



Südwestdeutsches
Tumorzentrum

Comprehensive Cancer Center Tübingen

Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team

Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen

Autoren:

H.-P. Lipp (Sprecher)

B. Berger

S. Enkel

E.-M. Grischke

G. Käfer

F. Mayer

N. Pakaki

M. Röcken

J. Schleicher

M. Sökler

P. Steinebrunner

W. Vogel

M. Wickert

3. überarbeitete Auflage Januar 2012

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von

Baxter



Bristol-Myers Squibb



**Boehringer
Ingelheim**

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

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

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
www.tumorzentrum-tuebingen.de

Redaktion:

Dr. H.-P. Lipp (Sprecher der Projektgruppe)

Dr. Petra Hüskén-Hindi (Geschäftsstelle Tumorzentrum)

Satz: seitenweise, Tübingen

Druck: Druckerei Maier, Rottenburg

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

3. überarbeitete Auflage Januar 2012

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

seit 1995 gibt es Tübinger Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen sowie für den Umgang mit anderen, onkologisch bedeutsamen Themenbereichen wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die Supportive Therapie von Tumorerkrankungen und die Schmerztherapie bei Tumorpatienten, die sich regen Interesses erfreuen.

Die Empfehlungen werden durch zahlreiche interdisziplinäre Projektgruppen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen und seiner tumorspezifischen Zentren unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen erarbeitet. In den Therapieempfehlungen sollen der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg und regionale Spezifika auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien 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. Diese Angaben wurden zwar sorgfältig durchgesehen, dies entbindet jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

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 stehen Ihnen die Experten des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung. Diese können Sie dem Merkblatt „Onkologische Beratung und Konsile“ entnehmen, das Sie auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter **www.tumorzentrum-tuebingen.de**, Link: Für Ärzte/das betreuende Team, einsehen können.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen und Behandlern eine sinnvolle Unterstützung zu bieten.

Professor Dr. med. Diethelm Wallwiener
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Vorwort des Sprechers zur 3. Auflage

In Anlehnung an die bewährte Gliederung der 2. Auflage wurde im Rahmen der 3. Auflage eine Aktualisierung der einzelnen Kapitel vorgenommen, da in den letzten Jahren alle wesentlichen Bereiche der Supportivtherapie einer sukzessiven nationalen und internationalen Überarbeitung unterzogen wurden. Um die Anwendung in der klinischen Praxis zu erleichtern, wurden weitere Tabellen und Abbildungen mit aufgenommen, so dass beispielsweise das Management der febrilen Neutropenie, Eisenmangel-assoziiierter Anämien, Anti-EGFR-assoziierte dermatologische Toxizitäten oder der Einsatz parenteraler Ernährungslösungen schneller überblickt werden können. In der 3. Auflage wurde darüber hinaus den oralen zielgerichteten Tumortheraeutika erstmals ein eigenes Kapitel gewidmet, da sie in der klinischen Praxis eine immer größere Rolle spielen. Aus diesem Grund wurden die wichtigsten Informationen zum jeweiligen Nebenwirkungsspektrum und supportiven Management tabellarisch zusammengestellt.

Zur Verschlankung des Heftes wurde das Literaturverzeichnis nicht mehr gedruckt, ist jedoch im Internet unter www.tumorzentrum-tuebingen.de unter der Rubrik > Für Ärzte/das betreuende Team > Therapieempfehlungen > Zum Herunterladen > Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen zu finden.

Es steht außer Zweifel, dass das Fachgebiet der Supportivtherapie auch weiterhin für alle Beteiligten eine kontinuierliche und weiterhin spannende Herausforderung darstellt, die nur im multi-professionell und interdisziplinär agierenden Team im Sinne der Patienten zu meistern ist.

Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp
Sprecher der Projektgruppe
„Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen“

Inhaltsverzeichnis

1	Hämatotoxizität	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.	7
1.2.1	Infektionsprophylaxe	7
1.2.1.1	Einleitung	7
1.2.1.2	Antibakterielle Prophylaxe	7
1.2.1.3	Antimykotische Prophylaxe.	9
1.2.1.4	Antivirale Prophylaxe	11
1.2.1.5	Pflegerische Maßnahmen	14
1.2.2	Therapie bei Fieber in der Neutropenie	14
1.3	Anämie	18
1.3.1	Erythropoetin-Präparate	19
1.3.2	Leitlinien der Therapie mit erythropoetischen Proteinen.	19
1.3.3	Einsatz von Eisenpräparaten	23
1.4	Thrombozytopenie.	28
1.5	Substitution von Blutprodukten.	28
1.5.1	Präparate	28
1.5.1.1	Erythrozyten	28
1.5.1.2	Thrombozyten.	29
1.5.2	Antikörper.	31
1.5.2.1	Erythrozytäre Antikörper	31
1.5.2.2	Thrombozyten-reaktive Antikörper.	31
1.5.3	Bestrahlung der Blutprodukte	32
1.5.4	Infektionsgefahr durch Blutprodukte	33
2	Gastrointestinale Nebenwirkungen	33
2.1	Mukositis	33
2.2	Diarrhö	33
2.3	Obstipation	37
3	Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung	38
3.1	Grundlagen	38
3.2	Formen der Emesis.	39
3.3	Emetogene Potenz von Zytostatika	40

3.4	Antiemetische Substanzen.	42
3.5	Guidelines.	46
3.5.1	Hoch-emetogene bzw. moderat-emetogene Chemotherapie mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid . . .	46
3.5.2	Moderat emetogene Chemotherapie.	47
3.5.3	Gering emetogene Chemotherapie.	47
3.5.4	Minimal emetogene Chemotherapie.	47
3.5.5	Antizipatorisches Erbrechen	49
4	Hauttoxizität	49
4.1	Alopezie	49
4.2	Nagelveränderungen	50
4.3	Hyperpigmentierungen	51
4.4	Hand-Fuß-Syndrom	51
4.5	Radiation Recall	53
4.6	Akne-ähnliche Formen und andere Reaktionen	53
4.7	Allergische Reaktionen	57
4.8	Photosensibilisierung	58
5	Fertilität	58
5.1	Einleitung	58
5.2	Häufigkeit	59
5.3	Konzeption nach Tumorbehandlung und Missbildungsrate	60
5.4	Strategien des Fertilitätserhaltes bei Frauen.	60
6	Begleittherapie bei Strahlentherapie	62
6.1	Mukositis (einschließlich chemotherapieinduzierter Mukositis).	62
6.2	Xerostomie	65
6.3	Zähne und Zahnpflege	67
6.4	Radiogene Hautreaktionen	68
6.5	Gastrointestinale Nebenwirkungen.	71
6.5.1	Übelkeit und Erbrechen.	71
6.5.2	Diarrhö	72
6.5.3	Prävention und Therapie.	72
6.6	Urogenitale Nebenwirkungen	72
6.6.1	Blase/Urethra	72
6.6.2	Vagina/Vulva.	73

7	Tumorlysesyndrom (TLS).	74
7.1	Grundlagen	74
7.2	Diagnostik	77
7.3	Prophylaxe und Therapie	77
8	Substanzspezifische Toxizität	81
8.1	Ausgewählte Cytostatika	82
8.1.1	Platinderivate	82
8.1.2	Cyclophosphamid und Ifosfamid	84
8.1.3	Anthrazykline	84
8.1.4	Methotrexat (MTX)	86
8.1.5	Taxane	89
8.1.6	Vinca-Alkaloide	90
8.1.7	Pemetrexed	92
8.1.8	Irinotecan	92
8.1.9	Uroprotektion bei Oxazaphosphorinen	94
8.2	Orale zielgerichtete Tumortheraeutika	96
8.2.1	Inhibitoren der EGFR-assoziierten Tyrosinkinase	97
8.2.2	Inhibitoren der bcr-abl-assoziierten Tyrosinkinase	98
8.2.3	Inhibitoren der VEGF-assoziierten Tyrosinkinase	100
8.2.4	mTOR-Inhibitoren	102
8.2.5	Thalidomid und Lenalidomid	102
9	Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika	103
9.1	Einleitung	103
9.2	Allgemeine und spezielle Vorgehensweise	105
9.3	Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Dokumentation	109
9.4	Dokumentationsbogen	109
10	Ernährung, Kachexie, Wasting.	110
10.1	Einleitung	110
10.2	Indikationen für Intervention	113
10.2.1	Perioperative Ernährung	113
10.2.2	Tumorpatienten ohne akute chirurgische Intervention	113
10.3	Orale Ernährung	114
10.4	Medikamentöse Interventionen	115
10.5	Enterale Ernährung	115
10.6	Parenterale Ernährung	116
10.6.1	Zusammensetzung	116
10.6.2	Komplikationen	118

11	Fatigue	118
11.1	Einleitung	118
11.2	Definition	119
11.3	Messbarkeit von Fatigue	120
11.4	Ursachen.	121
11.5	Therapieempfehlungen.	122
12	Lebensqualität und psychosozialer Support.	124
12.1	Allgemeines.	124
12.2	Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Tumorpatienten im Landkreis Tübingen	128
12.2.1	Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen	128
12.2.2	Sozialrechtliche Hilfen	129
12.2.3	„Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“	129
12.2.4	Andere Palliativ-Einrichtungen.	129
12.2.5	Selbsthilfe	130
13	Abkürzungsverzeichnis	131
14	Mitglieder der Projektgruppe	133
15	Literaturverzeichnis.	134

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 durch Krankenhausaufenthalte, verringerte Mobilität und Erschöpfung die Lebensqualität.

Durch die Gabe von Wachstumsfaktoren 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 2005, Fruehauf 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 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 kommt der individuellen Risikoabschätzung der zu erwartenden Häufigkeit einer febrilen Neutropenie zu. Hier gehen ein:

- behandelte Erkrankung (solider Tumor – hämatologische Neoplasie)
- Chemotherapie-Protokoll (siehe Tabelle 2)

Tabelle 1 Überblick über die zur Verfügung stehenden Substanzen

Handelsname, Inhaltsstoff G-CSF	Zugelassene onkologische Indikation	Empfohlene Dosierung
Granocyte 13/-34®, Lenograstim (enthält 105/263 µg)	<ul style="list-style-type: none"> • Verkürzung der Dauer von 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 febrilen Neutropenien verknüpft ist • nach myeloablativer Therapie mit anschließender KMT • Blutstammzellmobilisation (2/02) 	150 µg/m ² /Tag
Neupogen®, Ratiograstim FS * Filgrastim 30 Mio IE (300 µg) 48 Mio IE (480 µg)	<ul style="list-style-type: none"> • Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit von febrilen Neutropenien bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit üblicher myelosuppressiver Chemotherapie behandelt werden • Verkürzung der Dauer von Neutropenie nach myeloablativer Therapie mit anschließender KMT • Blutstammzellmobilisation (10/99) 	5 µg/kg/Tag 10 µg/kg/Tag
Neulasta®, Pegfilgrastim	Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit von neutropenischem Fieber bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden	6 mg <i>Einmalgabe</i> 24 h nach Chemotherapie

* inzwischen auch als Biosimilar verfügbar (z. B. Ratiograstim, Filgrastim Hexal, Nivestim)

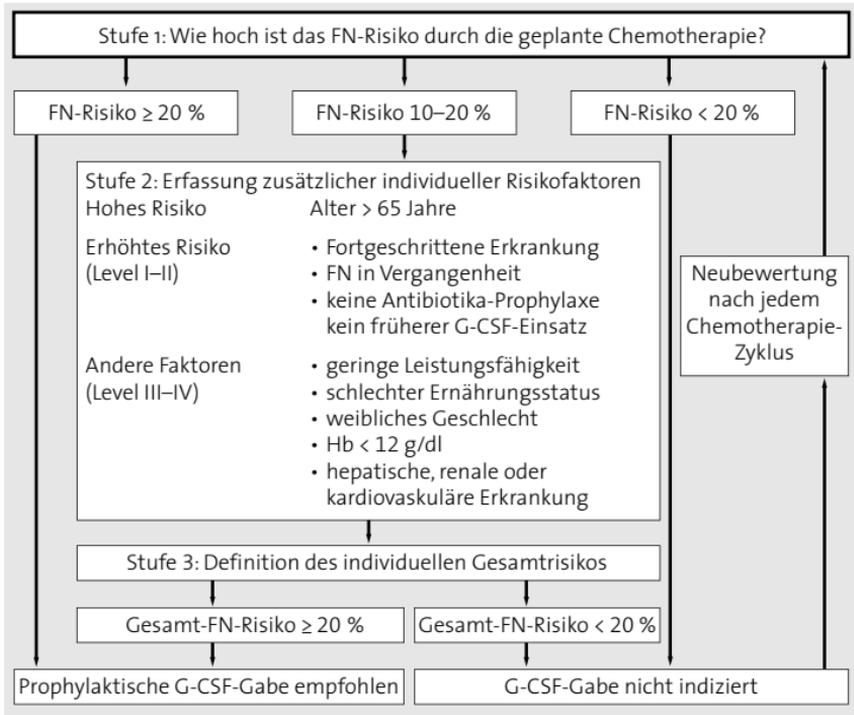


Abbildung 1: Algorithmus zur Beurteilung, ob G-CSF zur Primärprophylaxe bzw. in den Folgezyklen indiziert ist (Aapro 2011)

FN = febrile Neutropenie; zur Abschätzung des FN-Risikos siehe Tabelle 2

- Standard- oder dosisdichtes Protokoll, Erst-/Rezidivtherapie
- Patientenrisikofaktoren (siehe Abbildung 1)
- 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 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 glei-

chen Erkrankungskontrolle gibt, die dieses Risiko nicht in sich birgt (Smith 2006, Aapro 2011).

Liegt das Risiko einer febrilen Neutropenie zwischen 10–20%, kann der primärprophylaktische Einsatz (insbesondere bei Risikopatienten mit höherem Alter, Komorbiditäten und reduzierten Knochenmarksreserven) erwogen werden. Bei einem unter 10% liegenden Risiko wird die primäre CSF-Gabe entsprechend des ASCO-Konsensus nicht empfohlen (Smith 2006, Aapro 2011). Dies gilt sicher für eine ganze Reihe der ambulant durchgeführten Chemotherapien.

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 2006).

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 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 Thrombopenien und im Falle einer Mediastinalbestrahlung pulmonale Toxizitäten zunehmen.

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

Tabelle 2 Chemotherapie-Protokolle, die mit einem unterschiedlichen Risiko für die Entstehung einer febrilen Neutropenie (FN) verbunden sind (mod. nach Aapro 2011)

Tumorart	FN (%)	Chemotherapie-Regime	FN (%)
Brustkrebs	> 20	AC/Docetaxel	5–25
		Doxorubicin/Docetaxel	33–48
		TAC	22–25
	10–20	AC	10–20
		Doxorubicin/Vinorelbin	15
		Docetaxel	16–17
	< 10	FEC 120	9–14
CMF		0–3	
SCLC (kleinzelliges Lungenkarzinom)	> 20	ACE	24–57
		Topotecan	28
		ICE	24
	10–20	Etoposid/Carboplatin	10–20
		Topotecan/Cisplatin	19
	< 10	Paclitaxel/Carboplatin	9
NSCLC (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)	> 20	Docetaxel/Carboplatin	26
		Etoposid/Cisplatin	54
		Cisplatin/Vinorelbin/Cetuximab	22
	10–20	Paclitaxel/Cisplatin	16
		Vinorelbin/Cisplatin	1–10
	< 10	Paclitaxel/Carboplatin	0–9
	Gemcitabin/Cisplatin	1–7	
NHL (Nicht-Hodgkin-Lymphom)	> 20	CHOP-21	17–50
	10–20	R-CHOP-21	19
		Fludarabin/Mitoxantron	11
Kolorektales Karzinom	10–20	FOLFIRI	3–14
	< 10	FOLFOX	0–8
Magenkarzinom	> 20	TCF	41
	10–20	FOLFOX-6	11

Wichtige patientenspezifische Risikofaktoren gemäß MASCC sind Krankheits-assoziierte Symptome, Hypotension, COPD, Dehydrierung und höheres Alter (Aapro 2011).

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 (Dosierung siehe Tabelle 1) erfolgt frühestens (24 –) 72 h nach Chemotherapie und solange, bis nach Durchschreiten des Leukozytennadir an 2 Tagen die Neutrophilenzahl $> 500/\mu\text{l}$ (bei Infekt $> 1.500/\mu\text{l}$) oder die Gesamtleukozytenzahl über $10.000/\mu\text{l}$ liegt. Die neuerliche Zytostatika-Therapie sollte frühestens 2 Tage danach erfolgen.

Die Gabe des pegylierten G-CSF (Pegfilgrastim 6 mg) sollte als Einmalgabe (24 –) 72 h nach Ende der myelotoxischen Chemotherapie erfolgen. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 45 kg ist eine Dosis von einmalig $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ anzustreben. Deutlich höhere Dosen können zu einer Hyperleukozytose führen.

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 Vaskulitis-artige Hautveränderungen oder ein Sweet-Syndrom beobachtet. Eine vorbestehende rheumatoide Arthritis kann sich verschlechtern.

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 Prophylaxe mit Antiinfektiva 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/ μ l oder < 1.000/ μ l mit erwartetem Abfall < 500/ μ l innerhalb der nächsten zwei Tage.

1.2.1.2 Antibakterielle Prophylaxe

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 selektiven 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 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 Leukämitherapien, angewendet werden.

In den Studien von Cullen und Bucaneve wird der Nutzen einer Levofloxacin-Prophylaxe (500 mg pro Tag) für Tumorpatienten mit verschiedenen Risiken beschrieben (Bucaneve 2005; Cullen 2005). Allerdings sollte auch bei Patienten mit höherem Infektionsrisiko nicht die Neutropenie allein für die Prophylaxe mit z. B. Levofloxacin ausschlaggebend sein, sondern es sind weitere Faktoren, wie Infektionen bei vorangegangenen Therapien, bestehende oder frühere Schleimhauttoxizität oder eine ausgeprägte Komorbidität zu berücksichtigen.

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, Cytarabin, Methotrexat, Dactinomycin, Bleomycin und Asparaginase besteht ein erhöhtes Risiko für eine PCP. Die PCP ist auch bei Patienten mit soliden Tumoren beschrieben, die eine autologe Transplantation erhalten haben. Der Grenzwert von 200 CD4-Lymphozyten/ μ 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 Trime-thoprim-Sulfamethoxazol 960 mg 2 × 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 Pentamidin (300 mg einmalig pro Monat) inhaliert werden. Weitere Medikamente, die zur PCP-Prophylaxe eingesetzt werden, sind Dapson (2 mg/kg) oder Atovaquon (1.500 mg täglich, Einnahme zum Essen).

1.2.1.3 Antimykotische Prophylaxe

Pilzinfektionen stellen in den letzten Jahren eine zunehmende Bedrohung für neutropene Patienten dar. Bei hospitalisierten Patienten werden *Candida*-Spezies 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 (Cornely 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 (400 mg p.o./Tag) kann auch die Häufigkeit von invasiven Aspergillosen senken, wobei hier ein konzentrationsabhängiger Effekt 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. 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 2003). Aufgrund dieser Studiendaten wurde bei AML-Patienten und Patienten mit GvHD das Triazol-Antimykotikum Fluconazol inzwischen weitgehend durch Posaconazol (3×200 mg p.o. pro Tag) verdrängt. Bei der Einnahme von Posaconazol ist zu beachten, dass es mit fetthaltiger Nahrung eingenommen werden sollte und eine gleichzeitige Einnahme von säurehemmenden Medikamenten (z.B. Omeprazol) die Absorptionsrate nahezu halbiert. Experten empfehlen die Durchführung einer regelmäßigen Blutspiegelkontrolle (Talspiegel), allerdings bestehen diesbezüglich noch mehrere offene Fragen zur zeitnahen, routinemäßigen Durchführbarkeit und der optimalen Zielkonzentration (Lipp 2010). Im Gegensatz zu den vorgenannten Triazolen hat Voriconazol bisher keine Zulassung für eine Prophylaxe von Pilzinfektionen. Das Echinocandin Micafungin ist hingegen zugelassen zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei neutropenen Patienten. Allerdings fällt auf, dass die prophylaktische Dosis von 50 mg i. v. pro Tag vorwiegend in der Pädiatrie Anwendung findet, während bei Erwachsenen zunehmend 150 mg pro Tag eingesetzt werden, was der empfohlenen Dosis bei manifester Ösophagitis gleichkommt.

