



Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team

# Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen

Autoren:  
F. Mayer (Sprecher)

A. Brandes  
M. Daun  
J. T. Hartmann  
G. Käfer  
H.-P. Lipp  
D. Menzel  
N. Pakaki

J. Schleicher  
M. Sökler  
P. Steinebrunner  
F. Vogel  
W. Vogel  
W. Wick  
M. Wickert

2. überarbeitete Auflage April 2008

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von  
Merck Pharma GmbH, Darmstadt  
Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe  
Amgen GmbH, München

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen  
Tumorzentums – Comprehensive Cancer Center Tübingen  
ISSN 1862-6734

Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen  
Tumorzentums – CCC Tübingen sind auch online abrufbar unter  
<http://www.tumorzentrum-tuebingen.de>

**Folgende Therapieempfehlungen sind derzeit in Vorbereitung:**

- Aufklärung von Tumorpatienten (3. Aufl.)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl.)
- Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom (3. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Prostatakarzinom (2. Aufl.)
- Ösophagus- und Magenkarzinom (1. Aufl.)

### **Impressum**

Herausgeber:

Südwestdeutsches Tumorzentrum  
Comprehensive Cancer Center Tübingen  
Universitätsklinikum Tübingen  
Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen  
Telefon: (07071) 29-85235/-87059  
Telefax: (07071) 29-5225  
E-Mail: [tumorzentrum@med.uni-tuebingen.de](mailto:tumorzentrum@med.uni-tuebingen.de)  
[www.tumorzentrum-tuebingen.de](http://www.tumorzentrum-tuebingen.de)

Redaktion:

PD Dr. med. Dr. Frank Mayer (Sprecher der Projektgruppe)  
Silke Schwitalla (Geschäftsstelle Tumorzentrum)

Satz: seitenweise, Tübingen

Druck: Druckerei Maier, Rottenburg

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung,  
Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremd-  
sprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise –  
sind nur mit Zustimmung des Südwestdeutschen Tumorzentums –  
CCC Tübingen gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen  
kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen  
Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig  
und willkürlich.

2. überarbeitete Auflage April 2008

## Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Projektgruppen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen und seiner tumorspezifischen Zentren haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für den Umgang mit anderen, onkologisch bedeutsamen Themenbereichen wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen und auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien sollen der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg und regionale Spezifika aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die Empfehlungen werden innerhalb des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen als verbindlich angesehen. Im Entscheidungskorridor der Empfehlungen gewährleisten interdisziplinäre Tumorkonferenzen, multidisziplinär erstellte Patientenpfade und das integrierte Qualitätsmanagement eine individuelle qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten.

Die Anwendung der Empfehlungen unterliegt im Einzelfall jedoch stets der individuellen ärztlichen Verantwortung. Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das

Tumorzentrum ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten.

Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Diagnose- und Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären Tumorkonferenzen des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Tumorzentrums zur Verfügung. Informationen über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 07071/29-85 235, Telefax: 07071/29-5225 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter [www.tumorzentrum-tuebingen.de](http://www.tumorzentrum-tuebingen.de).

Professor Dr. Lothar Kanz  
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums  
Comprehensive Cancer Center Tübingen

## Vorwort des Sprechers zur 2. Auflage

In den letzten Jahren hat die Onkologie eine rasante Entwicklung erfahren. Zahlreiche neue Medikamente wurden für die Behandlung von Tumorpatienten insbesondere in der palliativen Therapiesituation eingeführt. Es zeichnet sich für die Zukunft ab, dass wir als onkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte Patienten mit malignen Erkrankungen immer länger begleiten und wiederholt behandeln. Viele unserer Patienten unterziehen sich während großer Zeiträume ihres weiteren Lebens einer Sequenz unterschiedlicher Therapien. Vor diesem Hintergrund ist bei der Betreuung der Patienten der Erhalt der Lebensqualität eines der wichtigsten Ziele. Die verfügbaren supportiven Therapien, die den Patienten vor vermeidbaren Begleiterscheinungen der Therapie bewahren und ihm möglichst viel Zeit außerhalb des Krankenhauses ermöglichen, müssen optimal eingesetzt werden. Dabei bleibt zu berücksichtigen, dass auch supportive Maßnahmen mit Nebenwirkungen behaftet sind und ein zu großzügiger Einsatz ohne eigentliche Notwendigkeit kostbare Ressourcen verbraucht. Im Rahmen eines kurativ intendierten Therapiekonzeptes rücken weitere Aspekte der Supportivtherapie in den Vordergrund: die optimale Begleittherapie soll Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapie vermeiden, um eine vollständige und zeitgerechte Durchführung des Behandlungsregimes zu erlauben.

In der vorliegenden zweiten Auflage der Therapieempfehlung „Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen“ wurde die Gliederung der ersten Auflage überarbeitet, um eine größere Übersichtlichkeit zu erreichen. Einige Themen wurden neu aufgenommen, einige wurden gekürzt oder gestrichen. Der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren im Rahmen der Chemo- und Strahlentherapie wird auf der Basis der Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO, siehe unter [www.asco.org](http://www.asco.org)) diskutiert. Weiterhin werden Maßnahmen zur Reduktion der Infektionsproblematik bei Tumorpatienten, zur antimikrobiellen Prophylaxe sowie Standards zur Substitution von Blutprodukten dargestellt. Ein eigenes Kapitel ist dem adäquaten begleitenden Vorgehen bei Strahlentherapie gewidmet. Die risikoadaptierte antiemetische Behandlung ist wie gehabt Gegenstand eines eigenen Kapitels. Neu aufgenommen wur-

den Ausführungen über Hauttoxizitäten, nicht zuletzt aufgrund des häufigen Auftretens dieser speziellen Nebenwirkungen bei den modernen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Ebenfalls erstmalig mit einem eigenen Kapitel bedacht wurden die Auswirkungen der Therapien auf die Fertilität sowie die verfügbaren Möglichkeiten der Protektion. In Anbetracht der Vielzahl der verfügbaren Zytostatika sprengt es den Rahmen der Empfehlungen, sämtliche Substanzen in ihrem Toxizitätsprofil darzustellen. Wir haben uns auf häufig eingesetzte Substanzen beschränkt, mit denen nicht nur der speziell vorgebildete onkologisch tätige Arzt zu tun hat. Beibehalten wurde der Abschnitt über Paravasate, neu beleuchtet werden Aspekte der Ernährung von Tumorpatienten sowie die tumorassoziierte Fatigue, welche als eigenständiges Problem erst seit wenigen Jahren wahrgenommen wird. Der Psychoonkologische Dienst des Tumorzentrums diskutiert abschließend Aspekte der Lebensqualität und die Möglichkeiten der psychosozialen Unterstützung. Die Schmerztherapie wird in einer eigenen Therapieempfehlung des Tumorzentrums Tübingen abgehandelt (Schmerztherapie bei Tumorpatienten, 12. überarbeitete Auflage Juli 2006).

Das Wissen um eine optimale Supportivtherapie muss bei allen in der Tumortherapie involvierten Fachdisziplinen präsent sein. Interdisziplinäres Kooperieren und multiprofessionelles Vorgehen sind notwendig, um in jeder Phase der Tumortherapie eine im wahrsten Sinne des Wortes „unterstützende“, umfassende supportive Behandlung des Tumorpatienten zu gewährleisten.

PD Dr. med. Dr. Frank Mayer  
Sprecher der Projektgruppe  
„Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen“

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hämatotoxizität</b>	1
1.1	Leukozyten	1
1.1.1	Tabellarischer Überblick über die zur Verfügung stehenden Substanzen	1
1.1.2	Empfehlungen zum Einsatz der G-CSF	1
1.2	Neutropenie/T-Zelldefekte	6
1.2.1	Infektionsprophylaxe	6
1.2.1.1	Einleitung	6
1.2.1.2	Antibakterielle Prophylaxen	7
1.2.1.3	Antifungale Prophylaxen	8
1.2.1.4	Antivirale Prophylaxen	10
1.2.1.5	Pflegerische Maßnahmen	12
1.2.2	Therapie bei Fieber in der Neutropenie	12
1.3	Anämie	16
1.3.1	Erythropoetin-Präparate	17
1.3.2	Richtlinien der Therapie mit erythropoetischen Proteinen	17
1.4	Substitution von Blutprodukten	21
1.4.1	Präparate	21
1.4.1.1	Erythrozyten	21
1.4.1.2	Thrombozyten	22
1.4.2	Antikörper	24
1.4.2.1	Erythrozytäre Antikörper	24
1.4.2.2	Thrombozyten-reaktive Antikörper	24
1.4.3	Bestrahlung der Blutprodukte	25
1.4.4	Infektionsgefahr durch Blutprodukte	25
<b>2</b>	<b>Gastrointestinale Nebenwirkungen</b>	26
2.1	Mukositis	26
2.2	Diarrhö	26
2.3	Obstipation	29
<b>3</b>	<b>Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung</b>	30
3.1	Grundlagen	30
3.2	Formen der Emesis	31
3.3	Emetogene Potenz von Zytostatika	32

3.4	Antiemetische Substanzen . . . . .	34
3.5	Guidelines . . . . .	37
3.5.1	Hoch-emetogene Chemotherapie . . . . .	38
3.5.2	Moderat emetogene Chemotherapie . . . . .	38
3.5.3	Gering emetogene Chemotherapie . . . . .	39
3.5.4	Minimal emetogene Chemotherapie . . . . .	40
3.5.5	Antizipatorisches Erbrechen . . . . .	40
<b>4</b>	<b>Hauttoxizität . . . . .</b>	<b>40</b>
4.1	Alopezie . . . . .	40
4.2	Nagelveränderungen . . . . .	42
4.3	Hyperpigmentierungen . . . . .	42
4.4	Hand-Fuß-Syndrom . . . . .	43
4.5	Radiation Recall . . . . .	44
4.6	Akne-ähnliche Formen und andere Reaktionen . . . . .	44
4.7	Allergische Hautreaktionen . . . . .	46
4.8	Photosensibilisierung . . . . .	47
<b>5</b>	<b>Fertilität . . . . .</b>	<b>48</b>
5.1	Einleitung . . . . .	48
5.2	Häufigkeit . . . . .	48
5.3	Konzeption nach Tumorbehandlung und Missbildungsrate . . . . .	49
5.4	Interventionsmöglichkeiten bei Frauen . . . . .	49
5.5	Interventionsmöglichkeiten bei Männern . . . . .	50
<b>6</b>	<b>Begleittherapie bei Strahlentherapie . . . . .</b>	<b>50</b>
6.1	Mukositis (einschließlich chemotherapieinduzierter Mukositis) . . . . .	50
6.2	Xerostomie . . . . .	54
6.3	Zähne und Zahnpflege . . . . .	55
6.4	Radiogene Hautreaktionen . . . . .	56
6.5	Gastrointestinale Nebenwirkungen . . . . .	58
6.5.1	Übelkeit und Erbrechen . . . . .	58
6.5.2	Diarrhö . . . . .	58
6.6	Urogenitale Nebenwirkungen . . . . .	59
6.6.1	Blase . . . . .	59
6.6.2	Vagina/Vulva . . . . .	60



<b>7</b>	<b>Tumorlysesyndrom</b> . . . . .	60
7.1	Grundlagen . . . . .	60
7.2	Diagnostik . . . . .	63
7.3	Prophylaxe und Therapie . . . . .	63
<b>8</b>	<b>Substanzspezifische Toxizität</b> . . . . .	67
8.1	Platinderivate . . . . .	68
8.1.1	Cisplatin . . . . .	68
8.1.2	Oxaliplatin . . . . .	69
8.1.3	Carboplatin . . . . .	70
8.2	Cyclophosphamid . . . . .	70
8.3	Anthrazykline . . . . .	70
8.4	Methotrexat (MTX) . . . . .	72
8.5	Taxane . . . . .	75
8.6	Vinca-Alkaloide . . . . .	77
8.7	Pemetrexed . . . . .	78
8.8	Irinotecan . . . . .	78
8.9	Mesna (Uromitexan®) zur Zystitisprophylaxe . . . . .	80
<b>9</b>	<b>Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika</b> . . . . .	82
9.1	Einleitung . . . . .	82
9.2	Allgemeine und spezielle Vorgehensweise . . . . .	83
9.3	Gleichzeitige Extra- und Paravasation von Vincristin und Doxorubicin . . . . .	86
9.4	Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Dokumentation . . . . .	87
9.5	Dokumentationsbogen . . . . .	87
<b>10</b>	<b>Ernährung, Kachexie, Wasting</b> . . . . .	89
10.1	Einleitung . . . . .	89
10.2	Indikationen für Intervention . . . . .	91
10.2.1	Perioperative Ernährung . . . . .	91
10.2.2	Tumorpatienten ohne akute chirurgische Intervention . . . . .	92
10.3	Orale Ernährung . . . . .	92
10.4	Medikamentöse Interventionen . . . . .	93
10.5	Enterale Ernährung . . . . .	93
10.6	Parenterale Ernährung . . . . .	94

10.6.1	Zusammensetzung . . . . .	95
10.6.2	Komplikationen . . . . .	96
<b>11</b>	<b>Fatigue . . . . .</b>	<b>97</b>
11.1	Einleitung . . . . .	97
11.2	Definition . . . . .	97
11.3	Messbarkeit von Fatigue . . . . .	98
11.4	Ursachen . . . . .	99
11.5	Therapieempfehlungen . . . . .	101
<b>12</b>	<b>Lebensqualität und psychosozialer Support . . . . .</b>	<b>102</b>
12.1	Allgemeines . . . . .	102
12.2	Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Tumorpatienten im Landkreis Tübingen . . . . .	106
12.2.1	Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen. . . . .	106
12.2.2	Sozialrechtliche Hilfen. . . . .	107
12.2.3	Tübinger Projekt Häusliche Betreuung Schwerkranker . . . . .	107
12.2.4	Andere Palliativ-Einrichtungen . . . . .	107
12.2.5	Selbsthilfe . . . . .	108
<b>13</b>	<b>Literatur . . . . .</b>	<b>108</b>
<b>14</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis . . . . .</b>	<b>119</b>
<b>15</b>	<b>Mitglieder der Projektgruppe. . . . .</b>	<b>121</b>

## 1 Hämatotoxizität

### 1.1 Leukozyten

Die chemotherapieassoziierte Neutropenie ist in vielen Fällen die dosislimitierende Toxizität einer systemischen Chemotherapie. Sie ist verbunden mit erheblicher Morbidität, Mortalität und Kosten, da im Falle einer Infektion oder des Auftretens von Fieber häufig eine Krankenhausaufnahme und die parenterale Antibiotikagabe erforderlich werden. Daneben führt die febrile Neutropenie zu Therapieverzögerungen oder Dosisreduktionen und somit unter Umständen zu einer verringerten Effektivität. Die febrile Neutropenie beeinträchtigt die Lebensqualität durch Krankenhausaufenthalte, verringerte Mobilität und Erschöpfung.

Durch Wachstumsfaktorengaben kann eine Vermehrung der Vorläuferzellen im Knochenmark, deren Ausschwemmung und auch die Funktion gesteigert werden. Studien zeigen, dass durch prophylaktische G-CSF-Gaben die Inzidenz einer Grad-3–4-Neutropenie und der febrilen Neutropenie etwa halbiert werden kann (Mattii et al. 2005, Fruehauf et al. 2004).

#### 1.1.1 Tabellarischer Überblick über die zur Verfügung stehenden Substanzen

Tabelle 1 siehe folgende Seite.

#### 1.1.2 Empfehlungen zum Einsatz der G-CSF

Die 2006 publizierten Leitlinien der ASCO (Smith et al. 2006) gelten für erwachsene Patienten mit soliden Tumoren und nicht myeloischen hämatologischen Neoplasien. Bei der Entscheidung für oder gegen Wachstumsfaktoren wird neben der Kostenanalyse besonderer Wert auf den klinischen Nutzen für den Patienten gelegt.

Besondere Bedeutung für die individuelle Risikoabschätzung kommt der zu erwartenden Häufigkeit einer febrilen Neutropenie zu. Hier gehen ein:

**Tabelle 1. Überblick über die zur Verfügung stehenden Substanzen**

Handelsname, Inhaltsstoff	Zugelassene onkologische Indikation	Empfohlene Dosierung	Preis (Rote Liste 2007)
G-CSF Granocyte 13/-34 <sup>®</sup> , Lenograstim (enthält 105/263 µg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkürzung der Dauer an Neutropenie und der sich daraus ergebenden Komplikationen bei Patienten, die sich einer Behandlung mit einem üblichen zytotoxischen Chemotherapie-Schema unterziehen, das mit einer erheblichen Inzidenz an neutropenischem Fieber verknüpft ist</li> <li>• nach myeloablativer Therapie mit anschließender KMT</li> <li>• Blutstammzellmobilisation (2/02)</li> </ul>	150 µg/m <sup>2</sup> /Tag	1 Durchstechflasche Granocyte 34 (N1) 155,94 € 5 Durchstechflaschen Granocyte 34 (N2) 741,11 €
Neupogen FS <sup>®</sup> , Filgrastim 30 Mio IE (300 µg) 48 Mio IE (480 µg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkürzung der Dauer von Neutropenien und Verminderung der Häufigkeit von neutropenem Fieber bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit üblicher myelosuppressiver Chemotherapie behandelt werden (Ausnahme CML/MDS)</li> <li>• Verkürzung der Dauer von Neutropenie nach myeloablativer Therapie mit anschließender KMT</li> <li>• Blutstammzellmobilisation (10/99)</li> </ul>	5 µg/kg/Tag 10 µg/kg/Tag	5 FS 30 Mio E (N2) 789,77 € 5 FS 48 Mio E (N2) 1.243,76 €
Neulasta <sup>®</sup> , Pegfilgrastim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie Verminderung der Häufigkeit von neutropenischem Fieber bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (Ausnahme CML/MDS/sAML)</li> </ul>	6 mg Einmalgabe 24 h nach Chemotherapie	1 FS N1 1.563,53 €

- behandelte Erkrankung (solider Tumor – hämatologische Neoplasie)
- Chemotherapie-Protokoll (siehe Tabelle 2)
- Standard- oder dosisdichtes Protokoll, Erst-/Rezidivtherapie
- Patientenrisikofaktoren (siehe Tabelle 3)
- Therapieintention (kurativ/palliativ/symptomlindernd/lebensverlängernd)

### Primärprophylaxe

Die früheren Empfehlungen der ASCO haben auf der Grundlage der damaligen Kosten-Nutzen-Rechnungen und Studienlage den primär prophylaktischen Einsatz ab einer Inzidenz der febrilen Neutropenie von 40% nahegelegt (Ozer et al. 2000). In den überarbeiteten Leitlinien wird die primär-prophylaktische CSF-Gabe empfohlen, wenn das Risiko einer febrilen Neutropenie oder einer das Therapieziel beeinträchtigenden Neutropenie über 20% eingeschätzt wird (Beispiele in Tabelle 2) und es keine alternative Therapie mit der gleichen

**Tabelle 2** Risikoabschätzung einer febrilen Neutropenie bei ausgewählten Zytostatikaregimen

	Risiko 20%	Risiko 10–20%
Mammakarzinom	FEC 100 (dosisdicht) TAC AT AC → T Paclitaxel → AC	AC Docetaxel/Capecitabine
Urothelkarzinom	Carboplatin/Paclitaxel	MVAC
Ovarialkarzinom		Topotecan (salvage)
Hoden	Ifosfamid/Etoposid/ Cisplatin	Etoposid/Cisplatin
Sarkom	Doxorubicin/Ifosfamid	
NSCLC	Docetaxel/Carboplatin	Cisplatin/Topotecan Etoposid/Carboplatin
SCLC – Rezidiv	Topotecan CAV (≈ ACO)	
NHL	DHAP VACOP B	CHOP – R Fludarabin/Mitoxantrone
Morbus Hodgkin	BEACOPP eskaliert	

<b>Tabelle 3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie</b>	
Behandlungsbedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene schwere Neutropenie mit dem gleichen Chemotherapie-Schema</li> <li>• Art der Chemotherapie (anthrazyklinhaltig)</li> <li>• Vorangegangene Neutropenie (<math>&lt; 100/\mu\text{l}</math>), Lymphopenie</li> <li>• Ausgedehnte Vortherapie</li> <li>• Begleitende oder frühere (ausgedehnte) Strahlentherapie auf blutbildendes Knochenmark</li> </ul>
Malignombedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkskarzinose</li> <li>• Fortgeschrittenes oder unkontrolliertes Tumorleiden</li> <li>• Hohe LDH (Lymphome)</li> <li>• Leukämie oder Lymphom als Grunderkrankung</li> <li>• Bronchialkarzinom</li> </ul>
Patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter über 65 Jahre</li> <li>• Frauen</li> <li>• Eingeschränkter Allgemeinzustand (ECOG <math>&lt; 2</math>)</li> <li>• Schlechter Ernährungszustand (Albumin <math>&lt; 2</math>)</li> <li>• Verminderte Immunabwehr</li> </ul>
Komorbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COPD</li> <li>• Höhergradige Herzinsuffizienz, Hypertonie</li> <li>• Lebererkrankungen</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Anämie bei Behandlungsbeginn</li> </ul>
Erhöhtes Infektionsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein offener Wunden</li> <li>• Aktive Gewebsentzündung</li> </ul>

Erkrankungskontrolle gibt, die dieses Risiko nicht in sich birgt (Smith et al. 2006).

Liegt das Risiko einer febrilen Neutropenie zwischen 10–20%, kann der primärprophylaktische Einsatz [insbesondere bei Risikopatienten (siehe Tabelle 3)] erwogen werden. Bei einem unter 10% liegenden Risiko wird die primäre CSF-Gabe entsprechend des ASCO-Konsensus nicht empfohlen (Smith et al. 2006). Dies gilt sicher für eine ganze Reihe der ambulant durchgeführten Chemotherapien.

### **Sekundäre Prophylaxe**

Nach Auftreten einer febrilen Neutropenie kann im Folgezyklus die sekundär-prophylaktische Gabe erfolgen, bei palliativem Therapieansatz ist die Dosisreduktion der Chemotherapie eine Alternative, die

mit dem Patienten individuell abgesprochen werden muss. Abweichend zu den ASCO-Leitlinien sehen die NCCN-Empfehlungen die Dosisreduktion an zweiter Stelle (Crawford et al. 2005). Nur wenn eine Episode mit febriler Neutropenie unter G-CSF auftritt, sollte eine Dosisreduktion oder Therapieumstellung auf ein weniger myelotoxisches Schema erwogen werden.

#### **Strahlentherapie/Strahlenchemotherapie**

Bei einer Strahlen(chemo)therapie wird der primär-prophylaktische G-CSF Einsatz nicht befürwortet, da Thrombopenie und im Falle einer Mediastinalbestrahlung pulmonale Toxizität zunehmen.

Der G-CSF Einsatz ist indiziert, um die Applikation großer Strahlenfelder zu ermöglichen, wenn sonst Verzögerungen im Therapieablauf zu erwarten sind.

#### **Therapeutischer Einsatz**

Die afebrile Neutropenie ist keine Indikation zur G-CSF-Gabe. Bei febriler Neutropenie kann der Einsatz bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (Hypotonie, Pneumonie oder invasive Pilzinfektion, Neutrophilenzahl  $< 100/\mu\text{l}$ , Multiorganversagen/Sepsis) sinnvoll sein. Der Benefit erstreckt sich nach Daten einer Metaanalyse auf die Dauer der Neutropenie und des Krankenhausaufenthaltes. Bei einer unkomplizierten febrilen Neutropenie ist der therapeutische Einsatz eines G-CSF nicht obligat.

#### **Dosis + Dauer der Therapie**

Die G-CSF-Gabe erfolgt frühestens 24–72 h nach Chemotherapiegabe und so lange, bis nach Durchschreiten des Leukozytennadirs an 2 Tagen die Neutrophilenzahl  $> (250 -) 300/\mu\text{l}$  (bei Infekt  $> 2.000/\mu\text{l}$ ) oder die Gesamtleukozytenzahl über  $10.000/\mu\text{l}$  liegt. Die subkutane Gabe ist zu bevorzugen. Die neuerliche Zytostatika-Therapie sollte frühestens 2 Tage danach erfolgen.

Die Gabe des pegylierten G-CSF sollte als Einmalgabe 24 h nach Ende der myelotoxischen Chemotherapie erfolgen. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 45 kg wird die Gabe des pegylierten G-CSF nicht empfohlen.

### **Nebenwirkungen**

Beschrieben sind leichte bis mäßige grippeartige Symptome wie Glieder- und Gelenkschmerzen und eine vorübergehende Erhöhung von LDH, AP und gGT. Sehr selten treten Lungeninfiltrate mit Atemnotsyndrom bis zum ARDS auf. Ebenfalls sehr selten werden vaskulitisartige Hautveränderungen oder ein Sweet-Syndrom beobachtet. Eine vorbestehende rheumatoide Arthritis kann sich verschlechtern.

Die einzelnen Expertengruppen bewerten die verschiedenen Chemotherapie-Protokolle nicht immer einheitlich bezüglich des Risikos für die febrile Neutropenie. Die EORTC-Konsensusgruppe weist daher zu Recht darauf hin, dass die in Studien ermittelten Risiken natürlich immer auch das untersuchte Patientenkollektiv widerspiegeln, die Einschätzung des Risikos für eine febrile Neutropenie aber für den Patienten individuell getroffen werden muss (Aapro et al. 2006).

Das optimale Dosierungsschema ist noch nicht geklärt: in einer Studie von Papaldo (Papaldo et al. 2005) wurden fünf verschiedene G-CSF Dosierungen gegeben (adjuvante Therapie von Brustkrebspatientinnen EC 120/600 q3w), wobei sich die 2-malige Gabe von 300 µg Filgrastim an Tag 8 und 12 als ausreichend erwiesen hat, um diese Therapie zeitgerecht durchzuführen.

## 1.2 Neutropenie/T-Zelldefekte

### 1.2.1 Infektionsprophylaxe

#### 1.2.1.1 Einleitung

Ein Infektionsrisiko ist für Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen während des Erkrankungsverlaufs stets vorhanden. So erhöhen z.B. Stenosen und Abflussstörungen bei Patienten mit soliden Tumoren oder der humorale und zelluläre Immundefekt bei hämatologischen Neoplasien das Infektionsrisiko. Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten, zeigen eine signifikant höhere infektionsbedingte Morbidität und Mortalität als Patienten mit einer weniger intensiven Chemotherapie. Eine weitere Steigerung der Infektionsraten erfolgt durch neue Chemotherapieprotokolle, Einsatz von Kortikosteroiden, zusätzliche Bestrahlung oder den Einsatz von monoklonalen Antikörpern im klinischen Alltag.

Somit sollte die mikrobiologische Prophylaxe an den Patienten



mit seiner speziellen Erkrankung und an das applizierte Therapieprotokoll angepasst sein. Die Arbeitsgemeinschaft "Infektionen in der Hämatologie und Onkologie" (AGIHO) der DGHO hat drei Risikogruppen nach der zu erwartenden Neutropeniedauer und zusätzlichen Risikofaktoren definiert:

- Niedrigrisikopatient: Neutropeniedauer < 5 Tage ohne zusätzliche Risikofaktoren;
- Normalrisikopatient: Neutropeniedauer 6–9 Tage;
- Hochrisikopatient: Neutropeniedauer > 10 Tage.

Eine Neutropenie wurde wie folgt definiert: Neutrophile Granulozyten (segmentkernige und stabkernige) < 500/µl oder < 1.000/µl mit erwartetem Abfall < 500/µl innerhalb der nächsten zwei Tage.

#### 1.2.1.2 Antibakterielle Prophylaxen

Patienten in der Granulozytopenie sind sowohl durch pathogene Keime aus dem Krankenhaus als auch durch endogene Keime, insbesondere aus dem Bereich der Darmflora, gefährdet. Das Konzept der Kombination einer Darmdekontamination mit einer systemischen Prophylaxe wird seit der Einführung der Fluorochinolone in vielen Tumorzentren verfolgt. Studien bestätigen, dass einerseits die Fluorochinolonprophylaxe die Häufigkeit von gramnegativen Infektionen senkt, andererseits eine Selektion von grampositiven Erregern fördert (Mandell et al. 2004). Mit dem vermehrten Einsatz einer Chinolonprophylaxe wurden aber auch vermehrt Chinolon-resistente gramnegative Erreger beobachtet, sodass eine breite allgemeine Applikation dieser Medikamente bei Tumorpatienten nicht empfohlen werden kann. Für Niedrigrisikopatienten (Neutropeniedauer < 5 Tage ohne zusätzliche Risikofaktoren) sollte keine Chinolonprophylaxe durchgeführt werden. Eine antibakterielle Prophylaxe mit Chinolonen sollte bei zu erwartender Granulozytopenie > 7 Tage, wie z. B. nach Stammzelltransplantation und bei Leukämietherapien, angewendet werden.

In den Studien von Cullen und Bucaneve wird der Nutzen einer Levofloxacin-Prophylaxe (500 mg) für Tumorpatienten mit verschiedenen Risiken beschrieben (Bucaneve et al. 2005, Cullen et al. 2005). Allerdings sollte auch bei Patienten mit höherem Infektionsrisiko nicht die Neutropenie allein für die Prophylaxe mit z. B. Levofloxacin ausschlaggebend sein, sondern weitere Faktoren, wie Infektionen bei

vorangegangenen Therapien, bestehende oder frühere Schleimhauttoxizität oder eine ausgeprägte Komorbidität.

Die Pneumozystis jirovecii (früher: carinii) Pneumonie (PCP) stellt eine bekannte Risikoinfektion für Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und für stammzelltransplantierte Patienten dar. Eine weitere Risikopopulation bilden z.B. Patienten mit primären oder sekundären Hirntumoren, welche höhere Dosen von Steroiden über einen längeren Zeitraum erhalten. Die genaue Steroiddosis und die Dauer der Steroidtherapie, welche für eine PCP prädisponieren, sind nicht bekannt. Bei einer Therapie mit Fludarabin, Cytosinarabinosid, Methotrexat, Dactinomycin, Bleomycin und Asparaginase besteht das Risiko einer PCP. Die PCP ist auch bei Patienten mit soliden Tumoren beschrieben, die eine autologe Transplantation erhalten haben. Der Grenzwert von 200 CD4-Lymphozyten/ $\mu$ l wird als Surrogatmarker zur Abschätzung des PCP-Risikos benutzt.

Zur Prophylaxe einer PCP sollte bei Patienten mit protrahiertem Immundefekt (allogene SZT-Empfänger, Patienten mit akuten Leukosen und nach Therapie mit Adenosin-Desaminasehemmstoffen wie Fludarabin, Cladribin, Pentostatin) eine Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol 960 mg 2  $\times$  1 Tablette Samstag und Sonntag oder je 1 Tablette (960 mg Cotrimoxazol) an drei Wochentagen (z.B. Montag, Mittwoch und Freitag) durchgeführt werden. Alternativ kann Pentamidine (300 mg einmalig alle 3 Wochen) inhaliert werden. Weitere Medikamente, die zur PCP-Prophylaxe eingesetzt werden, sind Dapson (2 mg/kg) oder Atovaquon (1.500 mg täglich).

### 1.2.1.3 Antifungale Prophylaxen

Pilzinfektionen stellen in den letzten Jahren eine zunehmende Bedrohung für neutropene Patienten dar. Bei hospitalisierten Patienten werden *Candida species* als Pathogen in Blutkulturen an vierter Stelle gefunden. Obwohl Pilzinfektionen nicht mehr als 10% aller Infektionen ausmachen, sind sie mit einer hohen Mortalität verbunden. 80%–95% der Patienten mit einer zerebralen Aspergillose versterben, während die Mortalität für eine systemische *Candida*-Infektion zwischen 25%–50% beträgt (in Abhängigkeit von der speziellen Situation des Patienten). Durch prospektiv randomisierte Studien ist der Vorteil einer Fluconazol-Prophylaxe mit 400 mg/Tag für allogene stammzelltransplantierte Patienten belegt (Goodman et al. 1992, Cor-

nely et al. 2003). Für Patienten mit akuter Leukämie kann durch eine Prophylaxe mit Fluconazol ebenfalls eine Reduktion invasiver Pilzinfektionen (insbesondere für Patienten, die mit Cytarabin behandelt werden) erreicht werden. Fluconazol ist nicht effektiv gegen Aspergillus-Arten. Eine Itraconazol-Prophylaxe dagegen kann auch die Häufigkeit von invasiven Aspergillosen senken, wobei hier ein dosisabhängiger Effekt für die orale Applikation besteht (Talspiegelkontrolle). Weiterhin sind bei der Itraconazol-Applikation eine Vielzahl von Medikamentenwechselwirkungen zu beachten.

Der Einsatz einer Azolprophylaxe ist besonders für Tumorpatienten mit der Vorgeschichte einer invasiven Aspergillose bei erneut geplanter zytoreduktiver Therapie interessant. Außer einer medikamentösen Prophylaxe sollte auch die chirurgische Herdsanierung diskutiert werden. Neuere Daten zeigen auch die Möglichkeit einer Voriconazol-Prophylaxe nach dokumentierter Aspergillus-Infektion auf (Uriz et al. 2007, Cordonnier et al. 2004). Ein weiteres neues Azol-Derivat, das Posaconazol, konnte in einer randomisierten Studie an 600 Patienten mit AML oder MDS gegenüber der Prophylaxe mit Fluconazol einen Vorteil in Bezug auf die Inzidenz an gesicherten oder vermuteten Pilzinfektionen und sogar in Bezug auf die Gesamtmortalität zeigen (Cornely et al. 2003). Entsprechend ist zu vermuten, dass sich der Stellenwert von Posaconazol bei der antifungalen Prophylaxe erhöhen wird.

Die Chemotherapie von soliden Tumoren ist in der Regel nicht von einer erschwerenden Hämatotoxizität begleitet. Pilzinfektionen sind in dieser Situation selten, weil keine lang andauernden Neutropenien als Hauptrisikofaktor auftreten. Eine systemische antifungale Prophylaxe kann in diesem Zusammenhang nicht empfohlen werden. Bei einer ausgeprägten Kolonisation im Magen-Darm-Trakt ist die prophylaktische Gabe von nicht resorbierbarem Amphotericin B sinnvoll.

Patienten, die von einer antifungalen Prophylaxe profitieren, sind solche, bei denen die zu erwartende Neutropeniedauer mehr als 10 Tage beträgt; außerdem Patienten, die allogene und autologe Stammzelltransplantation erhalten, Patienten mit einer lang dauernden Kortikoidtherapie, Patienten mit Immunsuppression, Patienten mit Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion und Patienten mit gleichzeitig auftretenden viralen Infektionen.

