at]luks.ch

Verdankung

Wir danken Herrn Dr. med. J. Wey (Praxis für Innere Medizin, Sursee) und Herrn Prof. Dr. med. C. Henzen (Chefarzt Medizin, Departementsleiter Medizin und Mitglied der Geschäftsleitung der Luzerner Kantons-spital Gruppe) für die Durchsicht des Manuskripts und für wertvolle Hinweise.

Disclosure Statement

OG: Berater für Amgen und Eli Lilly, Advisory-Boards für Roche, Pfizer, Merck, Amgen und Eli Lilly, Studien-leiter für Eli Lilly, Roche und Pfizer; sämtliche Honorare an das Luzerner Kantonsspital. TZ: Grants von Curafutura, Santésuisse und pharmaSuisse. DW: Vortrags-honorare von Eli Lilly, Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen und/oder Reisen vonseiten MSD, Advisory-Boards für MSD, Sanofi Aventis, Merck, Eli Lilly. KZ: Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen und/oder Reisen vonseiten Amgen. VB: Advisory Board für Sanofi Aventis. Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen und/oder Reisen: Pharmamar. BC: Advisory-Board für MSD, Honorar an das Luzerner Kantons-spital. SA: Berater für Sanofi, Gilead, AstraZeneca, Novartis (Advisory Boards), Honorare bei einem Vortrag bei Seagen; sämtliche Honorare an das Luzerner Kan-tonsspital; Stiftungsrat von ETOP IBCSG Partners, Vorstandsmitglied der Krebsliga Zentralschweiz sowie von SAMO. MH, BM, CR, RW und PN und haben ange-gaben, keine potentiellen Interessenkonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Schleicher SM, Bach PB, Matsoukas K, Korenstein D. Medication overuse in oncology: current trends and future implications for patients and society. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):e200–e209.
- 2 asco.org [Internet]. Alexandria: American Society of Clinical Oncology Choosing Wisely; c2021 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.asco.org/news-initiatives/current-initiatives/cancer-care-initiatives/value-cancer-care/choosing-wisely>
- 3 Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, Schrag D. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1616–25.
- 4 Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2166–72.
- 5 Zander T, Pabst T, Schär S, Aebi S, Pabst T, Mey U, et al. P-227: Alternate day dosing of pomalidomide in patients with refractory/relapsed multiple myeloma (RRMM): Results of a multicenter, single arm phase 2 trial (SAKK 39/16 OptiPOM Study). *Clin Lymphoma Myeloma and Leuk.* 2021;21:S165.
- 6 Shah M, Rahman A, Theoret MR, Pazdur R. The drug-dosing conundrum in oncology – When less is more. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1445–7.
- 7 ascopost.com [Internet]. Huntington: Modified indication for erlotinib in advanced non-small cell lung cancer; c2021 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://ascopost.com/issues/november-10-2016/modified-indication-for-erlotinib-in-advanced-non-small-cell-lung-cancer>
- 8 Burmeister H, Aebi S, Studer C, Fey MF, Gautschi O. Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):141–7.
- 9 Rochigneux P, Raoul JL, Beaussant Y, Aubry R, Goldwasser F, Tournigand C, Morin L. Use of chemotherapy near the end of life: what factors matter? *Ann Oncol.* 2017;28(4):809–17.
- 10 Gerber M, Kraft E, Bosshard C. Overuse – unnötige Behandlungen als Qualitätsproblem. *Schweiz Ärztztzgt.* 2016;97(7):236–43.