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 ist in diesem Zusammenhang deshalb nicht üblich.

Von einer antimykotischen Prophylaxe profitieren Patienten, bei denen die zu erwartende Neutropeniedauer mehr als 10 Tage beträgt, die allogenen und autologen Stammzelltransplantierten oder eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) entwickeln.

Tabelle 3 Empfehlungen der NCCN (National Cancer Care Network) 2008 zur Prophylaxe von Systemmykosen bei Patienten mit intermediärem – hohem Infektionsrisiko (www.nccn.org)

Indikation	Mögliche Prophylaxe-Regime (Evidenz-Level)	Dauer
ALL	Fluconazol (I) Amphotericin-B-haltige Produkte (IIB)	Bis zum Ende der Neutropenie
MDS, AML (Neutropenie)	Posaconazol (I) Voriconazol (IIB)* Amphotericin-B-haltige Produkte (IIB)	Bis zum Ende der Neutropenie
Autologe PBSCT	Mit Mucositis: Fluconazol (I) Micafungin (I) Ohne Mucositis: keine Prophylaxe (IIB)	Bis zum Ende der Neutropenie
Allogene PBSCT	Fluconazol (I) Itraconazol (I) Micafungin (I) Voriconazol (IIB)* Posaconazol (IIB)* Amphotericin-B-haltige Produkte (IIB)*	Während der Neutropenie und mindestens 75 Tage nach Transplantation
GvHD	Posaconazol (I) Voriconazol (IIB)* Echinocandin (IIB)* Amphotericin-B-haltige Produkte (IIB)*	Bis zur vollständigen Beseitigung der GvHD

* Zulassungsstatus in Deutschland beachten

1.2.1.4 Antivirale Prophylaxe

Nach konventionell dosierter Chemotherapie bei Patienten mit soliden Tumoren kommt es in Abhängigkeit von Substanz, Dosierung, Kombinations- und Applikationsform zu Grad ≥ 3 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 HB_s-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/ μ 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 Reaktivierungen von Viren der Herpesgruppe. Allerdings wird die Empfehlung einer Virusprophylaxe nur durch wenige Studienergebnisse unterstützt, sodass keine allgemeine Empfehlung für eine antivirale Prophylaxe bei Patienten mit akuter Leukämie gegeben werden kann.

Die Chemotherapie mit Purinanaloga, wie z. B. Fludarabin, Cladribin 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 Pan-Lymphozyten-Antigen 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 eine Reaktivierung von HSV, VZV und CMV. Bei folgenden Risikofaktoren wird eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir 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 2×200 mg Aciclovir ab Tag 30 möglich.

Eine medikamentöse CMV-Prophylaxe wird nach aktueller Datenlage nicht empfohlen, allerdings ist ein 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 zu berücksichtigen (Sandherr 2006).

Neben der Behandlung mit Purinanaloga stellt die Behandlung mit Bortezomib bei Patienten mit multiplem Myelom einen klinisch relevanten Risikofaktor für eine Herpes-zoster-Reaktivierung dar. In kleineren Studien sind Inzidenzen bis zu 60% beschrieben (Tong 2007). Wenngleich bezüglich der Effektivität noch keine Daten vorliegen, erscheint eine Aciclovirprophylaxe für diese Patienten sinnvoll (Kropff 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 Eintrittspferten 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 mit einer fetthaltigen Zubereitung gepflegt und ein Verbandswechsel bei arteriellen und venösen Verweilkathetern durchgeführt werden. Eine prophylaktische Mundschleimhautpflege mit z.B. Dexpanthenol-Lösung oder Salbeitee (mit kochendem Wasser 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 (<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° C oder höher,
- 38,0° C – 38,2° C länger als 1 h oder 2 × 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, INR, PTT, evtl. BGA und Laktat)

Optional weitergehende Diagnostik je nach Befunden

- Wundabstriche
- Punktionsmaterial
- bei Diarrhö: Stuhlkulturen
- bei Kopfschmerzen/Verdacht auf Sinusitis: CT der 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 des 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 Antibiotikatherapie 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 Wundinfektionen oder anamnestische mikrobiologische Befunde werden ebenfalls berücksichtigt.

Empirische Therapie bei Patienten mit niedrigem Risiko (Link 2003)

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

Möglich sind generell auch Therapieoptionen für Hochrisikopatienten (s. u.).

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 2003)

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

- Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam ± Aminoglykosid

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 bzw. erweitert werden (z. B. zusätzliche Gabe von Vancomycin i. v. bei Verdacht auf eine Katheterinfektion oder Linezolid bei MRSA-Verdacht). Im Rahmen eines Antibiogramms ist zu prüfen, inwieweit ein Erreger nicht ausreichend erfasst wurde.

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 ($> 500/\mu\text{l}$) 2 Tage afebril, kann die Antibiotikatherapie beendet werden. Bei weiter bestehender Neutropenie und 7-tägiger Fieberfreiheit kann auf eine Prophylaxe umgestellt werden. Ist eine Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus* nachgewiesen worden, sollte 14 Tage behandelt werden.

Therapie bei Erregernachweis (Buchheidt 2003)

Bei neutropenischen Patienten sollten Breitspektrumantibiotika beibehalten werden, die die Resistenzen der nachgewiesenen Erreger berücksichtigen, oder es sollte die bestehende Antibiotikatherapie 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 Antibiotikatherapie 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 der Routineeinsatz von Immunglobulinen in der Neutropenie nicht empfohlen werden. Bei Ausbleiben der Regeneration der Granulopoese sollte der Einsatz von G-CSF diskutiert werden. Der Hämoglobin-Wert sollte zur optimalen Oxygenierung über 9 g/dl gehalten werden (Penack 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.

Tabelle 4 Inzidenz der Anämie in Verbindung mit verschiedenen Zytostatika und Kombinationen (Dicato 2010)

	Grad 1 / 2 Anämie	Grad 3 / 4 Anämie	Tumor
Docetaxel	73–85%	2–10%	NSCLC
Paclitaxel	93%	7%	Mamma-Karzinom
Cisplatin	–	11%	HNC
Vinorelbin	67–71%	5–14%	Mamma-Karzinom
Cisplatin/Etoposid	59%	16–55%	SCLC
CHOP	49%	17%	NHL
Topotecan	–	32%	SCLC
VIP	–	52%	SCLC

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 von Erythrozytenkonzentraten ausgeglichen (siehe Kapitel 1.5). 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 Leitlinien der Therapie mit erythropoetischen Proteinen

Die aktuellen Leitlinien der EORTC (Bokemeyer 2007) empfehlen eine Anämie-Korrektur in Abhängigkeit von der Symptomatik bei Hb-Werten zwischen 9–11 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 bis zu 12 g/dl anzuheben. Auch die amerikanischen Fachgesellschaften ASH/ASCO (Rizzo 2002) empfehlen einen Therapiebeginn ≤ 10 g/dl Hb, 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.

Response

Das Ansprechen ist definiert als Ansteigen des Hb-Wertes auf Werte bis zu 12 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, die Parameter

Tabelle 5 Erythropoetin-Präparate

Handelsname (Auswahl) Menge	Inhaltsstoff	Zugelassene onkologische Indikation (Stand 2011)	Dosierung (Woche)
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 ² /Carboplatin 350 mg/m ² /Zyklus) Behandlung der Anämie bei MM, Ig NHL, CLL mit relativem EPO-Mangel unter antitumoraler Anämie	3 × 10.000 IE 1 × 30.000 IE
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 × 10.000 IE 1 × 40.000 IE
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/q2w 500 µg/q3w

* inzwischen auch als Biosimilar (z. B. Epoetin alfa Hexal®) mit vergleichbaren Indikationen und Dosierungsempfehlungen verfügbar. Darüber hinaus steht mit Epoetin theta ein weiteres Erythropoetin-Derivat zur Verfügung, das allerdings anders als Epoetin β zu dosieren ist.

des Eisenstoffwechsels zu überwachen. Bei einem Ferritinwert $< 100 \mu\text{g/l}$ und einer Transferrinsättigung $< 20\%$ ist eine zusätzliche Eisengabe indiziert (z.B. Eisen-III-Saccharose oder Eisen-III-Carboxymaltose).

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 12g/dl erreicht ist, kann ein Titrieren der optimalen Erythropoetin-Erhaltungsdosis wie beschrieben versucht werden. Bei Hb-Werten über 14g/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 2004; Henry 2004, Lerchenmüller 2006). Hier dürfte die parenterale gegenüber der oralen Eisengabe überlegen zu sein, da von einer funktionellen Eisenmangelanämie auszugehen ist, die auf der Basis einer konstitutiv erhöhten Hcpidin-Expression eine normale Eisenabsorption aus dem Gastrointestinaltrakt kaum mehr möglich macht.

Ist auch nach 8–12 Wochen kein Hb-Anstieg erfolgt, sollte die Erythropoetin-Therapie abgebrochen werden. Wichtige Risikofaktoren für ein schlechtes Ansprechen auf Epoetin sind (1) bereits endogen erhöhte Epoetin-Spiegel ($> 100\text{mU/l}$), (2) niedrige Thrombozyten-Werte und (3) ein hoher Erythrozyten-Transfusionsbedarf in der Anamnese.

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 2001). Die Auswertung einer diesbezüglichen Studie im Rahmen des HD15-Protokolls der Deutschen Hodgkin Studiengruppe zeigte, dass unter EPO zwar weniger Transfusionen nötig waren, die Lebensqualität sich jedoch nicht besserte (Engert 2010).

Nebenwirkungen

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

Ende 2006 und im März 2007 hat die U. S. Food and Drug Association (FDA) Warnhinweise zur Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Medikamenten (Erythropoiesis stimulating agents = ESA) herausgegeben, einen restriktiven Umgang mit den Erythropoetin-Präparaten gefordert und auf ihrer Website entsprechende Empfehlungen zur Anwendung eines Erythropoetin-Präparates veröffentlicht (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 Hb-Anstieg ≥ 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.

Bezüglich der potentiellen Risiken deutlich erhöhter Hb-Werte bei Tumorpatienten sind inzwischen mehrere Studien publiziert worden, in denen ein Anstieg des Hb-Wertes über 13 g/dl mit einer Verkürzung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens verbunden war. Ebenso wurde aufgrund schlechterer Überlebensdaten eine Studie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom nach einer Zwischenauswertung abgebrochen (Wright 2007). Aus diesem Grunde muss auf zu rasche, ESA-assoziierte Hb-Anstiege oder Hb-Werte > 13 g/dl mit Dosisreduktion bis hin zu Therapieunterbrechungen zeitnah reagiert werden.

Auch bei Gabe von Darbepoetin alpha ohne weitere tumorspezifische Therapie war das Überleben im Verumarm schlechter als im Placeboarm.

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 in Primärtumorgewebe nachgewiesen werden.

1.3.3 Einsatz von Eisenpräparaten

Bei onkologischen Patienten wird häufig eine funktionelle Eisenmangel-Anämie beobachtet, d.h. die Transferrin-Sättigung ist erniedrigt ($< 16\%$). Das CRP ist erhöht, während der Serumferritin-Wert sogar leicht erhöht sein kann (Normbereich: 25–220 ng/ml) (Tabelle 6). Hintergrund ist u.a. die Hcpidin-assoziierte Destruktion von Ferroportin-Transportern, sodass Eisen nur unwesentlich vom Darmepithel in die Blutbahn gelangen kann.

Diese Beobachtung trägt zur Erklärung bei, weshalb mit oralen Eisensalzen gegenüber Placebo nur unwesentliche Verbesserungen

Tabelle 6 Physiko-chemische Eigenschaften und Zusammensetzungen national und international handelsüblicher eisenhaltiger Parenteralia
Empfohlene Dosierung (berechnet auf Eisen) gem. Gebrauchsinformation und allgemein gültiger Empfehlungen

Präparat (Beispiele)	Zusammensetzung (Komplexstabilität)	Molekulargewicht	Halbwertszeit	Handelsübliche Darreichungsform	Empfohlene Dosierung	Anaphylaktische Reaktionen
Ferriecit®	Eisen-(III)-natrium Gluconat-Komplex (geringe Stabilität)	37,5 kDa (28–49 kDa)	1 h	3,2 ml und 5 ml Amp. 1 ml enth. 10,5 mg Eisen (pH-Wert: 7,7–9,7)	62,5(–125) mg sehr langsam i.v. oder in (100–) 250 ml NaCl 0,9% über 20(–60) min	selten
Venofer®	Eisen-(III)-hydroxid- Saccharose-Komplex (stabiler Komplex)	43,3 kDa (34–60 kDa)	ca. 6 h	5 ml Amp. 1 ml enth. 20 mg Eisen (pH-Wert: 10,5–11,1)	100–200 mg langsam i.v., 2- bis 3-mal wöch.; kann bis auf max. 500 mg i.v. (in NaCl 0,9% 250 ml) 1-wöchentlich gesteigert werden; Infusionsdauer: 3,5 h	selten
Fermed®	Eisen-(III)-hydroxid Saccharose-Komplex (stabiler Komplex)	ca. 45 kDa	ca. 6 h	5 ml Amp. 1 ml enth. 20 mg (pH-Wert: 10,5–11,3)	200 mg langsam i.v. (mind. 10 min); Infusion: max. 200 mg in mind. 200 ml NaCl 0,9% über mind. 30 min	selten

Fortsetzung siehe folgende Seite

Tabelle 6
(Fortsetzung)

Ferinject®	Eisen-(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplex (sehr stabiler Komplex)	150 kDa	16 h	2 ml und 10 ml Amp. 1 ml enth. 50 mg Eisen (pH-Wert: ca. 7)	Bis zu 1000 mg innerhalb von 15 min i.v. 1-mal wöchentl. verabreichbar	selten
Cosmofer®	niedermolekularer Eisen-(III)-hydroxid-Dextran-Komplex (sehr stabiler Komplex)	165 kDa	40–60 h	2 ml Amp. 1 ml enth. 50 mg Eisen (pH-Wert: 5,2–6,5)	100(–200 mg) i.v. langsam (entsprech. 2–4 ml) oder in 100 ml NaCl 0,9% oder G 5% in ca. 45 min (anfänglich 25 mg Fe in 15 min). 100–200 mg 2- bis 3-mal wöch. (max. 20 mg Fe/kg KG als Einzeldosis in 360 min)	gelegentlich akute schwere Reaktionen
DexFerrum® (USA)	Hochmolekularer Eisen-(III)-hydroxid-Dextran-Komplex (sehr stabiler Komplex)	265 kDa	> 50 h	2 ml Amp. 1 ml enth. 50 mg Eisen	100 mg i.v. (2-min-Injektion)	am häufigsten
Feraheme® (USA)	Ferumoxytol (Dextranderivat) (sehr stabiler Komplex)	731 kDa (ca. 750 kDa)	ca. 16 h	17 ml Amp. 1 ml enth. 30 mg Eisen	510 mg als i.v. Bolus möglich; 2. Dosis 3–8 Tage später	selten

Tabelle 7 Dosierung von Erythropoese-stimulierenden Agentien (ESA) in der klinischen Onkologie bei erwachsenen Patienten gemäß ASCO, ESMO und NCCN 2010

Dosierung	Epoetin α initial 3-mal wöchentlich	Epoetin α oder Epoetin β initial 1-mal wöchentlich	Darbepoetin
Standard	150 U/kg KG	40.000 U Epoetin α bzw. 30.000 U Epoetin β	2,25 μ g/kg wöchentlich 500 μ g alle 3 Wochen
Dosis- steigerung	Erhöhung auf 300 U/kg, falls der Transfusionsbedarf nicht reduziert wird bzw. die Hb-Werte nicht ansteigen (nach 4 Wochen initialer Gabe)	Erhöhung auf 60.000 U, falls der Hb-Wert nicht um mehr als 1 g/dl ansteigt (nach 4 Wochen initialer Gabe)	Erhöhung auf 4,5 μ g/kg, falls der Hb-Anstieg unter 1 g/dl liegt (nach 6 Wochen initialer Gabe)
Dosis- reduktion	Reduktion um 25%, falls der erreichte Hb-Wert keinen Transfusionsbedarf mehr erforderlich werden lässt bzw. der Hb-An- stieg > 1g/dl inner- halb von 2 Wochen beträgt.	Reduktion um 25%, falls der erreichte Hb-Wert keinen Transfusionsbedarf mehr erforderlich werden lässt bzw. der Hb-An- stieg > 1g/dl inner- halb von 2 Wochen beträgt.	Reduktion um 40%, falls der erreichte Hb-Wert keinen Transfusionsbedarf mehr erforderlich werden lässt oder der Hb-Anstieg > 1g/dl innerhalb von 2 Wochen beträgt.
Therapie- unterbre- chung	Kein Bedarf an Trans- fusionen bei gleich- zeitig deutlich er- höhten Hb-Werten (Hb > 13g/dl)	Kein Bedarf an Trans- fusionen bei gleich- zeitig deutlich er- höhten Hb-Werten (Hb > 13g/dl)	Kein Bedarf an Trans- fusionen bei gleich- zeitig deutlich er- höhten Hb-Werten (Hb > 13g/dl)
Therapie- ende	4 Wochen nach Abschluss der Che- motherapie-Zyklen oder falls auch nach 8 Wochen ESA-Gabe kein Ansprechen erfolgte	4 Wochen nach Abschluss der Che- motherapie-Zyklen oder falls auch nach 8 Wochen ESA-Gabe kein Ansprechen erfolgte	4 Wochen nach Abschluss der Che- motherapie-Zyklen oder falls auch nach 9 Wochen ESA-Gabe kein Ansprechen erfolgte

des Eisen-Status erreicht wurden, während mit parenteralen Gaben nicht nur ein deutlicher Anstieg des Hämoglobins, sondern auch ein besseres Ansprechen auf Epoetin die Folge war.

Unter den parenteralen Formulierungen ergeben sich vor allem Unterschiede hinsichtlich der Dosierung, Verträglichkeit und Komplexstabilität (Tabelle 6). Während die Gabe von Eisen-III-gluconat nur Dosen von 62,5 mg pro Applikation erlaubt, können mit Eisen-III-carboxymaltose sogar 500 (-1000) mg relativ rasch appliziert werden. Häufig wird in der Praxis auch Eisen-III-sucrose verwendet, während Eisen-III-Dextran immer das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen mit sich bringt. Auch wenn parenterale Formulierungen derzeit nicht als Standard während der Epoetingabe angesehen werden, sollte der Eisenstatus und die Option der i.v.-Gabe regelmäßig fokussiert werden.

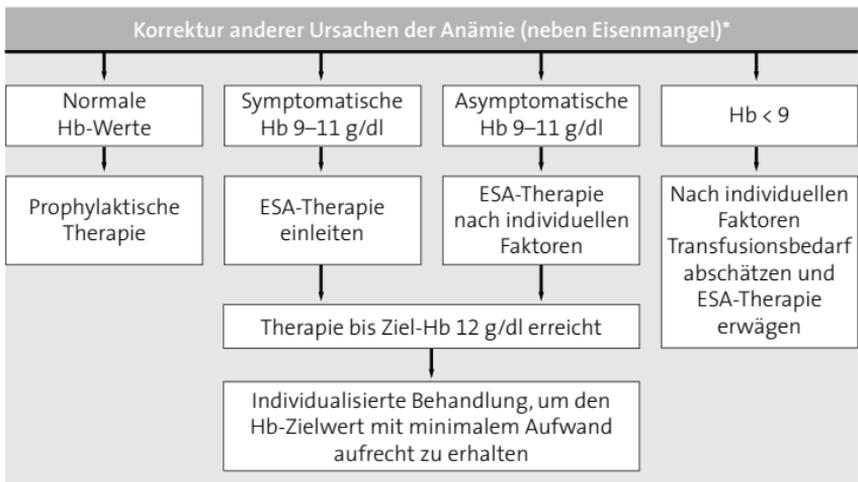


Abbildung 2: Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie

ESA = Erythropese-stimulierende Agentien

* Möglichkeit der funktionellen Eisenmangelanämie abklären (z. B. niedrige Transferrin-Sättigung < 20%, niedriges Retikulozyten-Hämoglobin < 32 pg, erhöhte konstitutive Hcpidinexpression)

1.4 Thrombozytopenie

Zur Reduktion der Dauer und Schwere einer Chemotherapie-assoziierten Thrombozytopenie besitzen die Thrombopoetin-Rezeptor-agonisten Romiplostim und Eltrombopag noch keine Zulassung (Tabelle 8). Bisherige Studienergebnisse sind noch zu wenig aussagekräftig um einen genaueren Stellenwert beider Substanzen für diese Indikation aussprechen zu können, da u. a. noch Fragen zur optimalen Dosierung und zum optimalen Zeitfenster nach Abschluss der Chemotherapie bestehen.