#### 1.2.1.4 Antivirale Prophylaxen

Nach konventionell dosierter Chemotherapie bei Patienten mit soliden Tumoren kommt es in Abhängigkeit von Substanz, Dosierung, Kombinations- und Applikationsform zu Neutropenien, die jedoch in der Regel kürzer als 5–7 Tage anhalten. Infektionen manifestieren sich in den meisten Fällen als vermutlich bakteriell induzierte febrile Neutropenien und können in der Regel mit antibakterieller Therapie gut behandelt werden. Dokumentierte invasive virale Infektionen sind selten. Akzidentell auftretende mukokutane Infektionen durch Herpes-simplex-Viren (HSV) können erfolgreich behandelt werden und ziehen keine lebensbedrohlichen invasiven Infektionen nach sich. Eine Reaktivierung von Cytomegalie-Viren (CMV) oder Epstein-Barr-Viren (EBV) wird nicht beobachtet.

Patienten mit einer Indikation zur systemischen onkologischen Therapie und positivem HBs-Antigen bzw. chronischer Hepatitis B sollten prophylaktisch mit Lamivudin 100 mg/Tag behandelt werden. Die Lamivudin-Gabe für 2–3 Monate über das Ende der Tumorthherapie hinaus erscheint sinnvoll.

Weiterhin wird eine primäre Prophylaxe durch eine präseasonale Impfung mit Influenza-Vakzinen für Patienten mit aktiver Tumorerkrankung bzw. für Patienten mit konventionell dosierter Chemotherapie empfohlen.

Bei der Therapie von akuten Leukämien kommt es zu lang anhaltenden (> 10 Tage) und schwerwiegenden (< 500 Neutrophile/ $\mu$ l) Neutropenien. Schweregrad und Dauer der Neutropenie korrelieren mit dem Risiko, Fieber und Infektionen zu entwickeln. Bei Virusinfektionen in der Neutropenie handelt es sich fast ausschließlich um Reaktivierung von Viren der Herpesgruppe. Allerdings wird die Empfehlung einer Virusprophylaxe nur durch wenige Studienergebnisse unterstützt, sodass keine allgemeine Empfehlung für eine Virusprophylaxe bei Patienten mit akuter Leukämie gegeben werden kann.

Die Chemotherapie mit Purinanaloga, wie z.B. Fludarabin, 2-Chlordeoxyadenosin oder Pentostatin führt zu einer ausgeprägten zellulären Immunschwäche. Bis zu 12 Monate nach Therapie bleiben die absoluten CD4-Zellzahlen unter dem Normwert, sodass ein erhöhtes Risiko für virale Infektionen besteht. Die Behandlung mit Alemtuzumab, einem monoklonalen Antikörper gegen das Panlymphozytenantigen CD52, führt zu einer vergleichbaren T-Zell-Depletion. Der

Defekt in der T-Zell-Immunität wird durch die Kombination von Purinanaloga bzw. Alemtuzumab mit Kortikosteroiden verstärkt. Durch diesen zellulären Immundefekt besteht ein erhöhtes Risiko für Reaktivierung von HSV, VZV und CMV. Bei folgenden Risikofaktoren wird eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir für Patienten, die mit Fludarabin oder vergleichbaren Substanzen behandelt wurden, empfohlen:

- Purinanaloga in der Secondline-Chemotherapie
- Kombination mit Kortikosteroiden
- Zahl der CD4-Helferzellen  $< 50/\mu\text{l}$
- Alter  $> 65$  Jahre
- Prolongierte Neutropenien Grad III oder IV.

Wenn eine Prophylaxe durchgeführt wird, sollte sie in der ersten Therapiewoche beginnen und bis zwei Monate nach Abschluss der Therapie durchgeführt werden. Ein Monitoring der CD4-positiven T-Zellen alle 1–2 Monate ist sinnvoll. Zur Prophylaxe ist eine orale Applikation von Aciclovir  $3-4 \times 400$  mg oder Valaciclovir  $2-3 \times 500$  mg p. o. indiziert. Das gleiche prophylaktische Vorgehen wird für Patienten mit Zustand nach autologer Stammzelltransplantation empfohlen, bei denen eine T-Zell-Depletion durchgeführt wurde. Die Prophylaxe sollte mindestens bis Tag 30 durchgeführt werden. Die Fortführung danach richtet sich nach der Erholung der T-Helferzellen über  $200/\mu\text{l}$ . Diese sollten monatlich bestimmt werden. Bei jungen Patienten mit einer Fludarabin-Primärtherapie ist eine antivirale Prophylaxe nicht erforderlich. Nach Daten einer retrospektiven Untersuchung an Patienten nach allogener Stammzelltransplantation ist eine Reduktion auf  $2 \times 200$  mg Aciclovir ab Tag 30 möglich.

Eine medikamentöse CMV-Prophylaxe wird nach aktueller Datenlage nicht empfohlen. Ein regelmäßiges Monitoring einer CMV-Reaktivierung durch Bestimmung des CMV-pp65-Antigens bei Leukozyten  $> 1.000/\mu\text{l}$  bzw. die Durchführung einer CMV-PCR aus dem peripheren Blut bei einer Leukopenie Grad IV wird von zahlreichen Zentren empfohlen (Sandherr et al. 2006).

Neben der Behandlung mit Purinanaloga stellt die Behandlung mit Bortezomib bei Patienten mit multiplem Myelom einen klinisch relevanten Risikofaktor für einen Herpes zoster dar. In kleineren Studien sind Inzidenzen bis zu 60% beschrieben (Tong et al. 2007). Wenngleich bezüglich der Effektivität noch keine Daten vorliegen,

erscheint eine Aciclovirprophylaxe für diese Patienten sinnvoll (Kropff et al. 2007).

#### **1.2.1.5 Pflegerische Maßnahmen**

Pflegerische Maßnahmen haben bei Patienten mit lang andauernder Granulozytopenie einen hohen Stellenwert. Die natürlichen Haut- und Schleimhautbarrieren sind durch lang liegende zentralvenöse Verweilkatheter, Haut- und Schleimhautläsionen im Rahmen der Radio-/Chemotherapie sowie beim Auftreten einer akuten und chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung gestört und können zu Eintrittspforten pathogener Krankheitserreger werden. Täglich sollte deshalb der Mund- und Schleimhautbereich inspiziert werden, um eine frühzeitige Intervention bei Haut- und Schleimhautschäden zu gewährleisten. Prophylaktisch sollte die Körperhaut mehrmals täglich eingefettet und ein Verbandswechsel bei arteriellen und venösen Verweilkathetern durchgeführt werden. Eine prophylaktische Mundschleimhautpflege mit z.B. Dexpanthenol-Lösung oder Salbeitee (frisch zubereitet!) sollte mehrmals täglich gewährleistet sein. Eine mögliche Streuung von Mundkeimen durch Zähneputzen muss bei Patienten mit Granulozytopenie vermieden werden. Bei Auftreten größerer Schleimhautdefekte muss gegebenenfalls eine systemische antibiotische, antimykotische oder antivirale Therapie eingeleitet werden.

#### **1.2.2 Therapie bei Fieber in der Neutropenie**

In diesem Kapitel werden nur die wichtigsten Aspekte angesprochen. Für weitere Informationen sei auf die angegebene Literatur oder die Internetseite der Arbeitsgemeinschaft „Infektionen in der Hämatologie und Onkologie“ (AGIHO) der DGHO hingewiesen ([www.dgho-infektionen.de/agiho](http://www.dgho-infektionen.de/agiho)).

In Abhängigkeit von der Dauer der Neutropenie können drei Risikogruppen im Hinblick auf die Entwicklung schwerer lebensbedrohlicher Erkrankungen unterschieden werden:

- bis 5 Tage niedriges Risiko
- 6–9 Tage intermediäres Risiko
- ab 10 Tage hohes Risiko

Eine Indikation zur Behandlung liegt vor bei einer Körpertemperatur (orale Messung) von:

- einmalig  $38,3^{\circ}\text{C}$  oder höher,
- $38,0^{\circ}\text{C} - 38,2^{\circ}\text{C}$  über 1 h oder  $2 \times$  in 12 h oder
- bei afebrilen Patienten mit Zeichen einer Infektion oder Sepsis.

**Diagnostik:**

- körperliche Untersuchung, Blutdruck, Puls, Atemfrequenz
- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- Blutkulturen aerob und anaerob, bei zentralem Zugang/Port periphere und zentrale Blutentnahme
- Urinkultur
- Labor (BB, GOT, GPT, LDH, alkalische Phosphatase; GGT, Bilirubin, Harnsäure, Kreatinin, Na, K, CRP, Quick, PTT, evtl. BGA und Laktat)

**Optional weitergehende Diagnostik je nach Befunden:**

- Wundabstriche
- Punktionsmaterial
- bei Diarrhö Stuhlkulturen
- bei Kopfschmerzen/Verdacht auf Sinusitis CT Nasennebenhöhlen
- bei Meningismus/Neurologie: Liquorpunktion
- bei pulmonalen Infiltraten evtl. Bronchoskopie und BAL mit Untersuchung auf Pneumozystis jirovecii, Mykobakterien, Legionellen, Pilze, andere pathogene Bakterien sowie CMV- und RS-Viren bei Patienten nach allogener Transplantation bzw. T-Zell-Defekt
- Sonographie
- CT Thorax
- Echokardiographie

Die Untersuchung von Sputum zeigt immer eine Mischflora und ist nur bei Nachweis pathogener Keime hilfreich.

**Therapie:**

Eine Behandlung sollte rasch, möglichst innerhalb von 2 h begonnen werden. Ambulante Patienten müssen wissen, an wen sie sich (auch in der Nacht und am Wochenende) bei Fieber zu wenden haben. Es

muss gewährleistet sein, dass ein Krankenhaus innerhalb einer Stunde erreichbar ist.

Sofort nach Abnahme der Blutkulturen sollte die Antibiotikatherapie beginnen. Der Beginn der Antibiose sollte durch weitere Diagnostik wie Röntgen nicht verzögert werden.

Bei der Auswahl der Antibiotika ist die lokale Resistenzlage zu beachten.

Individuelle Faktoren wie Port- oder Wundeninfektionen oder anamnestische mikrobiologische Befunde werden ebenfalls berücksichtigt.

#### **Empirische Therapie bei Patienten mit niedrigem Risiko**

**(Link et al. 2003):**

- Cephalosporine der dritten Generation (z. B. Ceftriaxon®) plus Aminoglykosid i. v.
- Ciprofloxacin ( $2 \times 500\text{--}750\text{ mg}$ ) plus Amoxicillin/Clavulansäure ( $2 \times 875/125\text{ mg}$ ) p. o.

Möglich sind generell auch Therapieoptionen für Hochrisikopatienten (siehe unten).

#### **Eine orale Therapie ist bei folgenden zusätzlichen Symptomen nicht angezeigt:**

schwere Pneumonie, ZNS-Infektionen, Katheterinfektionen, Sepsis oder Schock, schlechter Performance-Status, Diarrhö, abdominale Schmerzen, Exsikkose, Erbrechen sowie vorangegangene Prophylaxe mit Chinolonen

#### **Empirische Therapie bei Patienten mit hohem Risiko (Link et al. 2003):**

Die gewählte Antibiose soll gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam sein.

Optionen:

- Monotherapie: Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam
- Kombinationstherapie: Aminoglykosid plus Ceftazidim, Cefepim, Cefotaxim, Ceftriaxon® oder Piperacillin +/- Tazobactam



Bei Kontraindikationen gegen Aminoglykoside: Doppel- $\beta$ -Laktam-Antibiose aus einem der Cephalosporine mit einem der genannten Penicilline, sofern eine Monotherapie nicht ausreicht.

Eine engmaschige Kontrolle der Patienten muss gewährleistet sein, um rasch eine Anpassung der Therapie bei klinischer Verschlechterung vorzunehmen.

Persistiert das Fieber über 72–96 h und ist eine weitere Neutropenie zu erwarten, sollte die Therapie, sofern nicht bereits wegen klinischer Verschlechterung erfolgt, umgestellt werden.

**Optionen bei intermediärem Risiko (Link et al. 2003):**

- nach einer Monotherapie: Zugabe von Aminoglykosiden
- nach einer Doppeltherapie: Carbapeneme
- nach Carbapenemen: Chinolon evtl. in Kombination mit Glykopeptid

**Optionen bei hohem Risiko (Link et al. 2003):**

Umstellung ähnlich wie bei intermediärem Risiko. Evtl. bislang nicht erfasste Erreger aus dem gramnegativen Spektrum bei der Wahl der Antibiotika sind zu berücksichtigen. Generell sollte man zur Vermeidung von Resistenzen (Vancomycin-resistente Enterokokken – VRE) Glykopeptide sehr streng indizieren. Einsatz insbesondere bei schwerer Mukositis oder (vermuteter) Katheterinfektion.

Bei längerer Dauer der Neutropenie und weiter bestehendem Fieber ist an Mykosen und virale Infektionen zu denken. Da die Hochrisikopatienten, meist Patienten mit akuten Leukämien, aplastischer Anämie oder nach Transplantation, in der Regel in spezialisierten Zentren mit eigenen Behandlungspfaden behandelt werden, wird an dieser Stelle nicht auf die antimykotische und antivirale Therapie eingegangen.

**Dauer der Therapie:**

Zur Vermeidung von Resistenzen sollte zumindest 7 Tage antibiotisch behandelt werden. Sind die Patienten nach Regeneration der Neutrophilen ( $> 1.000/\mu\text{l}$ ) 2 Tage afebril, kann die Antibiose beendet werden. Bei weiter bestehender Neutropenie und 7-tägiger Fieberfreiheit kann die Antibiose ebenfalls beendet werden. Ist eine Bakteri-

ämie mit *Staphylococcus aureus* nachgewiesen worden, sollte 14 Tage behandelt werden.

**Therapie bei Erregernachweis (Buchheidt et al. 2003):**

Bei neutropenischen Patienten sollten Breitspektrumantibiotika beibehalten werden, die die Resistenzen der nachgewiesenen Erreger berücksichtigen, oder es sollte die bestehende Antibiose gezielt erweitert werden. Wichtig ist die kritische Wertung, ob der gefundene Erreger wirklich Ursache der Infektion ist.

Sind klinisch nachweisbare Infektionen vorhanden, sind die dabei häufigen Erreger in der empirischen Antibiose zu berücksichtigen.

Bei Wund- und Weichteilinfektionen sind häufig Staphylokokken ursächlich.

Bei abdominalen Symptomen müssen Anaerobier erfasst werden.

Bei pulmonalen Infiltraten ist auch an atypische Pneumonien oder bei Patienten aus den Hochrisikogruppen an eine pulmonale Aspergillose zu denken und ggf. die Therapie entsprechend zu erweitern.

**Sepsis/septischer Schock in der Neutropenie:**

Im Wesentlichen gelten die gleichen Richtlinien wie sonst auch bei der Sepsis bezüglich Ernährung, Einsatz von Vasopressoren, Kortikosteroiden und Einstellung von Blutglukose. Aufgrund der vorliegenden Studien kann weder der Routineeinsatz von G-CSF oder GM-CSF noch von Immunglobulinen in der Neutropenie empfohlen werden. Der Hämoglobin-Wert sollte zur optimalen Oxygenierung über 9 g/dl gehalten werden (Penack et al. 2006).

### 1.3 Anämie

Die Anämie bei Tumorerkrankung hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten.

Etwa bei der Hälfte aller Tumorpatienten tritt eine mäßiggradige Anämie (WHO 1–2) auf, 15–30% der Patienten zeigen eine schwere Anämie (WHO 3–4). Die Genese der Anämie bei Tumorerkrankungen ist in der Regel multifaktoriell (z. B. Erythropoetin-Resistenz, Eisenverwertungsstörung, Blutverlust). Durch die Tumorbehandlung kann eine bereits bestehende tumorbedingte Anämie verschlechtert werden.

<b>Tabelle 4 Einteilung der Anämiestadien nach WHO</b>	
WHO Grad	Hb (g/dl)
0	> 11
1	9,5–10,9
2	8,0–9,4
3	6,5–7,9
4	< 6,5

Die Behandlung der Anämie richtet sich nach Ausprägung und Symptomatik sowie Vorliegen weiterer Risikofaktoren, beispielsweise einer bestehenden koronaren Herzerkrankung oder einer chronischen Lungenerkrankung. Eine symptomatische Anämie wird am schnellsten durch die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten ausgeglichen. Erscheint die Anämiekorrektur weniger dringlich (oder nach Transfusion), kommt die Therapie mit Erythropoetin in Frage (Präparate siehe Tabelle 5). Zusätzliche Faktoren wie behandelbare Blutverluste oder ein Eisen-, Vitamin B12- oder Folsäuremangel sollten ausgeschlossen oder behandelt werden.

Ein positiver oder negativer Einfluss auf die Prognose einer Tumorerkrankung wurde bisher nicht hinreichend gesichert.

#### 1.3.1 Erythropoetin-Präparate

Tabelle 5 siehe folgende Seite.

#### 1.3.2 Richtlinien der Therapie mit erythropoetischen Proteinen

Die aktuellen Leitlinien der EORTC (Bokemeyer et al. 2007) empfehlen eine Anämie-Korrektur in Abhängigkeit von der Symptomatik bei Hb-Werten zwischen 9 und 11 g/dl. Diese Empfehlung gilt insbesondere für Patienten, die gerade eine Radio- oder Chemotherapie erhalten, mit dem Empfehlungsgrad B auch bei Patienten ohne tumorspezifische Therapie. Ziel ist es, bei älteren wie jüngeren Patienten gleichermaßen, den Hb-Wert auf 12–13 g/dl anzuheben. Auch die amerikanischen Fachgesellschaften ASH/ASCO (Rizzo et al. 2002) empfehlen einen Therapiebeginn ab Hb 10 g/dl, entsprechend klinischer Symptomatik auch bei Werten zwischen 10–12 g/dl. Eine Anpassung der Dosis an das Gewicht des Patienten ist in der Regel nicht erforderlich.

Tabelle 5 Erythropoetin-Präparate

Handelsname Menge	Inhaltsstoff	Zugelassene onkologische Indikation (Stand)	Dosierung (Woche)	Preis (Rote Liste 2007)
Neorecormon® 10.000 IE FS 20.000 IE FS 30.000 IE FS 40.000 IE FS 60.000 IE (Pen)	Epoetin beta	Erwachsene: Vorbeugung und Behandlung der Anämie bei Chemotherapie solider Tumoren (Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> / Carboplatin 350 mg/m <sup>2</sup> /Zyklus) Behandlung der Anämie bei MM, Ig NHL, CLL mit relativem EPO-Mangel* unter antitumoraler Anämie	3 x 10.000 1 x 30.000	6 x 10.000 IE N1 982,10 € 4 x 30.000 IE N1 1.835,49 € 1 x 60.000 IE (für Pen) N1 989,83 €
Erypo® 10.000 IE FS 40.000 IE Durchstechflasche	Epoetin alfa	Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, MM oder malignen Lymphomen, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes, Alter etc. besteht	3 x 10.000 1 x 40.000	6 x 10.000 IE N1 982,10 € 1 x 40.000 IE N1 565,07 € 4 x 40.000 IE 4 x N1 2.231,42 € 6 x 40.000 IE 4 x N1 3.342,27 €
Aranesp® 150 µg FS 300 µg FS 500 µg FS auch als SureClick®-System	Darbepoetin alfa	Behandlung der Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten	150 µg 300 µg/q2 w 500 µg/q3 w	4 x 150 µg N1 1.978,79 € 1 x 300 µg N1 995,76 € 1 x 500 µg N1 1.493,96 €

\* EPO < 100 mE/ml, Hb 9,1 – 10 g/dl  
EPO < 180 mE/ml, Hb 8,1 – 9 g/dl  
EPO < 300 mE/ml, Hb < 8 g/dl

**Response**

Das Ansprechen ist definiert als Ansteigen des Hb-Wertes auf Werte zwischen 12–13 g/dl und Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit. Der Erfolg der Therapie (Hb-Anstieg um 1 g/dl) kann nach 4–6 Wochen beobachtet werden. Unter Therapie ist es sinnvoll, in regelmäßigen Abständen die Parameter des Eisenstoffwechsels zu überwachen. Bei einem Ferritinwert  $< 100 \mu\text{g/l}$  und einer Transferrinsättigung  $< 20\%$  ist eine zusätzliche Eisengabe indiziert.

**Aus-/Absetzen der Erythropoetin-Therapie**

Im Falle eines raschen Hb-Anstiegs ( $> 1 \text{ g/dl}$  in 2 Wochen) ist eine Dosisreduktion auf 75% oder eine Verlängerung des Therapieintervalls sinnvoll. Wenn im Falle eines Ansprechens der Ziel-Hb-Wert von 12 g/dl erreicht ist, kann ein Titrieren der optimalen Erythropoetin-Erhaltungsdosis wie beschrieben versucht werden. Bei Hb-Werten über 14 g/dl wird die Erythropoetin-Therapie zunächst ausgesetzt.

**Vorgehen bei fehlendem Ansprechen**

Bei Nichtansprechen auf eine standarddosierte Erythropoetin-Therapie kann die Therapiefortsetzung mit der doppelten Dosis Erfolg bringen. Eine zusätzliche parenterale Eisengabe hat in einigen Studien das Ansprechen auf eine Erythropoetin-Therapie verbessert (Auerbach et al. 2004, Henry et al. 2004, Lerchenmüller et al. 2006). Hier scheint die parenterale eventuell der oralen Eisengabe überlegen zu sein.

Ist auch nach 8–12 Wochen kein Hb-Anstieg erfolgt, sollte die Erythropoetin-Therapie abgebrochen werden.

**Prophylaktischer Einsatz**

Auch ein vorbeugender Einsatz von Erythropoetin bei Einleitung einer (platinhaltigen) Chemotherapie kann erwogen werden. Es wurde in Studien gezeigt, dass die Interventionsgruppe einen höheren Hb-Wert erreicht. Ob sich dies in einer besseren Lebensqualität widerspiegelt, ist in den aktuellen Studien nicht zweifelsfrei belegt. Die Studie von Littlewood und Mitarbeitern weist zwar darauf hin, ist aber aufgrund unvollständiger Daten nicht eindeutig (Littlewood et al. 2001). Diese Fragestellung ist weiter Gegenstand laufender Studien beispielsweise im HD 15 Protokoll der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (siehe unter [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)). Dieser Studienarm wurde

nach Erreichen der angestrebten Patientenzahl geschlossen, ein Ergebnis liegt noch nicht vor. Die im Folgenden wiedergegebenen nachteiligen Effekte lassen von einer rein prophylaktischen Anwendung früh in der Chemotherapie, d.h. noch bei normalem Hb-Wert, abraten.

### **Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen einer Erythropoetin-Therapie sind meist gering. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Arthralgien, Müdigkeit, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Auftreten oder Verschlechterung einer arterielle Hypertonie und venöse Thrombosen treten bei < 10% der Patienten auf. Shuntverschlüsse sind bei dialysepflichtigen Patienten beschrieben.

Die U. S. Food and Drug Association (FDA) hat 2006 und 2007 Warnhinweise zur Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Medikamenten (Erythropoiesis stimulating agents = ESA) herausgegeben und einen restriktiven Umgang mit den Erythropoetin-Präparaten gefordert und auf ihrer Website entsprechende Empfehlungen zur Anwendung eines Erythropoetin-Präparates veröffentlicht ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)):

Es sollte bei allen Patienten:

- die niedrigste Dosis eingesetzt werden, die einen Hb-Anstieg und Transfusionsunabhängigkeit bewirkt,
- der Hb-Wert wöchentlich kontrolliert werden für die ersten 2–6 Therapiewochen, bei terminaler Niereninsuffizienz 2 mal/Woche,
- die Therapie ausgesetzt werden bei Erreichen des Hb-Wertes = 12 g/dl oder Anstieg um 1 g/dl innerhalb eines Zweiwochen-Intervalls,
- keine Anwendung stattfinden bei nicht kontrollierter arterieller Hypertonie.

### **Bei Tumorpatienten:**

- bietet eine Erythropoetin-Therapie ohne gleichzeitige tumorspezifische Therapie keinen Nutzen, kann aber nachteilige Effekte auf das Überleben haben,
- wird die Anwendung von Erythropoetin ohne Chemotherapie von der FDA nicht empfohlen,
- besteht durch Erythropoetin-Therapie das Risiko, die progressionsfreie/erkrankungsfreie Überlebenszeit zu verkürzen,

- werden ESA nur gegeben, um Bluttransfusionen zu vermeiden,
- wird kein verbessertes Ansprechen auf die Tumorbehandlung erreicht, Symptome wie Fatigue werden nicht gebessert.

Zu den allgemeinen Warnhinweisen führten zwei Studien (CHOIR/CREATE), die die Anwendung dieser Substanzen bei chronischer Niereninsuffizienz prüften (Singh et al. 2006, Drüeke et al. 2006). In der CHOIR-Studie wurde eine erhöhte Todesfallrate in der Gruppe der Patienten mit höheren Ziel-Hb-Werten (13,5 g/dl im Vergleich zu 10,5–11,5 g/dl) berichtet (Singh et al. 2006).

Bezüglich der Risiken bei Tumorpatienten werden ebenfalls mehrere Studien zitiert, in denen ein Anstieg des Hb-Wertes auf über 13 g/dl angestrebt wurde, um ein besseres Tumoransprechen (Henke et al. 2003, DAHANCA 10 Studie – bisher nicht publiziert) oder eine bessere Lebensqualität (Leyland-Jones et al. 2005) unter Therapie zu erreichen. Diese Studien zeigten jedoch eine Verkürzung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Ebenso wurde aufgrund schlechterer Überlebensdaten eine Studie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach einer Zwischenauswertung abgebrochen (Wright et al. 2007).

Auch bei Gabe von Darbepoetin alpha ohne weitere tumorspezifische Therapie war das Überleben im Verumarm schlechter als im Placeboarm (American Association for Cancer Research April 2007 – noch nicht voll publiziert).

Ein fördernder Einfluss von Erythropoetin auf das Tumorzellwachstum kann nicht ausgeschlossen werden, wobei der Mechanismus unklar ist. Sowohl eine direkte Stimulation der Tumorzelle als auch indirekte Mechanismen beispielsweise über eine Förderung der Angiogenese werden diskutiert. Es konnten funktionelle Erythropoetin-Rezeptoren sowohl auf Tumorzelllinien als auch im Primärtumorgewebe nachgewiesen werden.

## 1.4 Substitution von Blutprodukten

### 1.4.1 Präparate

#### 1.4.1.1 Erythrozyten

Patienten in der Aplasiephase, bei denen mit einer wiederholten Substitution gerechnet werden muss, müssen mit leukozytenarmen Ery-

throzytenpräparaten versorgt werden, um eine Sensibilisierung gegen HLA-Antigene (HLA = Human Leukocyte Antigen) zu vermeiden. Leukozyten, vor allem Lymphozyten, können HLA-Antikörper induzieren. Leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate sind heute transfusionsmedizinischer Standard. Sie enthalten  $< 1 \times 10^6$  Restleukozyten/Einheit. Bei diesem Wert scheint das Risiko einer primären HLA-Sensibilisierung nicht gegeben zu sein.

**Lagerung, Transport und Transfusion von Erythrozytenpräparaten:**

Erythrozytenpräparate werden bei  $+4^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  in geeigneten Kühleinrichtungen je nach Angaben des Herstellers 28 bis 49 Tage gelagert. Erythrozytenkonzentrate sind zur unmittelbaren Anwendung am Patienten bestimmt und können nur zurückgenommen werden, wenn die Lagerungs- und Transportbedingungen eingehalten wurden. Die Transfusion erfolgt nach durchgeführter ABO-Identitätskontrolle (Bed-Side-Test) über Standardfilter der Porengröße 170–230  $\mu\text{m}$ , möglichst über einen separaten venösen Zugang, dem weder Medikamente noch Infusionen beigefügt wurden. Eröffnete Blutprodukte sind innerhalb von 6 h zu transfundieren. Das Anwärmen (max.  $42^\circ\text{C}$ ) beschränkt sich auf bestimmte Indikationen (z. B. Patienten mit Kälteantikörper) und ist nur über Medizin-Produkte-Gesetz-überprüfte Geräte statthaft.

**Indikation zur Substitution:**

Die Substitution von Erythrozyten stellt die am häufigsten eingesetzte Methode zur Korrektur eines therapieinduzierten Hb-Abfalls dar. Werte unter 8 g/dl Hb stellen bei eingeschränkter Kompensation und Vorhandensein von Risikofaktoren eine Indikation zur Transfusion dar.

Durch das Anheben der Hämoglobinkonzentration bei moderater Anämie (Hb 8–10 g/dl) in den Normalbereich kann die objektive Belastbarkeit und das subjektive Wohlbefinden ("Fatigue") von Malignompatienten verbessert sowie die Rate an Krankenhausaufnahmen vermindert werden.

**1.4.1.2 Thrombozyten**

Zum Erreichen einer therapeutischen Standarddosis für Erwachsene werden Thrombozyten aus 4–6 blutgruppengleichen Vollblutspen-



den zusammengefügt. Durch anschließende Filtration entsteht ein leukozytendepletiertes Pool-Thrombozytenkonzentrat, welches in ca. 250 ml Plasma/Stabilisator/Additivlösung resuspendiert wird.

Das leukozytendepletierte Apherese-Thrombozytenkonzentrat entsteht durch maschinelle Auftrennung aus dem Blut eines Spenders und enthält ca. 220 ml Plasma/Stabilisator. Beide Produkte enthalten  $> 2 \times 10^{11}$  Thrombozyten/Einheit,  $< 1 \times 10^6$  Restleukozyten/Einheit sowie  $< 3 \times 10^9$  Resterythrozyten/Einheit.

**Lagerung, Transport und Transfusion von Thrombozyten:**

Thrombozyten werden bei  $+ 22^\circ \text{C} \pm 2^\circ \text{C}$  unter ständiger Agitation gelagert und haben eine Haltbarkeit von 5 Tagen. Die ABO-kompatible Transfusion erfolgt unverzüglich nach Auslieferung über einen Standardfilter der Größe 170–230  $\mu\text{m}$ . Eine serologische Verträglichkeitsprobe (Bed-Side-Test) ist wegen des geringen Erythrozytengehalts der Produkte nicht erforderlich. Eine durch das Transfusionsbesteck geöffnete Konserve muss sofort verbraucht werden. Auf keinen Fall dürfen Thrombozytenpräparate im Kühlschrank gelagert werden.

**Indikation zur Substitution:**

Einen klar definierten Grenzwert der Thrombozytenzahl als Trigger für Thrombozytentransfusionen gibt es nicht. Allgemein gilt, dass ein eindeutig erhöhtes Blutungsrisiko unter 5.000/ $\mu\text{l}$  Thrombozyten zu erwarten ist und schwere Blutungen über 20.000  $\mu\text{l}$  nur selten auftreten. Bei stabilen, fieberfreien Patienten mit vorübergehender Thrombopenie erfolgt in der Regel die Thrombozytengabe bei Werten unter 10.000/ $\mu\text{l}$ . Bei Fieber steigt der Thrombozytenverbrauch, entsprechend wird hier bei Werten unter 20.000/ $\mu\text{l}$  substituiert. Individuelle Faktoren mit erhöhtem Blutungsrisiko (schwere Infektion/Sepsis, gravierende Schädigung des Magen-Darm-Trakts, schnell fallende Thrombozytenwerte) müssen bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Desgleichen gilt, dass bei einer Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) eine höhere Thrombozytendosis und Transfusionsfrequenz nötig wird. Operative Eingriffe erfordern Thrombozyten über 50.000/ $\mu\text{l}$ . Bei speziellen Eingriffen (wie am Auge oder Gehirn etc.) sind 80.000/ $\mu\text{l}$  nötig. Knochenmarkbiopsien stellen bei guter Kompressionsmöglichkeit der Punktionsstelle auch

bei ausgeprägter Thrombozytopenie keine Indikation zur Substitution dar.

In palliativen Therapiesituationen mit dauerhafter Notwendigkeit der Thrombozytensubstitution wie bei einem MDS erfolgt die Thrombozytengabe bei klinischen Blutungszeichen unabhängig vom Wert.

Ein Erwachsener wird normalerweise mit einem Pool-Thrombozytenkonzentrat oder einem Zellseparationspräparat versorgt, wobei ein Anstieg der Thrombozytenzahl von 20.000–40.000  $\mu$ l zu erwarten ist (Inkrement).

#### 1.4.2 Antikörper

##### 1.4.2.1 Erythrozytäre Antikörper

Sie stellen bei der hier angesprochenen Gruppe der Tumorpatienten kaum ein Problem dar, da diese Patienten wegen der Immunsuppression seltener erythrozytäre Antikörper bilden. Rhesus-negative Patienten können mit Rhesus-positiven Thrombozytenpräparaten versorgt werden. Eine primäre Sensibilisierung gegen Rhesus D durch Erythrozytenkontamination in den Thrombozytenpräparaten ist zwar nicht ausgeschlossen, aber selten. In besonderen Fällen kann bei Mädchen und jungen Frauen, wenn eine Rhesus-negative Thrombozytenversorgung nicht möglich ist, Anti-D i. v. gegeben werden.

##### 1.4.2.2 Thrombozyten-reaktive Antikörper

Im Gegensatz zu erythrozytären Antikörpern können thrombozytenreaktive Antikörper zu erheblichen Problemen bei der Versorgung führen, da sie einen adäquaten Anstieg der Thrombozyten verhindern. Dabei ist zu beachten, dass klinische Faktoren häufiger als Antikörper für einen fehlenden Anstieg verantwortlich sind.

Da HLA-Antigene auch auf Thrombozyten exprimiert werden, sind sie sowohl für HLA-Antikörper als auch für nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen verantwortlich. Bei nur einem nachweisbaren HLA-Antikörper können die Patienten mit Präparaten versorgt werden, denen das entsprechende HLA-Antigen fehlt. Bei breiter HLA-Sensibilisierung müssen kompatible Präparate von Einzelspendern transfundiert werden. Die Anzahl an kompatiblen Spendern hängt vom HLA-Typ des Patienten ab.

Eine besondere Problematik bilden Patienten mit Thrombozyten-spezifischen Antikörpern, also Antikörpern gegen Antigene, die primär nur auf Thrombozyten exprimiert sind (HPA = Human Platelet Antigen). Dabei hat die Erfahrung gezeigt, dass solche Antikörper häufig in Kombination mit einer starken HLA-Sensibilisierung (ca. 25% der HLA-Sensibilisierten) auftreten. Damit müssen die Thrombozyten-Spender sowohl HLA- als auch HPA-kompatibel sein, was je nach Antigenhäufigkeit zu gravierenden Versorgungsengpässen führen kann.