Tabelle 8 Gegenüberstellung der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten Romiplostim und Eltrombopag

Parameter	Romiplostim (NPLATE®250, 500 µg)	Eltrombopag (REVOLADE® 25, 50 mg Tabl.)
Indikation	ITP (2nd line)	ITP (2nd line)
Molekül	Peptibody (Protein mit Fc-Anteil)	synthetisch, niedermolekular
Dosierung	1–10 µg/kg s. c. 1-mal/Woche	initial 50 mg, dann 25–75 mg/Tag p.o.*
Halbwertszeit	ca. 3,5 Tage	21–32 Stud.
Wirkeintritt	nach 7–10 Tagen	nach 10 Tagen
Wirkdauer	bis 2 Wochen	bis 2 Wochen

* Wechselwirkung: mind. 4 h vor oder nach Milchprodukten, Antazida, polyvalenten Kationen, da es ansonsten zu erheblichen Absorptionseinschränkungen kommt.

ITP = idiopathische thrombozytopenische Purpura

1.5 Substitution von Blutprodukten

1.5.1 Präparate

1.5.1.1 Erythrozyten

Patienten in der Aplasiephase, bei denen mit einer wiederholten Substitution gerechnet werden muss, müssen mit leukozytenarmen Erythrozytenpräparaten 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 $170\text{--}230\ \mu\text{m}$, 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°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.

1.5.1.2 Thrombozyten

Zum Erreichen einer therapeutischen Standarddosis für Erwachsene werden Thrombozyten aus 4–6 blutgruppengleichen Vollblutspenden zusammengeführt. Durch anschließende Filtration entsteht ein leukozytendepletiertes Pool-Thrombozytenkonzentrat, welches in ca. 250 ml Plasma/Additivlösung (ca. 1/3 Plasma, 2/3 Additivlösung) resuspendiert wird.

Das leukozytendepletierte Apherese-Thrombozytenkonzentrat entsteht durch maschinelle Auftrennung aus dem Blut eines Einzelspenders und enthält ca. 220 ml Plasma.

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 4 Tagen. Die ABO-kompatible Transfusion erfolgt unverzüglich nach Auslieferung über einen Standardfilter der Größe 170–230 μm . Die Durchführung des Bed-Side-Testes 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/ μl Thrombozyten zu erwarten ist und schwere Blutungen über 20.000/ μl nur selten auftreten. Bei stabilen, fieberfreien Patienten mit vorübergehender Thrombopenie erfolgt in der Regel die Thrombozytengabe bei Werten unter 10.000/ μl . Bei Fieber steigt der Thrombozytenverbrauch, entsprechend wird hier bei Werten unter 20.000/ μl 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 (z. B. ATG, Thymoglobulin) eine höhere Thrombozytendosis und Transfusionsfrequenz nötig wird. Operative Eingriffe erfordern Thrombozyten-Ausgangswerte von über 50.000/ μl . Bei speziellen Eingriffen (wie am Auge oder Gehirn etc.) sind 80.000/ μl nötig. Knochenmarkbiopsien stellen bei guter Kompressionsmöglichkeit der Punktionsstelle auch bei ausgeprägter Thrombozytopenie keine Indikation zur Substitution dar.

In palliativen Therapiesituationen mit dauerhafter Notwendig-

keit 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/ μ l zu erwarten ist (Inkrement).

1.5.2 Antikörper

1.5.2.1 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-Immunglobulin i. v. (z. B. Rhophylac®) gegeben werden.

1.5.2.2 Thrombozyten-reaktive Antikörper

Wie erythrozytäre Antikörper können auch 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, können durch Thrombozytentransfusionen HLA-Antikörper induziert werden und dann zu nicht-hämolytischen Transfusionsreaktionen führen. Bei nur wenigen nachweisbaren HLA-Antikörpern können die Patienten bis auf weiteres mit Zellseparations-Präparaten versorgt werden, denen die entsprechenden HLA-Antigene fehlen. Bei breiter HLA-Sensibilisierung müssen kompatible Präparate entsprechend dem HLA-Typ des Patienten von besonders ausgewählten Einzelspendern transfundiert werden. Die Anzahl an kompatiblen Spendern hängt dabei 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.

1.5.3 Bestrahlung der Blutprodukte

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr müssen alle zellhaltigen Blutprodukte (Erythrozyten-, Thrombozyten- und Granulozytenkonzentrate) 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 von HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten
- 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 Hodgkin-Lymphom (alle Stadien)
- Transfusion bei Non-Hodgkin-Lymphom (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)

Eine Bestrahlung von gefrorenem Frischplasma wird nach den gültigen Leitlinien der Ärztekammer nicht empfohlen, da in keinem Fall eine transfusionsassoziierte Graft versus Host Disease (ta-GvHD) belegt ist.

1.5.4 Infektionsgefahr durch Blutprodukte

Das Risiko einer Transfusions-assoziierten Virusinfektion über Blutprodukte ist in den letzten Jahren durch neue Untersuchungsmethoden (v.a. HCV-/HIV-Genom-Nachweis) erheblich reduziert worden. (Restrisiko laut Richtlinien je transfundierter Einheit: HIV $< 1:10^6$; HBV $1:5 \times 10^5 - 1:10^6$; HCV $< 1:10^6$).

Die Auswahl von CMV-negativ-getesteten Blutkomponenten (Ausnahme Granulozytenkonzentrate) zur Vermeidung einer CMV-Infektion wird nach den aktuellen „Richtlinien zur Gewinnung von Blut- und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ und den „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ der BÄK nicht mehr empfohlen.

Auf mehrheitlichen Wunsch der hämatologisch-onkologischen Abteilungen der Medizinischen Klinik und der Kinderklinik werden besonders gefährdete Patienten zurzeit weiterhin, wenn möglich, mit CMV-negativ-getesteten Blutprodukten versorgt. Im Notfall und bei unerwarteten Engpässen muß aber auf die Regelungsnorm der Richtlinien/Leitlinien zurückgegriffen werden.

2 Gastrointestinale Nebenwirkungen

2.1 Mukositis

Das Problem der Prävention und Behandlung sowohl der chemotherapiebedingten wie auch der radiogenen Mukositis wird im Kapitel 6 „Begleittherapien bei Strahlentherapie“ behandelt.

2.2 Diarrhö

Bei Auftreten von Durchfall ist ursächlich zwischen therapie- und tumorbedingter 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 oder zielgerichteten Therapie (z.B. mit Tyrosinkinase-Inhibitoren) mit einer Inzidenz zwischen 50–80%, insbe-

sondere wenn Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil, Capecitabin oder Irinotecan eingesetzt werden (O'Brien 2005).

Teilweise schwerwiegende Volumen- und Elektrolytstörungen mit renalen und kardiovaskulären Komplikationen, gefolgt von kostenintensiven Hospitalisierungen, belasten den Patienten. Konsekutive Dosisreduktionen der gewählten Zytostatika, Therapieverzögerungen sowie Wechsel der Therapieprotokolle gefährden den Behandlungserfolg.

Zytostatika, bei denen häufig Diarrhöen auftreten:

- Fluoropyrimidine: besonders 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure, Capecitabin
- 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
- reduziertem Performance-Status
- zusätzlicher Darmerkrankung (z. B. Kolitis, Laktoseintoleranz)
- Radiochemotherapie des Bauch-Becken-Bereiches
- bei Irinotecan: Morbus Meulengracht bzw. Gilbert-Syndrom (Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase [UGT1A1]-Mangel)

Sinnvoll ist die Bewertung des Schweregrades der Diarrhö gemäß der NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 3.0), da sie einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Stuhlfrequenz und Schweregrad der Diarrhö herstellt.

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).

Nach Sistieren der Diarrhö: Beibehalten der Diätrestriktionen, Absetzen von Loperamid, nachdem über 12 h kein Durchfall aufgetreten ist. In schweren Fällen ist auch der Einsatz von Opiumtinktur (z.B. 4-mal tägl. 0,6–1 ml) oder Octreotid s.c. (z.B. 3-mal tägl. 100–500 µg) möglich.

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 in Folgezyklen auch prophylaktisch eingesetzt werden.

Die subchronische Diarrhö, die im Schweregrad 3–4 bei 25% der Patienten auftritt, ist Folge einer direkten toxischen Wirkung des aktiven Metaboliten SN-38 auf das Darmepithel, in dem er sich anreichern kann. Irinotecan und SN-38 unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf, zusätzlich wird das nichttoxische Abbauprodukt SN-38-Glucuronid durch die intestinale Mikroflora wieder zum toxischen SN-38 gespalten.

Therapie

- Patientenaufklärung! Sinnvoll: Patiententagebuch (Zeitpunkt des Auftretens der Diarrhö, der Häufigkeit, Dauer und der notwendigen therapeutischen Interventionen)
- Prophylaktische Rezeptierung von Loperamid und Fluorchinolone (z.B. Levofloxacin 500 mg), 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

Tabelle 9 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. neutro-
penes Fieber, Dehydratation)

- > 24 h: Dosissteigerung von Loperamid: 2 mg alle 2 h oder 4 mg alle 4 h
- > 48 h: Absetzen von Loperamid und Einsatz von z. B. Tinctura opii* (3–4 × 0,6–1,2 ml möglich), alternativ Octreotid 3 × 100 (150) µg s. c., bei Fieber > 38°C oder Neutropenie (Neutrophile < 500/µl) orales Fluorchinolon
- Elektrolytkontrollen
- Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime, bei vorangegangener Antibiose Untersuchung auf Clostridium difficile Toxine
- stationäre Krankenhauseinweisung
- intravenöse Flüssigkeitssubstitution
- Gabe von Octreotid, Beginn mit 100–150 µg/3 × tgl. zu steigern bis auf 500 µg pro Gabe, ggf. intravenös
- Elektrolyt-, Blutbildkontrollen
- Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime, bei vorangegangener Antibiose Untersuchung auf Clostridium difficile Toxine
- Breitbandantibiose

* Eckdaten zur Anwendung von Opiumtinktur: Aufgrund des sehr bitteren Geschmacks empfiehlt sich generell, die Tinktur verdünnt in einem großen Glas Wasser einzunehmen; übliche Dosierung: 4-mal tägl. 0,6–1,2 ml.

Manche Autoren empfehlen, sich über eine niedrige Dosis an die effektive Erhaltungsdosis heran zu tasten.

1 ml Tinktur entspr. ca. 0,97 g (ca. 31–45 Tropfen, je nach Pipettenmontur)

1 ml Tinktur enthält ca. 10 mg Morphin

Aufgrund der Inkompatibilität mit Tannin und gerbstoffhaltigen Präparaten ist keine Einnahme gemeinsam mit Schwarztee sinnvoll.

Im Rahmen einer BTM-Rezeptverordnung (ambulant) dürfen einem Patienten in einem Zeitraum von 30 Tagen höchstens 40 g Opiumtinktur (Tinctura Opii normata) verschrieben werden.

- Verschieben der nächsten Chemotherapie bis Durchfallfreiheit > 24 h
- Dosisreduktion: bei jeder toxizitätsbedingten Verschiebung um mehr als 10 Tage, bei Toxizitäten der Schweregrade 3 und 4
- Zu den weiteren Therapieansätzen bei Loperamid-refraktärer Diarrhö zählen Budenosid (9 mg/Tag), Racecadotril (Tiorfan®) und orale Aminoglykoside (z. B. Paromomycin).

Besonderheit der durch Strahlentherapie induzierten Diarrhö

Ein ergänzender Therapieversuch mit 5-HT₃-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 (z. B. Hypokaliämie) und Medikamente der Tumor- und Begleittherapie wie Opiate, Antiemetika vom Typ der 5-HT₃-Antagonisten, trizyklische Antidepressiva, aluminiumhaltige Antazide und orale Eisenpräparate sind hier zu nennen. Tumortherapeutika, die eine Obstipation verursachen, sind unter anderem:

- Vinca-Alkaloide: besonders Vincristin, auch Vinblastin und Vinorelbin
- Thalidomid
- Bortezomib

Therapie

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

Zur Verfügung stehende Präparate

- Osmotisch wirkendes Laxans: Macrogol
- Salinische Laxanzien: Magnesiumsulfat (Bittersalz), Natriumsulfat (Glaubersalz), Polyethylen-Glycol-Elektrolytlösungen (Golytely)
- Prokinetika: Metoclopramid, Neostigmin, Prucaloprid
- Stuhlweichmacher/Gleitmittel: Dickflüssiges Paraffinöl (Mittel der zweiten Wahl)
- Stimulierende Laxanzien: Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Sennesfrüchte, Rizinusöl (Mittel der zweiten Wahl)

- Rektale Laxanzien: stimulierende (Bisacodyl), salinische (z.B. Freka Clyss®), 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 (z.B. Movicol®) angezeigt (Klaschik 2003). Für therapierefraktäre, opioidinduzierte Obstipation steht inzwischen auch der Opiatantagonist Methylnaltrexon (Relistor®) zur s.c.-Gabe alle 48 h zur Verfügung. Im Gegensatz zu Naloxon kann der Wirkstoff nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Ein ähnliches Therapieprinzip wird mit oral anwendbarem Alvimopan verfolgt, allerdings steht der Wirkstoff in Europa noch nicht handelsüblich zur Verfügung.

Tritt eine Obstipation unter Vinca-Alkaloiden auf, sollten keine Quellstoffe oder osmotischen Laxanzien eingesetzt werden, sondern vorzugsweise Prokinetika (z.B. Metoclopramid), 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 Kombinationschemotherapien.

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-HT₃-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 Chemorezeptortriggerzone nachzuweisen sind. Mittlerweile ist der erste NK-1-Antagonist Aprepitant, der die Bindung von Substanz P am Rezeptor blockiert, zur Prophylaxe bei Patienten zugelassen, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten.

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 (z.B. Cisplatin). 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-HT₃-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 während oder kurz nach der ambulanten Behandlung auftritt. Standardtherapeutikum für diese Phase bleibt das Glukokortikoid Dexamethason. Mit der Entwicklung des NK-1-Antagonisten Aprepitant ist auf diesem Feld darüber hinaus 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 (z. B. Lorazepam).

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 1997) in 5 Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 10). 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 3 + 4 (30–90%) auch als Gruppe der moderat emetogenen Zytostatika zusammengefasst.

Tabelle 10 Emetogenes Potential verschiedener Monosubstanzen
(mod. nach Basch 2011)

Emetogenes Risiko	Häufigkeit von Erbrechen	Wirkstoff	
hoch	> 90%	Cisplatin	Lomustin
		Cyclophosphamid ≥ 1.500 mg/m ²	Dacarbazin Streptozotocin
		Carmustin	Dactinomycin
moderat	30–90%	Azacitidin	Epirubicin
		Alemtuzumab	Idarubicin
		Bendamustin	Ifosfamid
		Carboplatin	Methotrexat
		Clofarabin	> 1.000 mg/m ²
		Cyclophosphamid < 1.500 mg/m ²	Melphalan > 50 mg/m ² Irinotecan
		Cytarabin > 1 g/m ²	Oxaliplatin
		Daunorubicin	Procarbacin (oral)
		Doxorubicin	Temozolamid
niedrig	10–30%	Topotecan	Pemetrexed
		Asparaginase	Cabazitaxel
		Cytarabin < 1.000 mg/m ²	Liposomales Doxo- rubicin
		Paclitaxel	Mitomycin C
		Docetaxel	Mitoxantron
		Etoposid	Capecitabin
		5-Fluorouracil	Gemcitabin
		Methotrexat > 50 mg/m ² < 250 mg/m ²	Bortezomib Trastuzumab
minimal	< 10%	Bleomycin	Vinorelbin
		Busulfan	Vinblastin
		Hydroxyurea	Vincristin
		Chlorambucil (oral)	Rituximab
		Cladribin	Gemtuzumab
		Fludarabin	Bevacizumab
		Pralatrexat	

Patientenbezogene Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen sind weibliches Geschlecht, eine Reisekrankheit oder Schwangerschaftserbrechen in der Anamnese und jüngeres Alter (< 51 Jahre). Eine positive Alkoholanamnese verringert das Risiko.

3.4 Antiemetische Substanzen

Ältere Substanzen

Vor der Ära der 5-HT₃-Antagonisten standen die **Dopaminantagonisten** wie Metoclopramid (MCP) und Alizaprid im Vordergrund. In Standarddosierung wirken sie als Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonisten und weisen eine mäßige antiemetische Aktivität auf, in höheren Dosen (z.B. 3 mg/kg MCP i.v.) wird auch eine 5-HT₃-Rezeptor-Blokkade erreicht. Einen gewissen empirischen Stellenwert hat Metoclopramid in Standarddosierung insbesondere in der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens.

Eine geringere Rolle spielen heute die klassischen **Neuroleptika**. Phenothiazine wie Prochlorperazin und Butyrophenone wie Haloperidol besitzen ebenfalls über eine Dopamin-D₂-Rezeptor-Blokkade eine moderate antiemetische Wirkung. Sie kommen immer wieder 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, ohne die „klassischen“ extrapyramidalen Reaktionen auszulösen. Darüber hinaus wirkt es appetitanregend. Neuere Untersuchungen lassen sogar auf eine annähernd gleiche antiemetische Wirksamkeit schließen wie der Neurokinin-Antagonist Aprepitant.

Kortikosteroide (vorzugsweise Dexamethason) werden als Monosubstanz in der Emesis-Prophylaxe bei gering emetogenen Therapieprotokollen eingesetzt und sind in der Kombination mit 5-HT₃-Antagonisten Teil des Standardregimes bei mittel und hoch emetogenen Therapieprotokollen. Sie sind genereller Bestandteil aller Empfehlungen für die Prophylaxe des verzögerten Erbrechens.

Benzodiazepine (z.B. Lorazepam) 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 Behandlung der Reisekrankheit und von Schwindel. In der Prophylaxe und Therapie des chemotherapieinduzierten Erbrechens sind sie eher Reservemedikamente bei vergleichsweise geringer antiemetischer Wirkung.

Cannabinoide zeigen einen insgesamt moderaten antiemetischen Effekt. In den USA steht mit Dronabinol (Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Marinol®) ein Präparat handelsüblich zur Verfügung, in Deutschland ist es nur rezepturmäßig (z.B. Dronabinol 2,5% ölige Lösung) verfügbar (Betäubungsmittel-Rezept!).

5-HT₃-Antagonisten

In der Prophylaxe und Therapie der akuten chemotherapiebedingten Emesis sind die 5-HT₃-Antagonisten seit den 90er Jahren Standard, bei verzögertem Erbrechen hingegen nur begrenzt wirksam und nicht mehr Gegenstand der aktuellen Leitlinien. Wichtigste Nebenwirkungen der insgesamt gut verträglichen 5-HT₃-Antagonisten sind Kopfschmerzen (8–27%) und Verstopfung (3–18%).

Derzeit sind in Deutschland die 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron handelsüblich verfügbar. Der Vertreter Dolasetron (Anemet®) wurde inzwischen vom Markt genommen, da das Risiko wirkstoffassoziierter Arrhythmien unter Dolasetron gegenüber den verfügbaren 5-HT₃-Antagonisten am höchsten ist.

Palonosetron bindet gegenüber Ondansetron ca. 100-mal stärker an den Rezeptor und weist unter allen 5-HT₃-Antagonisten die längste Eliminationshalbwertszeit auf. Direkte Vergleichsstudien lassen sogar auf eine gewisse Überlegenheit gegenüber Granisetron schließen, was möglicherweise mit 5-HT₃-unabhängigen Wirkungen (z.B. Neurokinin-Rezeptor-modulierenden Eigenschaften) zusammenhängt (Saito 2010).

Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es vor allem Unterschiede hinsichtlich ihres pharmakokinetischen Verhaltens und ihrer Rezeptorbindungsaffinität am 5-HT₃-Rezeptor (Tabelle 11). Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung kann es durchaus sinnvoll sein, bei fehlender Wirksamkeit eines 5-HT₃-Antagonisten auf ein Präparat mit anderer Metabolisierung auszuweichen.

Aufgrund der begrenzten Bedeutung des Serotonins in der

Tabelle 11 5-HT₃-Antagonisten im Vergleich

	Halbwertszeit	Orale Dosis	i.v.-Dosis	Metabolisierung
Granisetron	10,6 h	1 × 2 mg	1 × 1–3 mg	CYP 3A
Ondansetron	4 h	2–3 × 8 mg	1 × 8–32 mg	CYP 1A2, 2D6, 3A4
Palonosetron	40 h	1 × 0,5 mg	1 × 0,25 mg	CYP 2D6, 3A, 1A2
Tropisetron	11 h	1 × 5 mg	1 × 5 mg	CYP 2D6

Genese des verzögerten Erbrechens haben die 5-HT₃-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).

NK1-Antagonisten

Substanz P, ein Neuropeptid mit 11 Aminosäuren, gehört zur Familie der Tachykinine und wird im ZNS und im Darm sezerniert. Im Tierversuch löst die Injektion von Substanz P Erbrechen aus durch seine 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 NK1-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.

Es wird eine orale 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 Minuten vor der Chemotherapie erfolgen. Mit diesem Vorgehen ließ sich im Vergleich zu einer Standardtherapie mit einem 5-HT₃-Antagonisten (Tag 1) und Dexamethason (Tag 1–4) ohne gleichzeitiges Aprepitant in zwei großen Phase-III-Studien eine signifikante Verbesserung des Schutzes vor akuter und verzögerter Emesis erreichen. In der Studie von Hesketh und Grunberg entwickelten 80,8% der mit Aprepitant behandelten Patienten keine verzögerte Emesis gegenüber nur 58,8% in der Kon-

trollgruppe (Hesketh 2003). Ebenfalls belegt ist die Wirksamkeit von Aprepitant auch bei moderat emetogener Chemotherapie (Warr 2004). So wird es inzwischen auch als Standard zur Erstlinientherapie bei Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Kombinationen (moderat emetogen) in der gynäkologischen Onkologie empfohlen, da die meisten Patientinnen gleichzeitig auch eine Reihe von individuellen Risikofaktoren (s. 3.3) aufweisen, die sie leichter unter einem AC- oder EC-haltigen Protokoll erbrechen lassen.

Aprepitant ist auch als „Salvageantiemese“ bei Patienten einsetzbar, bei denen im vorherigen Zyklus unter 5-HT₃-Antagonist/Dexamethason in der Kombinationstherapie keine ausreichende Wirkung erreicht wurde. Möglich ist sein Einsatz auch über mehrere Tage (z. B. 125 mg Tag 1, 80 mg Tag 2–7), wenn beispielsweise Cisplatin 20 mg/m²Tag über 5 Tage verabreicht wird und eine Kombination aus einem 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason nicht ausreicht (Zyklus 1). Inzwischen kann anstelle einer Gabe über 3 Tage auch eine einmalige Applikation von Fosaprepitant 150 mg i. v. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie eingesetzt werden, da es zur selben antiemetischen Kontrolle führt. Dabei können der 5-HT₃-Antagonist (außer Tropisetron), Dexamethason und Fosaprepitant in derselben Infusionslösung (NaCl 0,9% 50 ml) vor Gebrauch gemischt werden.

Das Nebenwirkungsprofil von Aprepitant ist günstig. Möglicherweise treten Asthenie, Fatigue und Schluckauf unter Aprepitant etwas häufiger auf, die Unterschiede zum Kontrollarm waren jedoch in den Studien nicht signifikant.

Aprepitant ist Substrat und moderater Inhibitor von Cytochrom P3A4. Die gleichzeitige orale Gabe von CYP3A4-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 CYP3A4-Substrat) als unkritisch.

Interessant sind auch Wirksamkeitsuntersuchungen zur Kombination mit dem 5-HT₃-Antagonisten Palonosetron, Dexamethason und dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin (Zyprexa®) 10 mg/Tag über 3(-4) Tage, da die Kombination zu mindestens gleichwertigen Erfolgsraten führte wie die Kombination mit Aprepitant. Eine Zulassung für diese Indikation besitzt der zentral wirksame Dopaminantagonist allerdings nicht (Navari 2011).

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 10) und Berücksichtigung individueller Faktoren → Vorgehen nach folgenden Stufenplänen (siehe Kapitel 3.5.1–3.5.5).

3.5.1 Hoch emetogene bzw. moderat emetogene Chemotherapie mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid

Für hoch emetogene Chemotherapie (emetogenes Potential > 90% [Stufe 5], siehe Tabelle 12) ist eine Dreierkombination aus 5-HT₃-Antagonist, Kortikosteroid und NK1-Rezeptorantagonist gemäß den Leitlinien der MASCC, ESMO und ASCO als Standard anzusehen. Dies gilt auch für moderat emetogene Anthrazyklin/Cyclophosphamid-haltige Protokolle, wobei die Dexamethason-Dosis an Tag 1 nur 8 mg anstelle von 12 mg beträgt.

Tabelle 12 Antiemetische Therapie bei hoch oder moderat emetogener Chemotherapie

Chemotherapie-Tag 1	Folgende Tage 2–3	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. oder Fosaprepitant 1 × 150 mg i.v. 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; entfällt bei Fosaprepitant i.v. an Tag 1) und Dexamethason 1 × 8 mg p.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapin 10 mg p.o./ Tag (Tag 1–4) • Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie • Metoclopramid p.o. (Dosis abgleichen) • Dimenhydrinat 1–4 × 50–100 mg p.o., rektal oder i.v.

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-HT₃-Antagonist und Kortikosteroid als Standard anzusehen. Aprepitant sollte bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren primär (Regime s.o.), ansonsten bei Übelkeit und Erbrechen unter 5-HT₃-Antagonist/Dexamethason in den Folgezyklen als Salvageregime eingesetzt werden (s. Tabelle 13).

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 (s. Tabelle 14).

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

Tabelle 13 Antiemetische Therapie bei moderat emetogener Chemotherapie

Chemotherapie-Tag 1	Folgende Tage 2–3 (– 4)	Optionen bei Unwirksamkeit
Granisetron 1 × 2 mg p. o. (1–3 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 × 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"> • Einsatz von Aprepitant im nächsten Zyklus (siehe Tabelle 12) • Olanzapin 1 × 10 mg p. o./Tag (Tag 1–4) • Lorazepam 1 × 0,5–1 mg am Abend vor und am Tag der Chemotherapie • Metoclopramid 2–4 × 20–40 mg p. o. (abgleichen) • Dimenhydrinat 1–4 × 50–100 mg p. o. oder i. v.
Falls Aprepitant eingesetzt wird, orale Dexamethason-Dosis um 50% reduzieren (betr. Tage 1–3)		

Tabelle 14 Antiemetische Therapie bei gering emetogener Chemotherapie

Chemotherapie-Tag 1	Folgende Tage 2–3 (– 4)	Optionen bei Unwirksamkeit
<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason 1 × 8 (– 20) mg p. o. (i. v.) oder	Keine Routine-Prophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Wahl ist ein 5-HT₃-Antagonist (Granisetron 2 mg p. o.) • Dexamethason 4–8 mg auch an den Folgetagen • Metoclopramid oder Alizaprid auch an den Folgetagen • Weitere Substanzen siehe oben
<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramid (MCP) oder		
<ul style="list-style-type: none"> • Alizaprid 150 mg p. o. 30 min vor und 30 min nach bzw. 100 mg i. v. vor und 4 h nach der Chemotherapie 		

Therapie eingesetzt wird. In der Regel kommt eine Einzeldosis Dexamethason oder eines Benzamids (z.B. Metoclopramid, Alizaprid) 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 antizipatorischen Erbrechen ist eine Therapie mit Lorazepam zu empfehlen.

4 Hauttoxizität

Als Folge der antiproliferativen Wirkung sind im Rahmen einer Chemotherapie auch Folgen auf das Wachstum von Haaren und Nägeln, aber auch auf die Zusammensetzung der Haut zu beobachten. Allerdings ist 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 u.a. 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 15). Das Ausmaß der Alopezie kann sich von Ausdünnungen der Haare bis zu einem kompletten Haarverlust erstrecken, der auch die Augenbrauen und Schamhaare betrifft. Besonders ausgeprägte Haarverluste sind vor allem in Verbindung mit den Taxanen bekannt. Üblicherweise ist die Alopezie reversibel, wobei sich Form und Farbe verändern können. Zwar wird die Hypothermie in Verbindung mit Kältekappen immer wieder als erfolgsversprechende 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 weiter-

Tabelle 15 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 Melphalan, Mercaptopurin, Thioguanin, Thiotepa, Cytarabin Vinorelbin

gehenden 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.

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 Aus-

maß dieser Nageltoxizität führen können. Gleichzeitig ist auf eine engmaschige Nagelpflege zu achten. Durch Chemotherapie geschädigte Nägel haben ein erhöhtes Risiko einer Pilzinfektion. Hier sollte bei entsprechendem Verdacht eine Diagnostik erfolgen.

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 16).

Tabelle 16 Chemotherapieassoziierte Hautreaktionen und Nagelveränderungen

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
Orale Tyrosinkinase-Inhibitoren	PPES, teilweise Nägel, Ödeme

Abkürzung: PPES = Hand-Fuß-Syndrom

4.4 Hand-Fuß-Syndrom

Beim Hand-Fuß-Syndrom (auch Palmar-Plantares-Erythrodyästhesie-Syndrom [PPES] genannt) handelt es sich um eine Nebenwirkung, die zu schmerzhaften, erythematösen Schwellungen und Erosionen vor allem im Bereich der Handinnenflächen und Fußsohlen führt. Häufig ist die Reaktion mit einer lokal erhöhten Druckempfindlichkeit und Parästhesien verbunden. In schweren Fällen

kommt es zu Blasen. Bis heute kann über den pathophysiologischen Hintergrund dieser Nebenwirkung nur spekuliert werden. Teilweise dürften es lokale Wirkstoffanreicherungen an schweißproduzierenden Stellen (z.B. Caelyx®), teilweise pharmakokinetische Hintergründe sein, die zu einem bestimmten Zeitpunkt Zellen der Haut besonders schädigen (siehe Tabelle 16). So lässt sich erklären, dass beispielsweise eine Dauerinfusion von 5-Fluorouracil (z.B. 2,6 g/m²/24 h) zum PPES führt, während eine Bolusgabe der gleichen Substanz (Mayo-Klinik-Protokoll) praktisch keine Reaktionen der Haut 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, während das strukturverwandte Tegafur/Uracil (UFT Hartkapseln) keine derartigen Reaktionen der Haut auslöst. Auch bei den konventionellen Anthrazyklinen und der liposomalen Zubereitung Myocet® spielt das PPES eine nur 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 Einsatz 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. Erytheme und erythematöse Schwellungen, Kribbeln und Jucken, Taubheitsgefühl) die betroffenen Extremitäten 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 des Caelyx® sollten die präventiven Maßnahmen auch 4–7 Tage nach Behandlungsende weitergeführt werden. Topisch applizierte, starke Glukokortikoide früh aufgetragen können die Schwellung lindern. Sind dennoch Erytheme 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 sinnvoll. Seit Kurzem

steht mit Mapisal® eine dermatologische Zubereitung handelsüblich zur Verfügung, mit der eine effektive Symptomlinderung bei Caelyx-assoziiertem PPES erreicht werden soll. Weitergehende Studien sind hierzu noch im Gange.

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 Hautreaktionen auf eine in der Vergangenheit erfolgte Strahlentherapie 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-Fluorouracil, Thioguanin und Vinblastin beschrieben worden.

4.6 Akne-ähnliche Formen und andere Reaktionen

Die Beeinflussung des EGF-Rezeptors auf extrazellulärer Ebene mittels spezifischer Antikörper (z. B. Cetuximab) als auch auf intrazellulärer Ebene mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren ist mit dem Auftreten von akne- und rosazeaähnlichen Reaktionen verbunden (siehe Tabelle 17), die im Fall einer Grad ≥ 3 Akne Dosismodifikation erfordern. Die 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 Teleangiektasien auf. Im Gegensatz zur juvenilen Form der Akne sind keine Komedonen visuell erkennbar.

Bei leichteren Hautveränderungen (WHO Grad 1–2) können

topische Aknetherapeutika (z. B. Benzoylperoxid, Isotretinoin, Adapalen oder Azelainsäure) eingesetzt werden. Bei stärkeren Schweregraden (WHO Grad 3–4) kann eine zusätzliche Gabe systemischer Antibiotika (z. B. Minozyklin, Doxzyzyklin) oder die Gabe von sehr niedrig dosierten Isotretinoin 10 mg/Tag erfolgen. Retinoide sind auch deshalb in Kombination mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren interessant, da Retinoide die EGF-Rezeptor-Aktivierung herunterregulieren und somit beide Ansätze einen synergistischen Effekt in der Tumorthherapie haben könnten. Darüber hinaus spricht im Gegensatz zur Antibiotikagabe nichts gegen eine präventive oder Langzeit-Therapie mit Retinoiden.

Pflegende Kosmetik (z. B. Bepanthal® Körperlotio in der Frühphase und Excipial U Lipolotio® in der Spätphase) sollte vor allem ohne Zusatz von Alkohol und nicht auf Gelbasis sein, um die Austrocknung der Haut nicht weiter voranzutreiben (Tabelle 18). Mittel der Wahl sind deshalb Wasser-in-Öl-Cremes. Teilweise kann auch eine lokale Anwendung von Glukokortikoiden über 1–2 Wochen erforderlich werden (z. B. Prednicarbat). 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. Sind diese Hautreaktionen von ausgeprägtem Juckreiz (Pruritus) begleitet, so kann neben einer topischen Therapie (z. B. Optiderm®) die gleichzeitige Anwendung eines H1-Antihistaminikums (z. B. Aerius®) sehr hilfreich sein.

Inwieweit durch eine prophylaktische Gabe – beginnend ein Tag vor dem Start der Anti-EGFR-Therapie – von Doxycyclin oral, einem intensiven topischen UV-Blocker und topischen Kortikosteroiden eine deutlich geringere Inzidenz an akneoiden Reaktionen bei gleicher Tumorwirksamkeit erreicht werden kann (STEPP-Studie), bedarf noch weitergehender Untersuchungen (z. B. Phase-III) (Pott-hoff 2011). Allerdings wurde bereits jetzt dieser präventive Ansatz in Empfehlungen zur Reduktion der Dermatotoxizität aufgenommen (Lacouture 2011).

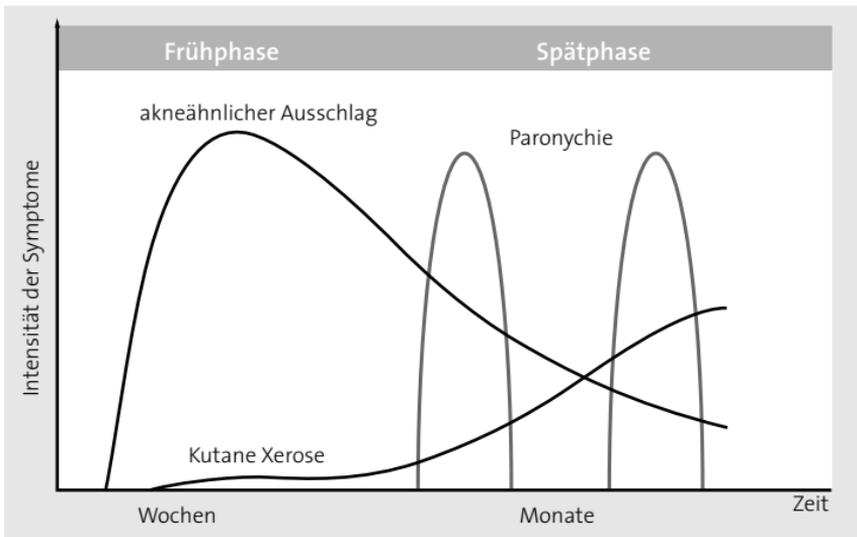


Abbildung 3: Typischer Zeitverlauf der Hautreaktionen bei einer EGF-Rezeptor-Inhibitor-Therapie

Tabelle 17 Akneiforme Hautreaktionen EGF-Rezeptor-aktiver Substanzen (Auswahl)

EGF-Inhibition	Akneoider Reaktion
Antikörper	
• Cetuximab (Erbix [®])	Inzidenz $\geq 80\%$ 5,2% \geq Grad 3 (Monotherapie) 9,3% \geq Grad 3 (+ CPT-11)
• Panitumumab (Vectibix [®])	Inzidenz 70–100%
Kinase-Inhibitoren	
• 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

Tabelle 18 Aktuelle Empfehlungen zur Reduktion von Ausmaß und Schwere von Anti-EGFR-Therapie-assoziierten dermatologischen Nebenwirkungen (Lacouture 2011)

Dermatologische Nebenwirkung	Strategie	Empfohlene Optionen
Akneide Hautreaktionen	Prävention (Woche 1–6)	Hydrocortison 1% Creme, Sonnenschutz, Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. oder Minocyclin 1 × 100 mg p.o. pro Tag Nicht empfohlen: Pimecrolimus 1%, Tazaroten Creme, Tetracyclin 2 × 500 mg p.o.
	Behandlung	Alclometason 0.05%, Fluocinonid 0,05% Creme, Prednicarbat, Doxycyclin oder Minocyclin p.o., Isotretinoin 10 mg p.o./Tag Nicht empfohlen: Vitamin-K1-Creme, Acitretin
Pruritus	Topisch	Menthol 0,5%, Pramoxin 1%-Zubereitung, Triamcinolonacetonid 0,05%, Fluticasonpropionat 0,05%
	systemisch	H1-Antihistaminika (z. B. Desloratadin), Pregabalin, Doxepin
Xerose	Prävention	Ölbäder, milde Seifen Nicht empfohlen: Retinoide, Benzoylperoxid
	Behandlung	Feuchtigkeitsspendende, alkoholfreie Cremes, harnstoffhaltige Okklusivverbände, harnstoffreiche Dermatika (10–40%), Triamcinolonacetonid 0,025%

4.7 Allergische Reaktionen

Der Einsatz bestimmter Zytostatika ist auch mit der Möglichkeit allergischer Reaktionen bis hin zu Anaphylaxien verbunden (Häufigkeit siehe Tabelle 19). Meistens handelt es sich bei diesen Reaktionen um Symptome ähnlich den allergischen Soforttypreaktionen. Neben den immunologischen Reaktionen im engeren Sinne (in der Regel IgE vermittelt) sind auch pseudoallergische Reaktionen durch unspezifische Mastzellstimulation bekannt. Auf manche Präparate werden beide Formen beobachtet. Platinpräparate, wie beispielsweise Carboplatin, können IgE-vermittelte Soforttypallergien auslösen, und eine Sensibilisierung kann mittels Intrakutantestung allergologisch nachgewiesen werden. Schwer lösliche Chemotherapeutika wie Taxanderivate benötigen Hilfsstoffe mit emulgierenden Eigenschaften (z. B. Cremophor EL oder Polysorbat). Diese Hilfsstoffe können durch unspezifische Mastzellaktivierung zu pseudoallergischen Reaktionen führen. Das Auftreten von Soforttypreaktionen muss nicht zwangsläufig zu einer Änderung des onkologischen Therapiekonzepts führen. Teilweise kann unter dem allergologischen Therapiekonzept einer Toleranzinduktion eine Chemotherapie fortgeführt werden. Fachlicher Ansprechpartner im Universitätsklinikum für diese speziellen Fragen ist die Allergologie der Universitäts-Hautklinik (Tel. 07071/29-83471).