### 1.4.3 Bestrahlung der Blutprodukte

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr müssen alle Blutprodukte mit 30 Gy bestrahlt werden, um eine Reaktion der Restlymphozyten im Präparat gegen den Empfänger auszuschalten (Graft-versus-host-Reaktion). Dies gilt für folgende Situationen:

- Transfusion bei allogener Stammzell-/Knochenmarktransplantation
- Transfusion bei autologer Stammzell-/Knochenmarktransplantation (ca. 3 Monate nach Transplantation)
- Transfusion 7–14 Tage vor autologer Blutstammzellentnahme
- Transfusion bei schwerem Immundefektsyndrom
- Transfusion bei Morbus Hodgkin (alle Stadien)
- Therapie mit Purin-Analoga
- Therapie mit Anti-T-Lymphozyten-Antikörpern
- Transfusion bei Hochdosis-Chemotherapie bei Leukämien, malignen Lymphomen und soliden Tumoren (nicht gesicherte Indikation)

### 1.4.4 Infektionsgefahr durch Blutprodukte

Neben den allgemein bekannten viralen Infektionsgefahren durch Blutprodukte (Restrisiko je transfundierter Einheit: HIV  $< 1:10^6$ ; HBV  $1:5 \times 10^5 - 1:10^6$ ; HCV  $< 1:10^6$ ) spielt bei Patienten in der Aplasiephase wegen der eingeschränkten Immunfunktion die Cytomegalie-Infektion eine besondere Rolle. Deshalb werden Empfänger eines allogenen Stammzellpräparats, Patienten mit schweren angeborenen Immundefekten, CMV-negative, HIV-infizierte Patienten und CMV-negative Schwangere mit CMV-negativen Blutprodukten versorgt.

Untersuchungen der letzten Jahre haben festgestellt, dass durch Leukozytenfiltration die Gefahr einer CMV-Infektion durch CMV-positives Blut ausgeschlossen werden kann (Bundesärztekammer 2003). Im Notfall und bei Versorgungsschwierigkeiten können somit leukozytendepletierte Präparate transfundiert werden.

## 2 Gastrointestinale Nebenwirkungen

### 2.1 Mukositis

Das Problem der Prävention und Behandlung sowohl der chemothe-  
rapiebedingten wie auch der radiogenen Mukositis wird im Kapitel 6  
Begleittherapien bei Strahlentherapie behandelt.

### 2.2 Diarrhö

Bei Auftreten von Durchfall ist ursächlich zwischen einer therapie-  
oder tumorbedingten Genese zu unterscheiden, daneben sind eine  
infektiöse Ursache oder die Exazerbation einer bereits bestehenden  
mit Durchfall einhergehenden Grunderkrankung (z.B. Kolitis) in  
Betracht zu ziehen.

Die Diarrhö ist eine der häufigsten akuten Nebenwirkungen einer  
Chemotherapie mit einer Inzidenz zwischen 50–80%, insbesondere  
wenn Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil oder Irinotecan einge-  
setzt werden (O'Brien et al. 2005).

Teilweise schwerwiegende Volumen- und Elektrolytstörungen  
mit renalen und kardiovaskulären Komplikationen, gefolgt von kos-  
tenträchtigen Hospitalisierungen, belasten den Patienten. Konseku-  
tive Dosisreduktionen der gewählten Zytostatika, Therapieverzöge-  
rungen sowie Wechsel der Therapieprotokolle gefährden den  
Behandlungserfolg.

Zytostatika, bei denen häufig Diarrhöen auftreten:

- Fluoropyrimidine: besonders 5-Fluorouracil in Kombination  
mit Folinsäure, Capecitabine
- Topoisomerase-I-Inhibitoren: Irinotecan, Topotecan
- Platinderivate: Cisplatin
- Docetaxel
- Doxorubicin

- Methotrexat
- Cyclophosphamid

Ursache ist eine toxische Schädigung der intestinalen Mukosa mit Auslösung einer sekretorisch-exsudativen Diarrhö.

Ein erhöhtes Risiko einer chemotherapiebedingten Diarrhö besteht bei:

- älteren Patienten
- weiblichem Geschlecht
- reduziertem Performance-Status
- zusätzlicher Darmerkrankung (z. B. Kolitis, Laktoseintoleranz)
- Radiochemotherapie des Bauch-Becken-Bereiches
- bei Irinotecan: Gilbert-Meulengracht-Syndrom [Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase (UGT)-Mangel]

Sinnvoll ist die Bewertung des Schweregrades der Diarrhö gemäß der NCI-CTC-Kriterien (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 3.0).

#### **Therapie:**

Diätanweisung: laktosefreie, ballaststoffarme Kost, orale Rehydratation (auch Elektrolyt-Glukosemischungen), viele kleine Mahlzeiten (Bananen, Reis, Apfelmehl, Toast, sog. BRAT-Diät)

Standardtherapie ist Loperamid: Start mit 4 mg, dann 2 mg nach jedem Durchfall oder alle 4 h (max. Tagesdosis 16 mg, nicht länger als 48 h wegen Gefahr des paralytischen Ileus, siehe auch Tabelle 6).

Nach Sistieren der Diarrhö: Beibehalten der Diätrestriktionen, Absetzen von Loperamid, nachdem über 12 h kein Durchfall aufgetreten ist.

#### **Besonderheit der durch Irinotecan induzierten Diarrhö:**

Es wird eine Akut-Diarrhö als frühcholinerges Syndrom von einer Spät-Diarrhö (> 24 h nach Applikation, zumeist 5 Tage nach Applikation und einer Dauer von 5 Tagen) unterschieden.

Die Akut-Diarrhö wird durch Atropingaben von 0,25 mg s.c. oder langsam i.v. beherrscht (Kontraindikationen beachten!). Atropin kann dann als Prophylaktikum eingesetzt werden.

Die Spät-Diarrhö, die im Schweregrad 3–4 bei 25% der Patienten auftritt, ist Folge einer direkten toxischen Wirkung des aktiven Meta-

**Tabelle 6 Therapie der zytostatikainduzierten Diarrhö**

Persistenz der Diarrhö Schweregrad Grad 1 und 2	Progression der Diarrhö zu Schweregrad 3 und 4 oder primär komplizierte Diarrhö (z. B. neutropenes Fieber, Dehydratation)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 24 h: Dosissteigerung von Loperamid: 2 mg alle 2 h oder 4 mg alle 4 h</li> <li>• &gt; 48 h: Absetzen von Loperamid und Einsatz von z. B. Tinctura opii (initial 3–4 × 5 Tr., Steigerung bis maximal bis 4 × 1 ml möglich), alternativ Octreotid 3 × 100 (150) µg s. c., bei Fieber &gt; 38° C oder Neutropenie (Neutrophile &lt; 500/µl) orales Fluorchinolon</li> <li>• Elektrolytkontrollen</li> <li>• Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime, bei vorangegangener Antibiose Untersuchung auf Clostridium difficile Toxine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stationäre Krankenhauseinweisung</li> <li>• intravenöse Flüssigkeitssubstitution</li> <li>• Gabe von Octreotid, Beginn mit 100–150 µg/3 × tgl. zu steigern bis auf 500 µg pro Gabe, ggf. intravenös</li> <li>• Elektrolyt-, Blutbildkontrollen</li> <li>• Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime, bei vorangegangener Antibiose Untersuchung auf Clostridium difficile Toxine</li> <li>• Breitbandantibiose</li> </ul>

boliten SN-38 auf das Darmepithel, in dem er sich anreichert. Irinotecan und SN-38 unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf, zusätzlich wird das nichttoxische Abbauprodukt SN-38 G durch die intestinale Mikroflora deglukoronidiert zum toxischen Vorprodukt SN-38.

#### Therapie:

- Patientenaufklärung! Sinnvoll: Patiententagebuch (Zeitpunkt des Auftretens der Diarrhö, Häufigkeit, Dauer und notwendige therapeutische Interventionen)
- Prophylaktische Rezeptierung von Loperamid und Fluorchinolon, aber keine prophylaktische Loperamidtherapie!
- Abdominelle Krämpfe sind wie Diarrhö zu betrachten!
- Standardtherapie ist die sofortige hochdosierte Loperamidgabe: Start mit 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 2 h oder 4 mg alle 4 h
- Verschieben der nächsten Chemotherapie bis Durchfallfreiheit > 24 h

- Dosisreduktion: bei jeder toxisitätsbedingten Verschiebung um mehr als zehn Tage sowie bei toxischer Diarrhö der Schweregrade 3 und 4
- Zu den weiteren Therapieansätzen bei Loperamid-refraktärer Diarrhö zählen Budesid (9 mg/Tag), Racecadotril und orale Aminoglykoside.

**Besonderheit der durch Strahlentherapie induzierten Diarrhö:**

Ein ergänzender Therapieversuch mit 5 HT<sub>3</sub>-Antagonisten ist gerechtfertigt.

### 2.3 Obstipation

Eine erschwerte Stuhlentleerung und/oder eine verminderte Anzahl von Stuhlentleerungen (< 3/Woche) verbunden mit Unwohlsein haben bei Tumorpatienten häufig eine multifaktorielle Genese. Eine reduzierte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Bewegungsmangel, tumorbedingte Kompressionen, Elektrolytstörungen und Medikamente der Tumor- und Begleittherapie wie Opiate, Antiemetika vom Typ der 5 HT<sub>3</sub>-Antagonisten oder Antidepressiva sind hier zu nennen.

Weitere wesentliche Tumortherapeutika, die eine Obstipation verursachen:

- Vinca-Alkaloide: besonders Vincristin, auch Vinblastin und Vinorelbin
- Busulfan
- Carboplatin
- Temozolomid
- Thalidomid
- Bortezomib
- Aromatasehemmer
- Bisphosphonate

**Therapie:**

Der Einsatz von Laxanzien sollte nach Ausschluss eines mechanischen Ileus erfolgen. Bei milder Obstipation genügen oft osmotisch wirkende Laxanzien. Bei osmotisch wirkenden Laxanzien und insbesondere Quellmitteln muss auf eine ausreichende Trinkmenge geachtet werden.

### Zur Verfügung stehende Präparate:

- Osmotisch wirkende Laxanzien: Macrogol, Amidotrizoat (orales Kontrastmittel)
- Salinische Laxanzien: Magnesiumsulfat (Bittersalz), Natriumsulfat (Glaubersalz), Polyethylen-Glycol-Elektrolytlösungen (Golytely)
- Prokinetika: Metoclopramid, Neostigmin, Ceruletid
- Stuhlweichmacher/Gleitmittel: Dickflüssiges Paraffinöl, Phenolphthalein
- Stimulierende Laxanzien: Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Sennesfrüchte, Rizinusöl
- Rektale Laxanzien: stimulierende (Bisacodyl), salinische (Natriumphosphat), osmotische (Glycerin), Hebe-Senkeinlauf (kontraindiziert bei neutropenischen und thrombopenischen Patienten!)

Laktulose und Quellmittel haben allenfalls noch einen Stellenwert in der Prophylaxe, nicht jedoch in der Behandlung der manifesten Obstipation.

Bei Opiat-Therapie ist bereits eine prophylaktische Behandlung mit Macrogol/Elektrolyten, falls ungenügend zusätzlich mit Natriumpicosulfat und ggf. Gleitmitteln angezeigt (Klaschik 2003). Bisher experimentell sind der Einsatz von oralem Naloxon und intravenös Methylnaltrexon. Kurz vor der Zulassung steht hingegen der selektive Opiodrezeptorantagonist Alvimopan (Entereg®), der nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.

Tritt eine Obstipation unter Vinca-Alkaloiden auf, sollten keine Quellstoffe oder osmotische Laxanzien eingesetzt werden, sondern Prokinetika, jedoch keine prophylaktischen Gaben.

## 3 Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung

### 3.1 Grundlagen

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellt das unter einer Tumorthherapie auftretende Erbrechen dar. Übelkeit und Erbrechen gehören für die Patienten zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Mit einer effektiven Prophylaxe und Therapie von Nausea und Emesis können die Akzeptanz der Therapie und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessert werden. Eine bestmögliche antiemetische Prophylaxe ist



Voraussetzung für die Durchführung moderner intensiver Polychemotherapien.

Zahlreiche Neurotransmitter sind in der Genese des chemotherapieinduzierten Erbrechens von pathophysiologischer Bedeutung. Von besonderer klinischer Relevanz sind die folgenden vier. Für sie wurden jeweils Antagonisten mit antiemetischer Aktivität entwickelt:

- Dopamin
- Serotonin
- Substanz P
- Histamin

Am längsten ist die antiemetische Wirkung von Dopaminantagonisten bekannt. In den 80er Jahren rückte Serotonin (5-HT) in den Blickpunkt der Forschung zu den pathophysiologischen Abläufen beim chemotherapieinduzierten Erbrechen. Dies führte Anfang der 90er Jahre zur klinischen Einführung der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, einem Meilenstein in der Antiemese.

In den letzten Jahren stand die Substanz P im Mittelpunkt der Forschung. Substanz P bindet an Neurokinin-1-Rezeptoren, die in der Chemorezeptoretriggerzone nachzuweisen sind. Mittlerweile ist der erste NK-1-Antagonist, der die Bindung von Substanz P am Rezeptor blockiert, zur Prophylaxe bei Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhalten, zugelassen.

### 3.2 Formen der Emesis

Üblicherweise werden drei Formen von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen unterschieden: die akute, die verzögerte und die antizipatorische Emesis.

#### **Akute Emesis:**

Die akute Form tritt innerhalb der ersten 24 h nach Gabe eines Zytostatikums auf. Gewöhnlich beginnt sie nach 1–2 h und erreicht ihr Maximum nach 4–6 h. Bei einigen moderat emetogenen Zytostatika (z. B. Carboplatin, Cyclophosphamid) können die ersten Phasen des Erbrechens allerdings auch zu späteren Zeitpunkten auftreten („spätakute Phase“). Bei der akut auftretenden Übelkeit und Emesis scheint Serotonin der bedeutendste Neurotransmitter zu sein. Folgerichtig

wurde mit der Entwicklung der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten in der Therapie dieser Emesis-Form eine entscheidende Verbesserung erzielt.

#### **Verzögerte Emesis:**

Verzögerte Übelkeit und Erbrechen treten definitionsgemäß später als 24 h nach Gabe der Chemotherapie auf, in der Regel an den Tagen 2 bis 5 mit einem Maximum nach 48 bis 72 h. Diese Nebenwirkung ist vor allem für Cisplatin-haltige Chemotherapie charakteristisch, sie tritt aber auch nach anderen Zytostatika wie Carboplatin, Cyclophosphamid und Anthrazyklinen auf. Die verzögerte Emesis wurde in ihrer Bedeutung lange Zeit unterschätzt, nicht zuletzt auch deshalb, weil sie überwiegend zu Hause und nicht unter den Augen der ambulant betreuenden Ärzte auftritt. Mit der Entwicklung des NK-1-Antagonisten Aprepitant ist auf diesem Feld ein wichtiger Fortschritt gelungen.

#### **Antizipatorische Emesis:**

Beim antizipatorischen Erbrechen handelt es sich um eine klassische Konditionierung bei Patienten, die während eines vorherigen Chemotherapiezyklus Übelkeit und Erbrechen entwickelt hatten. Als Stimuli für das dann bereits vor der erneuten Therapie auftretende „erlernte“ Erbrechen können die Krankenhausumgebung, i.v.-Zugänge, der Geschmack von Medikamenten oder andere Faktoren wirken. Diese Emesisform ist nur schwer therapeutisch zugänglich. Entscheidend ist eine effektive Prophylaxe vom ersten Zyklus an. Einen Stellenwert haben hier auch Anxiolytika.

### 3.3 Emetogene Potenz von Zytostatika

Wichtigster Prädiktor für das Auftreten von chemotherapieinduzierter Übelkeit ist die emetogene Potenz der eingesetzten Zytostatika. Empirisch wurden Zytostatika nach ihrer emetogenen Wirkung von Hesketh (Hesketh et al. 1997) in 5 Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 7). Grundlage ist dabei die Häufigkeit von Erbrechen ohne eine antiemetische Prophylaxe. Bei Zytostatika der Stufe 1 tritt Emesis nur bei weniger als 10% der behandelten Patienten auf, bei Stufe 2 bei 10–30%, Stufe 3 bei 30–60%, Stufe 4 bei 60–90% und bei Stufe 5 bei mehr als 90% (hoch-emetogen). Neuerdings werden die Stufen

Tabelle 7 Emetogenes Potential verschiedener Monosubstanzen		
Stufe	Häufigkeit von Erbrechen	Wirkstoff
5	> 90%	Cisplatin > 50 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamid > 1.500 mg/m <sup>2</sup> Carmustin > 250 mg/m <sup>2</sup>
4	60–90%	Lomustin Dacarbazin Streptozotocin Mechlorethamin Epirubicin > 90 mg/m <sup>2</sup> Mitoxantron > 15 mg/m <sup>2</sup> Methotrexat > 1.000 mg/m <sup>2</sup> Dactinomycin > 1,5 mg/m <sup>2</sup> Melphalan > 50 mg/m <sup>2</sup> Irinotecan Doxorubicin > 60 mg/m <sup>2</sup> Procarbacin (oral)
3	30–60%	Cyclophosphamid < 750 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamid (oral) Dactinomycin < 1,5 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatin Doxorubicin 20–60 mg/m <sup>2</sup> Epirubicin < 90 mg/m <sup>2</sup> Idarubicin Temozolamid Mitoxantron < 15 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamid Methotrexat 250–1.000 mg/m <sup>2</sup> Pentostatin Interleukin 2 > 12–15 × 10 <sup>6</sup> IE/ Arsentrioxid
2	10–30%	Topotecan Asparaginase Cytarabin < 1.000 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel Docetaxel Etoposid 5-Fluorouracil Methotrexat > 50 mg/m <sup>2</sup> < 250 mg/m <sup>2</sup> Pemetrexed Doxorubicin < 20 mg/m <sup>2</sup> Liposomales Doxorubicin Mitomycin C Teniposid Capecitabin Thiotep Bexaroten Gemcitabin Bortezomib Cetuximab Trastuzumab
1	< 10%	Bleomycin Busulfan Hydroxyurea Chlorambucil (oral) 2-Chlordeoxyadenosin Fludarabin Methotrexat < 50 mg/m <sup>2</sup> Thioguanin (oral) Vinblastin Vincristin Vinorelbin Melphalan (oral) Mercaptopurin Interferone Alentuzumab Rituximab Gemtuzumab Imatinib (oral) Tretinoin Bevacizumab

[nach Hesketh (Hesketh et al. 1997), NCCN Guidelines 2005 (Crawford et al. 2005) und MASCC Guidelines 2005 (Multinational Association for Supportive Care in Cancer 2005)]

3 + 4 (30–90%) auch als Gruppe der moderat emetogenen Zytostatika zusammengefasst.

Patientenbezogene Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen sind weibliches Geschlecht, eine Reisekrankheit in der Anamnese und jüngeres Alter (< 51 Jahre). Eine Alkoholanamnese verringert das Risiko. Nach neueren Daten erhöhen auch den Metabolismus von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten bzw. den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor selbst beeinflussende Genpolymorphismen das Risiko für chemotherapiebedingtes Erbrechen.

#### 3.4 Antiemetische Substanzen

##### **Ältere Substanzen:**

Vor der Ära der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten standen die **Dopaminantagonisten** wie Metoclopramid und Alizaprid im Vordergrund. In Standarddosierung wirken sie als Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und weisen eine mäßige antiemetische Aktivität auf, in höheren Dosen wird auch eine 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Blockade erreicht. Einen gewissen empirischen Stellenwert hat Metoclopramid in Standarddosis insbesondere in der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens.

Eine geringere Rolle spielen heute die klassischen **Neuroleptika**. Phenothiazine wie Prochlorperazin und Butyrophenone wie Haloperidol entwickeln ebenfalls über eine Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade eine moderate antiemetische Wirkung. Sie kommen häufig bei therapierefraktärem oder „Break-Through“-Erbrechen im Rahmen von Kombinationstherapien zum Einsatz. Möglicherweise gewinnt hingegen das atypische Neuroleptikum Olanzapin an Bedeutung, da es prophylaktisch gegeben zu beachtlichen Senkungen der Nausea und Emesis führen kann.

**Kortikosteroide** (vorzugsweise Dexamethason) werden als Monosubstanz in der Emesis-Prophylaxe bei gering emetogenen Therapieprotokollen eingesetzt und sind in der Kombination mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Teil des Standardregimes bei mittel- und hoch-emetogenen Therapieprotokollen. Sie sind genereller Bestandteil aller Empfehlungen für die Prophylaxe des verzögerten Erbrechens.

**Benzodiazepine** haben als Einzelsubstanz zwar eine vergleichsweise geringe antiemetische Wirksamkeit, von Vorteil ist jedoch der zusätzliche anxiolytische Effekt.

Die Domäne der **Antihistaminika** (wie Dimenhydrinat) ist die Reisekrankheit. In der Prophylaxe und Therapie des chemotherapieinduzierten Erbrechens sind sie eher Reservemedikamente bei vergleichsweise geringer antiemetischer Wirkung.

**Cannabinoiden** zeigen einen insgesamt moderaten antiemetischen Effekt (stärker als Plazebo und schwächer als Metoclopramid). In den USA steht mit Dronabinol (Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Marinol®) ein Präparat dieser Substanzklasse zur Verfügung, in Deutschland ist es nur rezepturmäßig (z. B. als ölige Tropfen) verfügbar.

#### **5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten:**

In der Prophylaxe und Therapie der akuten chemotherapiebedingten Emesis sind die 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten seit den 90er Jahren Standard, bei verzögertem Erbrechen hingegen nur begrenzt wirksam. Wichtigste Nebenwirkungen der insgesamt gut verträglichen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten sind Kopfschmerzen (8–27%) und Verstopfung (3–18%).

Derzeit sind in Deutschland fünf 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten zugelassen: Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Dolasetron und neu seit März 2005 Palonosetron. In einer Metaanalyse von Jordan et al., die 44 randomisierte Studien mit insgesamt mehr als 12.000 Patienten im Hinblick auf Effektivitätsunterschiede zwischen den 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten überprüfte, zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Ondansetron, Dolasetron und Granisetron. Allein Granisetron zeigte im Vergleich zu Tropisetron einen Vorteil (Jordan et al. 2007).

Für Palonosetron stehen weniger, aber vielversprechende Daten zur Verfügung. Palonosetron weist gegenüber den anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten eine ca. 100-mal höhere Bindungsaffinität am Rezeptor auf und eine mindestens 4-mal so lange Halbwertszeit. Es ist in der Kontrolle der akuten Emesis zumindest äquieffektiv zu Ondansetron und Dolasetron.

Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es pharmakologische und pharmakokinetische Unterschiede, insbesondere bezüglich der Metabolisierung durch die Enzyme der Cytochrom-P(CYP)450-Familie in der Leber (siehe Tabelle 8). Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung ist es durchaus sinnvoll, bei fehlender Wirksamkeit eines 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten auf ein anderes Präparat mit anderer Metabolisierung auszuweichen.

<b>Tabelle 8 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten im Vergleich</b>				
	Halbwertszeit	Orale Dosis	i.v.-Dosis	Metabolisierung
Dolasetron	7,5 h	1 × 200 mg	1 × 100 mg	CYP 2 D6
Granisetron	10,6 h	1 × 2 mg	1 × 1–3 mg	CYP 3 A
Ondansetron	4 h	2–3 × 8 mg	1 × 8–32 mg	CYP 1 A2, 2 D6, 3 A4
Palonosetron	40 h	Nicht verfügbar	1 × 0,25 mg	CYP 2 D6, 3 A, 1 A2
Tropisetron	11 h	1 × 5 mg	1 × 5 mg	CYP 2 D6

Aufgrund der begrenzten Bedeutung des Serotonins in der Genese des verzögerten Erbrechens haben die 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten an den Folgetagen keinen Stellenwert. So zeigte eine aktuelle Metaanalyse, dass bei einer gleichzeitigen Gabe von Dexamethason mindestens 38 Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten eine komplette Kontrolle an den Folgetagen zu erreichen (NNT > 38).

#### **NK-1-Antagonisten:**

Die Substanz P, ein Neuropeptid mit 11 Aminosäuren, gehört zur Familie der Tachykinine und wird im ZNS und im Darm gefunden. Im Tierversuch löst die Injektion der Substanz Erbrechen aus durch die Bindung an den spezifischen Neurorezeptor Neurokinin 1. Durch eine Blockade des Rezeptors wird die emetogene Wirkung einer ganzen Reihe von zentral und/oder peripher wirksamen Stimuli wie Apomorphin, Ipecacuanha oder Cisplatin im Tierversuch aufgehoben. Für den NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Aprepitant (Emend®) ist eine klinisch relevante antiemetische Wirkung bei Patienten dokumentiert, die mit hoch-emetogener Cisplatin-haltiger Chemotherapie behandelt worden sind. Die Substanz wurde im November 2003 in Deutschland zugelassen.

Als Ergebnis der Phase-I/II-Studien wird eine Therapiedauer von 3 Tagen in einer Dosierung von 125 mg an Tag 1 und 80 mg an den Tagen 2 und 3 empfohlen. Die Einnahme am ersten Tag sollte etwa 60 min vor der Chemotherapie erfolgen. Mit diesem Vorgehen ließ sich im Vergleich zu einer Standardtherapie mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (Tag 1) und Dexamethason (Tag 1–4) in zwei großen Phase-III-Studien

eine signifikante Verbesserung des Schutzes vor akuter Emesis durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant zeigen. Klinisch bedeutsamer ist der auch in Bezug auf das verzögerte Erbrechen erreichte Fortschritt. In der Studie von Hesketh und Grunberg entwickelten 80,8% der mit Aprepitant behandelten Patienten keine verzögerte Emesis gegenüber nur 58,8% in der Kontrollgruppe (Hesketh, Grunberg et al. 2003). Ebenfalls belegt ist die Wirksamkeit von Aprepitant auch bei moderat emetogener Chemotherapie (Warr et al. 2004).

Aprepitant ist auch als zusätzliche „Salvageantiemese“ bei Patienten mit Emesis im vorherigen Zyklus unter 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist/Dexamethason in der Kombinationstherapie wirksam.

Das Nebenwirkungsprofil von Aprepitant ist günstig. In Studien an rund 3.300 Patienten ergaben sich keine relevanten Unterschiede in der Sicherheit und Nebenwirkungsrate zwischen dem Aprepitantarm und dem Kontrollarm. Möglicherweise treten Asthenie, Fatigue und Schluckauf unter Aprepitant etwas häufiger auf, die Unterschiede waren jedoch in den Studien nicht signifikant.

Aprepitant ist Substrat und moderater Inhibitor von Cytochrom P<sub>3</sub> A<sub>4</sub>. Die gleichzeitige orale Gabe von CYP<sub>3</sub> A<sub>4</sub>-Substraten mit hohem First-Pass-Effekt (z. B. Midazolam, Verapamil, Simvastatin u. a.) sollte deshalb wegen der Gefahr erhöhter Plasmaspiegel möglichst vermieden werden. Für Dexamethason wird bei gleichzeitiger Aprepitant-Therapie eine Dosisreduktion auf ca. 50% empfohlen, wenn das Glukokortikoid oral verabreicht wird. Relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ondansetron und Granisetron wurden nicht beobachtet. Über Wechselwirkungen mit Zytostatika gibt es bislang nur wenige Daten. Allerdings erwies sich die gleichzeitige Gabe von Aprepitant und Docetaxel i. v. (einem CYP<sub>3</sub> A<sub>4</sub>-Substrat) als unkritisch.

### 3.5 Guidelines

#### **Grundsätzlich gilt:**

- Prophylaxe geht vor Therapie! Bei konsequenter Prävention der akuten Nausea und Emesis tritt auch verzögertes Erbrechen und das – einmal etabliert, nur schwer angehbare – antizipatorische Erbrechen seltener auf.

- Fortsetzung der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens über (2–)4 Tage nach Ende der Chemotherapie bei hoch- und moderat emetogener Chemotherapie.
- Die orale Gabe von Antiemetika ist möglich und der parenteralen gleichwertig. Die Verabreichung erfolgt peroral 1 h, intravenös innerhalb von 30 min vor der Chemotherapie.
- Ermittlung des emetogenen Potentials der Chemotherapie (siehe Tabelle 7) und Berücksichtigung individueller Faktoren → Vorgehen nach folgenden Stufenplänen (siehe Kapitel 3.5.1–3.5.5).

### 3.5.1 Hoch-emetogene Chemotherapie

Für hoch-emetogene Chemotherapie [emetogenes Potential > 90% (Stufe 5), siehe Tabelle 7] ist eine Dreierkombination aus 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist, Kortikosteroid und NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist als Standard anzusehen.

**Tabelle 9 Antiemetische Therapie bei hoch-emetogener Chemotherapie**

Chemotherapie-Tag(e) 1	Folgende Tage 2–4	Optionen bei Unwirksamkeit
Granisetron 1 × 1 (– 3) mg i.v. (evtl. 2 mg p. o.) und Dexamethason 1 × 12 mg p. o. (i.v.) und Aprepitant 1 × 125 mg p. o. und fakultativ Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie	Aprepitant 80 mg p. o. (Tag 2 und 3) und Dexamethason 1 × 8 mg p. o. und fakultativ Metoclopramid 3–4 × 10 mg p. o. und fakultativ Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haloperidol 4–6 × 1–3 mg i.v. (Dosis abgleichen)</li> <li>• Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie</li> <li>• Metoclopramid 2–4 × 20–40 mg p. o. (Dosis abgleichen)</li> <li>• Dimenhydrinat 1–4 × 50–100 mg p. o., rektal oder i.v.</li> </ul>

### 3.5.2 Moderat emetogene Chemotherapie

Für Therapieschemata der Stufen 3 und 4 mit einem emetogenen Potential von 30–90% ist die Kombination von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist und Kortikosteroid als Standard anzusehen. Aprepitant sollte bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren primär (Regime s.o.), ansonsten bei Übelkeit und Erbrechen unter 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist/Dexamethason in den Folgezyklen als Salvageregime eingesetzt werden.



**Tabelle 10 Antiemetische Therapie bei moderat emetogener Chemotherapie**

Chemotherapie-Tag(e) 1	Folgende Tage 2–3 (– 4)	Optionen bei Unwirksamkeit
Granisetron 1 × 2 mg p. o. (1 mg i.v.) und Dexamethason 1 × 8 mg p. o. (i.v.) und fakultativ Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie	Dexamethason 1 × 4 (– 8) mg p. o. und fakultativ Metoclopramid 3 × 20 (– 40) mg p. o. und fakultativ Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsatz von Aprepitant im nächsten Zyklus (siehe oben)</li> <li>• Haloperidol 4–6 × 1–3 mg i.v.</li> <li>• Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie</li> <li>• Metoclopramid 2–4 × 20–40 mg p. o. (abgleichen)</li> <li>• Dimenhydrinat 1–4 × 50–100 mg p. o. oder i.v.</li> </ul>
Falls Aprepitant eingesetzt wird, orale Dexamethason-Dosis um 50% reduzieren (betr. Tage 1–3)		

### 3.5.3 Gering emetogene Chemotherapie

Bei Chemotherapien mit einem gering emetogenen Potential von 10–30% ist eine Prophylaxe des akuten Erbrechens am Therapietag indiziert, eine weitergehende Prophylaxe der verzögerten Emesis erscheint primär verzichtbar.

**Tabelle 11 Antiemetische Therapie bei gering emetogener Chemotherapie**

Chemotherapie-Tag(e) 1	Folgende Tage 2–3 (– 4)	Optionen bei Unwirksamkeit
Dexamethason 1 × 8 (– 20) mg p. o. (i.v.) oder Metoclopramid 2–4 × 20–40 mg p. o. oder 1–2 mg/kg i.v. alle 2–4 h oder Alizaprid 150 mg p. o. 30 min vor und 30 min nach bzw. 100 mg i.v. vor und 4 h nach der Chemotherapie	Keine Routine-Prophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Wahl ist ein 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist (Granisetron 2 mg p. o.)</li> <li>• Dexamethason 4–8 mg auch an den Folgetagen</li> <li>• Benzamid auch an den Folgetagen</li> <li>• Weitere Substanzen siehe oben</li> </ul>

### 3.5.4 Minimal emetogene Chemotherapie

Bei minimal emetogener Chemotherapie wird keine Prophylaxe durchgeführt. Tritt Übelkeit oder Erbrechen auf, so steht das Repertoire an Medikamenten zur Verfügung, das bei gering emetogener Therapie eingesetzt wird. In der Regel kommt eine Einzeldosis Dexamethason oder eines Benzamids zum Einsatz.

### 3.5.5 Antizipatorisches Erbrechen

Die beste Prävention für das antizipatorische Erbrechen ist eine konsequente und wirksame antiemetische Prophylaxe vom ersten Therapiezyklus an. Bei manifestem antizipatorischem Erbrechen ist eine Therapie mit Lorazepam zu empfehlen.

## 4 Hauttoxizität

Als Folge der antiproliferativen Wirkung sind im Rahmen einer Chemotherapie sowohl Folgen für das Wachstum von Haaren und Nägeln als auch für die Zusammensetzung der Haut zu beobachten. Allerdings ist inzwischen auch bei neuen Wirkstoffen, die nicht zu den Zytostatika zählen, jedoch in der Krebstherapie inzwischen eine wichtige Rolle spielen, eine Reihe von Hautveränderungen zu beobachten, die sehr wahrscheinlich unter anderem mit Wirkstoffanreicherungen in der Haut in Zusammenhang stehen. Sonderformen der Hautreaktionen können sich im Rahmen von allergischen Reaktionen, aber auch in Verbindung mit akzidentellen Extra-/Paravasationen ergeben.

### 4.1 Alopezie

Der Haarausfall ist eine der häufigsten und für viele Patienten belastendsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie (siehe Tabelle 12). Das Ausmaß der Alopezie kann sich von Ausdünnungen der Haare bis zu einem kompletten Haarverlust, der auch die Augenbrauen und Schamhaare betrifft, erstrecken. Besonders ausgeprägte Haarverluste sind vor allem in Verbindung mit den Taxanen bekannt. Üblicherweise ist die Alopezie reversibel, wobei sich Form und Farbe ver-

**Tabelle 12** Ausmaß der Alopezie in Verbindung mit verschiedenen Zytostatika

Hoch	Moderat	Niedrig
Cyclophosphamid, Ifosfamid	Actinomycin	L-Asparaginase
Konventionelle Anthrazykline	5-Fluorouracil	Carmustin, Lomustin
	Hydroxyharnstoff	Bleomycin
Docetaxel	MTX	Busulfan
Paclitaxel	Mitomycin	Platinverbindungen
Etoposid, Teniposid	Mitoxantron	Chlorambucil, pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)
Topotecan	Procarbazin	Dacarbazin
	Vinca-Alkaloide	Melphalan, Mercaptopurin, Thioguanin, Thiotepa, Cytarabin

ändern können. Zwar wird die Hypothermie in Verbindung mit Kältekappen immer wieder als Erfolg versprechende Supportivtherapie aufgeführt, jedoch hat die U. S. Food and Drug Association (FDA) in den 90er Jahren den Verkauf entsprechender Produkte für die lokale Hypothermie gestoppt, solange keine weitergehenden Informationen zur möglichen Beeinträchtigung der Effektivität der Chemotherapie vorliegen. Grundsätzlich lässt sich durch den Einsatz entsprechend gut angepasster Kältekappen in der Palliativtherapie tatsächlich eine Verringerung des Haarausfalls erreichen, jedoch erfordert deren Einsatz eine entsprechende Expertise. Mit Tempol wird darüber hinaus eine topisch applizierbare Nitroxid-Verbindung geprüft, die sich im Rahmen einer Phase-I-Studie nicht nur als gut verträglich, sondern auch als moderater Schutz vor strahlentherapie- und chemotherapie-induzierten Alopezien erwies. Ein entsprechendes Tempol-haltiges Gel wird im Rahmen einer Phase-II-Studie derzeit umfassender geprüft.

#### 4.2 Nagelveränderungen

Immer wieder wird im Rahmen einer Chemotherapie beobachtet, dass Nägel einreißen oder weicher werden können. Teilweise wird die Beeinträchtigung des Nagelwachstums durch das Auftreten von Beau-Ringen offensichtlich, sodass teilweise durch die Zahl der Beau-Ringe die Anzahl der gegebenen Therapiezyklen „abgelesen“ werden kann. Besonders häufig werden Nagelveränderungen bis hin zu schmerzhaften Onycholysen mit dem Zytostatikum Docetaxel beobachtet, wobei die Inzidenz im Rahmen der wöchentlichen Gabe höher zu sein scheint als mit Infusionen alle drei Wochen. Neben Empfehlungen zur Dosismodifikation existieren auch Fallberichte zum Einsatz von Kältehandschuhen, die über den Zeitraum der Applikation getragen werden und die zu einem geringeren Ausmaß dieser Nageltoxizität führen können.

#### 4.3 Hyperpigmentierungen

Hyperpigmentierungen sind immer wieder in Verbindung mit einer Chemotherapie beschrieben worden, wobei die Lokalisation nahe am Eintritt der Infusion, aber auch diffus über den ganzen Körper auffallen kann. Solche Hautveränderungen können auch über das Therapieende hinaus über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben. Typisch sind auch Farbveränderungen an den Nägeln. Wahrscheinlich beruht die Nebenwirkung auf einem toxischen Effekt auf die Melanozyten (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13** Chemotherapieassoziierte Hautreaktionen und Nagelveränderungen (Abkürzung: PPES – Hand-Fuß-Syndrom)

Bleomycin	Generalisiert, Nägel, PPES
Busulfan	Generalisiert, Schleimhäute
Capecitabin	PPES
Cytarabin (hochdosiert)	PPES
Docetaxel	Lokalisiert, Nägel, PPES
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	PPES
5-Fluorouracil	Lokalisiert, bei Dauerinfusion PPES
Hydroxyurea	Generalisiert
Methotrexat	PPES
Thiotepa	PPES

#### 4.4 Hand-Fuß-Syndrom

Beim Hand-Fuß-Syndrom [auch Palmar-Plantares-Erythrodyssäthe-sie-Syndrom (PPES) genannt] handelt es sich um eine Nebenwirkung auf der Haut, die für den Patienten mit schmerzhaften, erythematö-sen Hautläsionen vor allem im Bereich der Handinnenflächen und Fußsohlen verbunden ist. Häufig ist die Hautreaktion mit einer lokal erhöhten Druckempfindlichkeit und Parästhesien verbunden. In schweren Fällen kommt es zu lokalen Blasenbildungen und schmerzhaften Hautablösungen. Bis heute kann über den pathophy-siologischen Hintergrund dieser Nebenwirkung nur spekuliert wer-den. Teilweise dürften es lokale Wirkstoffanreicherungen an schweißproduzierenden Stellen sein (z.B. Caelyx®), teilweise phar-makokinetische Hintergründe, die zu einem bestimmten Zeitpunkt Zellen der Haut besonders schädigen (siehe Tabelle 13). So lässt sich erklären, dass beispielsweise eine Dauerinfusion von 5-Fluorouracil (z.B. 2,6 g/m<sup>2</sup>/24 h) zum PPES führt, während eine Bolusgabe der gleichen Substanz (Mayo-Klinik-Protokoll) praktisch keine Hautreak-tionen mit sich bringt. Selbst bei 5-Fluorouracil-Derivaten, die oral gegeben werden, ergeben sich dahingehend Unterschiede, denn Capecitabin (Xeloda®) führt sehr häufig zu Formen des PPES, wäh-rend das strukturverwandte Tegafur/Uracil (UFT Hartkapseln) keine entsprechenden Hautreaktionen auslöst. Auch bei den konventionel-len Anthrazyklinen und der liposomalen Zubereitung Myocet® spielt das PPES nur eine untergeordnete Rolle, während die Anwendung des pegyliert liposomalen Doxorubicins Caelyx® sehr häufig zum PPES führt. Supportiv wird bei durch 5-Fluorouracil (Dauerinfusion), Capecitabin oder Caelyx assoziiertem PPES der symptomatische Ein-satz von Vitamin B6 oral (z.B. 3-mal tägl. 100 mg) zur Eindämmung der Parästhesien empfohlen. Grundsätzlich empfiehlt es sich, beim Auftreten von Frühsymptomen (z.B. Rötungen, Schälern der Haut, kleinen Rissen, Schwellungen, Kribbeln und Jucken, Taubheitsgefühl) die betroffenen Stellen zu kühlen. Da bei Caelyx® die Hautreaktion durch Schwitzen und Druck oder Reibung begünstigt wird, sollten Hitze, übermäßige körperliche Aktivität oder längerer Kontakt mit heißem Wasser (z.B. längeres Duschen) vermieden und darüber hinaus möglichst lose Kleidung aus Naturmaterialien und bequemes Schuhwerk getragen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von

Caelyx® sollten die präventiven Maßnahmen auch 4–7 Tage nach Behandlungsende weitergeführt werden. Sind dennoch Erytheme, Hautschuppungen oder Schwellungen auch in der 4. Woche (oder länger) nach Caelyx®-Gabe manifest, werden begrenzte Therapiepausen, teilweise sogar Dosismodifikationen empfohlen. Um Feuchtigkeitskontakte zu minimieren, ist für Arbeiten im feuchten Milieu das Tragen von Baumwollhandschuhen unter Gummihandschuhen zu erwägen.

#### 4.5 Radiation Recall

Einige Zytostatika, wie z.B. Gemcitabin, Bleomycin, Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Hydroxyharnstoff, MTX oder die Taxane, sind in der Lage, die Haut gegenüber einer Strahlentherapie zu sensibilisieren. Damit erhöhen sich nicht nur die lokalen Effekte auf eine darauf folgende Strahlentherapie, sondern sie können lokal bereits auf eine in der Vergangenheit erfolgte Strahlentherapie eine Hautreaktion wieder aufflammen lassen, die von Erythemen bis hin zu Blasen- und Nekrosebildungen reichen. Spezifische Therapieformen stehen bisher nicht zur Verfügung, sodass oft nur lokale Kortikosteroide Mittel der ersten Wahl sind. Auch in Verbindung mit UV-Strahlung können Recall-Reaktionen auftreten, sodass Patienten beispielsweise nach einer MTX-Therapie auf ungeschützter Haut unter Sonneneinwirkung einen Sonnenbrand entwickeln können (Phototoxizität). Solche phototoxischen Reaktionen sind auch unter Dacarbazin, 5-FU, Thioguanin und Vinblastin beschrieben worden.

#### 4.6 Akne-ähnliche Formen und andere Reaktionen

In den letzten Jahren wird immer deutlicher, dass sowohl die Beeinflussung des EGF-Rezeptors auf extrazellulärer Ebene mittels spezifischer Antikörper (z.B. Cetuximab) als auch auf intrazellulärer Ebene mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren mit dem Auftreten von akneähnlichen (akneoiden) Reaktionen verbunden ist (siehe Tabelle 14). Zwar muss von einer gewissen Korrelation zwischen der Schwere dieser akneähnlichen Hautreaktion und der Wahrscheinlichkeit des Tumoransprechens ausgegangen werden, jedoch sehen die Gebrauchsinformationen erst ab einer Grad-3-Akne eine Dosismodifikation vor. Die

<b>Tabelle 14 Akneiforme Hautreaktionen EGFR-aktiver Substanzen</b>	
EGF-Inhibition	Akneoider Reaktion
<b>Antikörper</b>	
• Cetuximab	Inzidenz $\geq 80\%$ 5,2% $\geq$ Grad 3 (Monotherapie) 9,3% $\geq$ Grad 3 (+ CPT-11)
• Panitumumab (ABX-EGF)	Inzidenz 70–100%
• Matuzumab (EMD72 000)	Inzidenz 64% 0% $\geq$ Grad 3
<b>Kinase-Inhibitoren</b>	
• Gefitinib (Iressa®)	Inzidenz 53–65% 2% $\geq$ Grad 3 (dosisabhängig)
• Erlotinib (Tarceva®)	Inzidenz 67–79% (150 mg p. o./Tag) 3–10% $\geq$ Grad 3

Grad-3-Akne beschreibt dabei einen Befall der Körperoberfläche von mindestens 50%. Die Hautveränderungen betreffen vor allem Stellen, die reich an Talgdrüsen sind, wie das Gesicht, den Nacken, die Schultern, Brust und Kopf. Neben diffusen juckenden Erythemen fallen Pusteln sowie teilweise Teleangiectasien auf. Im Gegensatz zur juvenilen Form der Akne sind keine Komedonen visuell erkennbar, sodass nicht von einer bakteriellen Ursache (z. B. *Propionibacterium acnes*) auszugehen ist.

Da der Einsatz von Retinoiden (lokal, systemisch) zu einer Verstärkung der Ekzeme und der Austrocknung der Haut führen würde, sollte supportiv im Fall einer Grad-2-Reaktion auf orale Antihistaminika (z. B. Cetirizin) und Minocyclin oder Doxycyclin (z. B. 100 mg p. o./Tag) zurückgegriffen werden, um bakterielle Superinfektionen zu vermeiden. Pflgende Kosmetik sollte vor allem ohne Zusatz von Alkohol und nicht auf Gelbasis sein, um die Austrocknung der Haut nicht weiter voranzutreiben. Mittel der Wahl sind deshalb Wasser-in-Öl-Cremes. Teilweise kann auch eine lokale Anwendung von Glukokortikoiden über 1–2 Wochen erforderlich werden. In schweren Fällen einer Paronychie empfehlen sich Pasten mit einem Zusatz an Antiseptika (z. B. PVP-Jod) und Antimykotika mit Nystatin (z. B. Candio-Hermal® Softpaste). Interessanterweise zeichnet sich mit anderen Kinase-Inhibitoren, z. B. Imatinib, Sorafenib oder Sunitinib, ebenfalls

ein breites Spektrum von Hautreaktionen ab, sodass auch EGF-rezeptorunabhängige Prozesse das Auftreten dermatologischer Reaktionen begünstigen können (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15** Auftreten von Haut- und Nagelveränderungen in Verbindung mit Kinase-Inhibitoren

	Sorafenib	Sunitinib	Imatinib	Cetuximab Erlotinib, Gefitinib
Pigmentveränderungen der Haare	–	+	–	–
Alopezie	+ /–	–	–	+ /–
Haarwachstum im Gesicht	–	–	–	+
Paronychie	–	–	–	+
Ödeme	–	+ /–	+	–
Erytheme im Gesicht	+	–	–	+ /–
Hämorrhagien	+	+	–	–
Follikulitis	–	–	–	+

Anmerkungen:

– bisher nicht beobachtet

+ typisch

+ /– gelegentlich aufgetreten

#### 4.7 Allergische Hautreaktionen

Der Einsatz bestimmter Zytostatika ist auch mit einer gewissen Häufigkeit von allergischen Hautreaktionen wie Angioödemem (Quincke-Ödem), Hautrötungen sowie Urtikaria verbunden (siehe Tabelle 16). In den meisten Fällen handelt es sich um eine Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion. Diese kann, wie bei den Taxanen, auch auf die verwendeten Hilfsstoffe (z. B. Cremophor EL oder Polysorbat) zurückgehen. Allerdings ist festgestellt worden, dass bei einem manifesten Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion trotz vorgegebener Prämedikation bei Taxol® (Inzidenz ca. 1–2%) ein Wechseln auf die strukturverwandte Taxan-Verbindung nicht allzu leichtfertig erfolgen darf, da es offensichtlich auch wirkstoffassoziierte Überempfindlichkeitsreaktionen gibt. Beim Etoposid wurde beobachtet, dass das strukturverwandte Etoposidphosphat durch den Verzicht auf meh-



**Tabelle 16** Wirkstoffassoziierte Überempfindlichkeitsreaktionen in der klinischen Onkologie

Wirkstoff	Reaktionstyp	Häufigkeit
L-Asparaginase	Typ I	10–20%
Paclitaxel	Typ I	5–10%
Docetaxel	Typ I	5–10%
Procarbazin	Typ I	5–15%
Teniposid	Typ I	5–15%
Carboplatin	Typ I	5–8%
Melphalan	Typ I	2–5%
Daunorubicin	Typ I	1–5%
Doxorubicin	Typ I	1–5%
Etoposid	Typ I, II	1–3%
Cisplatin	Typ I, II	1%
Alemtuzumab	Typ I	30–40%
Rituximab	Typ I	8–15%
Trastuzumab	Typ I	3–18%

rere Hilfsstoffe bei einer bestehenden Unverträglichkeit auf Etoposid noch gegeben werden kann. Eine engmaschigere Kontrolle des Patienten ist allerdings anzuraten.

#### 4.8 Photosensibilisierung

Unter verschiedenen Zytostatika ist eine Photosensibilisierung beschrieben. Auch unter geringer Einstrahlung von UV-Licht können entsprechend behandelte Patienten UV-Schäden entwickeln. Die Patienten müssen angewiesen werden, direkte Sonnenexposition zu meiden. Auch bei indirekter Einstrahlung sollte die Kleidung die Extremitäten vollständig bedecken, eine Kopfbedeckung ist sinnvoll. Eine Photosensibilisierung wird unter anderem bei Cytosinarabinosid, Hydroxyurea, Dacarbazin und Temozolomid beobachtet.

## 5 Fertilität

### 5.1 Einleitung

Das Alter der Eltern bei der Geburt des ersten Kindes ist in Deutschland in den letzten Jahrzehnten erheblich gestiegen. Somit wächst die Zahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eines Tumors ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben. Eine kompetente Beratung über die Prognose der Fertilität und die Möglichkeiten, eine Elternschaft nach Therapie zu erreichen, ist für diese Patienten von großer Bedeutung. Die Diskussion der Familienplanung wird dadurch erschwert, dass Patienten im ersten Schock nach Mitteilung ihrer Tumordiagnose oder aufgrund ihres Lebensalters die Bedeutung, die sie selbst im späteren Leben dem Thema beimessen, falsch einschätzen. Das Behandlungsteam sollte diese möglichen Konflikte darlegen und gegebenenfalls dem Patienten mit seinen Angehörigen die Möglichkeit des Gespräches mit einem Psychoonkologen anbieten.

### 5.2 Häufigkeit

Die Fertilität ist bei einigen Tumorerkrankungen unabhängig von jeglicher Therapie a priori eingeschränkt. So liegt bei 50–80% der Männer mit Keimzelltumor zum Zeitpunkt der Tumordiagnose eine Infertilität vor. Auch bei Patienten mit Morbus Hodgkin ist die Fertilität allein durch die Erkrankung in bis zu 30% der Fälle beeinträchtigt.

Bei Frauen, die sich einer Chemotherapie unterziehen, spielen Auswahl und Zahl der Kombinationspartner sowie das Alter die entscheidende Rolle. Cyclophosphamid erhöht das Risiko einer prämaturnen Menopause, welche üblicherweise mit Infertilität einhergeht, um das Neunfache, das Risiko hängt hierbei vom Alter der Patientin ab. Bei Behandlung vor dem 20. Lebensjahr liegt das Risiko einer prämaturnen Menopause bei 20–50%, bei einer Behandlung jenseits des 25. Lebensjahres steigt dieses Risiko auf 80–90% an.

Bei Männern ist der Einfluss des Alters weniger gut dokumentiert. In einer retrospektiven Norwegischen Studie an über 1.200 Männern mit Keimzelltumoren, welche mit unterschiedlichen Modalitäten behandelt wurden, erfüllte sich bei 80% der Patienten der Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie. Je nach Intensität der Vorbe-

handlung dauerte es 6 bis 15 Jahre nach Therapie bis zur Geburt des Kindes (Brydøy et al. 2005). Eine akute Azoospermie ist insbesondere für Alkylantien beschrieben, findet sich aber auch bei Substanzen anderer Wirkmechanismen, wie z. B. Cisplatin, Cytarabin, Procarbazin, Chlorambucil.

Nach einer Radiatio des Hodens ist ab einer Dosis von 6 Gy von einer anhaltenden Azoospermie und Infertilität auszugehen.

Bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr wird durch eine Bestrahlung mit 20 Gy die komplette Funktion der Ovarien einschließlich Hormonproduktion ausgeschaltet, bei älteren Frauen reichen hierfür bereits 6 Gy aus. Eine Infertilität wird praktisch immer ab einer Dosis von 10 Gy induziert.

### 5.3 Konzeption nach Tumorbehandlung und Missbildungsrate

Nach Abschluss einer Therapie wird im Allgemeinen empfohlen, eine sichere Kontrazeption über einen Zeitraum von 12 bis 18 Monaten zu benutzen, die Empfehlung gründet sich jedoch ausschließlich auf tierexperimentelle Daten. Bei Kindern von Krebspatienten wurde in einer kürzlich publizierten Norwegischen Studie keine erhöhte Fehlbildungsrate beschrieben. Lediglich das Geburtsgewicht war bei Kindern von ehemaligen Krebspatientinnen im Mittel um 130 g geringer als beim Durchschnitt in der restlichen Bevölkerung (Fosså et al. 2005).

### 5.4 Interventionsmöglichkeiten bei Frauen

- Zum Schutz vor ionisierender Strahlung können die Ovarien mittels **Ovariopexie** aus dem Strahlenfeld entfernt werden. Nicht gelöst ist bei diesem Vorgehen jedoch das Problem der Gebärmutter, die durch eine Bestrahlung erheblich an Volumen verliert.
- Die **Kryokonservierung von Embryos** hat die höchste Erfolgsrate (20–30% pro Transfer von drei Embryonen), bedarf aber der Beteiligung eines männlichen Partners.
- Die **Protektion der Eizellen durch GnRH-Analoga** ist wenig invasiv, führt zu keiner Therapieverzögerung und ist somit einfach praktikabel. Es liegen jedoch im humanen System bislang keinerlei

Daten zur Effektivität vor, sodass dieses Verfahren als experimentell einzustufen ist.

- Die **Ovarien** können komplett oder teilweise entfernt und kryokonserviert werden. Nach **Retransplantation** existieren bislang jedoch nur anekdotische Berichte über Schwangerschaften, daher ist das Verfahren ebenfalls als experimentell anzusehen.
- Eine **Aspiration von Oozyten nach vorangegangener Stimulation** (Vorlauf für die Stimulation 4–6 Wochen) ist an spezialisierten Zentren möglich. Die Erfolgsrate liegt jedoch nur bei etwa 3%, insgesamt sind nur wenige Geburten nach dieser Technik berichtet. Auch dieses Verfahren ist als experimentell anzusehen.
- **Aspiration von Oozyten ohne vorangegangene Stimulation** wurde bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien angewandt, es liegen kaum Erfahrungen bei Tumorpatientinnen vor.

### 5.5 Interventionsmöglichkeiten bei Männern

Männer können Spermien aus Ejakulat, einem Aspirat aus der Epididymis oder dem Hoden sowie aus einer Biopsie kryoasservieren. Die Erfolgsrate nach einer Kryoasservierung liegt bei etwa 25%. Eine Kryoasservierung ist sogar unter laufender Chemotherapie möglich, sofern noch keine Azoospermie eingetreten ist. Allerdings greifen nur wenige Patienten (maximal 10%) auf die asservierten Spermien zurück.

## 6 Begleittherapie bei Strahlentherapie

### 6.1 Mukositis (einschließlich chemotherapieinduzierter Mukositis)

Bei der Strahlentherapie von HNO-Tumoren und Lymphomen mit Einschluss des Oro-/Hypopharynx oder der Mundhöhle in das Bestrahlungsfeld ist die Mukositis eine der unangenehmsten Nebenwirkungen. Die Pathomechanismen der chemotherapie- bzw. radiotherapiebedingten Mukositis unterscheiden sich teilweise. So kann erklärt werden, dass für verschiedenste Substanzen ein positiver Effekt bezüglich Prophylaxe und Therapie der chemotherapiebedingten oralen Mukositis belegt ist, die gleichen Substanzen jedoch innerhalb prospektiver Untersuchungen bei bestrahlten Patienten häufig

<b>Tabelle 17 Schweregrade der akuten Mukositis</b>	
Grad I	Schmerzlose Erosionen, Erythem oder geringes Wundsein
Grad II	Mäßig schmerzhaftes Erythem, Ödeme oder Erosionen, feste Nahrungsaufnahme möglich
Grad III	Stark schmerzhaftes Erythem, Ödeme oder Ulzera, noch intakte Basalmembran oder pseudomembranöse Mukositis, flüssige Nahrungsaufnahme nötig
Grad IV	Ulkus, die Basalmembran ist unterbrochen, orale Nahrungsaufnahme nicht möglich

(nach Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute 1988 und modifizierte Klassifikation der AIO, ARO und DEGRO 5/97)

keinen solchen Effekt aufweisen. Die akute strahlentherapiebedingte Mukositis beruht auf einem Verlust von epithelialen Stammzellen, der 1–2 Wochen nach Beginn der Strahlentherapie zur messbaren Depletion der Epithelzellen führt.

Bei einer Standarddosierung von 2 Gy täglich an 5 Tagen pro Woche tritt in der Regel nach 1–2 Wochen eine Rötung der Mundschleimhaut auf. Nach 2,5–3 Wochen tritt bei vielen Patienten eine Denudation der noch intakten Basalmembran auf (siehe Tabelle 17). Diese ist für den Patienten in der Regel mit dem Gefühl eines starken oralen Wundseins verbunden.

Während der Weiterführung der Therapie bleiben die Symptome in der Regel konstant oder können sich aufgrund einer vermehrten Zellteilung und Regeneration der Mundschleimhaut sogar bessern.

Bei einigen Malignomen, u. a. den Plattenepithelkarzinomen des HNO-Bereiches, zeigen klinische und strahlenbiologische Daten eine Abnahme der Heilungswahrscheinlichkeit mit zunehmender Behandlungsdauer. Es ist deshalb wichtig, die Therapiepausen aufgrund einer Mukositis oder anderen Nebenwirkungen ganz zu eliminieren, zumindest aber auf ein Minimum zu reduzieren.

Unter der Therapie mit Antimetaboliten, insbesondere 5-FU und Metotrexat, kann es zu der schweren Sonderform der akuten nekrotisierenden ulzerösen Gingivitis (ANUG) kommen.

#### **Prävention und Therapie:**

Die Einhaltung einer strengen Mundhygiene ist extrem wichtig. Solange der Patient dieses toleriert, müssen die Zähne nach jeder Mahlzeit mit einer weichen Zahnbürste gereinigt werden, um jegliche

Beläge als Substrat für eine bakterielle Besiedelung zu entfernen. Scharfe Kanten an Zähnen oder Zahnersatz müssen vor Therapiebeginn beseitigt werden. Bei bereits vorliegender Mukositis sollte die Reinigung in Form einer Munddusche und mit Hilfe von Watteträgern erfolgen, zusätzlich häufige Mundspülungen, z. B. mit Salbeitee. Kamillentee sollte wegen der möglichen Verstärkung der Xerostomie nicht verwendet werden. Reizende Substanzen wie Tabak, hochprozentige Alkoholika, scharfe oder saure sowie sehr kalte oder heiße Speisen und Getränke sollten vermieden werden. Auch harte Speisen sind zu vermeiden. Zahnprothesen sollten nur beim Essen getragen werden.

Die Mundhöhle sollte regelmäßig während der Strahlentherapie inspiziert werden. Beim Auftreten von Infektionen (Pilze, Bakterien) muss eine entsprechende antimykotische (Amphotericin B lokal) oder antibiotische Therapie (lokal oder systemisch) eingeleitet werden. Auch wenn die lokale Therapie entsprechend dem klinischen Bild direkt begonnen wird, ist ein Abstrich zur Erstellung eines Antibiogrammes/Antimykogrammes erforderlich. Bei lokalen Schmerzen müssen sowohl Lokalanästhetika wie auch systemisch wirksame Analgetika eingesetzt werden, um die Lebensqualität des Patienten adäquat zu gestalten.

Bei zunehmenden Schluckbeschwerden sollte frühzeitig eine zusätzliche hochkalorische Trinknahrung gegeben werden. Falls erforderlich, ist eine ausreichende Nahrungszufuhr durch Anlage einer nasogastralen Sonde oder PEG zu sichern. Die prophylaktische PEG-Anlage sollte immer empfohlen werden bei hochdosierter Strahlentherapie im HNO-Bereich unter Einschluss der Regionen der oralen Nahrungsaufnahme.

Bei der akuten nekrotisierenden ulzerösen Gingivitis als Nebenwirkung der systemischen Therapie mit Antimetaboliten ist eine professionelle Mundhygiene, ein vorsichtiges Abtragen von Nekrosen und eine professionelle Anleitung zur wenig invasiven und effizienten Zahnreinigung notwendig.

In mehreren Studien wurden Spülungen mit Benzylamin (Tantum®) im Vergleich mit einer Placebolösung getestet. Hier konnte eine deutliche Senkung der Ausdehnung und des Schweregrades der Mukositis in der mit Benzylamin behandelten Gruppe gezeigt werden (Kim et al. 1986, Epstein et al. 2001). Die Anwendung wird von

<b>Tabelle 18</b> Rezepte für SDD-Paste sowie SDD-Suspension			
SDD-Paste 100 g		SDD-Suspension 100 ml	
Colistinsulfat	2,0 g	Colistinsulfat	1 g
Tobramycinsulfat	0,2 g	Tobramycinsulfat	0,8 g
Amphotericin B	2,0 g	Amphotericin B	2,5 g
Glycerin 85%	40,0 g	Aqua dest. ad	100 g
Glycerinsalbe DAB6	ad 100 g		
4 × täglich 1 Teelöffel ca. 1 min im Mund behalten und dann schlucken		4 × täglich mit 5 ml gurgeln, ca. 2 min im Mund einwirken lassen und dann schlucken	

der Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) bei der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich empfohlen (Steingraber et al. 2006). In aktuellen Studien wurden Lutschtabletten mit schwer resorbierbaren Antibiotika (Tobramycin, Amphotericin B und Polymyxin E oder Colistinsulfat) gegen Placebo getestet: Viermal täglich wurde ab Beginn der Strahlentherapie eine PTA-Tablette gelutscht oder eine SDD-Paste im Mund-Rachenraum verteilt. Der Schweregrad und die Ausdehnung der Mukositis, die Dysphagie und der Gewichtsverlust waren in der mit der Antibiotikakombination behandelten Gruppe signifikant geringer (Symonds et al. 1996). Die SDD-Paste und die SDD-Suspension sind in Deutschland nicht kommerziell erhältlich, können jedoch wie in Tabelle 18 dargestellt rezeptiert werden (bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an die Universitätsapotheke Tübingen, Tel. 07071/29-82691).

Sucralfat, ein basischer Polyaluminiumhydroxid-Sukrose-Komplex, ebenfalls zur Therapie und Prophylaxe der radiogenen Mukositis vorgeschlagen, wird jedoch von der MASCC nicht empfohlen. Die Substanz bildet eine zäh haftende Schutzschicht auf Epitheldefekten, verbessert die lokale Verfügbarkeit von Wundheilungsfaktoren und fördert die Bildung von schleimhautprotektiven Prostaglandinen. In einer randomisierten Studie wurde bei prophylaktischer Gabe von 6 × 1 g Sucralfat täglich eine signifikante Senkung der Mukosareaktion im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden (Parsons 1994).

Der Keratinozytenwachstumsfaktor Palifermin ist zur Prophylaxe der Mukositis unter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation zugelassen und wird von der ASO empfohlen. Außer-

halb der Zulassung ist die Substanz klinischen Studien vorbehalten (Saarilahti et al. 2002; Spielberger et al. 2004).

Bei der Applikation von 5-FU mit einer Bolus-Applikation kann eine Kryotherapie prophylaktisch eingesetzt werden. Hierzu werden abgerundete (keine scharfen Kanten) und leicht angetaute Eiswürfel ab fünf Minuten vor der 5-FU-Applikation bis fünf Minuten nach Ende der Infusion gelutscht.

### 6.2 Xerostomie

Wenn die großen Speicheldrüsen im Bestrahlungsfeld liegen, beginnt die akute Strahlenreaktion bereits nach wenigen Stunden. Infolge eines rasch fortschreitenden Untergangs der serösen Drüsenzellen nimmt die Sekretion ab. Daher tritt in der Regel 1–2 Wochen nach Bestrahlungsbeginn eine Mundtrockenheit ein. Die Speichelmenge nimmt ab, und die Zusammensetzung des Speichels wird verändert. Die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Xerostomie steigt mit der Höhe der Gesamtdosis, wenn die gesamten Speicheldrüsen im Bestrahlungsfeld liegen. Bei 32 Gy Gesamtdosis liegt das Xerostomie-risiko bei 5% und bei 46 Gy Gesamtdosis bei 50% (TD5/532 Gy und TD5/5046 Gy).

#### **Prävention und Therapie:**

Gaben von Arzneimitteln, die zu Mundtrockenheit führen können, sollten, wenn möglich, vermieden werden (Anticholinergica, Antidepressiva, Antipsychotica, Anti-Parkinson-Mittel etc.). Die Patienten werden aufgefordert, häufig zu trinken. Bei einer Restfunktion der Speicheldrüsen kann Kauen von zuckerfreiem Kaugummi hilfreich sein, damit der Speichelfluss stimuliert wird. Bei fehlender Speichelproduktion kann synthetischer Speichel (wie z. B. Glandosane Spray®, Saseem Mundspray® oder Saliva natura®) eine Hilfe sein, jedoch ist keine nachhaltige Wirkung erzielbar.

Mehrere randomisierte Studien zeigten, dass der Speichelfluss nach einer Strahlentherapie durch Pilocarpin (Salagen®) gesteigert werden kann. Voraussetzung für die Wirkung ist allerdings ein ausreichend funktionsfähiges Restparenchym der Speicheldrüsen. Es wurden dreimal täglich 5–10 mg oral gegeben, ohne wesentliche systemische Nebenwirkungen (Johnson 1993).



Obwohl die vermehrt eingesetzten hyperfraktioniert akzelerierten Strahlentherapiekonzepte in der Regel die akute Toxizität (insbesondere Schleimhäute) verstärkt, nimmt der Speichelfluss zu einem geringeren Grad ab als nach einer konventionell fraktionierten Behandlung mit gleicher Gesamtdosis.

Für die Substanz Amifostin (Ethyol® i. v.) konnte im Tierversuch ein radioprotektiver Effekt für verschiedene Normalgewebe nachgewiesen werden. Die höchste Gewebekonzentration wurde in der Glandula submandibularis gefunden und konnte in den Speicheldrüsen noch drei Stunden nach Applikation nachgewiesen werden (Spencer et al. 1995).

In einer randomisierten Phase-III-Studie zur Strahlentherapie +/- Amifostin (200 mg/m<sup>2</sup> täglich 30 min vor Strahlentherapie) wurde bei 315 Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine definitive oder adjuvante Strahlentherapie (1,8–2 Gy Einzeldosis, 60–70 Gy Gesamtdosis) eingesetzt. Es konnte eine signifikante Reduktion der Grad  $\geq 2$ -Xerostomie (50% versus 76%) nachgewiesen werden und bis zum Auftreten einer Xerostomie Grad  $\geq 2$  konnte eine höhere mediane kumulative Strahlendosis verabreicht werden (60 Gy versus 42 Gy). Die lokale Tumorkontrolle war in beiden Gruppen 6 Monate nach Therapie vergleichbar (Brizel et al. 1998).

In der letzten Zeit mehrten sich jedoch auch Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen der Substanz, sodass die routinemäßige Gabe außerhalb von Studien nicht empfohlen werden kann (Rades et al. 2004).

### 6.3 Zähne und Zahnpflege

Aufgrund des herabgesetzten Speichelflusses und der geänderten Zusammensetzung des Speichels besteht nach einer Strahlentherapie der Mundhöhle eine erhöhte Kariesneigung. Zusätzliche Veränderungen der Gingiva mit 1–2 mm Rückbildung an den Zahnhälsen verursachen eine Neigung zu Zahnhalskaries.

Des Weiteren kann die Wundheilung nach einer erforderlichen Zahnextraktion nach Abschluss der Radiatio verzögert sein und das Risiko einer darauf folgenden Osteoradionekrose ist erhöht.

Ebenfalls kommt es nachweislich zu einer direkten Schädigung

des kollagenen Pulpagewebes, welche die Entstehung von Karies begünstigen kann (Springer et al. 2005).

**Prävention und Therapie:**

Vor Beginn der Therapie muss eine vollständige zahnärztliche Untersuchung von Zähnen, Kiefern und Mundschleimhaut stattfinden. Alle nicht sanierbaren kariösen oder beschädigten Zähne und verbliebenen Wurzeln müssen extrahiert werden.

Die tägliche Applikation von Fluoriden reduziert die Kariesanfälligkeit. Hierzu wird ein mindestens 1%iges Fluorgel mit Hilfe einer vom Zahnarzt angefertigten Kunststoffschiene direkt auf die Zähne gebracht. Diese Behandlung beginnt während der Strahlentherapie und sollte während des weiteren Lebens fortgesetzt werden. Sofern ausgedehnte Metallfüllungen im Feld liegen, sollte die Kunststoffschiene auch während der Strahlentherapie eingesetzt werden, um die buccale Schleimhaut von der Füllung zu distanzieren und lokale Dosisüberhöhungen zu vermeiden.

Bei erforderlichen Zahnextraktionen nach Abschluss der Strahlentherapie sollte eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden, die einen Tag vor der Extraktion beginnt. Zur raschen Wundheilung ist ein primärer Wundverschluss sinnvoll.

#### 6.4 Radiogene Hautreaktionen

Bei Verwendung von hochenergetischer Photonenstrahlung moderner Linearbeschleuniger treten durch den hautschonenden Aufbaueffekt starke radiogene Hautreaktionen seltener auf als in der Orthovolt-Ära.

Im HNO-Bereich sowie im Bereich von Hautfalten (Perineum, Glutealfalte, Axilla, Falte unter der Mamma), wo ein Feuchtigkeits- und Wärmestau sowie vermehrte Reibung entstehen, können jedoch stärkere Reaktionen mit feuchten Epitheliolysen auftreten.