Tabelle 19 Wirkstoff-assoziierte Überempfindlichkeitsreaktionen (HSR) in der klinischen Onkologie

Wirkstoff	HSR-Reaktionstyp	Häufigkeit
L-Asparaginase	immunologisch (Typ I/II)	10–20%
Paclitaxel	pseudoallergisch	5–10%
Docetaxel	pseudoallergisch	5–10%
Procarbazin	immunologisch (Typ I/III)	5–15%
Teniposid	immunologisch und pseudoallergisch	5–15%
Carboplatin	immunologisch (Typ I)	5–8%
Melphalan	unbekannt	2–5%
Daunorubicin	pseudoallergisch	1–5%
Doxorubicin	pseudoallergisch	1–5%
Etoposid	immunologisch und pseudoallergisch	1–3%
Cisplatin	immunologisch (Typ I)	1%
Alemtuzumab	immunologisch (Typ I)	30–40%
Rituximab	immunologisch (Typ I)	8–15%
Trastuzumab	immunologisch (Typ I)	3–18%

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 und einen konsequenten Lichtschutz (LSF ≥ 30) einzuhalten. Auch bei indirekter Einstrahlung sollte die Kleidung die Extremitäten vollständig bedecken, eine Kopfbedeckung ist sinnvoll. Eine Photosensibilisierung wird unter anderem bei Cytarabin, 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 Hodgkin-Lymphom 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 prämenstruellen 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 prämenstruellen 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 Vorbehandlung dauerte es 6 bis 15 Jahre nach Therapie bis zur Geburt des Kindes (Brydøy 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 norwegischen Studie keine erhöhte Fehlbildungsrate beschrieben. Lediglich bei der Geburt waren die Kinder von ehemaligen Krebspatientinnen im Mittel 130 g leichter als der Durchschnitt in der restlichen Bevölkerung (Fosså 2005).

5.4 Strategien des Fertilitätserhaltes bei Frauen

Zum Schutz vor ionisierender Strahlung können die Ovarien mittels Ovaropexie aus dem Strahlenfeld entfernt werden. Nicht gelöst ist bei diesem Vorgehen jedoch das Problem der Gebärmutter, die durch eine Bestrahlung erheblich an Volumen verliert.

Medikamentöser Ovarschutz durch GnRH-Analoga

Die Annahme, dass die Verabreichung von GnRH-Analoga während der Chemotherapie die Gonaden vor entsprechenden Schädigungen schützen soll, hat sich bei jungen Brustkrebspatientinnen nicht eindeutig bestätigt. Trotz initial viel versprechender erster Untersuchungsergebnisse (Blumenfeld 2007) konnten weitere Studien, u. a. die ZORO Studie, keinen ovarial-protektiven Effekt belegen (Gerber 2010). In mehreren anderen Studien mit höherer Schädigungsrate der Ovarien ohne GnRH-Gabe zeigte sich eine deutliche Verringerung der Amenorrhörate mit GnRH-Analoga. Damit scheinen bei Risikokollektiven GnRH-Analoga doch einen protektiven Effekt zu haben (Badaway 2009, Sverrisdottir 2009).

Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von Oozyten

Die ovarielle Stimulation und Kryokonservierung fertilisierter und unfertilisierter Oozyten scheint aktuell am effektivsten zu sein. Nach Datenauswertung des Netzwerkes FertiPROTECT können in der Altersgruppe von 30–35 Jahren 6,1 und in der Altersgruppe von 36–40 Jahren im Durchschnitt 5,1 Pronukleusstadien kryokonserviert werden. Die Gewinnung von mehreren reifen Eizellen erfordert eine Stimulation mit Gonadotropinen, wobei es dadurch zu einer Verschiebung der Therapie von nur zwei Wochen kommt. Die ultrasonographisch gesteuerte transvaginale Punktion ermöglicht die Gewinnung von reifen Eizellen, die vor oder auch nach Befruchtung mit Spermien des Partners eingefroren werden können.

Die **Kryokonservierung von Embryonen** hat die höchste Erfolgsrate (20–30% pro Transfer von drei Embryonen), bedarf aber der Beteiligung eines männlichen Partners.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe stellt aktuell die am zweithäufigsten durchgeführte Maßnahme dar (Dittrich 2008). Bereits ein kleiner Anteil von Ovarialgewebe weist hunderte von Eizellen auf. Die Gewinnung erfolgt per Laparoskopie und ohne zeitliche Verzögerung, teilweise auch bei Brustkrebspatientinnen zusammen mit einem operativen mammachirurgischen Eingriff. Das so gewonnene Ovarialgewebe wird sofort eingefroren. In Deutschland wurden bisher vier Transplantationen bei Patientinnen nach abgeschlossener Krebsbehandlung durchgeführt, bei denen sich in der Folge wiederum eine normale Ovarialfunktion einstellte. Prinzipiell ist eine Schwangerschaft danach möglich. Weltweit hat diese Methode zu zwölf Geburten geführt. Diese Methode sollte allerdings nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Ein entsprechendes Netzwerk mit Beratung für die Kryokonservierung von Ovarialgewebe stellt das FERTI-Protect-Projekt dar. Legt man die Erfolgsraten der großen Zentren wie Kopenhagen und Brüssel für eine Kalkulation der Erfolgsraten zugrunde, so kann derzeit unter optimalen Bedingungen mit einer Geburtenrate von max 30% pro Transplantation gerechnet werden. Leitlinien für fertilitätserhaltende Maßnahmen existieren aktuell noch nicht.

Aspiration von Oozyten ohne vorangegangene Stimulation wurde bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien angewandt, es liegen kaum Erfahrungen bei Tumorpatientinnen vor.

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 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 20). 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 anderer Nebenwirkungen ganz zu eliminieren, zumindest aber auf ein Minimum zu reduzieren.

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

Tabelle 20 Schweregrade der akuten Mukositis (nach Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute 1988 und modifizierte Klassifikation der AIO, ARO und DEGRO 5/97)

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

Mundhygiene und Option der PEG-Sonde

Die Einhaltung einer strengen Mundhygiene ist sehr 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 Anti-

biogramms/Antimykogramms 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, effizienten Zahnreinigung notwendig.

Medikamentöse Ansätze zur Prophylaxe

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. Die Anwendung wird von der Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) bei der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich empfohlen (Steingraber 2006). Sinnvoll sind antiseptische Mundspülungen mit z. B. Octenidin (Octenidol®) oder Cetylpyridinium (Dobendan®).

Hingegen wird Sucralfat, ein basischer Polyaluminiumhydroxid-Sukrose-Komplex, ebenfalls zur Therapie und Prophylaxe der radiogenen Mukositis vorgeschlagen, von der MASCC jedoch nicht als Mittel der Wahl empfohlen.

Der Keratinozytenwachstumsfaktor Palifermin (Kepivance®) ist bisher nur zur Prophylaxe der Mukositis unter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation zugelassen. Außerhalb der Zulassung ist die Substanz klinischen Studien vorbehalten (Saarilahti 2002; Spielberger 2004).

Bei der Applikation von 5-FU als Bolus kann eine Kryotherapie prophylaktisch eingesetzt werden. Hierzu werden abgerundete

(keine scharfen Kanten) und leicht angetaute Eiswürfel fünf Minuten vor der 5-FU-Applikation bis fünf Minuten nach Ende der Infusion gelutscht.

Auf der Basis einer einzigen Studie wurde auch die lokale Anwendung einer übersättigten Kalziumphosphatlösung (Caphosol®) empfohlen, um in der Mundhöhle im physiologischen pH-Bereich zu bleiben. Weitere Studien zu dieser Anwendung sind allerdings wünschenswert (Keefe 2008).

Symptomatische Therapie der Mukositis

Liegt bereits eine manifeste Mukositis vor, so steht neben infektionspräventiven Maßnahmen die symptomatische Kontrolle des Geschehens im Vordergrund. Mittel der Wahl ist die topische Gabe eines Lokalanästhetikums (z.B. Tetracain-HCl 1% in Glycerol 85% zur lokalen Bepinselung). Bei Bedarf kann Tetracain-HCl auch einer gelförmigen Formulierung zugesetzt werden, um gleichzeitig auch mukoadhäsive Effekte (z.B. Hyaluronsäure, PVP) im Sinne eines Schutzfilms zu nutzen. Hilfreich kann in diesem Zusammenhang Tetracain-HCl 1,5% in Gelclair® sein. Die Patienten verwenden in diesem Fall 3-mal täglich 15 ml, verdünnen diese vor Gebrauch mit 15–45 ml Wasser und spülen damit ihren Mund für ca. 1 Minute etwa 60 Minuten vor der Nahrungszufuhr.

Sehr komplexe Rezepturen mit einer Vielzahl von Inhaltsstoffen sollten hingegen nicht routinemäßig verwendet werden, da sie auf keinen evidenz-basierten Studiendaten aufbauen können.

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, und beträgt bei 32 Gy Ge-

samtdosis 5% Xerostomie und bei 46 Gy Gesamtdosis 50% Xerostomie (TD5/5 32 Gy und TD5/50 46 Gy).

Prävention und Therapie

Gaben von Arzneimitteln, die zu Mundtrockenheit führen können, sollten, wenn möglich, vermieden werden (Anticholinergica, trizyklische 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, Saliva natura® oder Xerotin®) 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 der 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 sowohl im Tierversuch als auch in einigen klinischen Studien 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 1995).

Allerdings weist Amifostin eine Reihe von Nebenwirkungen auf (z.B. Emesis, Hypotonie), die seinen praktischen Einsatz deutlich erschweren.

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 erhöhen.

Ebenfalls kommt es nachweislich zu einer direkten Schädigung des kollagenen Pulpagewebes, welche die Entstehung von Karies begünstigen kann (Springer 2005).

Prävention und Therapie

Vor Beginn der Therapie muss eine vollständige zahnärztliche Untersuchung von Zähnen, Kiefer 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 fluoridhaltiges Gel (z. B. Elmex®) 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 bukkale Schleimhaut von der Füllung zu distanzieren und lokale Dosisüberhöhungen zu vermeiden.

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

Knochenkomplikationen. Bei Patienten mit ossär metastasierten Tumoren ist die intravenöse Gabe eines Bisphosphonats häufig innerhalb der ersten drei Behandlungstage mit akut auftretenden grippeähnlichen Symptomen (Akut-Phase-Reaktionen), subchronischen Einschränkungen der Nierenfunktion und Therapie-assoziierten Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) verbunden. Um das ONJ-

Risiko generell so gering wie möglich zu halten, ist es sehr wichtig, folgende Empfehlungen einzuhalten:

1. regelmäßiges Zähneputzen nach dem Essen
2. regelmäßige Mundspülungen mit fluoridhaltigen Lösungen
3. sehr gründliche Zahn- und Kieferuntersuchungen vor Einleitung und während der Therapie, um spätere Eingriffe zu vermeiden

Das neue Therapieprinzip Denosumab (Xgeva® 120 mg), das subkutan alle 4 Wochen appliziert wird, ist mit einer geringeren Inzidenz an Akut-Phase-Reaktionen und renalen Dysfunktionen verbunden als IV Bisphosphonat. Allerdings sind auch unter Denosumab häufig ONJ beobachtet worden, sodass dieselben zahnhygienischen Empfehlungen einzuhalten sind wie bei den IV Bisphosphonaten. Unter Denosumab sind darüber hinaus sehr häufig Hypokalzämien zu beobachten; jedoch sind diese Elektrolytveränderungen in ihrem Verlauf in der Regel asymptomatisch und supportiv bei Bedarf gut mit einer Gabe von Kalzium IV zu beherrschen.

Das Risiko von Osteonekrosen ist bei Behandlung mit Denosumab zwar nicht geringer, doch treten sie später auf als ohne Behandlung.

6.4 Radiogene Hautreaktionen

Nahezu alle Patienten, die sich einer perkutanen Strahlentherapie unterziehen, erleben im Verlauf ihrer Therapie eine gewisse radiogene Hautreaktion. Relevante, interventionspflichtige Veränderungen treten hingegen nur bei einem Bruchteil auf und sind mit der Nutzung hochenergetischer Photonen- bzw. Elektronenstrahlung seltener geworden.

Der radiogenen Hautreaktion liegt eine Schädigung der kutanen Basalzellschicht zugrunde, die durch ein Erythem (als Folge hyperämischer Entzündungsprozesse) und Epitheliolysen (als Folge der zellulären Differenzierungsstörung) klinisch nach 20–30 Gy auffällig wird (10–14 Tage nach Erstapplikation). Prädilektionsstellen schwerer Reaktion sind intertriginöse Areale, wo ein Feuchtigkeits- und Wärmestau sowie vermehrte Reibung entstehen.

Eine begleitende bzw. vorausgegangene zytostatische Therapie

Tabelle 21 Vergleich der Verträglichkeit von Denosumab (Xgeva®, 120 mg subkutan alle 4 Wochen) und Zoledronat (Zometa®, 4 mg i.v. alle 4 Wochen) bei Patienten mit ossär metastasierten Tumoren (mod. nach Kyridis 2011)

	Behandelte Tumorentität	Auftreten bei Behandlung mit Denosumab	Auftreten bei Behandlung mit Zoledronat
Akut-Phase-Reaktionen in den ersten Tagen*	Solide Tumoren (außer Mamma-, Prostatakarzinom), multiples Myelom	6,9% der Patienten	14,5%
Renale Nebenwirkungen**	Solide Tumoren (außer Mamma-, Prostatakarzinom), multiples Myelom	8,3%	10,9%
Osteonekrosen im Kieferbereich	Mammakarzinom	2,0%	1,4%
Hypokalzämien	Prostatakarzinom	13%	6%

* innerhalb der ersten 3 Tage nach Applikation

** Messung sämtlicher potentieller Veränderungen (z. B. Anstieg des Serumkreatinins, akutes Nierenversagen, Oligurie, Azotämie, Proteinurie, Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR))

kann über prinzipiell denselben Pathomechanismus zur Verstärkung radiogener Hautreaktionen führen (v. a. Anthrazykline, Taxane, Gemcitabin, 5-Fluorouracil). Auch Jahre später kann es durch solche Zytostatika zu einem sog. Recall-Phänomen kommen, also zum Wiederauftreten radiogener Hautreaktionen mit Bezug zum ehemals bestrahlten Areal. Für diese spezielle Reaktion ist neben symptomatischen Maßnahmen eine topische Steroid-Therapie hilfreich.

Prävention

Entscheidend für die Prophylaxe sind ein guter Luftkontakt der bestrahlten Haut und die Meidung thermischer und mechanischer Reize (z. B. durch enge Kleidung, Reiben beim Waschen und Abtrocknen). Das früher ausgesprochene generelle Waschverbot ist zugunsten einer vorsichtigen Pflegestrategie aufgegeben worden, in deren Rahmen die individuelle, bisher gewohnte Hautreinigung fortgeführt wird (Campbell 1992).

Wir empfehlen eine moderate Anwendung von Wasser im Bereich bestrahlter Hautareale (keine Bäder mit Gefahr der Hautmazeration), eventuell in Kombination mit einer milden Waschlotion. Auf vorsichtiges Abtrocknen ist zu achten. Vor allem in Hautfalten (z. B. submammär) sollte auf Sauberkeit geachtet werden, um zusätzliche Infektionen, wie z. B. Mykosen, zu vermeiden.

Therapie

Therapeutisches Grundprinzip bei leicht- bis mäßiggradigen Hautreaktionen ist eine feuchtigkeitsspendende Lokalpflege, am ehesten mit Öl-in-Wasser-Formulierungen ungesättigter Fettsäuren (z. B. Linolsäure, Linola® Creme). Zugrunde liegt die Erkenntnis, dass eine mangelnde Hydratisierung des Stratum corneum der entscheidende Faktor für eine reduzierte Hautbarrierefunktion und für Folgen wie Entzündung, Juckreiz und Spannungsgefühl ist (Jensen 2011). Vor dem Hintergrund der zwar kühlenden, jedoch austrocknenden Wirkung ist die früher weit verbreitete Verwendung von Puder in der Strahlentherapie obsolet geworden.

Bei ausgeprägteren, beginnend epitheliolytischen Reaktionen kann eine Dexpanthenol-Therapie hilfreich sein, wenngleich hierzu nur wenige uneindeutige randomisierte Daten vorliegen (z. B. Løkkevik 1996). Bei Verwendung von Dexpanthenol ist auf die mechanischen und hygienischen Aspekte visköser Salbenapplikationen zu achten, ggf. ist eine Formulierung als Lotion hilfreicher.

In der Therapie höhergradig epitheliolytische Reaktionen haben sich Wundauflagen, wie Hydrokolloid-, silikonbeschichtete Hydrourethanschaum- oder Alginataufgaben bewährt. Diese gewährleisten nach entsprechender Wundreinigung mit physiologischer Kochsalzlösung eine hygienische Okklusion und fördern die Hautregeneration. Nach Abheilung der exsudativen Epitheliolyse kann die o. g. feuchtigkeitsspendende und ggf. rückfettende Therapie aufgenommen werden. Von einer Steroid-Therapie in der Akutphase radiogener Hautreaktionen wird im Regelfall mit Rücksicht auf die lokale Immunsuppression abgeraten.

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 (siehe Tabelle 22). Danach sollte eine individuelle Stufentherapie erfolgen, ggf. auch prophylaktisch.

Tabelle 22 Durch Strahlentherapie induzierte Emesis: Risiko für Erbrechen und neue MASCC und ESMO Leitlinien (Roila 2010)

Risiko	Bestrahlte Region	Anti-emetische Behandlung	MASCC Wissenschaftl. Vertrauens-/Konsensgrad	ESMO Evidenz-/Empfehlungsgrad
Hoch (> 90%)	Ganzer Körper, sämtliche Lymphknoten	Prophylaxe mit 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten + DEX	Hoch/hoch (für den Zusatz von DEX: mittel/hoch)	II/B (für den Zusatz von DEX: III/C)
Mittel (60–90%)	Oberes Abdomen, Halbkörperbestrahlung, Oberkörperbestrahlung	Prophylaxe mit 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten + optional DEX	Hoch/hoch (für den Zusatz von DEX: mittel/hoch)	II/A (für den Zusatz von DEX: II/B)
Niedrig (30–60%)	Schädel, Schädel + Wirbelsäule, Kopf + Hals, untere Thorax-Region, Becken	Prophylaxe oder Rescue mit 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten	Mittel/hoch (für Rescue: niedrig/hoch)	III/B, für Rescue IV/C
Minimal (< 30%)	Extremitäten, Brust	Rescue mit Dopamin-Rezeptor-Antagonisten oder 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten	Niedrig/hoch	IV/D

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 zugrunde liegende Mechanismus ist ein Nettoverlust an Epithelzellen der Mukosa mit Abflachung des Darmreliefs und Verlust von Eiweiß, Elektrolyten und Flüssigkeit.

6.5.3 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 Bestrahlungen im Beckenbereich konnte in einer randomisierten Studie eine Senkung der Stuhlfrequenz und eine Normalisierung der Stuhlkonsistenz festgestellt werden (Henriksson 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/Urethra

Insbesondere bei der kurativen Radiotherapie von Prostatakarzinomen und der organerhaltenden kombinierten Radiochemotherapie von Blasenkarzinomen ist eine Strahlenbelastung des Blasenbodens sowie der proximalen Urethra mit Dosen von bis zu 70 Gy möglich. Entsprechend sind in 5–10% der Fälle höhergradige Akutreaktionen (CTC III/IV) dokumentiert (Rödel 2002). Diese beginnen typischer-

weise nach dem ersten Drittel der Bestrahlungsserie und äußern sich funktionell in verminderter Speicherkapazität mit resultierender Dysurie, Pollakisurie und Nykturie (Wiegel 1999). Vor allem nach vorausgegangener Chirurgie findet sich klinisch hierzu korrelierend das Bild einer sog. Drang-Inkontinenz. Ursächlich sind eine gestörte urotheliale Barrierefunktion mit sekundärer Entzündungsreaktion und eine veränderte Prostaglandinsynthese als wesentlicher Regulator des Blasentonus.

Prinzipiell sollte nach Auftreten entsprechender Beschwerden eine Infektion ausgeschlossen werden, die ggf. antibiotisch/-mykologisch testgerecht behandelt werden muss. Zur symptomatischen Kontrolle kommen Spasmolytika und Alpharezeptorblocker (Tropiumchlorid, Tolterodin, Tamsulosin) zum Einsatz. Aufgrund der gleichzeitig oft schmerzhaften Urethritis sind spasmolytische Analgetika (Metamizol) empfehlenswert. Prinzipiell ist auf eine intensivierte Diurese (z. B. Blasen-Nieren-Tee) zu achten.

Die chronische Zystitis mit Hämaturie und Schrumpfblasserkrankung ist eine heute seltene, aber schwerwiegende Spätfolge, die sich auch erst Jahre später manifestieren kann. Die Therapie besteht in spasmolytischer Analgesie, bei rezidivierenden Blutungen auch Spülungen und chirurgische Interventionen. Einzelfallberichte bestätigen weiterhin die Wirksamkeit einer hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) (Weiss 1994).