Des Weiteren kann die gleichzeitige Gabe von einigen Zytostatika die radiogene Hautreaktion verstärken (u. a. Adriamycin, Cisplatin, Dactinomycin, Gemcitabine, MTX, 5-FU und Bleomycin).

Noch Jahre nach der Bestrahlung kann nach Applikation von Zytostatika, insbesondere Adriamycin, Dactinomycin, Gemcitabine, MTX und Taxanen, das sogenannte Recall-Phänomen auftreten. Hier-

bei tritt in einem bisher unauffälligen vorbestrahlten Hautareal nach Gabe der entsprechenden Substanz eine Hautreaktion auf, die von einem leichten Erythem bis hin zu nekrotischen Ulzerationen reichen kann. Das sogenannte Recall-Phänomen ist auch in umgekehrter Reihenfolge möglich, d.h. eine Strahlentherapie nach Adriamycin- bzw. Paclitaxel-Applikation kann zu unerwartet starken Hautreaktionen bei relativ geringen Dosen führen.

**Prävention und Therapie:**

Als allgemeine Richtlinie sollte jede Art von mechanischer Reizung, z.B. durch enge Kleider, Reiben beim Waschen und Abtrocknen, sowie Einwirkung von UV-Licht und Wärme vermieden werden.

Dem herkömmlichen Pflegekonzept in Form von Puder wird zumeist ein oberflächenvergrößernder und damit kühlender Effekt zugeschrieben. In einer randomisierten Studie aus Tübingen konnte allerdings kein eindeutiger Vorteil gegenüber Linola® festgestellt werden (Zimmermann et al. 1998).

In einer randomisierten Studie bei Mamma-/Brustwandbestrahlung wurden drei Gruppen verglichen: „nicht waschen“ versus „waschen mit klarem Wasser“ versus „waschen mit Seife“. In den beiden Armen mit Waschen der bestrahlten Haut war die akute Hautreaktion geringer ausgeprägt (Campbell et al. 1992).

Wir empfehlen eine moderate Anwendung von Wasser im Bereich der bestrahlten Hautareale (keine Bäder mit Gefahr der Hautmazeration), eventuell in Kombination mit einer Waschlotion mit niedrigem pH-Wert. Abtrocknen nur durch „Tupfen“. Vor allem in Hautfalten sollte auf Sauberkeit geachtet werden, um zusätzliche Infektionen, wie z.B. Mykosen, zu vermeiden. Bei starkem Spannungsgefühl und/oder trockenen Epitheliolysen kann eine Öl-Wasser-Emulsion (Linola®) aufgetragen werden. Beim Auftreten einer exsudativen Reaktion empfiehlt es sich in jedem Fall, Puderpräparate abzusetzen und statt dessen eine indifferente Salbe zu verwenden mit dem Ziel, Verkrustungen, Sekretstau und eine dadurch entstehende weitere Mazeration der Haut zu vermeiden. Bei feuchten Epitheliolysen sind vor allem die Reinhaltung der Wunde, z.B. mit physiologischer Kochsalzlösung, sowie ein steriler Wundverband wichtig. Um ein Festkleben und den beim Ablösen der Wundauflage resultierenden Zusatzschaden zu vermeiden, ist ein nichtokklusives

Wundvlies zu empfehlen. Zur Förderung der Wundheilung kann die Applikation von Panthenol empfohlen werden, wenngleich randomisierte Studien zu dieser Fragestellung ausstehen.

Steroide sollten bei einer akuten Strahlenreaktion nicht lokal verwendet werden, da theoretisch die Infektionsgefahr der insgesamt abwehrgeschwächten Haut hierdurch zunimmt. Beim Recall-Phänomen kann eine Therapie mit Steroiden (Hydrocortison) jedoch indiziert sein.

### 6.5 Gastrointestinale Nebenwirkungen

#### 6.5.1 Übelkeit und Erbrechen

Die Abschätzung des Emesisrisikos der Strahlentherapie (gering, mittel, hoch) erfolgt anhand der bestrahlten Körperregion, des Bestrahlungsvolumens und des Risikoprofils des Patienten. Danach sollte eine individuelle Stufentherapie, gegebenenfalls auch prophylaktisch, erfolgen: Metoclopramid (10–20 mg p. o.), 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten. Bei großen Feldern, z. B. dem sogenannten „abdominellen Bad“, sollte eine prophylaktische Gabe von Antiemetika erfolgen, am ehesten 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (siehe auch Kapitel 3 Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung).

#### 6.5.2 Diarrhö

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Bestrahlung im Abdomen-/Beckenbereich sind Durchfall und Tenesmen. Der Dünndarm ist empfindlicher und reagiert früher als Kolon und Rektum. Der zugrundeliegende Mechanismus ist ein Nettoverlust an Epithelzellen der Mukosa mit Abflachung des Darmreliefs und Verlust von Eiweiß, Elektrolyten und Flüssigkeit.

#### **Prävention und Therapie:**

Neben üblichen Maßnahmen wie Bilanzierung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes sollte auf eine ballaststoffarme Ernährung geachtet werden, um einen weiteren mechanischen Abrieb des Epithels zu vermeiden.

Durch Gabe von 6 × 1 g Sucralfat (Ulcogant®) täglich bei Bestrah-

lungen im Beckenbereich konnte in einer randomisierten Studie eine Senkung der Stuhlfrequenz und eine Normalisierung der Stuhlkonsistenz festgestellt werden (Henriksson et al. 1992). Ebenfalls zeigten sich Sucralfatklysmen effektiver in der Behandlung der akuten radiogenen Proktosigmoiditis als eine Kombinationstherapie von oralen Sulfasalazingaben und Prednisonklysmen; letztere sollten daher nicht mehr bei radiogener Proktitis zur Anwendung kommen. Smektit (Colina®) ist als Antidiarrhoikum ebenfalls wirksam.

Erst in ausgeprägten Fällen sollten peristaltikhemmende Substanzen wie Loperamid eingesetzt werden, denn die Minderung der Darmbeweglichkeit kann durch Persistenz von Darmschlingen im Bestrahlungsfeld zu lokalen Dosiserhöhungen führen.

## 6.6 Urogenitale Nebenwirkungen

### 6.6.1 Blase

Insbesondere bei der kurativen organerhaltenden Radiotherapie von Prostatakarzinomen sowie bei der organerhaltenden kombinierten Radiochemotherapie von Blasenkarzinomen ist eine Strahlenbelastung des Blasenbodens mit Dosen von 70 Gy und mehr möglich, sodass Akutreaktionen der Blase in 5–10% vom WHO III° auftreten können (C. Rödel et al. 2002). Diese äußern sich funktionell in verminderter Speicherkapazität mit resultierender Dysurie, Pollakisurie und Nykturie (Wiegel et al. 1999). Ursächlich sind eine gestörte urotheliale Barrierefunktion mit einer sekundären Entzündungsreaktion und eine veränderte Prostaglandinsynthese als wesentlicher Regulator des Blasentonus. Experimentell können die akuten Strahlenfolgen sowohl durch exogen zugeführte Glykosaminoglykane als auch durch eine modulierte Prostaglandinsynthese beeinflusst werden (Dörr et al. 1998).

Rein physikalisch kann die Schwere des Auftretens dieser Veränderungen dadurch beeinflusst werden, dass der Patient angehalten wird, nicht mit leerer Blase zur Bestrahlung zu kommen, da durch die Entfaltung der Blase eine gewisse räumliche Distanzierung vom Hochdosisbereich zustande kommt.

Wenn Beschwerden auftreten, sollte zunächst eine bakterielle Infektion ausgeschlossen werden. Im Anschluss kommen spasmolyti-

sche Medikamente (Trospiumchlorid, Tamsulosin) zum Einsatz, gelegentlich sind auch Analgetika erforderlich.

Bei hämorrhagischer Zystitis, die als seltene Spätreaktion nach Beckenbestrahlungen auftreten kann, ist die Wertigkeit einer hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) nachgewiesen.

### 6.6.2 Vagina/Vulva

Insbesondere bei der intracavitären Brachytherapie besteht die Gefahr einer bakteriellen oder mykotischen Vaginitis, deren Beschwerden neben Antibiose und Antimykose auch durch hormonhaltige Ovula gelindert werden können.

Im Bereich der Vulva besteht durch die intertriginöse Lage eine erhöhte Gefahr der bakteriellen Superinfektion infolge des Kontakts mit schleimhautreizenden Sekreten (Urin, vaginaler Fluor, Tumorsekretion). Damit verbunden ist eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit. Nach ca. 10 Bestrahlungen können eine feuchte Desquamation und ein Strahlenerythem, später feuchte Epitheliolysen und Ulzerationen auftreten.

Unter Bestrahlung kann es zu einer akuten Mukositis kommen. Sofern tolerabel, empfiehlt sich die Einlage von salbenbestrichenen Tampons (Bepanthen®) über Nacht in der Zeit der Radiatio und 6 Wochen darüber hinaus, um das Risiko von postentzündlichen Verklebungen zu verringern. Randomisierte Phase-III-Studien zu dieser Thematik liegen jedoch nicht vor.

## 7 Tumorlysesyndrom

### 7.1 Grundlagen

Im Rahmen maligner Erkrankungen kann es nach Einleitung einer Chemo- oder Radiotherapie, seltener auch spontan, zum Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) kommen. Dabei übersteigt die Menge der durch Tumorzellzerfall in den Blutkreislauf freigesetzten Zellbestandteile die Ausscheidungskapazität der Niere. Folge sind Elektrolytentgleisungen und metabolische Störungen. Es handelt sich um eine onkologische Notfallsituation, die eine rasche therapeutische Intervention erfordert.

Von pathophysiologischer Bedeutung ist der Anstieg des Serumkaliums, der Harnsäure und des Phosphats bei gleichzeitigem Abfall des Serumkalziums. Durch die Hyperurikämie und das Ausfallen von Kalziumphosphat entsteht die Gefahr eines akuten Nierenversagens.

Die rasche Freisetzung großer Mengen intrazellulären Kaliums im Rahmen eines Tumorlysesyndroms kann zu einer **Hyperkaliämie** bereits innerhalb weniger Stunden nach Einleitung einer zytostatischen Therapie führen.

Etwas später (24–48 h nach Beginn der Chemotherapie) treten in der Regel die Veränderungen im Phosphat- und Kalziumhaushalt auf. Die Freisetzung intrazellulären **Phosphats** führt zu einem Anstieg des Serumphosphats und durch die Ausfällung von Kalziumphosphat zu einem Abfall des **Serumkalziums**. Ausfallende Kalziumphosphatkristalle in den Nierentubuli führen zur akuten Nephrokalzinose. Die Löslichkeit von Kalziumphosphat ist bei alkalischem Urin-pH geringer.

Die Hyperurikämie ist die bedeutsamste Ursache des akuten Nierenversagens beim TLS. Ein hoher Zell-Turn-over führt zu einem vermehrten Anfall von Purinen, die in der Leber über Hypoxanthin und Xanthin durch die Xanthinoxidase zu **Harnsäure** verstoffwechselt werden (siehe Abbildung 1). Der Mensch besitzt keine Urikase, durch

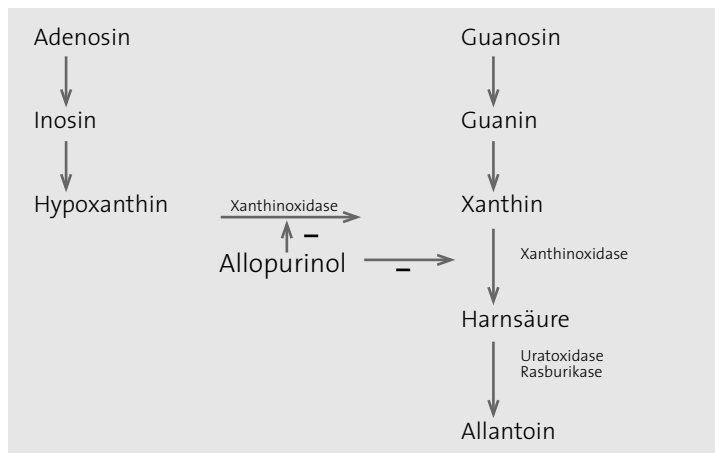


Abbildung 1: Purinstoffwechsel

<b>Tabelle 19 Risiko eines Tumorlysesyndroms bei verschiedenen Tumoren</b>	
Häufigkeit	Tumor
Hoch (Serien)	Burkitt-Lymphom
	B-lymphoblastisches Lymphom
	T-ALL
	Andere akute Leukämien und aggressive Lymphome
Mäßig (mehrere Berichte)	CLL und andere indolente Lymphome
	Plasmozytom
	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Keimzelltumoren
	Mammakarzinom
selten (Einzelfälle)	Neuroblastom, Medulloblastom
	Morbus Hodgkin, Osteomyelofibrose
	Melanom, Merkelzellkarzinom, Weichteilsarkome
	Ovarialkarzinom, Vulvakarzinom
	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Kolorektales Karzinom, Magenkarzinom
	HCC, Hepatoblastom

die Harnsäure weiter zum besser löslichen Allantoin abgebaut wird. Die Löslichkeitsreserve für Harnsäure ist gering. Insbesondere bei saurem Urin-pH kommt es bei erhöhten Harnsäurewerten zu einem Ausfall von Harnsäurekristallen in der Niere und damit zum Bild der akuten Uratnephropathie.

Besonders häufig wird eine Tumorlyse bei großer Tumorlast und/oder rascher Tumorzellproliferation beobachtet. Ein guter Surrogatmarker für die Abschätzung des Risikos ist die Serum-LDH. Mit einem bedrohlichen, evtl. bereits spontan vor Beginn der Tumorbehandlung auftretenden Krankheitsbild muss insbesondere bei undifferenzierten hämatologischen Neoplasien (Burkitt-Lymphom und andere aggressive Non-Hodgkin-Lymphome, akute Leukämie) gerechnet werden.

In einer retrospektiven Analyse von 788 Patienten mit akuter Leukämie und NHL wurde bei 18,9% eine Hyperurikämie und bei 5% ein TLS beobachtet (Annemans et al. 2003). Die Inzidenz eines TLS innerhalb der ersten zwei Wochen nach Therapiestart bei der Behandlung des pädiatrischen B-ALL/Burkitt-Lymphom beträgt 8,4%, bei Patienten mit einer LDH > 1.000/µl 19,1% (Wössmann et al. 2003).

Neben der Tumorlast und -wachstumodynamik gibt es weitere



Risikofaktoren, wie ein vorbestehender Volumenmangel, eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion und nephrotoxische Medikamente.

Ein TLS kann nicht nur unter Chemotherapie auftreten, sondern ist auch nach Radiatio, unter einer alleinigen Steroidtherapie, unter Immuntherapie mit Rituximab und  $\alpha$ -Interferon und unter Thalidomid beim Plasmozytom beschrieben.

## 7.2 Diagnostik

Bei allen Hochrisikopatienten für ein TLS ist ein engmaschiges Monitoring der Tumorlyseparameter in den ersten Tagen der Tumorthherapie obligat. In den ersten Tagen sollten das Blutbild, die Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure), die Elektrolyte (Na, K, Ca, Mg, Phosphat) und die LDH regelmäßig (2–3  $\times$ /Tag) gemessen werden. Daneben ist eine Flüssigkeitsbilanzierung und die Überwachung des Urin-pHs zu empfehlen.

Bei einer Nierenfunktionseinschränkung sollte eine Ultraschall-Untersuchung der ableitenden Harnwege zum Ausschluss einer postrenalen Genese etwa durch Tumormanifestationen im Becken erfolgen. In Blick auf eine prärenale Genese sollte die Bestimmung der Natrium-Konzentration im Spontanurin erfolgen. Charakteristisch für das prärenale Nierenversagen sind stark erniedrigte Werte.

## 7.3 Prophylaxe und Therapie

Ziel bei Hochrisiko-Patienten für ein TLS ist die Vermeidung von Morbidität durch eine konsequente Prophylaxe. Die wichtigsten Maßnahmen in der Prävention des TLS und der Uratnephropathie sind die Absenkung der Harnsäure, die Hydrierung und die Alkalinisierung des Urins (siehe Tabelle 20).

Die Prophylaxemaßnahmen sollten möglichst bereits 12–24 h vor Beginn der Tumorthherapie eingeleitet werden. Außerdem wird bei Erkrankungen mit einem hohem Risiko für TLS der eigentlichen Behandlung eine sogenannte „Vorphasentherapie“ vorgeschaltet, bei der initial hohe Zytostatikadosen vermieden werden. Weiterhin muss ein Volumenmangel vor Therapiebeginn ausgeglichen werden. Ein Urinfluss von 150 ml/h sollte gewährleistet sein. Gelingt dies durch Hydrierung alleine nicht, so ist eine forcierte Diurese mittels Diure-

**Tabelle 20 Prophylaxe eines TLS**

Hydrierung und forcierte Diurese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 l/m<sup>2</sup> NaCl 0,9% und Glukose 5% im Wechsel beginnend 12–24 h vor der Chemotherapie (bei Azidose Ringer-Laktat anstelle von NaCl)</li> <li>• Bilanzierung</li> <li>• Falls durch Hydrierung allein kein Urinfluss von &gt; 3 l/24 h erreicht wird, zusätzlich Furosemid 20–40 mg i. v. (nicht bei Volumenmangel!)</li> </ul>
Alkalinisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusatz von 50 mmol NaHCO<sub>3</sub>/l Flüssigkeit, Dosisanpassung je nach Urin-pH</li> <li>• Monitoring des Urin-pHs, Ziel pH 7,0–7,5 (nicht bei Hyperphosphat- und Hypokalzämie!)</li> </ul>
Harnsäureabsenkung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allopurinol 150 mg/m<sup>2</sup> oral alle 12 h, beginnend &gt; 12–24 h vor der Chemotherapie (Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. alternativ Rasburicase)</li> <li>• Bei Patienten mit hohem bzw. mäßigem Risiko und bereits hohen Harnsäure-Ausgangswerten (&gt; 8 mg/dl) Rasburicase (Fasturtec®) 0,2 mg/kg, vermutlich auch eine Dosierung von 0,05–0,1 mg/kg ausreichend.</li> </ul>

tika sinnvoll, wobei Interaktionen mit der Harnsäureausscheidung zu berücksichtigen sind. Dies kann insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz notwendig sein. Bei nieren- und herzinsuffizienten Patienten muss auf die Vermeidung einer Überwässerung genau geachtet werden (Bilanz). Eine Alkalinisierung des Urins ist im Hinblick auf die Uratnephropathie sinnvoll, allerdings im Blick auf den Kalzium-/Phosphat-Haushalt schädlich, da die Ausfällung von Kalziumphosphat im alkalischen Milieu begünstigt wird. Deshalb sollte eine Urin-Alkalinisierung nur bis zur Normalisierung der Serumharnsäure und bei fehlender relevanter Hyperphosphat- und Hypokalzämie durchgeführt werden. Bei Applikation von Allopurinol wird über die Niere vermehrt Xanthin ausgeschieden. Xanthin fällt im Basischen aus. Auch vor diesem Hintergrund sollte der Urin-pH einen Wert von 7,5 nicht übersteigen. Bei gleichzeitiger Hyperurikämie und Hyperphosphatämie steht der Einsatz von Rasburicase zur Verfügung, der durch die rasch erreichte Absenkung der Harnsäure eine Urinalkalinisierung verzichtbar macht.

Additive nierenschädigende Faktoren sind zu vermeiden. Bei

nephrotoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Amphotericin B sollte auf therapeutische Alternativen ausgewichen werden.

Die exogene Kalium- und Phosphatzufuhr sollte minimiert werden. Besonders ist hier auf Infusionszusätze und die parenterale Ernährung zu achten. Auch kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten können zu einer Hyperkaliämie beitragen. Urikosurika, die zu einer Zunahme der Harnsäurekonzentration im Urin führen, sind kontraindiziert. Thiaziddiuretika werden bei Hyperurikämie nicht empfohlen.

Die Entwicklung des rekombinanten Uratoxidase-Enzyms Rasburicase (Fasturtec<sup>®</sup>) hat das therapeutische Repertoire bedeutsam erweitert. In einer randomisierten Studie, die die prophylaktische Gabe von Allopurinol mit der von Rasburicase bei 52 pädiatrischen Patienten mit akuter Leukämie und aggressiven Lymphomen verglich, zeigte sich Rasburicase deutlich effektiver in der Absenkung der Serumharnsäure (86%ige Reduktion 4 h nach der ersten Gabe gegenüber 12% unter Allopurinol) (Goldman et al. 2001). Bei keinem der mit Rasburicase gegenüber einem mit Allopurinol behandelten Patienten trat ein akutes Nierenversagen auf.

Kommt es trotz der Prophylaxemaßnahmen zu einem manifesten TLS, so sollte die Chemotherapie – falls klinisch möglich – ausgesetzt werden. Je nach Art der metabolischen Entgleisung sind spezifische Maßnahmen erforderlich:

#### **Hyperkaliämie:**

Eine Hyperkaliämie stellt eine Notfallsituation dar mit der Notwendigkeit sofortigen Handelns. Bei Werten > 6,5 mmol/l oder dem Auftreten von EKG-Veränderungen ist eine intensivmedizinische Betreuung und Monitorüberwachung erforderlich. Zur Kaliumsenkung sind folgende Maßnahmen geeignet:

- Gabe von Kationenaustauscherharzen, die im Darm Natrium bzw. Kalzium gegen Kalium austauschen (z.B. Resonium<sup>®</sup> A Pulver 3–4 × 15 g oral oder Resonium-Einlauf)
- Gabe von Glukose/Insulin zur Förderung des KaliumEinstroms in die Zellen (z.B. 300 ml Glukose 20% + 16 IE Normalinsulin i. v.), Wirkdauer 4–6 h

- Gabe von 50–100 mval  $\text{NaHCO}_3$  i.v. zur Förderung des Kalium-einstroms in die Zellen, Wirkdauer ca. 1 h
- Evtl. Gabe von 10 ml Kalziumglukonat 10% i.v. zur Förderung des Kaliumeinstroms in die Zellen unter Monitorüberwachung bei schweren EKG-Veränderungen, rascher Wirkeintritt, kurze Wirkdauer von ca. 30 min
- Schleifendiuretika zur Steigerung der renalen Kaliumausscheidung
- Frühzeitiges Erwägen einer Hämodialyse!

**Hyperphosphatämie und Hypokalzämie:**

Der Phosphaterhöhung kann mit oralen Phosphatbindern entgegengewirkt werden. Eingesetzt werden kann zum Beispiel Algedrat 600 mg (Antiphosphat®) 3 × täglich 1–5 Filtabletten zu den Mahlzeiten. Die Behandlung der Hyperphosphatämie führt in der Regel zu einer automatischen Korrektur des Serumkalziumspiegels. Eine Substitution von Kalzium erfolgt in der Regel nicht, da dadurch bei bestehender Hyperphosphatämie die Gefahr der Präzipitation von Kalziumphosphat zunehmen würde. Bei schweren Veränderungen im Kalzium-Phosphat-Haushalt und eingeschränkter Nierenfunktion ist frühzeitig eine Hämodialyse zu erwägen.

**Hyperurikämie und akute Uratnephropathie – Rasburicase:**

In der Behandlung der trotz Prophylaxe auftretenden manifesten akuten Uratnephropathie hat das 2001 zugelassene Uratoxidase-Enzym Rasburicase (Fasturtec®) eine entscheidende Rolle erlangt. Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil der Substanz ist hervorragend:

- Die Inzidenz allergischer Reaktionen liegt bei 0,5% in einer gepoolten Analyse von 347 Patienten.
- Die Erfolgsrate in der Absenkung der Harnsäurewerte liegt nach den Erfahrungen der Compassionate-Use-Programme, einer pädiatrischen randomisierten Studie und einer ersten Studie bei erwachsenen NHL-Patienten bei 100% (Goldman et al. 2001, Pui et al. 2001).
- Die Absenkung der Serumharnsäure gelingt schnell. In der Regel werden Harnsäurewerte im unteren Normalbereich bereits 4 h nach der ersten Gabe erreicht.

Eine Kontraindikation für Rasburicase besteht beim Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Unklarheit besteht über die notwendige Dauer der Rasburicase-Therapie. Basierend auf den Daten der ersten, überwiegend pädiatrischen Studien werden 0,2 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v. über 5–7 Tage vom Hersteller empfohlen. Neuere Daten zeigen aber, dass möglicherweise auch eine kürzere Therapiedauer (1–3 Tage) und/oder eine geringere Tagesdosis (0,05–0,2 mg/kg) bei Erwachsenen ausreichend sind (Coiffier et al. 2003, Hummel et al. 2003). Unter engmaschigem Monitoring der Harnsäure ist eine individuelle Festlegung der Therapiedauer nach initialer Einmalgabe möglich. Dies ist vor dem Hintergrund der hohen Kosten der Rasburicase-Therapie bei Erwachsenen von erheblicher Bedeutung. Die Kosten für eine 7-tägige Behandlung mit 0,2 mg/kg belaufen sich bei einem Patienten mit 70 kg auf ca. 5.500 €.

Bei der Bestimmung des Harnsäurespiegels nach Rasburicasegabe muss beachtet werden, dass bei Raumtemperatur auch *in vitro* ein weiterer Abbau der Harnsäure durch Rasburicase stattfindet. Verlässliche Werte können deshalb nur bei sofortiger Kühlung der Probe (Eiswasserbad) und rascher Bestimmung ermittelt werden.

**Akutes Nierenversagen:**

Kommt es trotz aller Maßnahmen zum akuten Nierenversagen oder sind bestehende Elektrolytentgleisungen sehr ausgeprägt oder nicht rasch korrigierbar, so besteht die Indikation zu einer Nierenersatztherapie. Mit der klassischen Hämodialyse, die häufig täglich oder gar alle 12 h notwendig ist, sind ein rascher Volumenentzug und eine Elektrolytkorrektur möglich. Alternativ kann eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erfolgen.

## 8 Substanzspezifische Toxizität

**Allgemeine Bemerkungen**

Der Einsatz von Zytostatika ist mit erheblichen und potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden. Voraussetzung für die Applikation ist eine ausreichende Erfahrung im Umgang mit den Substanzen. Die folgende Aufstellung kann nur einen Überblick über die häufigsten Probleme geben und keinen Anspruch auf Vollständig-

keit erheben. Für den eigenverantwortlichen Einsatz von Zytostatika wird auf die entsprechenden Fachinformationen bzw. ausführlichen Abhandlungen verwiesen.

## 8.1 Platinderivate

### 8.1.1 Cisplatin

Bei Cisplatin müssen aufgrund der kumulativen Nephrotoxizität und der Oto- und Neurotoxizität besondere Maßnahmen getroffen werden. Wegen der starken Akut- und Spätemetogenität sei auf das Kapitel 3 Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung verwiesen. Cisplatin führt dosisabhängig bei bis zu 90% der Patienten zu einer Hypomagnesiämie, die zum Teil auch symptomatisch wird. Im Tierversuch verstärkt eine Hypomagnesiämie die Nephrotoxizität.

Voraussetzung für eine Cisplatintherapie ist ein normales Kreatinin und eine Kreatininclearance über 60 ml/min. Nephrotoxische Begleitmedikationen sollten vermieden werden. Die kardiale Belastbarkeit sollte die notwendige Hydrierung zulassen. Insbesondere bei

**Tabelle 21 Organprotektion bei Cisplatin-Gabe**

Bilanzierung/ Gewichtskontrolle:	2×/Tag, bei erheblicher Gewichtszunahme bzw. Flüssigkeitsretention Gabe von Mannit oder Schleifendiuretika erwägen
Elektrolytkontrolle: Elektrolytsubstitution:	Na, K, Ca und Magnesium vor und während Therapie als Basissubstitution ca. 20 mmol KCl/l und ca. 4 mmol Magnesium/l mit Anpassung an die individuell gemessenen Werte
Hydrierung:	ca. 1 l/m <sup>2</sup> NaCl 0,9% beginnend zumindest 2–3 h vor Cisplatin. Nach Cisplatin 2–3 l/m <sup>2</sup> NaCl 0,9% im Wechsel mit G 5% dosisabhängig über 12–24 h
Osmodiurese:	Ziel: 100 ml/h mindestens bis 12 h (bei Dosierungen über 20 mg/m <sup>2</sup> 24 h) nach Applikation von Cisplatin. Bei Cisplatindosen über 60 mg/m <sup>2</sup> ist Mannit obligat (z. B. Mannit 20% 125 ml vor und nach Cisplatin)
Infusionsdauer:	höhere Dosen erfordern eine längere Laufzeit. Wird Cisplatin über zumindest 1 h infundiert, scheint es seltener zu Ototoxizität zu kommen.

palliativer Intention sollten keine höhergradigen Vorschädigungen des Innenohres oder des peripheren Nervensystems vorliegen.

**Nephroprotektive Medikamente:**

Amifostin ist zum Schutz vor der kumulativen Nephrotoxizität bei Cisplatin-haltiger Therapie mit Cisplatindosen von 60–120 mg/m<sup>2</sup> bei soliden Tumoren (ohne Keimzelltumore) zugelassen. Trotzdem ist die Zahl der Veröffentlichungen und die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten relativ klein. Zu berücksichtigen sind die möglichen Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie und gastrointestinale Nebenwirkungen.

Die intravenöse Applikation von Aminophyllin konnte in einer Tübinger Studie eine weitgehende Protektion der Nierenfunktion unter Cisplatin erreichen (Benoehr et al. 2005). In einer Folgestudie werden aktuell pragmatische orale Regime untersucht.

### 8.1.2 Oxaliplatin

Oxaliplatin kann neben einer chronischen Neurotoxizität auch häufig zu einer akuten Neurotoxizität führen. Diese äußert sich in rasch einsetzender Kältdysästhesie sowie Dysästhesie im Larynx- und Pharynxbereich, teilweise mit Schluckstörungen einhergehend. Oto- toxizität und Nephrotoxizität spielen bei Oxaliplatin keine Rolle. Auch wenn noch keine randomisierten Studien vorliegen, gibt es durch retrospektive Analysen gute Hinweise, dass die Gabe von Kalzium und Magnesium zu einer Reduktion der akuten Neurotoxizität führt und aus diesem Grund weniger Therapieabbrüche auftreten. Praktisch können 1.000 mg Kalziumglukonat und 1.000 mg Magnesiumsulfatheptahydrat direkt vor und nach Oxaliplatin als Kurzinfusion über 15–20 min gegeben werden. Diskutiert wird ferner die begleitende orale Gabe des 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten Xaliproden zur Reduktion der Schwere der Neuropathie. Die Zulassung des Präparates steht allerdings noch aus.

Vermittelt durch die Freisetzung von IL 6 können unter oder kurz nach Infusion Fieber und Schüttelfrost auftreten. Unter Oxaliplatin sind autoimmunhämolytische Anämien und Immunthrombopenien beschrieben.

### 8.1.3 Carboplatin

Carboplatin hat im Vergleich zu Cisplatin eine deutlich geringere Nephro- und Neurotoxizität. Im üblichen Dosierungsbereich bis 400 mg/m<sup>2</sup> ist keine Hyperhydrierung und forcierte Diurese erforderlich. Wird Carboplatin im Rahmen von dosisintensivierten Therapien oder Hochdosistherapien mit Stammzelltransplantation verabreicht, steigt das Risiko der Nephrotoxizität mit bleibenden Nierenschäden deutlich an. Bei diesen Therapieprotokollen ist ebenfalls eine Hyperhydrierung und eine forcierte Diurese erforderlich. Generell ist eine Kontrolle von Kreatinin und Elektrolyten mit Substitution nach Bedarf angeraten. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min soll Carboplatin nicht eingesetzt werden.

### 8.2 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird bei zahlreichen hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren eingesetzt.

Als Nebenwirkungen zeigt die Substanz eine dosisabhängige Hämatotoxizität. Durch den Metaboliten Acrolein kann eine akute hämorrhagische Zystitis induziert werden, bei geeigneter Prophylaxe [siehe Kapitel 8.9 Mesna (Uromitexan®) zur Zystitisprophylaxe] ist diese Komplikation sehr selten. In hoher Dosierung ist Cyclophosphamid kardiotoxisch. Selten wird eine Pneumonitis beobachtet. Bezüglich des emetogenen Potentials wird auf das Kapitel 3 Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung verwiesen. Bei Ifosfamid kommt eine reversible Enzephalopathie hinzu. Diese äußert sich in Verwirrung, Halluzinationen, Krampfanfällen oder extrapyramidalen Störungen.

Bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung wird eine Dosisreduktion empfohlen. Die Substanz kann auch bei terminaler Niereninsuffizienz appliziert werden, sie ist dialysierbar.

### 8.3 Anthrazykline

Anthrazykline wirken über eine Hemmung der Topoisomerase II. Eingesetzt werden sie u. a. bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, akuten Leukosen, Brustkrebs und Sarkomen.



Bei den typischen Nebenwirkungen ist insbesondere die Kardiotoxizität von Bedeutung. Diese ist sehr selten in Form der akuten Kardiotoxizität zu beobachten. Sie tritt innerhalb von Stunden bis Tagen nach der Therapie auf. Es zeigen sich vorübergehende ST-Veränderungen, supraventrikuläre Tachykardien, Niedervoltage oder eine QT-Verlängerung. Das Auftreten der akuten Toxizität ist nicht dosisabhängig. Es besteht kein Zusammenhang mit späterer Entwicklung einer Spättoxizität. Die Notwendigkeit zum Therapieabbruch ist nicht gegeben. Häufiger und von größerer klinischer Bedeutung ist die chronische Kardiotoxizität. Sie zeigt sich durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion Monate bis Jahre nach Applikation und korreliert mit der kumulativen Dosis. Die Kardiotoxizität ist bei liposomaler Form geringer ausgeprägt. Risikofaktoren für die Entwicklung der Kardiotoxizität sind ein Alter über 70 Jahre sowie eine vorangegangene Bestrahlung.

Die Hämatotoxizität zeigt sich führend in einer Leukopenie, der Nadir wird an Tag 10–14 erwartet. Zeitgleich, aber weniger ausgeprägt, tritt eine Thrombopenie auf, bei wiederholter Gabe auch eine Anämie. Anthrazykline wirken emetogen (siehe Kapitel 3 Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung) und induzieren Schleimhautschädigungen an Mund und Gastrointestinaltrakt, insbesondere bei Kombinationen mit anderen Zytostatika, die eine Mukositis verursachen können. Vorübergehend kann eine Erhöhung der Transaminasen verursacht werden. Zu den Paravasaten siehe Kapitel 9 Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika.

**Interaktionen, Inkompatibilitäten, Dosisanpassung und Überwachung**  
Anthrazykline werden hepatisch verstoffwechselt, bei Bilirubin über 5 mg/dl sollte keine Anwendung erfolgen, bei geringeren Bilirubinerhöhungen ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) wird eine Dosisreduktion auf 75% empfohlen.

Für die Anthrazykline sind jeweils maximale kumulative Dosen definiert, bei deren Überschreitung das Risiko einer chronischen Kardiotoxizität erheblich ansteigt. Unter Therapie muss eine klinische und gegebenenfalls echokardiografische Kontrolle der linksventrikulären Funktion sowie des EKG erfolgen. Vor jeder Gabe müssen Bilirubin und Blutbild kontrolliert werden.

Dexrazoxan ist inzwischen als Orphan drug von der EMA für die Behandlung von zentralvenösen Paravasaten mit Anthrazyklinen zugelassen (Savene®), mittlerweile erstreckt sich die Zulassung auch auf die ebenfalls belegte Kardioprotektion (Cardioxane®).

**Tabelle 22** Schwellendosis für Anthrazykline und Mitoxantron nach Fachinformation

Substanz	Schwellendosis
Daunorubicin	550 mg/m <sup>2</sup>
Doxorubicin	400–550 mg/m <sup>2</sup>
Epirubicin	900 mg/m <sup>2</sup>
Idarubicin	120 mg/m <sup>2</sup>
Mitoxantron	160 mg/m <sup>2</sup>

#### 8.4 Methotrexat (MTX)

MTX hemmt die DNA-Synthese durch Hemmung der Dihydrofolat-reduktase, die reduzierte Folate für die Purinsynthese bereitstellt. Therapeutische Konzentrationen im Liquor liegen bei 1 µM. MTX ist Standardtherapeutikum für hämatologische und lymphoide Neoplasien. Es wird auch zur Behandlung der Meningeosis neoplastica bei soliden Tumoren eingesetzt, die systemisch nicht mit MTX behandelt werden.

MTX hat eine triphasische Plasma-Clearance. Die erste Halbwertszeit beträgt 0,75 h und repräsentiert die rasche Verteilung. Die zweite Halbwertszeit beträgt 2–3,4 h und beruht auf der renalen Clearance. Die dritte Halbwertszeit beträgt 10,4 h und steht für die renale Elimination. MTX ist im Serum zu etwa 50% an Proteine gebunden. Bei intravenöser Gabe von MTX werden 80–90% der angewendeten Dosis innerhalb von 24 h unverändert über den Urin ausgeschieden.

Maximal 10% der angewendeten Dosis werden über die Leber ausgeschieden. Die renale Ausscheidung erfolgt über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion. Die MTX-Clearance korreliert eng mit der endogenen Kreatinin-Clearance.

#### Akuttoxizität

Die hochdosierte MTX-Therapie kann mit schwerer Akuttoxizität verbunden und sogar tödlich sein. Nierenfunktionsstörungen verstärken die Toxizität erheblich. Die Kreatinin-Clearance sollte deshalb vor

Beginn jedes Behandlungszyklus mindestens 50 ml/min betragen. Die Myelosuppression durch MTX hat einen Nadir nach 6–13 Tagen für die Anämie, nach 4–7 Tagen für die Leukopenie und nach 5–12 Tagen für die Thrombopenie. Die ansonsten bei MTX-Therapie häufige Mukositis ist bei frühem Beginn des Leucovorin-Rescues (24 h nach Beginn der MTX-Infusion) auf unter 10% zu verringern. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Hepatitis und Dermatitis sind weitere potentielle Nebenwirkungen. Die MTX-verursachte Alveolitis ist selten und spricht auf Steroidtherapie an. In Einzelfällen kommt es zu einer allergischen Reaktion. MTX kann sowohl nach i.v. als auch nach intrathekaler Gabe ZNS-Toxizität verursachen, insbesondere in Kombination mit Schädelbestrahlung. Bei Patienten mit vorausgegangener Schädelbestrahlung ist die hochdosierte MTX-Gabe aufgrund der sehr hohen Rate an Leukenzephalopathie obsolet.

Falls sich ein Nierenversagen entwickelt, sollten sehr hohe Dosen Folinsäure (Leucovorin® 100–200 mg/m<sup>2</sup>) alle 3–6 h gegeben werden. Leucovorin® vermindert nicht die renale Toxizität, sondern die Toxizität für das Knochenmark und die Mukosa. Die Leucovorin®-Gabe sollte so lange fortgesetzt werden, bis die MTX-Spiegel im Serum unter 0,1 µM gefallen sind. Hämodialyse hat sich in der Behandlung der Nierenschädigung nicht als sehr wirksam erwiesen. Bei ausgeprägter Toxizität, insbesondere Nephrotoxizität, ist die Infusion von rekombinanter Carboxypeptidase G2 (50 U/kg i.v. in 5 min, Wiederholung möglich nach 24 h), die MTX hydrolysiert, auch bei älteren Patienten effektiv. Die Vermeidung einer Nierenschädigung hat jedoch absoluten Vorrang. Dies wird am besten durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr erreicht. Die Urinausscheidung sollte über 100 ml/h liegen und der Urin-pH auf einem Wert von 7 gehalten werden. Penizillin, Sulfonamide und nicht-steroidale Antirheumatika sollten spätestens 48 h vor dem ersten MTX-Zyklus abgesetzt werden.

Die Hydrierung vor und nach Chemotherapie erfolgt mit dem Ziel, die Urinausscheidung zumindest innerhalb der 4 h vor Beginn der Chemotherapie und bis zum erfolgreichen Leucovorin-Rescue (MTX-Spiegel im Serum < 0,1 µM) über 100 ml/h zu halten. Hierzu werden 2,5 l Flüssigkeit/m<sup>2</sup> in 24 h infundiert, beginnend 4 h vor Beginn der MTX-Infusion. Die Flüssigkeit besteht aus 5%iger Glukose-Lösung plus 30 mval KCl plus 50 mval NaHCO<sub>3</sub>/l. Wenn die Urinaus-

scheidung unter 100 ml/h liegt, wird die intravenöse Flüssigkeitsgabe um 25–50% gesteigert.

Der Urin-pH muss stets dokumentiert über 7 liegen. Am Vorabend der Chemotherapie wird deshalb bereits mit der oralen Gabe von  $3 \times 1 \text{ g NaHCO}_3$  oder 1 Meßlöffel Uralyt U nach jedem Urin mit  $\text{pH} < 7$  begonnen. Die Alkalisierung muss während der Chemotherapie bis zum erfolgreichen Leucovorin-Rescue (MTX-Spiegel im Serum  $< 0,1 \mu\text{M}$ ) fortgesetzt werden. Falls der Urin-pH zu irgendeinem Zeitpunkt unter 7 liegt, sollte eine zusätzliche Dosis  $\text{NaHCO}_3$  oder Uralyt U oral gegeben oder die Hydrierung mit 5%iger Glukose-lösung plus 10 mval KCl plus 100 mval  $\text{NaHCO}_3/\text{l}$  mit der o.g. Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden. Im Bedarfsfall kann der Karboanhydrase-Hemmer Acetazolamid eingesetzt werden.

#### **Liquorraumbehandlung**

Für die Liquorraumbehandlung sollte MTX über intraventrikuläre Reservoirs (Ommaya, Rickham) und nicht über wiederholte Lumbalpunktionen verabreicht werden, weil höhere und gleichmäßigere Konzentrationen erreicht werden. Diese Verabreichungsform ist auch weniger schmerzhaft, nicht mit post-punktionellen Beschwerden behaftet und vermutlich auch sicherer als die lumbale Applikation, da epiduraler Liquoraustritt und versehentliche Injektionen von Pharmaka in neu gebildete Räume lokale epidurale Toxizität verursachen und die wirksame Pharmaka-Applikation in den Liquorraum verhindern. Auch lumbale Portsysteme haben hohe Komplikationsraten. Lumbale Injektionen von Zytostatika sollten deshalb vor allem zur Palliation stärkster lumbaler Schmerzen bei präterminalen Patienten erfolgen und wenn ein ventrikuläres Reservoir nicht oder noch nicht angelegt werden kann. Gegenüber systemischer Chemotherapie besitzt die intrathekale Therapie den Vorteil, dass sie in aller Regel nicht zu schwerer Myelosuppression oder anderen zytostatikaspezifischen Nebenwirkungen führt. Zugelassen für die intrathekale Chemotherapie sind MTX und Ara-C bzw. liposomales Ara-C (Depocyte®).

#### **Leucovorin-Rescue**

Spiegelbestimmungen und entsprechende Gaben von Leucovorin sind vor allem nach systemischer, aber auch nach intrathekaler Gabe von MTX notwendig.

**MTX-Spiegelkontrollen**

- Stunde 24 (nach Beginn der MTX-Infusion): sollte  $< 150 \mu\text{M}$  betragen
- Stunde 36: sollte  $< 3 \mu\text{M}$  betragen (fakultativ)
- Stunde 42: sollte  $< 1 \mu\text{M}$  betragen
- Stunde 48: sollte  $< 0,4 \mu\text{M}$  betragen
- Stunde 68: sollte  $< 0,1 \mu\text{M}$  betragen

Die Bestimmung des 36-h-Spiegels kann mit dem 42-h-Spiegel erfolgen.

Der Rescue mit Leucovorin beginnt genau 24 h nach dem Beginn der MTX-Infusion. In 6-stündigen Abständen wird intravenös 25 mg Leucovorin gegeben, bis der MTX-Spiegel im Serum auf unter  $0,1 \mu\text{M}$  abgesunken ist. Im Allgemeinen sinkt der MTX-Spiegel während des Rescues täglich um 1 log. Bei höheren MTX-Spiegeln als oben angegeben erfolgt ein intensivierter Leucovorin-Rescue. Die Leucovorin-Dosis wird den MTX-Spiegeln wie folgt angepasst:

- MTX-Spiegel 42 h nach Beginn der MTX-Infusion  $1-5 \mu\text{M}$  oder 48 h  $> 0,4 \mu\text{M}$ : alle 6 h bis MTX-Spiegel  $< 0,1 \mu\text{M}$ , Dosis gemäß folgender Formel entsprechend dem 6 h zuvor bestimmten MTX-Spiegel
- MTX-Spiegel 42 h  $> 5 \mu\text{M}$ : alle 6 h, Dosisberechnung: Leucovorin in mg = MTX-Spiegel ( $\mu\text{M}$ )  $\times$  Gewicht (kg). Maßgeblich ist der jeweils 6 h zuvor bestimmte MTX-Spiegel.
- Patienten mit MTX-Spiegel 42 h  $> 5 \mu\text{M}$  können Carboxypeptidase G2 erhalten.

Während der Chemotherapie und bis zum erfolgreichen Rescue sollten die Patienten keine Fruchtsäfte oder kohlenstoffhaltige Getränke zu sich nehmen. Bis zum erfolgreichen Rescue (MTX-Spiegel  $< 0,1 \mu\text{M}$ ) werden zusätzlich zu den MTX-Spiegeln täglich die Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Blutbild, Differentialblutbild und Thrombozyten bestimmt.

## 8.5 Taxane

Taxane werden bei einer Vielzahl von soliden Tumoren eingesetzt, u. a. beim Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren oder Prostatakarzinom. Zu den typischen Nebenwirkungen zählt die Polyneuropathie. Sie wird durch eine dosisabhängige axonale Dege-

neration und Demyelinisierung bedingt, ist sowohl motorisch als auch sensibel und meist reversibel. Sie beginnt 1–3 Tage nach Therapie. Trizyklische Antidepressiva können hilfreich sein. Taxane sind hämatotoxisch, der Nadir hängt vom gewählten Applikationsregime ab. Eine kumulative Toxizität des Knochenmarkes wird nicht beobachtet. Bezüglich Haut und Hautanhangsgebilden wird regelmäßig eine Alopezie beobachtet, bei Docetaxel treten ein Hand-Fuß-Syndrom und Onycholysen in bis zu 35% der Fälle auf. Bezüglich der Hypersensitivitätsreaktionen wird auch auf Kapitel 4 Hauttoxizität verwiesen.

Hypersensitivitätsreaktionen sind zum Teil durch Lösungsvermittler bedingt. Sie sind durch Prämedikation mit Steroiden und Antihistaminika zu reduzieren, aber nicht komplett zu vermeiden (Risiko einer schweren Reaktion etwa 2%). Einige Patienten klagen über Arthralgien und Myalgien. Selten werden kardiale Ereignisse unter Paclitaxel berichtet, es ergeben sich keine sicheren Hinweise auf additive oder synergistische Toxizitäten mit Anthrazyklinen. Bei vorbestehenden schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen wird eine Monitorüberwachung empfohlen. Selten wird eine interstitielle Lungenerkrankung beschrieben.

#### **Dosisanpassungen, Interaktionen und Überwachung**

Bei Patienten mit Bilirubinerhöhung oder Transaminasenanstieg wird eine Dosisreduktion empfohlen bzw. von der Applikation abgeraten (siehe Fachinfo). Bei schwerer Polyneuropathie wird eine Dosisreduktion um 20% empfohlen. Eine vorbestehende Polyneuropathie nach anderen neurotoxischen Therapien ist keine Kontraindikation. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen waren keine auffälligen Veränderungen in der klinischen Pharmakokinetik zu beobachten.

Im Falle einer Kombination mit Cisplatin wird die Gabe von Paclitaxel vor Cisplatin aufgrund einer geringeren Myelosuppression empfohlen. Für die Kombination mit Anthrazyklin wird ein Abstand von 24 h empfohlen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4 oder CYP2C8 Inhibitoren oder Induktoren. Unter Therapie sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, der Transaminasen und des Bilirubin sowie klinische Kontrollen einer möglichen PNP erforderlich.

## 8.6 Vinca-Alkaloide

Vinca-Alkaloide, wie Vinblastin (z. B. Vinblastinsulfat-GRY<sup>®</sup>), Vincristin (z. B. Vincristinsulfat-GRY<sup>®</sup>), Vindesin (Eldisine<sup>®</sup>) und Vinorelbin (Navelbine<sup>®</sup>), sind Mitosehemmstoffe, die durch Bindung an Tubulin und Hemmung der Bildung der Mitosespindel zu einem Mitosearrest führen. Sie hemmen außerdem die RNA-Synthese. Ihre Wirkung ist zellzyklusspezifisch in der G<sub>2</sub>/M-Phase.

Aufgrund **kumulativer Neurotoxizität** – bei Vincristin vor allem bei einer Gesamtdosis > 20 mg mit Polyneuropathie sensibler, motorischer, sympathischer und parasympathischer Nerven – sind regelmäßige neurologische Untersuchungen mit elektrophysiologischer Bestimmung der Nervenleitung notwendig. Die Neurotoxizität wird in Kombination mit Cisplatin und Etoposid verstärkt. Durch die Beteiligung vegetativer Nerven ist vor allem bei paralleler Therapie mit Opiaten auf eine **Obstipationsprophylaxe** (cave: Ileus) zu achten.

Besonders ernstzunehmende Komplikationen ergeben sich bei **Extra- und Paravasation nach peripher-venöser Gabe**. Daher sollte die Injektion nur in große, erreichbare und sichtbare Venen erfolgen. Ein wichtiger Hinweis für eine mögliche Extra- oder Paravasation sind Klagen des Patienten über stechende, scharf begrenzte Schmerzen im Bereich der Infusions- bzw. Injektionsstelle. In diesem Fall gilt es primär, die Infusion/Injektion sofort zu stoppen, den betroffenen Arm hochzulagern und ruhigzustellen. Bei den Vinca-Alkaloiden steht neben anderen Maßnahmen vor allem die lokale Hyaluronidase- und Wärmebehandlung im Vordergrund. Dabei geht es insbesondere um die schnellere Entfernung des neurotoxischen Zytostatikums aus dem betroffenen Gewebe. Spezielle Probleme bestehen im Rahmen des VAD-Protokolls bei der zytostatischen Behandlung des Plasmozytoms. Sollte in diesem Fall bei Verabreichung über eine peripher-venöse Vene eine gleichzeitige Extravasation von Anthrazyklin und Vinca-Alkaloid erfolgen, so darf lokal weder eine Kälte- noch eine Wärmebehandlung durchgeführt werden, da ansonsten mit einer Toxizitätssteigerung des Vinca-Alkaloids oder Anthrazyklins zu rechnen ist. In diesem Fall gelten die lokale Dimethylsulfoxid- und Hyaluronidase-Behandlung als Mittel der Wahl. Detaillierte Informationen finden sich in Kapitel 9 Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika.

Die **emetogene Potenz** von Vinca-Alkaloiden liegt unter 10%. Eine prophylaktische Antiemese ist nicht indiziert.

### 8.7 Pemetrexed

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer täglichen oralen Gabe von  $2 \times 4$  mg Dexamethason entsprechen.

In der Zulassungsstudie beim Mesotheliom konnte durch eine Vorbehandlung mit Folsäure und Vitamin B12 eine Reduktion verschiedener Nebenwirkungen erreicht werden. Dies bezog sich sowohl auf hämatologische wie auch auf nichthämatologische Toxizitäten (Vogelzang et al. 2003). In diesem Zusammenhang sind orale Gaben von Folsäure und Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg/Tag) vorzusehen. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden. Die Einnahme erfolgt über die gesamte Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis. Darüber hinaus benötigen die Patienten eine intramuskuläre Injektion von Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin-B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed verabreicht werden.

Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert renal durch glomeruläre Filtration und in geringerem Ausmaß durch tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min wurden nicht in ausreichender Anzahl untersucht. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von über 45 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen.

### 8.8 Irinotecan

Irinotecan zählt mit Topotecan in die Gruppe der Topoisomerase-I-Inhibitoren. Es ist für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen. Unter den Nebenwirkungen sind insbesondere die verzö-



gert einsetzende Diarrhö zu beachten, welche bei 25% der Patienten auftritt. Patienten müssen über das Risiko der verzögerten Diarrhö eingehend informiert werden. Loperamid sollte für den Bedarfsfall rezeptiert werden. Bei Diarrhö wird die Einnahme von 4 mg Loperamid als Startdosis, nachfolgend 2 mg alle 2 h empfohlen. Bei mangelnder Effektivität ist der Einsatz von Opiumtinktur, in schweren Fällen von Octreotid s. c. möglich. Nachfolgende Zyklen werden vorzugsweise von einer oralen Antibiotikatherapie (z. B. Paromomycin, Levofloxacin) begleitet. Bei gleichzeitigem Fieber, bei Dehydratation oder Anhalten der Diarrhö über 48 h muss die stationäre Einweisung erfolgen.

Durch Hemmung der Acetylcholinesterase kann ein akutes cholinerges Syndrom ausgelöst werden. Dieses äußert sich in früh einsetzenden Durchfällen, Schwitzen, Bauchkrämpfen, Tränenfluss, Miosis, und Speichelfluss. Es wird mit Atropin 0,25 mg s. c. behandelt. In folgenden Zyklen kann die Atropinapplikation prophylaktisch erfolgen. Selten wird eine interstitielle Lungenerkrankung beobachtet. Bei etwa 20% der Patienten wird in der Monotherapie eine Neutropenie Grad 4 induziert, schwere Thrombopenien sind selten. Häufig wird eine reversible Alopezie beobachtet.

Im Labor kann sich ein passagerer leichter Anstieg der Transaminasen und des Kreatinins zeigen.

#### **Dosisanpassungen, Interaktionen, Überwachung**

Die erneute Applikation sollte erst nach Abklingen sämtlicher Nebenwirkungen erfolgen, insbesondere nach behandlungsbedürftigen Diarrhöen.

Dosisreduktion um 15–20% werden empfohlen bei Neutropenie Grad 4 im vorangegangenen Zyklus, febriler Neutropenie, Thrombopenie Grad 4 sowie nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3–4. Bei Bilirubinerhöhung um das 1,5–3-fache der oberen Norm ist eine Dosisreduktion von 350 mg/m<sup>2</sup> auf 200 mg/m<sup>2</sup> notwendig.

Bei Bilirubin-Erhöhung über das 3-fache der oberen Norm sollte die Substanz nicht verwendet werden. Es liegen einzelne Fallberichte über die Applikation bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor.

Bei gleichzeitiger Gabe von Induktoren des CYP3A (Caramazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin) wird eine Senkung des aktiven

Metaboliten SN38 beobachtet. Die Wirkung von Irinotecan wird bei gleichzeitiger Gabe von starken Cyp3 A4-Inhibitoren verstärkt. Johanniskraut reduziert die Plasmaspiegel. Bei Auftreten einer Diarrhö ist die Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes notwendig. Vor jeder Gabe müssen Bilirubin und Blutbild kontrolliert werden.

### 8.9 Mesna (Uromitexan®) zur Zystitisprophylaxe

**Tabelle 23 Schema 1 A**

i. v.-Mesnadosierung bei konventionellen Oxazaphosphorindosen als Kurzinfusion (z. B. 30–60 min) im stationären Bereich:

Stunden (Uhrzeit):	0 (8.00 Uhr)	4 (12.00 Uhr)	8 (16 Uhr)
Oxazaphosphorindosis	2.000 mg	–	–
Uromitexan®-Dosis	400 mg	400 mg	400 mg

Jeweils 20% der Oxazaphosphorindosis werden als Mesna kurz vor, 4 h und 8 h nach Beginn der Cyclophosphamid-Kurzinfusion verabreicht.

**Tabelle 24 Schema 1 B**

i. v.-Mesnadosierung bei konventionellen Oxazaphosphorindosen als Kurzinfusion bei Patienten, die teilstationär (z. B. Tagesklinik) versorgt werden:

Stunden (Uhrzeit)	0 (8.00 Uhr)	4 (12.00 Uhr)
Oxazaphosphorindosis	2.000 mg	
Uromitexan®-Dosis	1.000 mg	1.000 mg

Jeweils 50% der Oxazaphosphorindosis werden als Mesna kurz vor und 4 h nach Beginn der Oxazaphosphorin-Infusion verabreicht.

**Tabelle 25 Schema 1 C**

Teils intravenöse/teils perorale Therapie mit Mesna bei konventionellen Oxazaphosphorindosen als Kurzinfusion bei Patienten, die teilstationär (z. B. Tagesklinik) versorgt werden:

Stunden (Uhrzeit):	0 (8.00 Uhr)	2 (10.00 Uhr)	6 (14 Uhr)
Oxazaphosphorindosis	2.000 mg	–	–
Uromitexan®-Dosis	400 mg i.v.	800 mg p. o.	800 mg p. o.

20% der Oxazaphosphorindosis werden als Mesna kurz vor der Infusion als Bolus verabreicht. Jeweils 40–50% der Oxazaphosphorindosis werden als Mesna peroral zur 2. und 6. Stunde eingenommen.

**Tabelle 26 Schema 2**

Mesnadosierung bei konventionellen und hohen Oxazaphosphorindosen als Dauerinfusion (z. B. über 16–24 h)

Stunde	0	24	36
Ifosfamid-Infusion		8.000 mg (= 100%)	
Uromitexan®-Bolus-Dosis	1.600 mg (= 20%)		
Uromitexan®-Infusion		8.000 mg (= 100%)	4.000 mg (= 50%)

Zusatz zur Infusion möglich

20% der Oxazaphosphorindosis werden als Mesna kurz vor Beginn der Dauerinfusion als Bolus verabreicht; 100% werden als Mesna parallel zur Dauerinfusion kontinuierlich infundiert (Mesna kann der Infusionslösung direkt zugesetzt werden). Nach Abschluss der Dauerinfusion werden über weitere 12 h 50% der Oxazaphosphorindosis als Mesna perfundiert.

**Tabelle 27 Schema 3**

Mesnadosierung bei einer Hochdosistherapie mit Oxazaphosphorinen als Kurzinfusion im stationären Bereich:

Stunde	0	3	6	9
Cyclophosphamid	4,0 g (100%)			
Mesna	1,6 g (40%)	1,6 g (40%)	1,6 g (40%)	1,6 g (40%)

Mesna 4.000 mg (100%) als Perfusor über 24 h

Jeweils 40–50% der Oxazaphosphorindosis werden als Mesna kurz vor, 3 h, 6 h und 9 h nach Beginn der Cyclophosphamid-Kurzinfusion als Bolus verabreicht. Parallel dazu empfiehlt sich die kontinuierliche Infusion einer Mesna-Dosis, die 100% der Oxazaphosphorinmenge entspricht, über 24 h

## 9 Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika

### 9.1 Einleitung

Eine der problematischsten iatrogenen Komplikationen in der Onkologie ist die Paravasation von Zytostatika. Paravasation ist die unbeabsichtigte Instillation oder der Austritt zytostatischer Substanzen in perivaskuläre Räume und subkutanes Gewebe während der Verabreichung.

Dort können ausgedehnte Schädigungen hervorgerufen werden, sodass eine genaue Kenntnis der Aggressivität der applizierten Substanzen sowie Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie einer Paravasation wichtig sind.

Die Einhaltung von generellen Richtlinien zur Anwendung von Zytostatika kann dazu beitragen, das Risiko einer Paravasation zu verringern (siehe Tabelle 28). Vor der Applikation dieser Substanzen ist es wichtig, ihr Gefahrenpotential in Bezug auf Paravasation zu kennen.

**Tabelle 28 Maßnahmen zur Prävention von Paravasaten**

#### 1. Applikation nur durch qualifiziertes Personal, Eile vermeiden

#### 2. Aufklärung und Instruktion der Patienten:

- Patientenaufklärungsblatt verwenden
- Immobilisieren der Extremität während der Applikation
- auf umgehende Meldung von Symptomen wie Schmerzen, Brennen, Stechen, Schwellung und Rötung hinweisen

Fortsetzung siehe folgende Seite

**Tabelle 28 (Fortsetzung)****3. Zugang:**

- nach Möglichkeit neu setzen
- bevorzugter Applikationsort: dicke Venen in Unterarmmitte
- zu vermeidende Applikationsorte: Handrücken, Handgelenk, Ellenbeuge
- Mehrfachpunktionen, besonders Punktionen distal eines bereits punktierten Gefäßes vermeiden
- möglichst dünne Venflons verwenden  
Cave, keine Stahlkanülen (z. B. Butterfly-Kanülen)!
- frühzeitig die Option eines implantierbaren Port-a-cath-Systems in Erwägung ziehen
- sichere Fixierung der Extremität, wobei die Applikationsstelle sichtbar bleiben muss

**4. Lagekontrolle:**

- Aspiration von Blut
- Spülen ohne Widerstand muss möglich sein
- zentralnervöser Zugang: im Zweifelsfall radiologische Lagekontrolle

**5. Applikation:**

- für die Dauerapplikation mittels Infusionspumpen Port-a-cath-System implantieren
- nicht gegen Widerstand injizieren
- engmaschige Überwachung

**6. Nachspülen nur mit der Trägerlösung des zuletzt applizierten Zytostatikums**

## 9.2 Allgemeine und spezielle Vorgehensweise

Differenzialdiagnostisch sind die Paravasate von den häufigeren Thrombophlebitiden und lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen abzugrenzen.

Bei Paravasation durch Zytostatika unterscheidet man folgende Schädigungstypen:

- Gewebsnekrotisierender Schädigungstyp (Vesicans)
- Gewebsreizender Schädigungstyp (Irritans)
- Nichtgewebsschädigender Schädigungstyp (Non Vesicans)

Erste Symptome einer möglichen Paravasation sind zunächst Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Eintrittsstelle. In diesem Fall sind zunächst die in Tabelle 29 aufgeführten allgemeinen Sofortmaßnahmen durchzuführen. Je nach Paravasat schließen sich unter-

**Tabelle 29** Allgemeine Sofortmaßnahmen bei Paravasaten

1. Stoppen der Infusion/Injektion, i.v. Zugang zunächst belassen
2. Diskonnektion der Infusion/Spritze vom i.v. Zugang
3. Absaugen des Paravasates über den liegenden i.v. Zugang
4. Entfernung des i.v. Zuganges unter Aspiration
5. Paravasatgebiet markieren
6. Ruhigstellung und Hochlagerung der Extremität
7. genaue Dokumentation der Paravasation (siehe Kapitel 9.5 Dokumentationsbogen)
8. bei gewebsnekrotisierenden Zytostatika innerhalb von 72 h einen Chirurgen konsultieren
9. regelmäßige Nachkontrolle und Verlaufsdokumentation
10. keine feuchten Umschläge (warm/kalt), keine Alkoholumschläge
11. keine Spülungen des i.v. Zuganges
12. keine Okklusionsverbände
13. ggf. Applikation von trockener Wärme oder Kälte

schiedliche lokale physikalische Maßnahmen (trockene Kühlung oder trockene Wärme) und die Gabe von Antidota an (siehe Tabelle 30).

Die Wirkung der Antidota Dimethylsulfoxid (DMSO) und Hyaluronidase ist belegt.

99%ige DMSO-Lösung wird zusammen mit trockener/topischer Kälte verwendet. Die Applikation erfolgt mit einem sterilen Kugeltupfer alle 8 h für ca. 8 Tage. DMSO muss an der Luft abtrocknen (in der Zeit keinen Verband anlegen). Zur Kälteapplikation sollte ein zeitliches Intervall eingehalten werden.

Bei der Verwendung von Hyaluronidase wird die Paravasatstelle periläsional, d.h. um das Paravasatgebiet, umspritzt (1.500 U Hyaluronidase auf 10 ml Aqua ad inject). In den meisten Fällen muss eine zusätzliche lokale Analgesie erfolgen, da die Umspritzung sehr schmerzhaft ist.

Im Falle einer zentralvenösen Extra-/Paravasation mit konventionellen Anthrazyklinen steht seit kurzem Dexrazoxan i.v. (Savene®) handelsüblich zur Verfügung.

Die Anwendung von Natriumbikarbonat, Natriumthiosulfat und Steroiden wird nicht mehr empfohlen.

<b>Tabelle 30 Spezielle Maßnahmen bei Paravasaten</b>			
Wirkstoff	Schädigungstyp	Allgemeine Maßnahmen	Spezielle Maßnahmen
Asparaginase	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Bendamustin	gewebsreizend	(II)	keine
Bleomycin	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Busulfan	gewebsreizend	(II)	keine
Carboplatin	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Carmustin	gewebsreizend	(II)	keine
Cisplatin ( $< 0,4$ mg/ml)	gewebsreizend	(II)	keine
Cisplatin ( $> 0,4$ mg/ml)	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte
Cladribine	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Cyclophosphamid	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Cytarabin	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Dacarbazin	gewebsreizend	(II)	+ Cave! kein Sonnenlicht!
Dactinomycin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte
Daunorubicin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte
Daunorubicin liposomal	gewebsreizend	(II)	+ trockene Kälte
Docetaxel	gewebsreizend	(II)	keine
Doxorubicin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte
Doxorubicin liposomal	gewebsreizend	(II)	+ trockene Kälte
Epirubicin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte
Estramustin	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Etoposid	gewebsreizend	(II)	keine
Etoposidphosphat	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Fludarabin	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Fluorouracil	gewebsreizend	(II)	keine
Fotemustin	gewebsreizend	(II)	keine
Gemcitabine	gewebsreizend	(II)	keine
Idarubicin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte
Ifosfamid	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Irinotecan	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Melphalan	gewebsreizend	(II)	keine
Methotrexat	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Mitomycin C	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte

Fortsetzung siehe folgende Seite

<b>Tabelle 30 (Fortsetzung)</b>			
Wirkstoff	Schädigungstyp	Allgemeine Maßnahmen	Spezielle Maßnahmen
Mitoxantron	gewebsnekrotisierend	(III)	+ DMSO topisch/ Kälte
Nimustin	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Oxaliplatin	gewebsreizend	(II)	keine
Paclitaxel	gewebsreizend	(II)	+ Hyaluronidase s. c.
Pegaspargase	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Pentostatin	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Raltitrexed	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Streptozocin	gewebsreizend	(II)	keine
Teniposid	gewebsreizend	(II)	keine
Thiotepa	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Topotecan	nicht gewebschädigend	(I)	keine
Treosulfan	gewebsreizend	(II)	keine
Trimetrexate	gewebsreizend	(II)	keine
Vinblastin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ Hyaluronidase s. c./Wärme
Vincristin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ Hyaluronidase s. c./Wärme
Vindesin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ Hyaluronidase s. c./Wärme
Vinorelbin	gewebsnekrotisierend	(III)	+ Hyaluronidase s. c./Wärme

### 9.3 Gleichzeitige Paravasation von Vincristin und Doxorubicin

Speziell im Rahmen des VAD-Protokolls bei der zytostatischen Behandlung des Plasmozytoms werden die genannten Substanzen als Dauerinfusion über mehrere Tage gleichzeitig eingesetzt. Sollte in diesem Fall bei Verabreichung über eine periphere Vene eine gleichzeitige Paravasation beider Substanzen erfolgen, so darf lokal weder eine Wärme- noch eine Kältebehandlung durchgeführt werden, da ansonsten mit einer Toxizitätssteigerung des Vinca-Alkaloides oder Anthrazyklins zu rechnen ist. In diesem Fall gilt die lokale DMSO- und Hyaluronidase-Behandlung als Mittel der Wahl.



## 9.4 Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Dokumentation

In Folge der Aggressivität der applizierten Substanzen kann es bei Paravasation zu einer Nekrose des umliegenden Gewebes kommen. Daraus resultieren Weichteildefekte, häufig kombiniert mit Zerstörung funktioneller Strukturen wie Sehnen, Nerven und Muskeln. Daher ist bei hochtoxischen Substanzen die sofortige chirurgische Therapie notwendig, um eine weitere Penetration zu verhindern.

Des Weiteren ist eine exakte Verlaufsdokumentation der Behandlung außerordentlich wichtig.