6.6.2 Vagina/Vulva

Insbesondere bei der intrakavitären Brachytherapie besteht die Gefahr einer bakteriellen oder mykotischen Vaginitis, deren Beschwerden neben antibiotischer und -mykotischer Therapie auch durch Östrogen-Ovula gelindert werden können.

Im Bereich der Vulva ist durch die feuchte intertriginöse Lage eine bakterielle oder mykogene Superinfektion häufig. Damit verbunden ist eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit. Typischerweise können nach 20–30 Gy ein Strahlenerthem, feuchte Desquamation und Ulcerationen auftreten.

Das besondere Makromilieu erfordert strenge Maßnahmen der Lokalpflege und -hygiene. So wird lockere Kleidung empfohlen, intertriginöse Bereiche sollten trocken und luftig bleiben, ggf. werden

im Verlauf feuchte Hautfalten mit weichen Kompressen ausgepolt. Tägliche Kamillensitzbäder können zur Befundberuhigung beitragen. Ansonsten wird zur Haut- und Schleimhautpflege die Applikation von Dexpanthenol empfohlen, bei schmerzhaften Läsionen auch unter Zusatz von viskösem Lidocain-Gel.

Wenngleich nicht randomisiert geprüft, wird zur Prophylaxe einer chronisch-posttherapeutischen Vaginalstenose die nächtliche Einlage Dexpanthenol-bestrichener Scheidentampons empfohlen (unter Therapie und bis 8 Wochen danach). Weitere Maßnahmen sind die Verwendung spezieller Vaginaldilatoren, die prinzipiell frühe Wiederaufnahme des Koitus sowie die topische Applikation Östrogen-haltiger Salben/Ovula.

7 Tumorlysesyndrom (TLS)

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 in den Blutkreislauf freigesetzten Zellbestandteile durch Tumorzellzerfall 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 Kalzi-

umphosphat 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 4). Der Mensch besitzt keine Urikase (Uratoxidase), durch 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-Lympho-

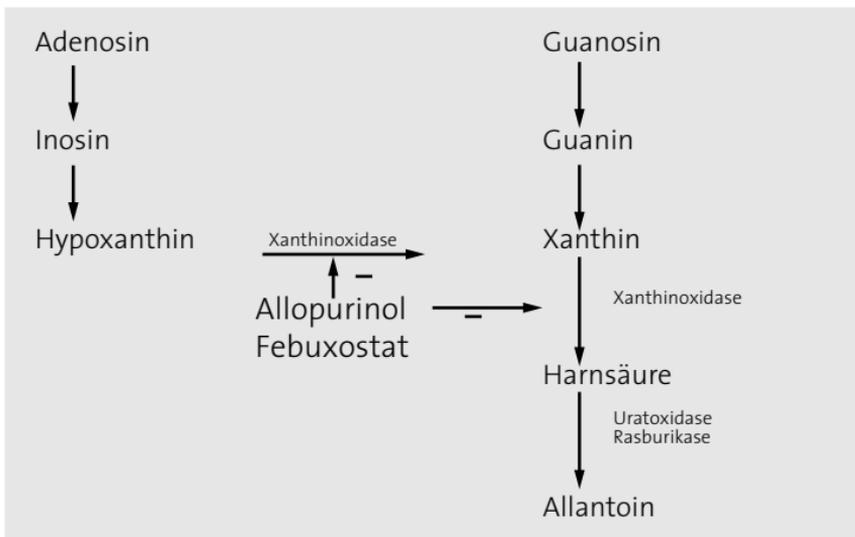


Abbildung 4: Purinstoffwechsel (– = hemmt)

Tabelle 23 Risiko eines Tumorlysesyndroms bei verschiedenen Tumoren

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
	Neuroblastom, Medulloblastom
selten (Einzelfälle)	Hodgkin-Lymphom, Osteomyelofibrose
	Melanom, Merkelzellkarzinom, Weichteilsarkome
	Ovarialkarzinom, Vulvakarzinom
	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Kolorektales Karzinom, Magenkarzinom
	HCC, Hepatoblastom

men und anderen aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, akuten Leukämien) gerechnet werden (siehe Tabelle 23).

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

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 α -Interferon und unter Thalidomid beim Plasmozytom beschrieben (Vines 2010).

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 ×/Tag) gemessen werden. Daneben sind 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 24).

Die Prophylaxemaßnahmen sollten möglichst bereits 12–24 h vor Beginn der Tumorthherapie eingeleitet werden. Außerdem wird bei Erkrankungen mit einem hohen 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 Diuretika 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

Tabelle 24 Prophylaxe eines TLS

Hydrierung und forcierte Diurese	<ul style="list-style-type: none"> • 3 l/m² NaCl 0,9% und Glukose 5% im Wechsel beginnend 12–24 h vor der Chemotherapie (bei Azidose Ringer-Laktat anstelle von NaCl) • Bilanzierung • Falls durch Hydrierung allein kein Urinfluss von > 3 l/24 h erreicht wird, zusätzlich Furosemid oder Torasemid 20–40 mg i.v. (nicht bei Volumenmangel!)
Alkalinisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Zusatz von 50 mmol NaHCO₃/l Flüssigkeit, Dosisanpassung je nach Urin-pH • Monitoring des Urin-pHs, Ziel pH 7,0–7,5 (nicht bei Hyperphosphat- und Hypokalzämie!)
Harnsäureabsenkung	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol 150 mg/m² oral alle 12 h, beginnend > 12–24 h vor der Chemotherapie (Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. alternativ Rasburicase). Bei Allopurinol-Unverträglichkeit oder schlechten Nierenfunktions-Ausgangswerten steht mit Febuxostat (Adenuric®) inzwischen eine besser verträgliche Alternative mit vergleichbarem Wirkungsmechanismus zur Verfügung. • Bei Patienten mit hohem bzw. mäßigem Risiko und bereits hohen Harnsäure-Ausgangswerten (> 8 mg/dl) Rasburicase (Fasturtec®) 0,2 mg/kg/Tag (Anm.: vermutlich auch eine Dosierung von 0,05–0,1 mg/kg ausreichend)

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 (Fasturtec®) 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 AT₁-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®) 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) (Goldmann 2001). Bei keinem der mit Rasburicase gegenüber einem mit Allopurinol behandelten Patienten trat ein akutes Nierenversagen auf.

Kommt es trotz der Prophylaxe-Maßnahmen 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 mit der Notwendigkeit sofortigen Handelns dar. 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® 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 NaHCO₃ i. v. zur Förderung des Kaliumeinstroms 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 Algeldrat 600 mg (Antiphosphat®) 3 × täglich 1–5 Filmtabletten zu den Mahlzeiten oder Sevelamercarbonat (Renvela®). 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 die 2001 zugelassene rekombinante Uratoxidase Rasburicase (Fasturtec®) eine entscheidende Rolle erlangt. Das gute Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil der Substanz ist inzwischen mehrfach belegt.

- Die Inzidenz allergischer Reaktionen liegt unter 1%, die Rasburicase wird entweder zur Behandlung einer manifesten Hyperurikämie (Werte > 8 mg/dl) oder zur Prophylaxe bei Hochrisikopatienten (Tabelle 24) mit Harnsäurewerten zwischen 4–8 mg/dl eingesetzt.
- Die in der Gebrauchsinformation empfohlene Dosierungsanleitung beträgt 0,2 mg/kg Tag (Tag 1–5) als i.v.-Infusion über 30 min. Klinische Erfahrungen lassen allerdings davon abweichend den Schluss zu, dass wiederholte Dosen nur dann vorgesehen werden sollten, wenn die Harnsäurewerte 12 h nach der ersten Gabe immer noch über 4 mg/dl liegen (Vines 2010).

- 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.

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 (Eiswasserbad) der Probe 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 kann dosisabhängig mit erheblichen und potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein. 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 Vollständigkeit erheben. Für den eigenverantwortlichen Einsatz von Zytostatika wird auf die entsprechenden Fachinformationen bzw. ausführlichen Abhandlungen verwiesen.

8.1 Ausgewählte Cytostatika

8.1.1 Platinderivate

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 eine Kreatinin-clearance über 50 ml/min. Nephrotoxische Begleitmedikationen sollten vermieden werden. Die kardiale Belastbarkeit sollte die notwendige Hydrierung zulassen. Insbesondere bei palliativer Intention sollten keine höhergradigen Vorschädigungen des Innenohres oder des peripheren Nervensystems vorliegen.

Tabelle 25 Organprotektion bei Cisplatin-Therapie

Bilanzierung/ Gewichtskontrolle:	2 ×/Tag, bei erheblicher Gewichtszunahme bzw. Flüssigkeitsretention Gabe von Mannit oder Schleifendiuretika erwägen
Elektrolytkontrolle:	Na, K, Ca und Magnesium vor und während Therapie
Elektrolyt- substitution:	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 ² NaCl 0,9% beginnend zumindest 2–3 h vor Cisplatin. Nach Cisplatin 2–3 l/m ² NaCl 0,9% im Wechsel mit G5% dosisabhängig über 12–24 h
Osmodiurese:	Ziel: 100 ml/h mindestens bis 12 h (bei Dosierungen über 20 mg/m ² 24 h) nach Applikation von Cisplatin. Bei Cisplatin-dosen über 60 mg/m ² 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.

Nephroprotektive Medikamente: Amifostin (Ethyol®) ist zum Schutz vor der kumulativen Nephrotoxizität bei Cisplatin-haltiger Therapie mit Cisplatin-Dosen von 60–120 mg/m² bei soliden Tumoren (ohne Keimzelltumoren) 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.

Auch mit einer intravenösen Applikation von Theophyllin konnte in einer Studie eine Protektion der Nierenfunktion unter Cisplatin erreicht werden (Benoehr 2005), allerdings stehen Folgestudien hierzu noch aus.

Oxaliplatin

Oxaliplatin kann neben einer chronischen Neurotoxizität auch häufig als Besonderheit zu einer akuten Neurotoxizität führen. Diese äußert sich in rasch einsetzender Kältdysästhesie sowie Dysästhesie im Larynx- und Pharynxbereich, teilweise mit Schluckstörungen einhergehend. Ototoxizität und Nephrotoxizität spielen bei Oxaliplatin keine Rolle. Mit der Gabe von 1 g Kalziumglukonat und 1 g Magnesiumsulfat-Heptahydrat jeweils einmalig direkt vor und nach der Oxaliplatin-Infusion lässt sich die akute Neurotoxizität reduzieren, allerdings konnte der Erfolg dieser Supportivtherapie nicht in allen Studien durchgehend bestätigt werden.

Vermittelt durch die Freisetzung von IL6 können unter oder kurz nach Infusion Fieber und Schüttelfrost auftreten. Unter Oxaliplatin sind autoimmunhämolytische Anämien und Immunthrombopenien beschrieben.

Carboplatin

Carboplatin hat im Vergleich zu Cisplatin eine deutlich geringere Nephro- und Neurotoxizität. Im üblichen Dosierungsbereich bis 400 mg/m² ist deshalb im Gegensatz zu Hochdosistherapien keine Hydrierung und forcierte Diurese erforderlich. Generell ist eine Kontrolle der Nierenfunktion und der Elektrolyte angeraten. Bei einer Kreatinin-Clearance unter (29–)30 ml/min soll Carboplatin nicht eingesetzt werden. Die Dosisberechnung sollte – wenn möglich –

in Verbindung mit der Calvert-Formel ($\text{Dosis(mg)} = \text{AUC} [\text{GFR} + 25]$) erfolgen.

8.1.2 Cyclophosphamid und Ifosfamid

Cyclophosphamid wird bei zahlreichen hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren eingesetzt.

Als Nebenwirkung zeigt die Substanz eine dosisabhängige Hämatotoxizität. Durch den Metaboliten Acrolein kann eine akute hämorrhagische Zystitis induziert werden, bei geeigneter Prophylaxe (siehe Kapitel 8.1.9 „Mesna 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.

Der Pathomechanismus der Neurotoxizität ist bisher nicht im Detail aufgeklärt. Zur symptomatischen Supportivtherapie kann der Einsatz des atypischen Neuroleptikums Olanzapin (z.B. 10 mg p.o. pro Tag) sinnvoll sein, da es nicht nur die ZNS-Nebenwirkungen dämpfen, sondern auch gleichzeitig sehr gut antiemetisch wirken kann. Andere empirische Therapieansätze (z.B. Methylenblau, Aneurin oder Dextromethorphan) basieren auf sehr begrenzten Erfahrungswerten und können deshalb nicht generell empfohlen werden.

8.1.3 Anthrazykline

Anthrazykline interkalieren in die DNS und sind Hemmstoffe 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 z. B. kardiale Vorbelastungen (z. B. NYHA II), ein Alter über 70 Jahre sowie eine vorangegangene Bestrahlung im Mediastinum.

Zu beachten ist bei den konventionellen (nicht-liposomalen) Anthrazyklinen das Risiko schwerwiegender Ulzerationen im Rahmen von akzidentellen Paravasaten: siehe Kapitel 9 „Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika“.

Interaktionen, Inkompatibilitäten, Dosisanpassung und Überwachung

Anthrazykline werden hepatisch verstoffwechselt, bei Bilirubin > 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®). Allerdings ist die Anwendung zur Kardioprotektion auf erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs beschränkt, ein Einsatz in der Pädiatrie ist ausdrücklich kontraindiziert. Entscheidet man sich für den Einsatz von Dexrazoxan (Cardioxane®), so wird das Supportivtherapeutikum ca. 30 min vor der Gabe des Anthrazyklins als Kurzinfusion über 15 min verabreicht.

Das empfohlene Dosierungsverhältnis für Dexrazoxan : Doxorubicin und für Dexrazoxan : Epirubicin beträgt einheitlich 10 : 1. Die Patienten sollten zuvor mit mindestens 300 mg/m² Doxorubicin oder 540 mg/m² Epirubicin vorbehandelt worden sein.

Tabelle 26 Kumulative Gesamtdosen von konventionellen Anthrazyklinen und verwandten Substanzen zur Risikominimierung einer therapieassoziierten kongestiven Kardiomyopathie

Substanz	Grenzdosis i.v.
Amsacrin	580 mg/m ²
Daunorubicin	550 (–900) mg/m ²
Doxorubicin*	550 mg/m ²
Epirubicin**	900 (–1000) mg/m ²
Idarubicin	150 (–225) mg/m ²
Mitoxantron	160 (–200) mg/m ²

* Alter > 65 J.: 450 mg/m², bei Kindern: 400 mg/m²

** Patienten > 70 Jahre: ohne gleichzeitige Prädisposition für eine kongestive Kardiomyopathie: 800 mg/m², mit Prädisposition: 600 mg/m²

Quelle: Aapro M. et al., SIOG Expert position paper (Ann Oncol 2010)

8.1.4 Methotrexat (MTX)

MTX hemmt die DNA-Synthese durch Hemmung der Dihydrofolat-reduktase. MTX ist ein Standardtherapeutikum für viele hämatologische und lymphoide Neoplasien. Es wird auch intrathekal zur Behandlung der Meningeosis neoplastica bei soliden Tumoren eingesetzt, die systemisch nicht mit MTX behandelt werden.

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-Ausscheidung korreliert eng mit der endogenen Kreatinin-Clearance und ist abhängig vom pH-Wert des Urins.

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

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 (Rescue muss spätestens 36 (–42) h nach Beginn der MTX-Exposition eingeleitet werden [Josting 1998]) auf unter 10% zu verringern. Der ersten Dosis (15 mg/m² i. v.) folgen alle 6 h weitere Applikationen, wobei sich die Einzeldosen nach den jeweils gemessenen MTX-Spiegeln richten (Tabelle 27). 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 100–200 mg/m² alle 3–6 h gegeben werden. Folinsäure vermindert nicht die renale Toxizität, sondern die Toxizität für das Knochenmark und die Mucosa. Der Folinsäure-Rescue („Leucovorin®-Rescue“) sollte so lange fortgesetzt werden, bis die MTX-Spiegel im Serum unter 0,05 µM gefallen sind. Hämodialyse hat sich in der Behandlung der Nierenschädigung nicht als sehr wirksam erwiesen. Bei anhaltend hohen MTX-Spiegeln ist die Infusion von rekombinanter Carboxypeptidase-G2 (syn.: Glucarpidase, Voraxaze®, 50 U/kg i. v. in 5 min, Wiederholung möglich nach 24 h), möglich, da sie MTX hydrolysiert. Allerdings ist diese supportive Intervention sehr teuer und sollte deshalb nur schwersten Fällen vorbehalten bleiben. Die Vermeidung einer Nierenschädigung wird am besten durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr und vorhergehende Urinalkalisierung erreicht. Die Urinausscheidung sollte über 100 ml/h liegen und der Urin-pH auf einem Wert von mindestens 7

gehalten werden. Penizilline, 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 $< 0,1 \mu\text{M}$) über 100 ml/h zu halten. Hierzu werden 2,5 l Flüssigkeit/m² 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 NaHCO₃/l. Wenn die Urinausscheidung 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 pH < 7 begonnen. Die Alkalisierung muss während der Chemotherapie bis zur Beendigung des Folsäure-Rescue (MTX-Spiegel im Serum $< 0,05 \mu\text{M}$) fortgesetzt werden. Falls der Urin-pH zu irgendeinem Zeitpunkt unter 7 liegt, sollten eine zusätzliche Dosis NaHCO₃ oder Uralyt U oral gegeben oder die Hydrierung mit 5%iger Glukose-Lösung plus 10 mval KCl plus 100 mval NaHCO₃/l mit der o.g. Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden. Im Bedarfsfall kann der Carboanhydrase-Hemmer Acetazolamid eingesetzt werden.

Liquorraumbehandlung

Für die Liquorraumbehandlung sollte MTX über intraventrikuläre Reservoirs (Ommaya, Rickham) und nicht über wiederholte Lumbalpunktionen verabreicht werden, da hierdurch 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 Liquorausstritt 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 Reser-

Tabelle 27 Kalziumfolinat-Rescue (syn.: Leucovorin-Rescue) nach MTX-Gaben von $\geq (100-500)$ mg/m² i.v. Die erste Kalziumfolinat-Gabe sollte spätestens 36 (-42) h nach Beginn einer MTX-Exposition einsetzen.

Verbliebener MTX-Blutspiegel 48 h nach Start der MTX-Gabe	Kalziumfolinat-Dosis, die alle 6 h gegeben werden soll
$\geq 0,5$ μ mol/l	15 mg/m ² i.v.
$\geq 1,0$ μ mol/l	100 mg/m ² i.v.
$\geq 2,0$ μ mol/l	200 mg/m ² i.v.

Anm.: Kalziumfolinat ist so lange zu verabreichen, bis die MTX-Spiegel $< 0,05$ μ mol/l liegen. Bei Bedarf kann die erforderliche Kalziumfolinat-Dosis wie folgt berechnet werden: Kalziumfolinat [mg] alle 6 h = $10 \times \text{MTX (mg/L)} \times 0,76 \times \text{KG}$, dabei entspricht ein Serum-MTX-Wert von 1 mmol/L etwa 0,5 mg MTX/L (Josting 1998). (Aktuelle Fachinfo Calciumfolinat Gry®)

voir 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. Zugehört für die intrathekale Chemotherapie sind MTX und Ara-C bzw. liposomales Cytarabin (Depocyte®).

Folinsäure-Rescue

MTX-Spiegelbestimmungen und entsprechende Gaben von Kalziumfolinat (z.B. Leucovorin®) sind vor allem nach systemischer Gabe von MTX notwendig.

Während der Chemotherapie und bis zum erfolgreichen Rescue sollten die Patienten keine Fruchtsäfte oder säurehaltige Getränke (z.B. Coca-Cola) zu sich nehmen. Bis zum erfolgreichen Abschluss des Rescue (MTX-Spiegel $< 0,1$ μ M) werden zusätzlich zu den MTX-Spiegeln täglich die Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Blutbild, Differentialblutbild und Thrombozyten bestimmt.

8.1.5 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 Degeneration und Demyelinisierung bedingt, umfasst sowohl das

motorische als auch das periphere Nervensystem und kann über mehrere Monate andauern. Zur symptomatischen Therapie kann der Einsatz von Venlafaxin hilfreich sein. Im Vergleich zu Paclitaxel ist das strukturverwandte Docetaxel deutlich hämatotoxischer, der Nadir hängt vom gewählten Applikationsregime ab. Abhängig vom gewählten Therapieregime kann bereits initial die supportive Gabe von G-CSF Präparaten (z.B. TAC) indiziert sein. 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%). Selten werden kardiale Ereignisse unter Paclitaxel berichtet. 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 Platinderivaten wird die Gabe von Taxanen vor den Platinderivaten empfohlen, da sich dadurch keine nennenswerten pharmakokinetischen und -dynamischen Interaktionen ergeben.

8.1.6 Vinca-Alkaloide

Vinca-Alkaloide, wie Vinblastin (z.B. Vinblastinsulfat-GRY®), Vincristin (z.B. Vincristinsulfat-GRY®), Vindesin (Eldisine®) und Vinorelbin

(Navelbine®), 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 G₂/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 hoch zu lagern und ruhig zu stellen. 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.

8.1.7 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 2×4 mg Dexamethason entsprechen.

In der Zulassungsstudie beim Mesencheliom konnte durch eine Vorbehandlung mit Folsäure und Vitamin B12 eine Reduktion verschiedener Nebenwirkungen erreicht werden. Dies bezog sich sowohl auf hämatologische als auch auf nichthämatologische Toxizitäten (Vogelzang 2003). In diesem Zusammenhang sind orale Gaben von 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 < 45 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen.

8.1.8 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 verzögert 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 Lopera-

mid als Startdosis, nachfolgend 2 mg alle 2 h (vgl. Kapitel 2.2) 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.

Irinotecan wurde mit dem Auftreten von Hypomagnesiämien unterschiedlicher Schweregrade in Verbindung gebracht. Es ist deshalb wichtig, auf entsprechende Symptome engmaschig zu achten und im Bedarfsfall Magnesium zu substituieren.

Dosisanpassungen, Interaktionen, Überwachung

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

Dosisreduktionen 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/m² auf 200 mg/m² 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 CYP3 A (Carbamaze-

pin, Johanniskraut, Phenytoin, Rifampicin) wird eine Senkung des aktiven Metaboliten SN38 beobachtet. Die Wirkung von Irinotecan wird bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3 A4-Inhibitoren verstärkt. Bei Auftreten einer Diarrhö ist die Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes notwendig. Vor jeder Gabe müssen Bilirubin und Blutbild kontrolliert werden.

8.1.9 Uroprotektion bei Oxazaphosphorinen

Wird Cyclophosphamid in einer Dosis von über 10 mg/kg i. v. oder Ifosphamid verabreicht, so muss ohne geeignete Supportivtherapie mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen einer akuten hämorrhagischen Zystitis gerechnet werden. Mittel der Wahl ist in diesem Zusammenhang Mesna, das den urotoxischen Metaboliten Acrolein nicht-enzymatisch neutralisieren kann.

Tabelle 28 Mesna zur Zystitisprophylaxe – 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 (16.00 Uhr)
Oxazaphosphorindosis	2.000 mg	–	–
Mesna-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 29 Mesna zur Zystitisprophylaxe – Schema 1 B

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

Stunden (Uhrzeit):	0 (8.00 Uhr)	2 (10.00 Uhr)	6 (14.00 Uhr)
Oxazaphosphorindosis	2.000 mg	–	–
Mesna-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% der Oxazaphosphorindosis werden als Mesna peroral zur 2. und 6. Stunde eingenommen. Alternativ kann bereits 2 h vor dem Start der Oxazaphosphorin-Gabe auch 40% der Dosis als Mesna peroral verabreicht werden, wenn auf die i. v.-Gabe verzichtet werden soll.

Tabelle 30 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%)		
Mesna-Bolus-Dosis	1.600 mg (= 20%)		
Mesna-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 31 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% 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.

8.2 Orale zielgerichtete Tumorthapeutika

In den letzten Jahren hat die Anwendung von oralen zielgerichteten Tumorthapeutika (Targeted Therapeutics) in der klinischen Praxis erheblich an Bedeutung gewonnen. Zum einen sind in einigen Indikationen entsprechende Therapeutika zum Großteil nur oral verfügbar (z.B. fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom), zum anderen ist die orale Anwendung für die Patienten häufig mit einer größeren zeitlichen Flexibilität verbunden. Gleichzeitig erlaubt sie nicht nur den Verzicht auf einen peripheren oder zentralvenösen Zugang, sondern bringt auch eine kontinuierliche Wirkstoffexposition mit sich. Allerdings setzt eine orale Tumorthherapie eine größere Eigenverantwortlichkeit des Patienten voraus, da Risiken für eine unregelmäßige Einnahme (Non-Compliance), für Interaktionen mit Nahrungs- oder Arzneimitteln (z.B. Johanniskraut) aber auch für Fehleinschätzungen beim Auftreten von Nebenwirkungen (z.B. Diarrhöen unterschiedlicher Schweregrade) bestehen.

Pharmakologisch werden die oralen Tumorthapeutika ihren jeweiligen Zielstrukturen zugeordnet (Tabelle 32). Zwar unterscheidet sich ihr Nebenwirkungsspektrum deutlich von dem der oralen Zytostatika, jedoch sind substanzabhängig klinisch relevante Veränderungen in Stoffwechsel, Elektrolythaushalt oder bestimmten Organfunktionen möglich, die im Folgenden näher erläutert werden sollen (Tabelle 33) (Nicolo 2011).

Tabelle 32 Orale zielgerichtete Tumorthapeutika im Überblick

Zielstruktur	Tumorthapeutikum
EGFR-TK	Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®), Lapatinib (Dualer TKI – Tyverb®)
bcr-abl-TK	Imatinib (Glivec®), Dasatinib (Sprycel®), Nilotinib (Tasigna®)
VEGF-TK	Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®), Pazopanib (Votrient®)
mTOR	Everolimus (Afinitor®)
Angiogenese	Lenalidomid (Revlimid®), Thalidomid (Thalidome®)

Tabelle 33 Nebenwirkungsspektrum oraler zielgerichteter Tumorthapeutika im Überblick (nähere Erläuterungen im Text)

Vaskuläre Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle und venöse Thromboembolien • Blutungen • gastrointestinale Perforationen • Wundheilungsstörungen (Risiko für Osteonekrosen)
Endokrine Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Blutzuckeränderungen (z. B. Hyperglykämien) • Fettstoffwechselstörungen
Kardiale Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung einer Herzinsuffizienz • arterielle Hypertonie • Herzrhythmusstörungen (z. B. QT-Zeit)
Pulmonale Toxizität	• interstitielle Pneumonitis, Pleuraerguss
Haut/Schleimhauttoxizitäten	<ul style="list-style-type: none"> • dermatologische Nebenwirkungen • Mucositis; Nausea, Diarrhö
Hämatologische Nebenwirkungen (Myelosuppression)	

8.2.1 Inhibitoren der EGFR-assoziierten Tyrosinkinase

Wirkstoffe, die in der Lage sind, die EGFR-assoziierte Tyrosinkinase zu hemmen, sind das Gefitinib (Iressa[®]) und Erlotinib (Tarceva[®]) sowie der duale EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib (Tyverb[®]). Beim Gefitinib und Erlotinib steht das dosisabhängige Auftreten von Diarrhöen und Hautreaktionen (z. B. akneoiden Reaktionen, Hand-Fuß-Syndrom) im Vordergrund (Rukazekov 2009), während unter Lapatinib dosisabhängig Diarrhöen, Hautausschläge und – deutlich seltener – Verminderungen der linksventrikulären Auswurfsleistung des Herzens (LVEF) beschrieben sind. Um das potentielle kardiotoxische Risiko unter Lapatinib so gering wie möglich zu halten, ist auf einen ausreichenden Abstand zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem Essen zu achten (d. h. Einnahme mindestens 1 h vor bzw. 2 h nach dem Essen), da ansonsten bei einer Einnahme zum Essen mit unkalkulierbaren, überproportionalen Steigerungen der Wirkstoffkonzentration im Plasma gerechnet werden muss.

Kommt es beispielsweise unter Lapatinib zu 4–6 Stühlen pro Tag (Grad ≥ 2 Diarrhö), so wird die Unterbrechung der Therapie

empfohlen. Bessern sich die Symptome, so wird die Therapie mit 1250 mg anstelle von 1500 mg pro Tag wieder aufgenommen. Da es im Falle bereits bestehender Leberfunktionsstörungen im Rahmen einer Erlotinibtherapie zu schweren hepatotoxischen Komplikationen kommen kann, ist – abhängig von den Ausgangswerten – von einer weiteren Gabe abzusehen (Barth 2011). Im Gegensatz zu Cetuximab oder Panitumumab sind Hypomagnesiämien unter Erlotinib und Gefitinib generell von geringem Schweregrad und selten behandlungsbedürftig.

8.2.2 Inhibitoren der bcr-abl-assozierten Tyrosinkinase

In Tabelle 34 sind die Anwendungen und Nebenwirkungen der bcr-abl-assozierten Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib (Glivec®), Dasatinib (Sprycel®) und Nilotinib (Tasigna®) zusammengefasst. Dabei wird ersichtlich, dass die drei Wirkstoffe zwar überlappende aber auch substanzspezifische Unterschiede in ihrem Nebenwirkungsspektrum aufweisen (z.B. ausgeprägte periorbitale Ödeme unter Imatinib). Neben dem Blutbild (z.B. neutrophile Granulozyten unter Imatinib-Gabe) sind es vor allem – substanzspezifisch – mögliche Veränderungen der Transaminasen und der Phosphatkonzentration im Plasma, die es zu kontrollieren gilt. Im Falle einer Hypophosphatämie kann bei milden-moderaten Formen eine orale Phosphatzufuhr (1–2 g Phosphat pro Tag in 3–4 Einzeldosen), bei schweren eine parenterale Substitution erforderlich werden.

Da bei Nilotinib ausdrücklich auf das mögliche Risiko einer Verlängerung der QT-Zeit hingewiesen wird, sind periodische EKG-Überwachungen klinisch von Bedeutung. Komedikationen, die zu einer potentiellen Verlängerung der QT-Zeit führen können, sollten – wenn immer möglich – im Rahmen einer Therapie mit Nilotinib vermieden werden. Beim Dasatinib ist neben dem Risiko einer Verlängerung der QT-Zeit auch das Auftreten von perikardialen Ergüssen beschrieben worden.

Tabelle 34 Häufigkeit der Nebenwirkungen der bcr-abl-assoziierten Tyrosinkinase-Inhibitoren im Vergleich

Nebenwirkung	Imatinib (400 mg/d)	Dasatinib (100 mg/d)	Nilotinib (2 × 400 mg/d)
Hämatologisch:			
Thrombozytopenie	8%	19%	3–11%
Neutropenie	14–20%	21%	4–12%
Anämie	3–7%	10%	0–5%
Nicht-hämatologisch:			
Muskuloskelet-tale Schmerzen	≤ 1–3%	≤ 6%	≤ 4%
	1% Flüssigkeits-einlagerungen	5% Dyspnoe	3% Hautausschlag
	1% Hautaus-schlag	5% Gedächtnis-störungen	0–5% Fieber
		5% Neuropathie	0–4% Pruritus
		3% kardiale NW	0–3% Fatigue
		3% Kopf-schmerzen	
		1% Ödeme	
Biochemische Parameter	21% Hypo-phosphatämie	4% Hypophos-phatämie	7–16% Bilirubin
	5% ALT/AST-Anstieg	2% Hypo-natriämie	5–8% Lipase-Anstieg
		0–2% Hyper-glykämie	5% Hypophosphatämie
			3–5% Hyperglykämie
			2–4% Amylase-Anstieg
			0–8% ALT-Anstieg
			0–7% GGT-Anstieg
			0–3% AST-Anstieg
			0–2% Hyperkaliämie
			Δ QT-Zeit

8.2.3 Inhibitoren der VEGF-assoziierten Tyrosinkinase

In Tabelle 35 sind die derzeit verfügbaren oralen Tumortherapeutika, die gegen die VEGF-assoziierte Tyrosinkinase gerichtet sind, zusammengestellt. Auffällig ist, dass die anvisierten Zielstrukturen substanzabhängige Unterschiede aufweisen, was vielleicht erklären könnte, weshalb sich das Risiko – beispielsweise für Hautreaktionen, Hand-Fuß-Syndrom, Hypertonie, Hypothyreose oder Fatigue – von Substanz zu Substanz unterscheidet (Nicolo 2011).

Tabelle 35 Vergleich des Nebenwirkungsspektrums der oralen VEGF-assoziierten TKI

	Nebenwirkungen (alle Schweregrade)	Schweregrad 3–4 Nebenwirkungen	Schweregrad 3–4 Laborveränderungen
Sunitinib	61% Diarrhö 54% Fatigue 52% Nausea 46% Geschmacksstörungen 34% Anorexie 31% Dyspepsie 30% Hypertonie 31% Stomatitis	12% Hypertonie 11% Fatigue 9% Diarrhö 9% Hand-Fuß-Syndrom 7% Asthenie 5% Nausea	18% Neutropenie 18% Lymphopenie 18% Lipase-Anstieg 9% Thrombopenie 8% Anämie 7% Hypophosphatämie 6% Amylase-Anstieg
Sorafenib	48% Diarrhö 41% Hautauschlag 33% Hand-Fuß-Syndrom 31% Alopezie Hypertonie	6% Hand-Fuß-Syndrom	keine angegeben
Pazopanib	52% Diarrhö 40% Hypertonie Veränderung der Haarfarbe	bisher nicht berichtet	12% ALT-Anstieg 8% AST-Anstieg 5% Hyponatriämie

Insbesondere unter einer Therapie mit den VEGF-assoziierten Tyrosinkinase-Inhibitoren Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib ist in den ersten Wochen nach Therapiebeginn mit einer Erhöhung des Blutdrucks zu rechnen, sodass zumindest in den ersten 6 Wochen regelmäßige Blutdruckkontrollen ratsam sind. Bei positiver Anamnese sollten die Kontrollen darüber hinaus durchgehend erfolgen. Kommt es zu einer behandlungspflichtigen Hypertonie, so wird beispielsweise der Einsatz von Angiotensin-II-Antagonisten (Sartane) empfohlen, da sie möglicherweise sogar zu einer Verbesserung des Therapieergebnisses (z.B. progressionsfreies Überleben) beitragen können (Keizman 2011). Kommt es zu Therapiepausen (z.B. mit Sunitinib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom), so ist auch die antihypertensive Therapie entsprechend wieder anzupassen.

Aufgrund des antiangiogenetischen Wirkprinzips sollte eine Woche bzw. 3 Tage vor großen chirurgischen Eingriffen Sunitinib bzw. Sorafenib abgesetzt werden, um die anstehende Wundheilung nicht zu beeinträchtigen. Die Wiederaufnahme der Therapie hängt vom Verlauf der Wundheilung ab und ist mit dem behandelnden Chirurgen abzustimmen. Ähnliches dürfte auch für unvermeidliche Eingriffe im Zahn-Mund-Kiefer-Bereich gelten, da ein zu früher Wiederbeginn vor Abschluss der Wundheilung das Risiko für Osteonekrosen deutlich erhöhen kann.

Da für alle genannten Wirkstoffe das Auftreten einer Hypothyreose (TSH > 10 mU/l, T₄ $<$ unterer Normwert) beschrieben wurde, sind TSH-Kontrollen alle 2–3 Monate unter der Behandlung vorzusehen. Eine Gabe von L-Thyroxin wird üblicherweise ab einem TSH-Wert > 10 mU/l initiiert, um ausgeprägtere Formen eines Fatigue-Syndroms zu vermeiden (Nicolo 2011). Zwar ergeben sich derzeit gewisse Verträglichkeitsvorteile für Pazopanib (Tabelle 35), jedoch ist dieser Vertreter mit einem deutlich höheren Risiko für Transaminase-Anstiege verbunden, sodass regelmäßige Untersuchungen der Leberwerte während der Therapie verpflichtend sind, um im Falle einer leichten Transaminitis rechtzeitig Dosismodifikationen vorzusehen (Nicolo 2011, Ravaud 2011).

8.2.4 mTOR-Inhibitoren

Im Rahmen der oralen Anwendung des mTOR-Inhibitors Everolimus (Afinitor®) ist das Auftreten von Stomatitiden, Infektionen, Anämien, Fatigue, Diarrhöen und Pneumonitiden beschrieben worden. Wirkstoff-assoziierte Laborveränderungen umfassen vor allem Hyperlipidämien, Hyperglykämien und Hypophosphatämien. Bisherige Empfehlungen zur Supportivtherapie konzentrieren sich auf die richtige Einstellung des Blutzuckers, der Lipidwerte und des Phosphatspiegels, sodass Korrekturen mit z.B. Metformin (2 × täglich 850 mg), HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statine) und Phosphat (s. bcr-abl-Tyrosinkinase-Inhibitoren) erforderlich sein können.

Das mögliche Risiko einer interstitiellen Pneumonitis, das außer für den Inhibitor Everolimus auch für Erlotinib und Gefinitib beschrieben wurde, schließt Symptome wie starke Dyspnoe und erhöhte Atemfrequenzen, Fieber > 38,5°C und trockenen Husten, aber auch ARDS-ähnliche Symptome ein und kann den Einsatz von Steroiden, aber auch einen Therapieabbruch erforderlich werden lassen. Es ist deshalb wichtig, Röntgenthorax-Aufnahmen bzw. CT-Aufnahmen zum Ausschluss einer interstitiellen Pneumonie anzufertigen und Auskultationen zur klinischen Kontrolle durchzuführen, wenn es unter der Therapie mit Everolimus zu respiratorischen Symptomen kommt (Rodriguez-Pascual 2010).

8.2.5 Thalidomid und Lenalidomid

Mit Thalidomid und Lenalidomid (Revlimid®) stehen seit einigen Jahren zwei Substanzen zur Verfügung, die eine wichtige Bedeutung in der oralen Therapie des Multiplen Myeloms einnehmen. Während beim Thalidomid das Auftreten von Müdigkeit, trockenem Mund, Obstipationen, peripheren Neuropathien, Hautreaktionen und tiefen Beinvenenthrombosen (VTE) oder Lungenembolien beschrieben wurde, stehen beim Lenalidomid venöse Thromboembolien, Neutropenien und Thrombozytopenien (Blutbildkontrollen) im Vordergrund des Nebenwirkungsspektrums. Darüber hinaus wurden beide Wirkstoffe auch mit Myokardinfarkten, Schlaganfall, kardialen Arrhythmien und einem potentiellen teratogenen Risiko in Verbindung gebracht (Kumar 2006).

Um das VTE-Risiko so gering wie möglich zu halten, ist unter Berücksichtigung individueller prädisponierender Risikofaktoren (z.B. positive Familienanamnese, Adipositas, Komorbiditäten, vorangegangene Operationen, Komedikationen) eine adäquate Thromboseprophylaxe vorzusehen. Liegt nur ein Risikofaktor vor, so gilt die alleinige Gabe von Acetylsalicylsäure 75–325 mg/Tag als ausreichend, während bei zwei und mehr Risikofaktoren die Prophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin (z.B. Enoxaparin 4000 oder Dalteparin 5000) bzw. Fondaparinux 2,5 mg s.c. empfohlen wird (Snowden 2011). Für die weiter entwickelten oralen Anti-thrombotika Dabigatranetexilat, Rivaroxaban und Apixaban liegen derzeit keine Zulassungen zur Thromboseprophylaxe in der Inneren Medizin vor.

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 ulzerogenen Potenz 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 36).