## 9.5 Dokumentationsbogen


Pat.-Nr.:           <small>Vorsatz-Padmause</small>	Klebeetikette	Geb.-Datum:           <small>Tag Monat Jahr</small>	
<b>Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (I)</b>			
verwendete Kanüle: <input type="radio"/> Butterfly® <input type="radio"/> Venflon <input type="radio"/> Sonstige .....			
Durchmesser.....G			
Fixierung der Kanüle: mit:.....			
Punktionsstelle: <input type="radio"/> linker Arm <input type="radio"/> rechter Arm <input type="radio"/> Port-a-cath-System			
<input type="radio"/> Unterarm <input type="radio"/> Ellenbeuge <input type="radio"/> ZVK			
<input type="radio"/> Handgelenk <input type="radio"/> Handrücken			
<input type="radio"/> andere: .....			
			
war eine mehrmalige Punktion an der gleichen Extremität notwendig?			
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
wo wurde (in Bezug auf die ursprüngliche Punktionsstelle) noch punktiert?			
<input type="radio"/> proximal <input type="radio"/> distal <input type="radio"/> medial/lateral			
hat PatientIn ein(e):			
→ obere Einflußstauung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
→ Lymphödem (gleicher Arm) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
→ Hämatom (gleicher Arm) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
Reihenfolge der applizierten Zytostatika:			
Menge	Substanz-oder Handelsname	Volumen	
1.	mg	in ml	<input type="radio"/> paravasal
2.	mg	in ml	<input type="radio"/> paravasal
3.	mg	in ml	<input type="radio"/> paravasal
4.	mg	in ml	<input type="radio"/> paravasal
5.	mg	in ml	<input type="radio"/> paravasal
geschätztes Paravasatvolumen:..... ml			
Applikationsart: <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> i.a.			
<input type="radio"/> Bolus <input type="radio"/> Infusion <input type="radio"/> Infusionspumpe			

Abbildung 2: Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (I) (Mader et al. 2002)

Pat.-Init.:         <small>Vorname Nachname</small>	Klebeetikette	Geb.-Datum:                 <small>Tag Monat Jahr</small>
<b>Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (II)</b>		
Paravasat erkannt: Datum                 <span style="margin-left: 100px;">Tag Monat Jahr</span> Uhrzeit: .....		
<input type="radio"/> während der Applikation <input type="radio"/> unmittelbar nach der Applikation <input type="radio"/> .....Stunden nach der Applikation <input type="radio"/> .....Tage nach der Applikation		
<b>Maßnahmen:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Aspiration des Zytostatikums möglich: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> empfohlene allgemeine und substanzspezifische Maßnahmen durchgeführt: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> zusätzliche Maßnahmen: ..... .....		
Risikofaktoren, die die Wundheilung negativ beeinflussen könnten (z.B. Diabetes mellitus): .....		
<b>Aufklärung / Instruktion des Patienten:</b>                 <span style="margin-left: 100px;">Tag Monat Jahr</span>		
(plastischer) Chirurg kontaktiert: <input type="radio"/> ja                 <input type="radio"/> nein <span style="margin-left: 100px;">Tag Monat Jahr</span>		
nächster Kontrolltermin:                 <span style="margin-left: 100px;">Tag Monat Jahr</span> Uhrzeit: ..... Station: .....		
dokumentiert von: ..... <small>Name in Blockschrift</small>		
für Rückfragen: Bitte Telefonnummer und/oder e-mail-Adresse angeben: Telnr: ..... E-mail: .....		

Abbildung 3: Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (II) (Mader et al. 2002)

Pat.-Init.: _____ <small>Vorname Nachname</small>	Klebeetikette				Geb.-Datum: _____ <small>Tag Monat Jahr</small>	
<b>Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (III)</b>						
	✓= zutreffend	↑ Verschlechterung		= keine Veränderung		↓ Besserung
Status post paravasationem		1. Kontrolle	2. Kontrolle	3. Kontrolle	4. Kontrolle	5. Kontrolle 6. Kontrolle
Datum						
Paraphr. des Arztes						
Symptome nach Paravasat:						
Schmerzen (Brennen, Stechen)						
Ödem						
Erythem						
Blasenbildung						
Verfärbung						
Induration						
Funktionseinschränkung						
Ulzeration						
Nekrose						
Demarkierung (Atypizität)						
Verschörfung						
Infektion						
vollständige Abheilung						
Paravasatdehnung:						
Angabe der 2 längsten Durchmesser $\Phi$ in cm						
Maßnahmen:						
konservative Maßnahmen						
chirurgische Maßnahmen						
Exzision Transplantation						
<b>Anmerkungen:</b>						

Abbildung 4: Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (III) (Mader et al. 2002)

## 10 Ernährung, Kachexie, Wasting

### 10.1 Einleitung

Gewichtsverlust, Mangel- oder Fehlernährung sind häufige Probleme von Krebspatienten. Zum Zeitpunkt der Diagnose berichten bis zu 80% der Patienten mit Magenkarzinomen und bis zu 60% der Patienten mit Bronchialkarzinomen über einen Gewichtsverlust – definiert als ein ungewollter Verlust von 10% des Ausgangsgewichtes über einen Zeitraum von 6 Monaten. Dieser Gewichtsverlust ist bei vielen Entitäten ein Indikator einer ungünstigen Prognose.

Die Interventionsmöglichkeiten bei einer bereits manifestierten Kachexie sind begrenzt, auch nach Optimierung der Ernährung und der supportiven Maßnahmen ist ein Substanzgewinn selten. Es ist somit von Bedeutung, der primären Entstehung der Kachexie vorzubeugen.

Bei der Entstehung der Tumorkachexie spielen verschiedene Faktoren zusammen:

**1. Direkte tumorbedingte Faktoren:**

- Mediatoren, welche von den Tumorzellen oder dem umgebenden Gewebe freigesetzt werden, führen zu einer katabolen Grundeinstellung des Stoffwechsels mit erhöhter Lipolyse, Insulinresistenz und einem erhöhten Proteinumsatz,
- direkter Energieverbrauch durch den Tumor,
- Behinderung der Nahrungsaufnahme durch Schluckbeschwerden oder ein tumorbedingtes Passagehindernis

**2. Indirekte tumorbedingte Faktoren:**

- Depression
- Anorexie

**3. Therapiebedingte Faktoren:**

- Geschmacksstörungen
- Inappetenz
- Übelkeit
- Erbrechen
- Obstipation
- Mukositis
- Mundtrockenheit

**4. Komplikationsbedingte Faktoren:**

- Fieber
- Sepsis

Die Ernährungsinterventionen bei Krankheitsstadien, die eine Heilung oder ein längerfristiges Überleben erhoffen lassen, verfolgen die Ziele, Mangelerscheinungen vorzubeugen, das Körpergewicht zu halten, die Behandlung gut zu tolerieren, das Aktivitätslevel zu optimieren, die Immunabwehr zu stärken und insgesamt die Lebensqualität zu verbessern. Ein positiver Einfluss auf den Verlauf der Grunderkrankung, z.B. auf das Rezidivrisiko, kann in aller Regel nicht versprochen werden. Ausnahme ist eine fettreduzierte, obst- und gemüsereiche Ernährung in der adjuvanten Situation nach Mammakarzinom, die das Rückfallrisiko signifikant senkt.

Bei fortgeschrittener Erkrankung ist eine Gewichtszunahme meist nicht zu erreichen. Die Ziele von Interventionen bezüglich des Ernährungszustandes beschränken sich auf Minderung von Neben-

wirkungen, Reduktion von Infektionsrisiken (insbesondere durch enterale Ernährung), Reduktion einer Asthenie und Verbesserung des Befindens.

Bei terminal kranken Patienten rückt das subjektive Empfinden in den Vordergrund. Die Anorexie belastet oft die Familie mehr als den Patienten. Der äußere Druck auf den Patienten, „ordentlich zu essen“, kann zu Spannungen zwischen Patient und familiärem Umfeld führen. Da eine wesentliche Besserung der Kachexie durch die Ernährung in der terminalen Krankheitsphase nicht zu erreichen ist, sollte kein Wert auf bestimmte Einfuhrziele gelegt werden, sondern lediglich das subjektive Empfinden des Patienten die Ernährung leiten. Am besten toleriert werden häufig weiche, flüssigkeitsreiche Speisen und Erfrischungsgetränke.

## 10.2 Indikationen für Intervention

### 10.2.1 Perioperative Ernährung

Bei Patienten, die sich größeren operativen Eingriffen unterziehen, kann durch eine Ernährungstherapie das perioperative Risiko gesenkt werden, wie in verschiedenen Studien (insbesondere an Patienten mit Tumoren im Gastrointestinaltrakt) gezeigt wurde. Entsprechend wird von der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) (Weimann et al. 2006; Arends et al. 2006) und von der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. 2007) eine künstliche Ernährungstherapie bei großen Eingriffen an Patienten mit hohem ernährungsbedingtem Risiko über 10–14 Tage präoperativ empfohlen. Notfalls sollte hierfür auch die Operation verschoben werden. Ein hohes ernährungsbedingtes Risiko ist anzunehmen, wenn bereits eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Gewichtsverlust > 10–15% in 6 Monaten
- BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>
- Subjective Global Assessment Grad C
- Albumin < 3 g/dl (nicht hepatisch/renal bedingt)

### 10.2.2 Tumorpatienten ohne akute chirurgische Intervention

Auch für diese Situation existieren Leitlinien der ESPEN (Weimann et al. 2006, Arends et al. 2006) und der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. 2007), wenngleich die Datenlage weniger gut gesichert ist. Eine Mangelernährung wird angenommen, wenn ein niedriges Körpergewicht ( $< 80\%$  des idealisierten Gewichtes oder ungewollter Gewichtsverlust von  $10\%$  des Ausgangsgewichtes in kurzer Zeit) vorliegt. Ein Interventionsbedarf wird darüber hinaus begründet durch eine Malabsorption von Nährstoffen durch Grunderkrankung, Kurzdarmsyndrom oder als sonstige Therapiefolge durch Fisteln, welche den Gastrointestinaltrakt involvieren.

Bei eingeschränkter normaler Nahrungsaufnahme (orale Aufnahme  $< 500$  kcal) ist in Abhängigkeit der zu erwartenden Dauer und des Ernährungszustandes eine Intervention indiziert bei:

- Erwartet 1–4 Tage: keine Intervention
- Erwartet 5–7 Tage: bei Mangelernährung
- Erwartet  $> 7$  Tage: immer

Beträgt die Nahrungsaufnahme  $< 60–80\%$  des errechneten Bedarfes, ist eine Ernährungstherapie bei einer zu erwartenden Dauer von über 14 Tagen empfohlen.

### 10.3 Orale Ernährung

Wann immer möglich, sollte der oralen Nahrungszufuhr der Vorrang gegeben werden. Bei der Wahl der Kost sind spezifische Situationen, z. B. im Rahmen einer allogenen Transplantation, zu berücksichtigen.

Der erste Schritt ist immer eine Beratung des Patienten, möglichst durch einen Ernährungstherapeuten. Patienten sollten die Mahlzeiten im Voraus planen, dabei eignen sich besonders häufige kleine, aber kalorienreiche Mahlzeiten. Es ist zu prüfen, ob für die Nahrungszubereitung Hilfe benötigt wird. Bereits beim Frühstück sollten Eiweiße (ca.  $1/3$  des täglichen Bedarfes) verzehrt werden. Zwischenmahlzeiten (Snacks) und Nachtische können die Kalorienzufuhr erheblich erhöhen. Die Patienten sollten verschiedene, auch neue Speisen ausprobieren. Häufige Mundhygiene bzw. Spülung kann gegen üblen Nachgeschmack helfen. Tipps, wie die Speisen ansprechend präsentiert werden können, sollten die Beratung abrunden.

Empfehlungen zum Verhalten bei Geschmacksstörungen sowie sonstige hilfreiche Tipps können z. B. dem Blauen Ratgeber der Deutschen Krebshilfe e. V. (Nr 46: Ernährung bei Krebs; im Internet abrufbar unter: [www.krebshilfe.de/blau-ratgeber.html](http://www.krebshilfe.de/blau-ratgeber.html)) entnommen werden.

#### 10.4 Medikamentöse Interventionen

In einer Metaanalyse, bei der verschiedene medikamentöse Interventionen zur Appetitsteigerung geprüft wurden, konnte eine Wirksamkeit lediglich für Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat und Kortikosteroide nachgewiesen werden. Bei letzteren hält der Effekt nur über einen Zeitraum von maximal 4 Wochen an (Yavuzsen et al. 2005). Beim Pankreaskarzinom sprechen einzelne Studien für einen günstigen Effekt von Thalidomid (Gordon et al. 2005). Vor einer generellen Empfehlung und insbesondere einer Übertragung auf andere Tumorerkrankungen werden insbesondere in Anbetracht der Nebenwirkungen weitere Studien benötigt. Für eine generelle Empfehlung zur Supplementierung von Eicosapentanoiden reicht die bisherige Datenlage nach einigen randomisierten Studien nicht aus, wenngleich Patienten mit Pankreaskarzinomen möglicherweise einen Nutzen erzielen können. Bei einer Xerostomie kann Pilocarpin zur Steigerung der Speichelproduktion eingesetzt werden. Bei einzelnen Patienten lässt sich durch niedrig dosierte Antidepressiva (z. B. Citalopram 20 mg/Tag) eine Verbesserung des Appetits erreichen.

#### 10.5 Enterale Ernährung

Wenn eine orale Nahrungsaufnahme nicht möglich ist, sollte geprüft werden, ob eine Möglichkeit zur enteralen Ernährung mittels Nahrungssonden gegeben ist. Diese Form der Ernährung vermeidet die Atrophie des Darmes, ist weniger komplikationsbehaftet als die parenterale Ernährung und einfacher zu metabolisieren. Kontraindikationen sind Malabsorption, Obstruktion, gastrointestinale Blutung, Diarrhö, Erbrechen, gastrointestinale Fisteln sowie schwere Entzündungen. Eine stark eingeschränkte Prognose, bei der eine Verlängerung des Lebens nicht dem erklärten oder mutmaßlichen Willen des Patienten entspricht, stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar.

Zugang und Platzierung hängen von der zu erwartenden Dauer der enteralen Ernährung sowie dem Aspirationsrisiko ab. Bei einer Dauer unter zwei Wochen sind naso-gastrale bzw. duodenale oder jejunale Sonden zu bevorzugen. Bei einer längeren Ernährung ist die endoskopische Sondenanlage (PEG/PEJ) zu erwägen. Die enterale Ernährung muss aufgebaut werden, Bolusgaben bei distalem Ende der Sonde im Magen sind am ehesten physiologisch.

#### 10.6 Parenterale Ernährung

Wichtig ist es, vor Beginn einer parenteralen Ernährung den möglichen Nutzen für den Einzelnen im Sinne erreichbarer Ziele aufzuführen, aber auch die Grenzen und Risiken einer parenteralen Ernährungstherapie klarzustellen. Nach der heutigen Datenlage hat eine parenterale Ernährung keinen Effekt auf Lebensqualität oder Überleben eines Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumorleiden.

Eine kleine Patientengruppe gibt es, die von einer Intervention profitieren kann: Patienten mit tumorbedingter Darmobstruktion ohne Befall weiterer lebenswichtiger Organe wie Lunge, Gehirn oder Leber, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden. Eine prospektive italienische Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose hat gezeigt, dass ein niedriger Karnofsky-Performance-Status (< 40%), ein niedriges Serum-Albumin (< 3,0 g/dl) sowie Schmerzen oder Erbrechen eine Patientengruppe selektioniert, deren Überleben trotz parenteraler Ernährung unter 45 Tagen lag (Santarpia et al. 2006).

Wenn der mögliche Nutzen für den Patienten die möglichen Risiken übersteigt, so kann ein zeitlich befristeter Versuch einer parenteralen Ernährung begonnen werden. Dabei empfiehlt es sich, klare Erfolgskriterien wie beispielsweise Stabilisierung des Körpergewichts, verbesserte Aktivität oder verbessertes subjektives Befinden zu vereinbaren. Das Ausbleiben dieser Ziele kann als Abbruchskriterium definiert werden (Moynihan et al. 2005).

Die parenterale Ernährung kommt dann in Frage, wenn eine enterale Ernährung nicht praktikabel erscheint, beispielsweise bei Obstruktion im Gastrointestinaltrakt, persistierender Übelkeit und Erbrechen sowie frühem Völlegefühl.

Voraussetzung für eine hochkalorische parenterale Ernährung ist ein zentraler Venenzugang, bei längerfristig erforderlicher (gegebe-



nenfalls auch heim-)parenterale Ernährung ein venöses Portsystem, seltener ein Hickman-Katheder.

### 10.6.1 Zusammensetzung

Neben einem Kohlehydratanteil von 50–60% sollten etwa 30–40% Fett als Energieträger eingesetzt werden. Zusätzlich müssen Aminosäuren zugeführt werden, damit der Proteinabbau zur Energiegewinnung gestoppt werden kann. Sie werden in der Menge zugeführt, die zur Vermeidung oder zum Ausgleich einer negativen Stickstoffbilanz erforderlich sind. Andernfalls würden auch die Aminosäuren zur Energiegewinnung herangezogen.

Für die heimparenterale Ernährung sind aufgrund der einfacheren Handhabung industriell gefertigte Mehrkammerbeutel zu bevorzugen.

Es besteht die Möglichkeit, in Apotheken auf Rezeptur individualisierte Infusionslösungen aseptisch herzustellen. Auch gibt es mehrere professionelle Anbieter, die neben der Bereitstellung der Infusionslösungen und Hilfsmittel die Schulung der Patienten, Angehörigen sowie der betreuenden Sozialstationen übernehmen und als Ansprechpartner zur Verfügung stehen.

**Tabelle 31 Bedarf eines 70 kg schweren Patienten**

	Grundbedarf		Tagesbedarf	
Kalorien	35 kcal/kg		2.500 kcal	
Flüssigkeit	35 ml/kg		2.500 ml	
Aufteilung auf:				
Nährstoff	Energiegehalt	Infusionslösung	Menge	Energiezufuhr
Aminosäuren	4,2 kcal/g	Aminosäurelösung 10% 1.000 ml	105 g	440 kcal/Tag
Aufteilen der restlichen Energiezufuhr (2.010 kcal) auf Kohlehydrate und Fett (60 : 40%):				
Kohlehydrate	3,75 kcal/g	G 40% 750 ml	300 g/Tag	1.200 kcal/Tag
Fett	9,5 kcal/g	Fettemulsion 20% 400 ml	80 g/Tag	800 kcal/Tag
Berechnen des restlichen Flüssigkeitsbedarfs:				
NaCl 0,9%			250–500 ml	
Zusätzlich berücksichtigt werden müssen:	Spurenelemente/Mineralstoffe fett-/wasserlösliche Vitamine			

**Tabelle 32** Kombinationslösungen (Aminosäuren, Kohlehydrate, Fette, Elektrolyte)

Präparat (Hersteller)	kcal/l	Besonderheiten	Preis (Euro) (Rote Liste 2007)
NuTRIflex® lipid (basal/peri/plus/spezial) (Braun)	884–1.180	unterschiedlicher Aminosäure-Gehalt, verschiedene Volumen, auch elektrolytfrei	5 × 1.875 ml plus N2 713,99 € 5 × 1.875 ml spezial N2 889,68 € 5 × 1.875 ml spezial elektrolytfrei N2 949,30 €
OliClinomel (2,2%, 3,4%, 4%) (Baxter)	610–1.200	unterschiedlicher Fett-/Aminosäure-Gehalt, verschiedene Volumen, periphere Gabe	4 × 2.000 ml 3,4% 959,57 € 4 × 2.000 ml 4% 1.019,45 €
StructoKabiven® (Fresenius)	1.066	elektrolytfrei erhältlich	2 × 4 Btl. 1.477 ml 1.162,76 € 3 × 2 Btl. 1.970 ml 1.144,76 €

**Tabelle 33** Vitaminpräparate [folgen den Empfehlungen der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. 2007)]

Präparat	Hersteller	Fettlöslich	Wasserlöslich	Tagesdosis*
Cernevit®	Baxter	+	+	1 Ampulle
FrekaVit® wasserlöslich	Fresenius	–	+	1 Ampulle = 10 ml
FrekaVit® fettlöslich	Fresenius	+	–	1 Ampulle = 10 ml
Multibionta® N	Merck	+	+	1 Ampulle = 10 ml
Soluvit® N	Baxter	–	+	1 Durchstechflasche
Vitalipid Adult	Baxter	+	–	1 Ampulle = 10 ml

\* = Erwachsene und Kinder &gt; 11 Jahren

### 10.6.2 Komplikationen

Im Rahmen der parenteralen Ernährung sind sowohl Stoffwechsell- als auch katheterbedingte Komplikationen möglich. Die regelmäßige Überwachung des Blutzuckertagesprofils, der Elektrolyte, des Triglycidspiegels und des Säure-Base-Haushaltes ist daher angezeigt.

**Tabelle 34** Komplikationen der parenteralen Ernährung  
(Yavuzsen et al. 2005)

Stoffwechsel	katheterbedingt
diabetische Stoffwechsellage	Infektion (Rate 1–3/1.000 Tage)
Hyperlipidämie	Dislokation
Azidose bei Verwendung mittelkettiger FS (da Abbau zu Ketonkörpern und Aceton)	Pneumothorax/Hämatothorax (bei Implantation)
Elektrolytentgleisung, bes. Hypokaliämie	
Phosphatverarmung	
Transaminasenanstieg	
Überwässerung/Ödeme/Ergüsse	

## 11 Fatigue

### 11.1 Einleitung

Das Wort Fatigue stammt aus dem Französischen und bedeutet in der Onkologie Müdigkeit im Sinne einer sehr starken Erschöpfung, die sich trotz Ruhe und Schlaf nicht bessert. Es kommt zu keiner Erholung. Die körperliche Kraftlosigkeit bleibt ebenso wie eine ausgeprägte seelische Mattigkeit bestehen. Diese Beschwerden sind keine Folge einer vermehrten Aktivität, sondern sind multifaktorieller Genese. Fatigue hat einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Diese klagen selten von sich aus über Fatigue, da die meisten es als unvermeidbare Folge ihres Tumorleidens betrachten. Erst auf explizites Nachfragen beschreiben Patienten dieses Symptom. Es sollte nicht unbeachtet bleiben, auch wenn momentan die Therapieoptionen gering sind.

### 11.2 Definition

Eine exakte Definition ist schwierig, da es sich um ein subjektiv empfundenes Gefühl handelt. Die internationale Definition für Fatigue lautet:

Die folgenden Symptome sind jeden Tag oder fast jeden Tag während der gleichen 2-wöchigen Periode im letzten Monat anwesend gewesen:

1. Signifikante Ermüdung, verminderte Energie oder erhöhtes Bedürfnis nach Erholung nach einer Aktivität, die in keinem Ver-

hältnis steht zur resultierenden Erschöpfung, plus 5 oder mehr der folgenden Symptome:

- Klagen über generalisierte Schwäche und Schweregefühl in den Gliedern
  - verminderte Konzentrationsfähigkeit oder Aufmerksamkeit
  - verringerte Motivation und Interesse, die täglichen Aufgaben zu erledigen, infolge Fatigue
  - Schlaflosigkeit oder anhaltendes Schlafbedürfnis
  - Schlaf führt nicht zur Erholung und Wiederherstellung der Belastbarkeit
  - große Mühe, Untätigkeit zu überwinden
  - seelische Schwankungen infolge Fatigue, wie zum Beispiel Traurigkeit, Frustration oder Reizbarkeit
  - Schwierigkeiten, täglich anfallende Aufgaben durchzuführen
  - Störung des Kurzzeitgedächtnisses
  - nach körperlicher Belastung Ermüdung, die mehrere Stunden andauert
2. Die Symptome verursachen klinisch bedeutende Einschränkungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Bereichen des Lebens.
  3. Die Anamnese, der körperliche Untersuchungsbefund und die Laborparameter sprechen für Fatigue als Konsequenz des Tumorerleidens oder der Therapie.
  4. Die Symptome sind nicht durch psychiatrische Störungen verursacht, wie zum Beispiel Depression, Somatisierungsstörungen oder Delirium.

### 11.3 Messbarkeit von Fatigue

Zur Objektivierung des Symptoms wurden verschiedene Messmethoden entwickelt. Die derzeit gängigste Methode ist die **Brief Fatigue Inventory Skala**, eine numerische Skala von 1–10. 1 steht für keine Symptome von Fatigue, 10 für die stärksten vorstellbaren Fatiguebeschwerden. Neben der aktuellen Bewertung der Symptome muss der Patient die Ausprägung der Beschwerden in den vergangenen 24 h angeben sowie deren Einfluss auf die generelle Aktivität, die Stimmung, die Gehfähigkeit, die Möglichkeit, Arbeiten des täglichen Lebens zu verrichten, das Verhältnis zu Personen in der Umgebung

und zur Lebensfreude. Eine schwere Beeinträchtigung durch Fatigue liegt bei einer Wertung über 7 vor.

Daneben gibt es auch die **Schweregradeinteilung von Fatigue (nach National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI CTC 2006)**:

Grad I: erhöhte Ermüdbarkeit ohne Einfluss auf das tägliche Leben

Grad II: moderate Fatigue; Schwierigkeiten, einzelne Aktivitäten durchzuführen

Grad III: schwere Fatigue; Unmöglichkeit, einzelne Aktivitäten durchzuführen

Grad IV: Bettlägerigkeit

Ca. 30% der Patienten beklagen Grad I – II Fatigue. Lediglich 10% leiden unter Folgen schwerer Fatigue.

#### 11.4 Ursachen

Die Ursachen von Fatigue sind vielfältig. Die zugrunde liegende **Tumorerkrankung** selbst kann zu Müdigkeit und Erschöpfung führen. Fatigue kann als Folge sowohl der Chemo- als auch der Radiotherapie auftreten. Insbesondere bei platinhaltigen Therapieschemata und Taxanen kommen gehäuft Fatiguesymptome vor. Die Ausprägung von Fatigue ist dosisabhängig und damit mit der Therapieintensität eng korreliert. Ursache hierfür sind unter anderem Zytokine, die von den absterbenden Tumorzellen freigesetzt werden. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist derzeit noch ungeklärt. In der Tumorthherapie eingesetzte Zytokine wie Interferone und Interleukine führen häufig zu ausgeprägter Fatigue, die dann eine Dosisreduktion nötig machen können.

Eine bestehende **Anämie** sollte ausgeglichen werden. Hierzu gibt es zwei Therapiemöglichkeiten: Eine Substitution von Erythrozyten mittels Transfusion führt zu einer raschen Korrektur eines erniedrigten Hb-Wertes, ist jedoch mit immunologischen Risiken und Infektionsgefahren verbunden. Eine Alternative stellt die Therapie mit rekombinantem Erythropoetin (rhEPO) dar. Die Wirkung tritt meist nach 2–4 Wochen ein (siehe Kapitel 1.3 Anämie). Eine schnelle Hb-Korrektur ist jedoch bei Fatigue nur selten notwendig.

**Infektionen** sollten anhand der körperlichen Untersuchung und

der Laborparameter ausgeschlossen bzw. gegebenenfalls behandelt werden. Ebenso sollte laborchemisch nach einer **Stoffwechselstörung** wie einem Diabetes mellitus oder einer Schilddrüsenunterfunktion gesucht werden, die durch die üblichen therapeutischen Maßnahmen leicht zu korrigieren sind und den Patienten eine deutliche Besserung ihrer Fatiguebeschwerden bringen.

**Multimorbidität** ist bei Tumorpatienten keine Seltenheit. Vorschäden an Herz und Lunge sowie an Leber und Nieren können durch die erfolgte Chemotherapie verschlimmert werden. Eine optimale medikamentöse Einstellung ist hier die beste Prophylaxe der Fatigue. Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sollten ausgeglichen werden. Tumorpatienten leiden häufig bereits bei Diagnosestellung unter Gewichtsverlust. Patienten mit Tumoren des Magen-Darm-Trakts und der Lungen sind hiervon besonders stark betroffen. Viele Patienten mit Fatigue beklagen **Schlafstörungen**. Eine ausführliche Anamnese über aktuelle Schlafgewohnheiten ist wichtig, hierbei sollte auch die Aktivität des Patienten miterfasst werden. Der häufige Rat zu körperlicher Schonung führt nicht zu einer Verbesserung, sondern im Gegenteil zu einer drastischen Verschlechterung der Fatigue-symptome. Patienten mit chronischen **Schmerzbeschwerden** leiden häufiger unter Fatigue. Deshalb ist eine adäquate Schmerztherapie notwendig (siehe hierzu auch die Therapieempfehlung des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen „Schmerztherapie bei Tumorpatienten“, 12. überarbeitete Auflage Juli 2006). Allerdings können gerade zentral wirksame Medikamente, die in der Schmerztherapie eingesetzt werden, den Erschöpfungszustand der Patienten verschlechtern. Hier sind vor allem Opiate und Antidepressiva zu nennen. Eine Umstellung der Therapie kann die Beschwerden des Patienten bereits erheblich verbessern.

Neben physischen Faktoren spielen **psychosoziale Komponenten** eine wichtige Rolle. Patienten haben mit unterschiedlichsten Ängsten zu kämpfen – sei es die Angst vor der Therapie, ihren Nebenwirkungen und ihrem Nutzen, sei es Angst vor dem Verlust des Arbeitsplatzes oder anderen finanziellen Sorgen oder sei es die Angst vor dem Verlust der psychosozialen Rolle in Familie und Gesellschaft. Nicht selten ist Fatigue mit Depression assoziiert. Eine exakte Differenzierung ist oft schwierig, da sich viele beklagte Beschwerden überlappen und sowohl Zeichen einer Depression als auch Zeichen von Fatigue sein können.

## 11.5 Therapieempfehlungen

Neben der Tumorbehandlung selbst sind engmaschige Kontrollen zur Toxizität notwendig, um das Risiko für Fatigue zu minimieren. Des Weiteren sollten zunächst alle leicht korrigierbaren Ursachen von Fatigue behandelt werden. Eine Anämie sollte ausgeglichen, Infektherde sollten saniert werden. Die Behandlung von Stoffwechselstörungen und Organinsuffizienzen sollte soweit als möglich optimiert werden.

Die Schmerzeinstellung sollte überdacht werden, sodass eine gute Symptomkontrolle erreicht wird und zentral sedierende Nebenwirkungen vermieden werden. Ein Ernährungstherapeut sollte frühzeitig in die Behandlung von kachektischen Patienten eingebunden werden. Schlafstörungen resultieren häufig durch zu viel Ruhe und zu geringe Aktivität. Ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus ist wichtig. Gängige Entspannungstechniken wie beispielsweise Yoga oder autogenes Training sollten erlernt werden, um das Körperbewusstsein zu verbessern und Stress abzubauen. Dies ist eine alternative Möglichkeit zur Erholung am Tag, um das Schlafen tagsüber zu vermeiden. Eine Art Tagebuch, in welches Aktivitäten und Ruhezeiten notiert werden, ist zu empfehlen.

Moderates körperliches Training im aeroben Bereich ist derzeit die beste Therapie der Fatigue. Die günstigen Auswirkungen des individuellen Trainings auf das körperliche und seelische Befinden werden verstärkt durch Training in einer Fatigue-Sportgruppe. Der Ansatz in der Gruppe hat den Vorteil, dass Patienten erkennen, dass sie mit ihrer Erschöpfung nicht allein sind. Sie erkennen die Notwendigkeit, ihr Leben den gegebenen Umständen anzupassen. Innerhalb der Gruppe können unterschiedliche Coping-Strategien diskutiert werden. Die Psychotherapie unterstützt die Entwicklung von Coping-Strategien mit Hilfe der Verhaltenstherapie und kognitiver Therapie. Der Patient muss lernen, mit seiner reduzierten Tatkraft zurechtzukommen, muss sich neue erreichbare Ziele setzen, muss sein Leben und Erleben den Gegebenheiten anpassen. Die Rolle der Psychostimulantien ist derzeit noch umstritten. Methylphenidat wurde im Rahmen von klinischen Studien zur Behandlung der Fatigue mit gutem Erfolg eingesetzt (Bruera et al. 2003, Hanna et al. 2005). Die Ergebnisse sind vielversprechend, die Fallzahlen allerdings noch zu

gering, um eine generelle Therapieempfehlung auszusprechen. Eine Therapie von Fatigue mit niedrig dosierten Steroiden ist nicht gesichert, sodass diese Therapie derzeit nicht empfohlen werden kann. Der Einsatz von SSRI sollte der Behandlung einer vorliegenden Depression vorbehalten sein.

## **12 Lebensqualität und psychosozialer Support**

### **12.1 Allgemeines**

In der Onkologie orientieren sich Therapieentscheidungen heute nicht nur an Ansprechraten und Überlebenszeitkurven, sondern auch an der zu erhaltenden Lebensqualität eines Patienten. Beim Abwägen von Therapiealternativen und bei fortgeschrittenem, nur noch palliativ zu behandelndem Tumorleiden ist die Verbesserung oder zumindest der Erhalt der Lebensqualität ein Therapieziel mit hoher Priorität.

Was mit dem Begriff „Lebensqualität“ gemeint ist, scheint auf den ersten Blick eindeutig. Bei näherem Hinsehen erweist sich das psychologische Konstrukt der Lebensqualität aber als sehr komplex und begrifflich schwer zu fassen. Aus verschiedenen Gründen gibt es bis heute keine allgemeingültige Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Herschbach 2004):

1. Bei der Einschätzung der Lebensqualität spielen neben dem somatischen auch das psychische und das soziale Befinden eine Rolle, darüber hinaus unter Umständen auch das spirituelle und das sozioökonomische. Lebensqualität ist also ein multidimensionales Konstrukt.
2. Es handelt sich um eine subjektive Größe, d. h. Patienten gewichten die Aspekte ihres Lebens, die für sie persönlich relevant sind, individuell unterschiedlich. Eine Fremdbeurteilung der Lebensqualität ist deswegen kaum möglich.
3. Lebensqualitätsratings sind dynamisch und nicht statisch, d. h. sie sind nicht zeitlich stabil, sondern verändern sich ständig mit der Lebenssituation.

Diese Merkmale zeigen die Vielschichtigkeit des Lebensqualitäts-Begriffs. Dennoch gibt es heute Selbsteinschätzungsfragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die eine hinreichend valide,



reliable, objektive und änderungssensitive Messung ermöglichen [z.B. das Inventar der EORTC (Aaronson et al. 1993)].

Obwohl es sich um ein multidimensionales Phänomen handelt (siehe oben), wird im medizinischen Kontext allgemein davon ausgegangen, dass die Lebensqualität eng mit dem somatischen Befinden, also dem Vorliegen belastender somatischer Symptome (z. B. Schmerzen, Atemnot, Schwäche und Übelkeit) korreliert, dass also das subjektive Befinden von der „objektiven“ Krankheitssituation bestimmt wird. Dieser zunächst plausiblen Annahme widersprechen jedoch sogenannte paradoxe Befunde (Herschbach 2004): Beispielsweise weisen in vergleichenden Untersuchungen Patienten mit schweren Erkrankungen (z. B. Krebs) eine bessere Lebensqualität auf als Patienten mit leichteren Erkrankungen (z. B. psychosomatische Störungsbilder) oder Gesunde. Und: In Therapievergleichsstudien können radikale oder verstümmelnde Operationsverfahren mit einer besseren Lebensqualität einhergehen als schonende, weniger radikale Verfahren. Immer wieder zeigt sich, dass objektive Faktoren, wie Krankheitschwere und Behandlungsradikalität, sich nicht direkt in der erhobenen Lebensqualität niederschlagen. In ihrer klinischen Praxis erleben Ärzte gelegentlich, dass Patienten, die infolge krankheitsbedingter Einschränkungen zunächst eine schlechte Lebensqualität beklagen, sich nach einiger Zeit auf die neue Situation einstellen, wodurch sich ihr subjektives Befinden wieder bessert.

Diese Befunde zeigen, dass die subjektive Lebensqualität nur mäßig mit „objektiven“ Krankheitsparametern (Symptomen) korreliert und vielmehr das Resultat eines innerpsychischen Bewertungs- und Anpassungsprozesses darstellt. Diese psychologischen Anpassungsfaktoren (Coping-Strategien), die im Sinne von intervenierenden Variablen ins Spiel kommen, können unter dem Begriff der Krankheitsverarbeitung subsumiert werden. Das bedeutet: Um die Lebensqualität eines schwer kranken Patienten zu verbessern, kommt es nicht nur auf eine gute supportive Therapie (Linderung der Krankheitssymptome oder Nebenwirkungen) an, es ist ebenso wichtig, ihn bei seiner Krankheitsverarbeitung wirkungsvoll zu unterstützen. Hier kann eine begleitende psychoonkologische Betreuung notwendig sein.

Die Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung ist eine zentrale Aufgabe der Psychoonkologie (Wickert 2005). Tumorpatienten sind ja im Verlauf ihrer Erkrankung mit einer Vielzahl von krank-

heits- und behandlungsbedingten Belastungen konfrontiert, die sie bewältigen müssen. Die Diagnose einer Krebserkrankung stellt prinzipiell schon eine hohe, anhaltende Belastung dar. Die Betroffenen sind mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, deren Ausgang ungewiss ist. Dazu kommen unter Umständen die quälende Suche nach Ursachen, oft verbunden mit Schuldgefühlen und Strafphantasien („Was habe ich falsch gemacht?“), Probleme im sozialen Umfeld (z.B. unsensible Reaktionen) oder Kommunikationsschwierigkeiten mit den Angehörigen. Vor allem aber die Symptome der Krankheit (z.B. Schmerzen, Atemnot, Schwäche) und die Nebenwirkungen der häufig langwierigen Behandlung (Alopezie, Emesis und Nausea, gastrointestinale Probleme, Ernährungsprobleme sowie Kachexie, Fatigue, Störungen der Fertilität usw.) werden nicht nur körperlich, sondern auch psychisch als belastend erlebt. Deswegen ist eine Entlastung durch geeignete medizinisch-supportive Maßnahmen so wichtig.

Alle diese somatischen und psychosozialen Belastungen müssen psychologisch bewältigt werden. Sie zwingen den Patienten, sich auf eine veränderte innere und äußere Situation einzustellen, d. h. sie fordern eine Anpassungsleistung von ihm. Gelingt diese Anpassung, dann kann sich der Patient mit seiner Situation arrangieren, sein subjektives Befinden (Lebensqualität) regulieren und wieder ein inneres Gleichgewicht finden. Gelingt der Prozess der Krankheitsverarbeitung nicht, z.B. weil seine Bewältigungskapazität überfordert ist, dann kann sich die (normalerweise vorübergehende) emotionale Krise intensivieren, es kommt zu einer akuten Krisenreaktion. Bleibt in der Folge die Überforderung aufgrund einer dysfunktionalen Krankheitsverarbeitung bestehen, kann dies zu relevanten psychischen Störungsbildern (Anpassungsstörungen, Angstsyndromen, Depressionen, posttraumatischen Belastungsreaktionen etc.) führen. Verhindert werden kann dies durch eine möglichst frühzeitig einsetzende psychoonkologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung.

Ziel der psychoonkologischen Betreuung ist es, Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit, vegetative Beschwerden (z. B. Nervosität, Anspannung, Schlafstörungen) und Partnerprobleme rechtzeitig zu erkennen, um eine Chronifizierung im oben genannten Sinne zu verhindern. Ob Befindlichkeitsstörungen vorübergehender

Natur sind oder in klinisch relevante psychische oder psychosomatische Störungen münden, ist – wie schon angedeutet – vor allem von der persönlichen Verarbeitungskapazität oder anders gesagt von den vorhandenen Bewältigungsressourcen des Patienten abhängig. Dazu gehören z.B. erfolgreiche Bewältigungserfahrungen früherer (Krankheits-)Krisen und die soziale Unterstützung durch den Partner, Angehörige oder Freunde. Auch eine funktionierende Arzt-Patient-Beziehung kann ein stabilisierender Faktor sein.

Wenn sich aufgrund fehlender Bewältigungsressourcen bereits relevante psychische Störungen (s.o.) entwickelt haben, dann ist eine psychoonkologisch-psychotherapeutische Behandlung unbedingt erforderlich. Laut aktuellem Forschungsstand ist bei ca. 20–35% aller Krebspatienten mit psychischer Komorbidität zu rechnen (Keller 2001, Mehnert et al. 2006). Hartnäckige funktionelle Beschwerden ohne eindeutige somatische Ursachen können auf eine psychosomatische Problematik hinweisen. Falls erste Symptome die Entstehung solcher Störungen anzeigen, sollte der behandelnde Arzt daran denken, den Kontakt zu einem Psychoonkologischen Dienst herzustellen. Frühzeitig einsetzende fachkompetente Hilfe kann einer Chronifizierung vorbeugen.

Im Hinblick auf die vielfältigen psychosozialen Belastungen und Probleme von Tumorpatienten hat die Psychoonkologie ein breites Spektrum von Interventionen entwickelt. Das Spektrum reicht von der Informationsvermittlung über Beratung und supportive Begleitung von Tumorpatienten bis zur Krisenintervention, spezifischen symptomorientierten Verfahren und verschiedenen Abstufungen der Psychotherapie. Daneben haben die Angehörigenberatung und die Familientherapie sowie kunst- und bewegungstherapeutische Verfahren und eine Reihe von speziellen Interventionen für das Gruppensetting ihren Stellenwert (Wickert 2005).

Metaanalysen bescheinigen heute einer Vielzahl von psychoonkologischen Interventionen im Hinblick auf Verringerung von emotionalem Stress, Verbesserung der Krankheitsverarbeitung, der psychischen Befindlichkeit (Reduktion von Angst und Depression) und der Lebensqualität hohe Wirksamkeit auf Level I und II nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (Weis 2003).

## 12.2 Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Tumorpatienten

Bei der Suche nach entsprechenden Einrichtungen in den umliegenden Kreisen sind die Mitarbeiter/innen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen gerne behilflich (Tel.: 07071/29-85233 oder 29-87035). Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich z.B. auf den Internetseiten des Südwestdeutschen Tumorzentrums unter [www.tumorzentrum-tuebingen.de](http://www.tumorzentrum-tuebingen.de) oder beim Heidelberger Krebsinformationsdienst [www.krebsinformation.de](http://www.krebsinformation.de).

### 12.2.1 Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen

Der Psychoonkologische Dienst des Südwestdeutschen Tumorzentrums bietet Tumorpatienten während ihrer Behandlung am Universitätsklinikum Beratung, supportive Begleitung und gegebenenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und Krisenintervention an. Auch nachsorgenden Ärzten, die eine fragliche Störung der Krankheitsverarbeitung bei ihren Patienten abklären möchten, dient der Psychoonkologische Dienst als Ansprechpartner. In die Betreuung werden die Angehörigen, soweit dies möglich ist, einbezogen. Termine können telefonisch unter 07071/29-87033 vereinbart werden.

Patienten in der Nachsorge (und deren Angehörige) können Rat und Hilfe bei der ambulanten Psychosozialen Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen finden. Das Leistungsspektrum umfasst Information, Beratung, Krisenintervention, Kurzzeitpsychotherapie, supportive Maßnahmen, Paar- und Familientherapie sowie verschiedene Gruppenangebote. Unter 07071/29-87033 können Patienten telefonisch Termine vereinbaren (weitere Informationen zu beiden Diensten im Internet unter: [www.tumorzentrum-tuebingen.de](http://www.tumorzentrum-tuebingen.de)).

### 12.2.2 Sozialrechtliche Hilfen

Während der stationären Behandlung informieren die Sozialdienste der einzelnen Krankenhäuser über sozialrechtliche Fragestellungen: Jeder Tumorpatient hat Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung. Eine kompetente Beratung über Rehabilitationsmaßnahmen und -einrichtungen ist daher obligatorisch. Auch Informationen über berufliche Wiedereingliederung, finanzielle Unterstützungsmöglichkeiten, Haushaltshilfen und ambulante Pflegeeinrichtungen werden in der Regel grundsätzlich angeboten.

### 12.2.3 Tübinger Projekt Häusliche Betreuung Schwerkranker

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das Tübinger Projekt Häusliche Betreuung Schwerkranker, das vom Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen mit getragen wird, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Tel. 07071/206-111.

### 12.2.4 Andere Palliativ-Einrichtungen

Die ambulanten Tübinger Hospizdienste e.V. (Tel.: 07071/760949, [www.tuebingen-hospizdienste.de](http://www.tuebingen-hospizdienste.de)) begleiten Sterbende zu Hause und geben ihnen menschlichen Halt und Nähe. Stationäre Pflege und Betreuung für sterbende Patienten (unter Einbeziehung der Angehörigen) übernimmt z.B. das Hospiz Veronika in Eningen bei Reutlingen (Tel.: 07121/8201380, [www.keppler-stiftung.de](http://www.keppler-stiftung.de)). Weitere Informationen über Einrichtungen zur Betreuung Schwerst- und Sterbendkranker finden sich im „Hospiz- und Palliativführer“ unter [www.hospiznet.de](http://www.hospiznet.de) sowie unter [www.hospize.de](http://www.hospize.de). Dieser Führer kann auch bestellt werden über Mundipharma: Stichwort „Hospiz- und Palliativführer“ unter E-Mail: [mundipharma@mundipharma.de](mailto:mundipharma@mundipharma.de) oder Tel.: 0800/8551111 bzw. Fax: 06431/701-292.

### 12.2.5 Selbsthilfe

Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems auf der emotionalen und seelischen Ebene. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit und daraus folgende Alltagsprobleme und Lebensfragen, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll. Selbsthilfegruppen verfügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weitergeben können.

Hilfe zur Selbsthilfe bieten die zahlreichen Regionalgruppen der verschiedenen Selbsthilfeorganisationen an. Die lokalen Angebote können bei der Geschäftsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen ([www.tumorzentrum-tuebingen.de](http://www.tumorzentrum-tuebingen.de)) in Erfahrung gebracht werden, regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsberatungsdienst (KID) in Heidelberg, Tel.: 0800-4203040 ([www.krebsinformation.de](http://www.krebsinformation.de)), den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Tel.: 0711/848-10770 ([www.krebsverband-bw.de](http://www.krebsverband-bw.de)) und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder ([www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)).

## 13 Literatur

- Aapro MS, Bertoli L, Lordic F et al. (2003) Palonosetron is effective in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. (Abstract No A-17). *Support Care Cancer* 11: 391
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. (2006) EORTC Guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 42: 2433–2453
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer. QOL-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365–376
- Agha-Razii M, Amyot SL, Pichette V et al. (2000) Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clin Nephrol* 54: 59–63
- Altman A (2001) Acute Tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 28: 3–8
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M et al. (2003) Incidence, medical resource

- utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 44: 77–83
- Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C (2000) The Consequences of Diarrhea Occurring During Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Oncologist* 5: 250–259
- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical Oncology. *Clin Nutr* 25: 245–259
- Arnold RJ, Gabrail N, Raut M et al. (2005) Clinical Implications of Chemotherapy-induced Diarrhea in Patients With Cancer. *J Support Oncol* 3: 227–232
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. (2004) Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy related anemia: a multi-center, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 22: 1301–1307
- Avila JG (2004) Pharmacologic Treatment of Constipation in Cancer Patients. *Cancer Control* 11(3) Suppl.1: 10–18
- Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M et al. (2001) Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer* 9: 258–260
- Benoehr P, Krueth P, Bokemeyer C et al. (2005) Nephroprotection by theophylline in patients with cisplatin chemotherapy: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 16: 452–458
- Benson AB, Ajani JA, Catalano RB et al. (2004) Recommended guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 22: 2918–2926
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. (2007) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 43: 258–270
- Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT (2005) Anaemia in cancer patients: pathophysiology, incidence and treatment. *Eur J Clin Invest*. 35, Suppl 3: 26–31
- Bower JE (2005) Prevalence and Causes of Fatigue after Cancer Treatment: The Next Generation of Research. *Journal of Clinical Oncology* 23: 8280–8282
- Brizel DM, Sauer R, Wannemacher M et al. (1998) Randomized phase III trial of radiation +/- Amifostine in patients with head & neck cancer. 34. ASCO meeting, Los Angeles, Abstract No 1487
- Brown H (2005) The management of cancer-related fatigue. *European Journal of Palliative Care* 11: 16–18
- Bruera E, Driver L, Barnes EA et al. (2003) Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol* 21: 4439–4443
- Brydøy M, Fosså SD, Klepp O et al. (2005) Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 97: 1580–1588
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F et al. (2005) Gruppo Italiano Malattie Emato-

- logiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353: 977–987
- Buchheid D, Böhme A, Cornely OA et al. (2003) Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. *Ann Hematol* 82: 127–132
- Bundesärztekammer (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Hrsg: Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 257
- Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (Novelle 2005). Online-Publikation, [www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de)
- Cairo MS, Bishop M (2004) Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127: 3–11
- Campbell IR, Illingworth MH (1992) Can patients wash during the radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol* 4: 78–82
- Cascinu S, Bichisao E, Amadori D et al. (2000) High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Supportive Care Cancer* 8: 65–67
- Cella D, Peterman A, Pasik S et al. (1998) Progress towards guidelines for the management of fatigue. *Oncology* 12: 369–377
- Clark OAC, Lyman GH, Castro AA et al. (2005) Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23: 4198–4214
- Coiffier B, Mounier N, Bologna S et al. (2003) Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte trial on rasburicase activity in adult lymphoma) study. *J Clin Oncol* 21: 4402–4406
- Cornely OA, Böhme A, Buchheid D et al. (2003) Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82: 186–200
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. (2007) Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 356: 348–359
- Crawford J, Althaus B, Armitage J et al. (2005) Myeloid Growth Factors Clinical practice guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN)* 3: 540–555
- Cullen M, Steven N, Billingham L et al. (2005) Simple Investigation in Neutropenic



- Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 353:988–998.
- Curt GA (2001) Fatigue in cancer. *Brit Med J* 322:1560
- De Boer-Dennert M, De Wit R, Schmitz PIM et al. (1997) Patient perception of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5-HT<sub>3</sub> antagonists. *Br J Cancer* 76:1055–1061
- De Wit R, Herrstedt J, Rapaport B et al. (2003) Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 21:4105–4111
- Demetri GD (2001) Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 84:31–37
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) (Hg.) (2007) DGEM-Leitlinie Parenterale Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 32, Supplement 1
- Drücke TB, Locatelli F, Clyme N et al. (2006) Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355:2071–2084
- Duerksen DR, Ting E, Thomson P (2004) Is there a role for TPN in terminally ill patients with bowel obstruction? *Nutrition* 20:760–763
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R et al. (2003) Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 98:2473–2482
- Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA et al. (2001) Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 92:875–885
- Flombaum CD (2000) Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 27:322–334
- Fosså SD, Magelssen H, Melve K et al (2005) Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst, Monogr* 34:77–82
- Fruehauf S, Ribeiro D (2004) Einfluss von Granulozytenkolonie-Stimulierungsfaktoren auf die neutrophilenvermittelte Immunität. *Der Bayerische Internist* 24:230–232
- Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Delva R et al. (2004) Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10:4055–4061
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ et al. (2001) A randomised comparison

- between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukaemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 97:2998–3003
- Govindarajan R, Heaton KM, Broadwater R et al. (2000) Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. *Lancet* 356:566–567
- Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S et al. (2003) Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 14:1570–1577
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. (1999) Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 17(9):2971–2994; Erratum in: *J Clin Oncol* 1999 17:3860 and *J Clin Oncol* 2000 18:3064
- Grunberg SM, Hesketh PJ (1993) Control of Chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 329:1790–1796
- Hainsworth, Loprinzi, McDonald (1995) Toxicities of Therapy. In Abeloff, Armitage, Lichter, Niederhuber: *Clinical Oncology*. Churchill Livingstone, New York, 727–829
- Hanna A, Sledge G, Mayer ML et al. (2005) A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 14:210–215
- Hartmann JT, Dörr W, Steingraber M, Grötz KA (2007) Schleimhauttoxizität. Leitlinienempfehlung des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft, Online-Publikation, [www.onkosupport.de/aso/content/e974/e1743/e1940/e2093/e1958/071123\\_ASOLeitleitlinie\\_Schleimhaut.pdf](http://www.onkosupport.de/aso/content/e974/e1743/e1940/e2093/e1958/071123_ASOLeitleitlinie_Schleimhaut.pdf)
- Hartmann JT, Lipp HP (2006) Camptothecin and Podophyllotoxin Derivatives: Inhibitors of Topoisomerase I and II – Mechanisms of Action, Pharmacokinetics and Toxicity Profile. *Drug Saf* 29:209–230(22)
- Hartmann JT, Ugurel S, Ulrich J, Dörr W (2008) Hauttoxizität. Leitlinienempfehlung des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft. *Im Focus Onkologie* 11:54–56
- Henke M, Laszig R, Rube C et al. (2003) Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362:1255–1260
- Henriksson R, Franzen L, Littbrand B (1992) Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J Clin Oncol* 10:969–975
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. (2004) Intravenous Ferric Gluconate (FG) for Increasing Response to Epoetin (EPO) in Patients with Anemia of Cancer Chemotherapy – Results of a Multicenter, Randomized Trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 104:3696
- Herschbach P (2004) Die Bedeutung des „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung. *Internistische Praxis* 44:329–336

- Hesketh PJ, Gandara DR (1991) Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst* 83:613–620
- Hesketh PJ, Grunberg M, Gralla RJ et al. (2003) The oral neurokinin-1 antagonist Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose Cisplatin – the Aprepitant protocol 052 study group. *J Clin Oncol* 21:4112–4119
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM et al. (1997) Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 15:103–109
- Hesketh PJ, van Belle SV, Aapro M et al. (2003) Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 39:1074–1080
- Hoda D, Jatoi A, Burnes J et al. (2005) Should Patients with advanced incurable cancers ever be sent home with total parenteral nutrition? *Cancer* 103:863–868
- Hohneker, JA (1994) A summary of vinorelbine (Navelbine) safety data from North American clinical trials. *Semin Oncol* 21:42–47
- Howell S, Shalet S (1998) Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:927–943
- Hummel M, Buchheidt D, Reiter S et al. (2003) Successful treatment of hyperuricemia with low doses of recombinant urate oxidase in four patients with hematologic malignancy and tumor lysis syndrome. *Leukemia* 17:2542–2544
- Iop A, Manfredi AM, Bonura S (2004) Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol* 15:712–720
- Jeha S (2001) Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 38:4–8
- Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ et al. (1993) Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 329:390–395
- Jordan K, Grothe W, Schmoll HJ (2005) Paravasation von Zytostatika: Prävention und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 130:33–37
- Jordan K, Hinke A, Grothey A, Schmoll HJ (2004) A meta-analysis comparing the efficacy of five 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists (5-HT<sub>3</sub>-RAs) for acute chemotherapy induced emesis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: Abstract No 8048
- Jordan K, Hinke A, Grothey A et al. (2007) A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007 Jan 5 (Epub ahead of print)
- Kaiser R, Sezer O, Papies A et al. (2002) Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome p-450<sub>2D6</sub> genotypes. *J Clin Oncol* 20:2805–2811
- Kehrer DFS, Sparreboom A, Verweij K et al. (2001) Modulation of Irinotecan-induced Diarrhea by Cotreatment with Neomycin in Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 7:1136–1141
- Keller M (2001) Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und

- Krankheitsverlauf von Krebspatienten – Stand des Wissens. *Der Onkologe* 7:133–142
- Khuri FR (2007) Weighing the hazards of Erythropoiesis stimulations in patients with cancer. *N Engl J Med* 356:2445–2448
- Kim JH, Chu, FC, Lakshmi V, Houde R (1986) Benzydamine HCl, a new agent for the treatment of radiation mucositis of the oropharynx. *Am J Clin Oncol* 9:132–134
- Kim SS (2006) Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril* 85:1–11
- Klaschik E (2003) Symptome in der Palliativmedizin: Obstipation. Schlütersche GmbH Co. KG, Verlag und Druckerei Hannover, 28–29
- Kornblau S, Benson AB, Catalano R et al. (2000) Management of Cancer Treatment-Related Diarrhea: Issues and Therapeutic Strategies, *J Pain Symptom Manage* 19:118–129
- Kovac AL (2003) Benefits and risks of newer treatments for chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drug Saf* 26:227–259
- Kroll H, Mueller-Eckhardt C (2004) Therapie mit Thrombozyten. In: Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg): *Transfusionsmedizin – Grundlagen, Therapie, Methodik*. 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 393–406
- Lajer H, Daugaard G (1999) Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 25:47–58
- Lenfers BH, Loeffler TM, Droege CM, Hausamen TU (1999) Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment, *Ann Oncol* 10:1251–1253
- Leirchenmüller C, Husseini F, Gaede B et al. (2006) Intravenous (IV) Iron Supplementation in Patients with Chemotherapy-Induced Anemia (CIA) Receiving Darbepoetin alfa Every 3 Weeks (Q3 W): Iron Parameters in a Randomized Controlled Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 108:1552
- Levy MH (1991) Constipation and diarrhea in cancer patients. *Bull Cancer* 43:412–422
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al (2005) Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 23:5960–5972
- Lichtiger B, Surgeon J, Rhorer S (1983) Rh-incompatible platelet transfusion therapy in cancer patients. *Vox Sang* 45:139–143
- Lim E, Bennett P, Beilby J (2003) Sample preparation in patients receiving uric acid oxidase (rasburicase) therapy. *Clin Chem* 49:1417–1419
- Link H, Böhme A, Cornely OA et al. (2003) Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemein-

- schaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG – German Cancer Society): *Ann Hematol* 82:105–117
- Lipp HP (2005) Akute Neuropathien in Verbindung mit dem Zytostatikum Oxaliplatin. *Krankenhauspharmazie* 26:153–159
- Lipp HP, Hartmann JT (2005) Platinum compounds: metabolism, toxicity and supportive strategies. *Schweiz Rundsch Med Prax* 94:187–198
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR et al. (2001) Effects of Epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 19:2865–2874
- Liu CY, Sims-McCallum RP, Schiffer CA (2005) A single dose of rasburicase is sufficient for the treatment of hyperuricemia in patients receiving chemotherapy. *Leuk Res* 29:463–465
- Lobo RA (2005) Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 353:64–73
- Longmore GD (2007) Do cancer cells express functional erythropoietin receptors? *N Engl J Med* 356:2447
- Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM et al. (2002) Paravasation von Zytostatika – ein Kompendium für Prävention und Therapie. Verlag Springer Wien New York
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (2004) Principles and Practice of Infectious Diseases. sixth Edition, Churchill Livingstone
- Mattii L, Azzarà A, Fazzi R et al. (2005) Glycosylated or non-glycosylated G-CSF differently influence human granulocyte functions through RhoA. *Leuk Res* 29:1285–1292
- Mayer R, Klemen H, Quehenberger F et al. (2001) Hyperbaric oxygen – an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer. *Radiother Oncol* 61:151–156
- Mehnert A, Lehmann C, Koch U (2006) Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. *Der Onkologe* 12:18–26
- Michael M, Brittain MA, Nagei J et al. (2004) Phase II Study of Activated Charcoal to Prevent Irinotecan-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 22:4410–4417
- Moynihan T, Kelly DG, Fisch MJ (2005) To Feed or Not to Feed: Is That the Right Question? *J Clin Oncol*; 23:6256–6259
- Multinational Association for Supportive Care in Cancer (2005) Antiemetic guidelines. updated September 2005; Online-Publikation: [www.mascc.org/content/127.html](http://www.mascc.org/content/127.html)
- National Cancer Institute (2006) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Online-Publikation: [ctep.cancer.gov/reporting/ctc\\_v30.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html)
- National Comprehensive Cancer Network (2005) Clinical practice guidelines in oncology – Antiemesis. Version 1, Online-Publikation: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- National Comprehensive Cancer Network (2005) Clinical practice guidelines in

- oncology – Cancer and Treatment related Anemia. Version 2, Online-Publikation: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Niemeyer C, Scheyett D. (2001) Extravasate bei intravenöser Gabe von Zytostatika. Online-Publikation: [www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1676/e1792/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1676/e1792/index_ger.html)
- O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB, Wadler S (2005) The Assessment and Management of Cancer Treatment-Related Diarrhea. *Clinical Colorectal Cancer* 4: 375–381
- Oechsle K, Müller MR, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C (2006) Aprepitant as salvage therapy in patients with chemotherapy-induced nausea and emesis refractory to prophylaxis with 5-HT<sub>3</sub>-antagonists and dexamethasone. *Onkologie* 29: 557–561
- Ozer H, Armitage OR, Bennett CL (2000) 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 18: 3558–3585
- Papaldo P, Massimo L, Marolla P et al. (2005) Impact of Five Prophylactic Filgrastim Schedules on Hematologic Toxicity in Early Breast Cancer Patients Treated With Epirubicin and Cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 23: 6908–6918
- Parsons JT (1994) The effect of radiation on normal tissues of the head and neck. In: Million RR, Cassisi NJ (Hrsg) Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach. J.B. Lippincott, Philadelphia, 245–289
- Patel L, Lindley C (2003) Aprepitant – a novel NK1-receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother* 4: 2279–2296
- Penack O, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H et al. (2006) Management of Sepsis in Neutropenia. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 85: 424–433
- Pro B, Lozano R, Ajani JA (2001) Therapeutic response to octreotide in patients with refractory CPT-11 induced diarrhea. *Invest New Drugs* 19: 341–343
- Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B (2001) Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 15: 1505–1509
- Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A et al. (2004) Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 70: 261–264
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. (2002) Use of Epoetin in Patients with Cancer: Evidence-based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Oncology and American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 20: 4083–4107
- Rote Liste (2007) Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Rote Liste® Service GmbH Frankfurt/Main
- Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin Elizabeth et al. (2001) Mortality Associated

- With Irinotecan Plus Bolus Fluoruracil/Leucovorin: Summary Findings of an Independent Panel, *J Clin Oncol* 19 : 3801–3809
- Rubin P, Constine LS, Williams JP (1997) Late effects of cancer treatment: Radiation and drug toxicity. In: Perez CA, Brady LW (Hrsg) *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 155–211
- Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T et al. (2002) Comparison of granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 479–485
- Sandherr M, Einsele H, Hebart H et al. (2006) Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 17 : 1051–1059
- Santarpia L, Alfonsi L, Pasanisi F et al. (2006) Predictive factors of survival in patients with peritoneal carcinomatosis on home parenteral nutrition. *Nutrition* 22 : 355–360
- Sarhill N, Walsh D, Nelson KA et al. (2001) Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 18 : 187–192
- Savarese D, Al-Zoubi A, Boucher J (2000) Glutamine for irinotecan diarrhea (letter). *J Clin Oncol* 18 : 450–451
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S et al. (2006) Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 17 : 1000–1006
- Schnaidt M, Northoff N, Wernet D (1996) Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic patients. *Transfus Med* 6 : 111–114
- Schultz M, Schölmerich J, Kullmann F (2004) Management chemotherapieinduzierter Diarrhöen. *Z Gastroenterol* 42 : 527–538
- Singh AK, Szczech L, Tang KL et al (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085–2098
- Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341 : 1565–1571
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. (2006) 2006 Update of recommendations for the use of White blood cell Growth factors: an evidence-based clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24 : 3187–3205
- Spencer CM, Goa KL (1995) Amifostine: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential as a Radioprotector and Cytotoxic Chemoprotector. *Drugs* 50 : 1001–1031
- Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al (2004) Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351 : 2590–2598

- Springer IN, Niehoff P, Warnke PH et al. (2005) Radiation caries – radiogenic destruction of dental collagen. *Oral Oncol* 41:723–728
- Steingraber M, Feyer P, Ortner P (2006) MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Tumortherapie. Deutsche Version der MASCC Mucositis Guidelines (Update 2006). Online-Publikation: [www.mascc.org/media/Resource\\_centers/MucositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.mascc.org/media/Resource_centers/MucositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)
- Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J et al. (1996) The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double blind trial. *Br J Cancer* 74:312–317
- The Italian group for antiemetic research (2004) Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 22:725–729
- Thomas J, Portenoy R, Moehl M et al. (2003) A phase II randomised dose-finding trial of methylaltraxone for the relief of opioid-induced constipation in hospice patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract No 2933
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636–2644
- Warr DG, Eisenberg P, Hesketh PJ et al. (2004) Effect of Aprepitant for the prevention of nausea and vomiting after one cycle of moderately emetogenic chemotherapy: a randomized double-blind trial in 866 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract No 8007
- Weber M (2003) Extravasate und deren Folgeerscheinungen durch systemische Chemotherapie. *Hartmann WundForum* 4:9–14
- Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 25:224–244
- Weis J (2003) Die Bedeutung der Psychoonkologie in der Supportivtherapie. *Der Onkologe* 9:539–543
- Welte M, Habler O (2005) Die Indikation zur perioperativen Transfusion. *Anästhesiol Intensivmed* 46:73–83
- Wright JR, Ung YC, Julian JA et al. (2007) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 25:1027–1032
- Wickert M (2005) Psychoonkologie. In: Bokemeyer C (Hrsg) *Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie*. UNI-MED Verlag, 68–78
- Wössmann W, Schrappe M, Meyer U et al. (2003) Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 82:160–165
- Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D et al. (2005) Systematic Review of the Treatment of Cancer-Associated Anorexia and Weight Loss. *J Clin Oncol* 23:8500–8511
- Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH (2003) Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother* 37:1047–1054



- Zidan J, Haim N, Beny A et al. (2001) Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 12 : 227–229
- Zimmermann JS, Niehoff P, Wilhelm R et al. (1998) Prophylaxe und Therapie akuter Strahlenfolgen an Haut und Schleimhaut. *Strahlenther Onkol* 174 : 142–148 und 193–198

## 14 Abkürzungsverzeichnis

- AC → T** Adriamycin/Cyclophosphamid gefolgt von Taxan (d. h. Docetaxel oder Paclitaxel)
- ACO** Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin
- AGIHO** Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
- AIO** Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
- ANUG** akute nekrotisierende ulzeröse Gingivitis
- AP** alkalische Phosphatase
- ARDS** adult respiratory distress syndrome
- ARO** Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie
- ASCO** American Society of Clinical Oncology
- ASH** American Society of Hematology
- ASO** Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft
- AT** Adriamycin/Taxan (d. h. Docetaxel oder Paclitaxel)
- ATG** Antithymozytenglobulin
- BAL** bronchoalveoläre Lavage
- BEACOPP** Bleomycin/Etoposid/Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison/Procarbazin
- CAV** Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin
- CHOP - R** Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin/Prednison-Rituximab
- COPD** chronic obstructive pulmonary disease
- CY** Cytochrome
- CVVHD** kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
- DEGRO** Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
- DGEM** Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
- DGHO** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
- DHAP** Dexamethason/hochdosiertes Cytosinarabinosid/Cisplatin
- DMSO** Dimethylsulfoxid
- EC** Epirubicin/Cyclophosphamid
- ECOG** Eastern Cooperative Oncology Group
- EGF** epidermal growth factor
- EMEA** Europäische Arzneimittelagentur
- EORTC** European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- EPO** Erythropoetin
- ESPEN** Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel

<b>FDA</b>	U.S. Food and Drug Association
<b>FEC</b>	Flourouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid
<b>FS</b>	Fertigspritze
<b>G-CSF</b>	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>gGT</b>	gamma-Glutamyl-Transpeptidase
<b>GM-CSF</b>	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
<b>HBO</b>	hyperbare Sauerstofftherapie
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>HPA</b>	Human Platelet Antigen
<b>HSV</b>	Herpes-simplex-Viren
<b>KMT</b>	Knochenmarkstransplantation
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>MASCC</b>	Multinational Association für Supportive Care in Cancer
<b>MM</b>	Multiples Myelom
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>MVAC</b>	Methotrexat/Vincristin/Adriamycin/Cisplatin
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NNT</b>	number needed to treat
<b>PCP</b>	Pneumozystis jirovecii (früher: carinii) Pneumonie
<b>PEG</b>	perkutane endoskopische Gastrostomie
<b>PEJ</b>	perkutane endoskopische. Jejunostomie.
<b>PNP</b>	Polyneuropathie
<b>PPES</b>	Palmar-Plantares-Erythrodyssästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
<b>PTA</b>	Polymyxin E (oder Colistinsulfat)/Tobramycin/Amphotericin B
<b>qxw</b>	alle x Wochen (z. B. q2w – alle 2 Wochen)
<b>sAML</b>	sekundäre akute myeloische Leukämie
<b>SDD</b>	Sodium dodecyl benzene sulphonate
<b>SSRI</b>	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
<b>SZT</b>	Stammzelltransplantation
<b>TAC</b>	Taxotere (Docetaxel)/Adriamycin/Cyclophosphamid
<b>TLS</b>	Tumorlysesyndrom
<b>VACOP-B</b>	Vincristin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid/Prednison-Bleomycin
<b>VRE</b>	Vancomycin-resistente Enterokokken

## 15 Mitglieder der Projektgruppe

- Dr. med. Ulrich Abele, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Abt. für Innere Medizin, 73760 Ostfildern-Ruit
- Dr. med. Angelika Brandes, Praxis für Strahlentherapie Böblingen; vormals: Universitätsklinik für Radioonkologie, Abt. Radioonkologie, 72076 Tübingen
- Dr. Marion Daun, Katharinenhospital, Klinik für Onkologie, 70174 Stuttgart
- Dr. med. Eberhard Günther, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen
- Prof. med. Jörg T. Hartmann, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen
- Dr. med. Gabriele Käfer, Kliniken LK Sigmaringen GmbH, Abt. Innere Medizin, 72488 Sigmaringen
- Dr. rer. nat. H.-P. Lipp, Universitäts-Apotheke, 72076 Tübingen
- PD Dr. med. Dr. Frank Mayer, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen (Sprecher der Projektgruppe)
- Dr. med. Dagmar Menzel, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin, 72076 Tübingen
- Dr. med. Axel Ohmenhäuser, Kreiskrankenhaus Böblingen, Medizinische Klinik, 71032 Böblingen
- Dr. med. Nicole Pakaki, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Abt. für Innere Medizin, 73760 Ostfildern-Ruit
- Dr. med. Jan Schleicher, Katharinenhospital, Klinik für Onkologie, 70174 Stuttgart
- Dr. med. Martin Sökler, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen
- Dr. med. Petra Steinebrunner, Zollernalbklinikum GmbH, Chirurgische Abteilung, 72458 Albstadt
- Prof. Dr. med. Reinhard Teichmann, Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, 72076 Tübingen
- Dr. med. Frank Vogel, Katharinenhospital, Strahlenklinik, 70174 Stuttgart
- PD Dr. med. Wichard Vogel, Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin II, 72076 Tübingen
- Dr. med. Hans-Peter Waidelich, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen
- Prof. Dr. med. Wolfgang Wick, Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, 69120 Heidelberg (vormals: Neurologische Universitätsklinik, 72076 Tübingen)
- Dipl.-Psych. Martin Wickert, Südwestdeutsches Tumorzentrum – CCC Tübingen, Leiter Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle, 72070 Tübingen