Tabelle 36 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
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:

- Gewebstnekrotisierender Schädigungstyp (Vesicans)
- Gewebstreizender Schädigungstyp (Irritans)
- Nicht-gewebsschädigender Schädigungstyp (Non Vesicans)

Tabelle 37 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 9.4 „Dokumentationsbogen“)
8. bei gewebstnekrotisierenden 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. substanzspezifische Maßnahmen beachten

**Tabelle 38 Schweregrad extra/paravasationsbedingter Ulzerationen
Kategorisierung verschiedener Zytostatika (Auswahl)**

Hohes ulzeratives Risiko	gewebereizend; Nekrosen selten	geringe/keine lokale Entzündung
Konventionelle Anthrazykline	Liposomale Anthrazykline Bendamustin Melphalan, Carmustin	Asparaginase Bleomycin, Carboplatin Cladribin, Cytarabin
Mitoxantron	Fotemustin, Dacarbazin*	Azacytidin
Amsacrin	Busulfan, Treosulfan	Cyclophosphamid
Dactinomycin	Cisplatin < 0,4 mg/m	Etoposidphosphat
Mitomycin C	Oxaliplatin	Fludarabin, 5-FU
Vinca-Alkaloide	Etoposid	Ifosfamid, Irinotecan
Cisplatin- Konz. > 0,4 mg/ml	Paclitaxel, Docetaxel Gemcitabin Streptozocin Trabectedin	Methotrexat Pemetrexed Pentostatin Thiotepa, Topotecan

* UV-Exposition der betroffenen Stelle vermeiden

Die Klassifikation der verschiedenen Zytostatika nach Schädigungstyp ist in Tabelle 38 zusammengefasst.

Erste Symptome einer möglichen Paravasation sind zunächst Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Eintrittsstelle. In diesem Fall sind zunächst die in Tabelle 37 aufgeführten allgemeinen Sofortmaßnahmen durchzuführen. Je nach Paravasat schließen sich unterschiedliche lokale physikalische Maßnahmen (trockene Kühlung oder trockene Wärme) und die Gabe von Antidota an (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39 Substanzspezifische Maßnahmen bei Extravasation von Zytostatika

Substanzen	Maßnahmen
Konventionelle Anthrazykline	Dexrazoxan i.v. an 3 aufeinander folgenden Tagen*. Erste Infusion über eine große Vene, die nicht im betroffenen Areal des Paravasats liegt, innerhalb von 6 Stunden nach Extravasation applizieren! Tag 1: 1000 mg/m ² (max. 2000 mg), i.v. über 1–2 h Tag 2: 1000 mg/m ² (max. 2000 mg), i.v. über 1–2 h Tag 3: 500 mg/m ² (max. 1000 mg), i.v. über 1–2 h
Vincaalkaloide	Hyaluronidase, 250–300 IE (bis 1.500 IE) in 2–6 ml, entweder in die noch gesetzte Kanüle oder alternativ in 3–6 Portionen sternförmig s.c. in das betroffene Areal injizieren; trockene Wärmebehandlung (z.B. Infrarotlampe auf Extravasat ausrichten) 4-mal täglich über 20 min für 2 Tage.
Amsacrin, Dactinomycin, Mitomycin	Umgehend trockene Kühlung (z.B. mit Cold-hot-Pack) initial über mindestens 1 h und danach mehrmals täglich über jeweils 15 min. 4-mal täglich unverdünnte 99%ige DMSO-Lösung topisch (z.B. mit sterilem Tupfer) applizieren (ohne Verband!) und trocknen lassen. Anwendung über 7–14 Tage.
Mitoxantron	Umgehend trockene Kühlung (z.B. mit Cold-hot-Pack) initial über mindestens 1 Stunde und danach mehrmals täglich über jeweils 15 min.
Cisplatin (größere Mengen mit Konzentrationen von > 0,4 mg/ml)	Umgehend trockene Kühlung (z.B. mit Cold-hot-Pack) initial über mindestens 1 h und danach mehrmals täglich über jeweils 15 min; 4-mal täglich unverdünnte 99%ige DMSO-Lösung topisch applizieren und trocknen lassen (über 7–14 Tage). Im Bedarfsfall können 3 ml 0,16 M isotonische Natriumthiosulfatlösung – zubereitet aus 4 ml einer 10%igen (w/v) Natriumthiosulfatlösung und 6 ml Aqua ad inject. in die betroffene Stelle injiziert werden.
Paclitaxel	Hyaluronidase, 250–300 IE (evtl. bis 1.500 IE) in 2–6 ml entweder in die noch gesetzte Kanüle injizieren oder alternativ in 3–6 Portionen sternförmig s.c. in das betroffene Areal injizieren.

* Anwendung nur bei ausgeprägter Symptomatik indiziert (Lipp 2010).

Anwendungshinweise und Eckdaten zum Antidot Dexrazoxan (Savene®) bei Anthrazyklin-assoziiertes Extra-/Paravasation

Savene®: 10 × 500 mg Amp. & 3 Btl. 500 ml SAVENE Verdünnungsmittel

- Intravenöse Gabe
- Bei peripher-venöser Extra-/Paravasation wird der nicht betroffene Arm zur Infusion verwendet.
- Das rekonstituierte Konzentrat (jeweils 500 mg in 25 ml Aqua ad inj.) wird 500 ml eines mitgelieferten Verdünnungsmittels zugesetzt („SAVENE-Verdünnungsmittel gepuffert“, pH = 7,4)
- Erste Infusion binnen 6 Stunden nach dem Vorfall.
- An den Folgetagen möglichst zur gleichen Uhrzeit applizieren.
- Dosierung:
 - Tag 1: 1000 mg/m² (max. ED: 2000 mg),
 - Tag 2: 1000 mg/m² i. v.,
 - Tag 3: 500 mg/m² i. v. als Infusion über 1–2 h
- Allgemeine Hinweise:
 - Keine gleichzeitige Anwendung von DMSO während der Dexrazoxan-Behandlung (Tag 1–3)
 - Lokale Kühlungen müssen an den betroffenen Stellen mind. 15 min vor Infusionsbeginn beendet sein.
 - Bei Patienten, die zu Hyperkaliämien neigen, muss der Plasma-Kalium-Spiegel geprüft werden, da SAVENE 500 ml-Verdünnung 98 mg Kalium enthält.
- Pharmakokinetik:

Eliminationshalbwertszeit des aktiven Metaboliten ADR-925, der über Hydrolyse aus Dexrazoxan gebildet wird: 2,2 h, vorwiegend unveränderte renale Ausscheidung, deshalb bei einer Kreatininclearance < 40 ml/min nur 50% der geplanten Dosis verabreichen

Werden gleichzeitig konventionelle Anthrazykline und Vinca-Alkaloide über eine periphere Vene infundiert, so sollte bei Verdacht auf eine Extra-/Paravasation lokal weder eine Wärme- noch eine Kältebehandlung durchgeführt werden, da ansonsten mit einer Toxizitätssteigerung des Vinca-Alkaloides oder Anthrazyklins zu rechnen ist.

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

Abbildung 6: Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (II) (Mader 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 Magenkarzinom 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

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

Abbildung 7: Zytostatika-Paravasat-Dokumentation (III) (Mader 2002)

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 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 in Aussicht gestellt werden. Ausnahme ist eine fettreduzierte, obst- und gemüsereiche Ernährung in der adjuvanten Situation nach Mammakarzinom, die das Rückfallrisiko signifikant senken kann.

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

chen 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 2006; Arends 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/m²
- 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 2006, Arends 2006) und der DGEM (DGEM 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 Ernährungsstatus 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, wird 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: <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 2005). Für eine generelle Empfehlung zur Supplementierung von Eicosapentanoiden reicht die bisherige Datenlage nach einigen randomisierten Studien nicht aus. Dasselbe gilt für den Ersatz von Cannabinoiden oder Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Bei einer Xerostomie kann Pilocarpin (z. B. Salagen®) zur Steigerung der Speichelproduktion eingesetzt werden. Bei einzelnen Patienten lässt sich dadurch 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 Nahrungs sonden gegeben ist. Diese Form der Ernährung vermeidet die Atrophie des Darmes und ist weniger komplikationsbehaftet als die parenterale Ernährung. 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.

Allerdings profitieren Patienten mit tumorbedingter Darmobstruktion ohne Befall weiterer lebenswichtiger Organe wie Lunge, Gehirn oder Leber, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden.

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 Abbruchkriterium definiert werden (Moynihan 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 (gegebenenfalls auch heim-)parenteraler Ernährung ein venöses Portsystem, seltener ein Hickman-Katheder.

10.6.1 Zusammensetzung

Neben einem Kohlenhydratanteil von $> 50\%$ sollten mindestens 35% 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.

Tabelle 40 Empfehlungen der DGEM und ESPEN zur Zufuhr von Aminosäuren, Glukose und Fett im Rahmen der total parenteralen Ernährung (TPN)

	Kritisch kranke Patienten		Nicht-chirurgische Patienten
	DGEM 2007	ESPEN 2009	DGEM 2007
Gesamtkalorien (Kcal/kg KG)	20–25	25	22,5–30
Aminosäuren (g/kg)	0,8–1,5	1,3–1,5	1,2–1,5
Glukose (g/kg)	2–4	2	2–4
Fett (g/kg)	0,7–1,3	0,7–1,5	ca. 1

Bei 70 kg KG: ca. 1600–2000 kcal Gesamtkalorien/Tag
ca. 85–100 g Aminosäuren, ca. 140–280 g Glukose und ca. 70 g Fett

Zusätzlich berücksichtigt werden müssen:

- Spurenelemente/Mineralstoffe
- fett-/wasserlösliche Vitamine

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

Tabelle 41 Beispiele für zentralvenös applizierbare Emulsionen zur totalen parenteralen Ernährung (TPN) auf der Basis verschiedener Zusammensetzungen

	SmofKabiven® zentral	Olimel 5,7% E
Volumen	1477 ml	1500 ml
Energie (kcal)	1600	1600
Aminosäuren (g)	75	85
Glukose (g)	187	165
Fett (g)	56	85,4
Fettzusammensetzung	16,9 g (Sojaöl) 16,9 g (MCT) 14,1 g (Olivenöl) 8,4 g (ω -3-reiches Fischöl)	68,3 g (Olivenöl) 17,1 g (Sojaöl) 15% GFS, 65% EUFS, 20% MUFS

Abkürzungen: MCT (mittelkettige Triglyceride), GFS (gesättigte Fettsäuren), EUFS (einfach ungesättigte Fettsäuren), MUFS (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)

Anmerkung: Die TPE-Anwendung setzt einen kontinuierlichen Zusatz an Vitaminen (z. B. Cernevit®) und Spurenelementen (z. B. Addele® N) voraus.

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.

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 Triglyceridspiegels und des Säure-Base-Haushaltes ist daher angezeigt.

Tabelle 42 | **Komplikationen der parenteralen Ernährung (Yavuzsen 2005)**

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

11 Fatigue

11.1 Einleitung

Fatigue stammt aus dem Französischen und bedeutet 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 (de Vries 2011, Strasser 2011).

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 Verhältnis 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
 - 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 Tumorleidens 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.

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 Tumortherapie 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, Infektionsgefahren und potentieller Eisenüberladung 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. Gleichzeitig ist der Eisenstatus des Patienten zu bestimmen und eine zugrunde liegende Eisenmangelanämie vorzugsweise mit einer parenteralen Eisengabe auszugleichen.

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 miteinbezogen werden. Der häufige Rat zu körperlicher Schonung führt nicht zu einer Verbesserung, sondern im Gegenteil zu einer drastischen Verschlechterung der Fatiguesymptome. 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“, 13. überarbeitete Auflage August 2009). Allerdings können gerade zentral wirksame Medikamente, die in der Schmerztherapie eingesetzt werden, den Erschöpfungszustand der Patienten verschlechtern. Hier sind vor allem Opiate und trizyklische 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 andere finanzielle 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 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 aus zu viel Ruhe und zu geringer 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. 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 Selbsteinschätzungsfragebögen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die eine hinreichend valide, zuverlässige, objektive und änderungssensitive Messung ermöglichen (z. B. der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC [Aaronson 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 Krankheitsschwere 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 krankheits- 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 und 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 ein inneres Gleichgewicht wieder 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 2006). Hartnäckige funktionelle Beschwerden ohne eindeutige somatische Ursache 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 im Landkreis Tübingen

Bei der Suche nach entsprechenden Einrichtungen in den umliegenden Kreisen sind die Mitarbeiter/innen des Südwestdeutschen Tumorzentrums gerne behilflich (Tel.: 07071/29-87033 oder 29-85235). Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich z. B. auf den Internetseiten des Südwestdeutschen Tumorzentrums unter www.tumorzentrum-tuebingen.de oder beim Heidelberger Krebsinformationsdienst 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 finden. Das Leistungsspektrum umfasst Information, Beratung, Krisenintervention, Kurzzeitpsychotherapie, supportive Maßnahmen, Paar- und Familientherapie sowie verschiedene Gruppenangebote. Unter 07071/29-87033 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren (weitere Informationen zu beiden Diensten im Internet unter: 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 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 (einschließlich Pliezhausen, Walddorfhäslach und Wannweil) 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.tuebinger-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.hospiz-veronika.de). Weitere Informationen über Einrichtungen zur Betreuung Schwerst- und Sterbendkranker finden sich unter www.hospize.de > Publikationen > Leistungserbringer oder www.wegweiser-hospiz-palliativmedizin.de.

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 Tumorzentrums (www.tumorzentrum-tuebingen.de) in Erfahrung gebracht werden, regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsberatungsdienst (KID) in Heidelberg, Telefon: 0800-4203040 (www.krebsinformation.de), den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Telefon: (0711) 848-10770 (www.krebsverband-bw.de) und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder (www.krebsgesellschaft.de).

13 Abkürzungsverzeichnis

AC	Doxorubicin/Cyclophosphamid
AC → T	Adriamycin/Cyclophosphamid gefolgt von Taxan (d. h. Docetaxel oder Paclitaxel)
ACE	Adriamycin/Cyclophosphamid/Etoposid
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	alkalische Phosphatase
ARDS	adult respiratory distress syndrome
ARO	Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
CHOP	Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison
CMF	Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil
CML	Chronische myeloische Leukämie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CY	Cytochrom
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 Cytosinarabinsid/Cisplatin
DMSO	Dimethylsulfoxid
EGF	epidermal growth factor
EGFR	EGF-Rezeptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agentien
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FEC	Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid
FOLFIRI	Folinsäure/5-Fluorouracil/Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin
FS	Fertigspritze
G-CSF	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor

GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Transplant-Wirt-Reaktion)
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNC	Kopf-Hals-Tumor
HPA	Human Platelet Antigen
ICE	Ifosphamid/Carboplatin/Etoposid
KMT	Knochenmarkstransplantation
LDH	Laktatdehydrogenase
MASCC	Multinational Association für Supportive Care in Cancer
mBC	Metastasiertes Mammakarzinom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multipl. Myelom
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTX	Methotrexat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNT	number needed to treat
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (non-small-cell-lung cancer)
ONJ	Osteonekrosen im Kieferbereich
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation
PCP	Pneumozystis jirovecii (früher: carinii) Pneumonie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
PPES	Palmar-Plantares-Erythrodyssäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
qxw	alle x Wochen (z. B. q2w – alle 2 Wochen)
R-CHOP	Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison – Rituximab
sAML	sekundäre akute myeloische Leukämie
SCLC	Kleinzelliges Bronchialkarzinom (small-cell-lung-cancer)
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TAC	Taxotere (Docetaxel)/Adriamycin/Cyclophosphamid
TCF	Cisplatin/5-Fluorouracil/Docetaxel
TK	Tyrosinkinase
TKI	TK-Inhibitor
TLS	Tumorlysesyndrom
TPE	Totale parenterale Ernährung
ULN	Upper limit of normal, oberer Normwert
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIP	Etoposid/Ifosfamid/Cisplatin
VTE	venöse Thromboembolie

14 Mitglieder der Projektgruppe

- Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Universitäts-Apotheke, 72076 Tübingen
- Dr. med. Ulrich Abele, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Abt. für Innere Medizin, 73760 Ostfildern-Ruit
- Dr. med. Bernhard Berger, Universitätsklinik für Radioonkologie, 72076 Tübingen
- Dr. med. Angelika Brandes, Praxis für Strahlentherapie, 71032 Böblingen
- Dr. med. Marion Daun, Katharinenhospital, Klinik für Onkologie, 70174 Stuttgart
- Dr. med. Sigrid Enkel, Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH, 72076 Tübingen
- Prof. Dr. med. Eva-Maria Grischke, Universitätsfrauenklinik, 72076 Tübingen
- Dr. med. Eberhard Günther, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen
- Dr. med. Gabriele Käfer, Kliniken LK Sigmaringen GmbH, Abt. Innere Medizin, 72488 Sigmaringen
- Prof. Dr. Dr. med. Frank Mayer, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 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
- Prof. Dr. med. Martin Röcken, Universitäts-Hautklinik, 72076 Tübingen
- 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, Zollernalb Klinikum, Chirurgische Abteilung, 72458 Albstadt
- Prof. Dr. med. Reinhard Teichmann, Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, 72076 Tübingen
- Dr. med. Frank Vogel, Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, Strahlenklinik, 70174 Stuttgart
- Prof. Dr. med. Wichard Vogel, Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin II, 72076 Tübingen
- Dr. med. Hans-Peter Waidelich, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen
- Dipl.-Psych. Martin Wickert, Südwestdeutsches Tumorzentrum – CCC Tübingen, Leiter Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle, 72070 Tübingen

15 Literatur

- 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
- Aapro MS, Saad F, Costa L (2010) Optimizing Clinical Benefits of Bisphosphonates in Cancer Patients with Bone Metastases. *Oncologist* 15:1147–1158
- Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG et al. (2011) Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 22(2):257–267. Epub 2010 Oct 18
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. (2011) 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47:8–32
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer. QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J of the National Cancer Institute* 85:365–376
- Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Zuccotti GF et al. (2006) Tetracaine oral gel in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: Final results of a phase II study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2:392–395
- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical Oncology. *Clinical Nutrition* 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
- Avila JG (2004) Pharmacologic Treatment of Constipation in Cancer Patients. *Cancer Control* 11(3 Suppl.):10–18
- 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. *Journal of Clinical Oncology* 22:1301–1307
- Badaway A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M (2009) Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 91(3):694–697
- Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M et al. (2001) Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care in Cancer* 9:258–260
- Barth J, Schelenz C (2011) Orale Tumorthérapie – DO's and DON'Ts. *Onkologische Pharmazie* 13: 14–23
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ et al. (2011) Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 29(31):4189–4198

- 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
- Blumenfeld Z (2007) How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 12(9): 1044–1054
- Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D et al. (2009) Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 88:97–110
- 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
- Bose P, Qubaiah O (2011) A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase. *J Clin Pharm Ther* 36(3):299–326
- Bozzetti F, Arends J, Lundholm K et al. (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 28:445–454
- 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 Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353:977–987
- Buchheidt 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, <http://www.bundesaerztekammer.de>
- Camilleri M. (2011) Opioid-Induced Constipation: Challenges and Therapeutic Opportunities. *Am J Gastroenterol* 106(5):835–842
- Campbell IR, Illingworth MH (1992) Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 4:78–82
- Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R et al. (2011) Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol* 22(6):1273–1279

- Conde-Estévez D, Saumell S, Salar A et al. (2010) Successful dexrazoxane treatment of a potentially severe extravasation of concentrated doxorubicin. *Anti-Cancer Drugs* 21:790–794
- Cornely OA, Böhme A, Buchheidt 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
- 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
- Crawford J, Caserta C, Roila F (2010) Hematopoietic factors: ESMO clinical practice guidelines for the applications. *Ann Oncol* 21 (Suppl. 5): v248–v251
- 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
- Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L et al. (2006) Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol* 17:74–78
- Demeter J, Istenes I, Fodor A et al. (2011) Efficacy of Romiplostim in the Treatment of Chemotherapy Induced Thrombocytopenia (CIT) in a Patient with Mantle Cell Lymphoma. *Pathol Oncol Res* 17:141–143
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) (Hg.) (2007) DGEM-Leitlinie Parenterale Ernährung. *Aktuel Ernaer Med* 32 (Suppl. 1)
- Dicato M, Plawny L, Diederich M. (2010) Anemia in cancer. *Ann Oncol* 21(Suppl.7): vii167–vii172
- Dittrich R, Mueller A, Binder H et al. (2008) First retransplantation of cryopreserved ovarian tissue following cancer therapy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105(15):274–278
- Drüeke 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
- Ener RA, Meglathery SB, Styler M (2004) Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol* 15:858–862
- Engert A, Josting A, Haverkamp H et al. (2010) Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol* 28(13): 2239–2245

- Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA et al. (2001) Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: Results from a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 92:875–885
- Falandry C, Campone M, Cartron G et al. (2010) Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. *Eur J Cancer* 46:2389–2398
- 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
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. (2011) Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52:e56–e93
- Fruehauf S, Ribeiro D (2004) Einfluss von Granulozytenkolonie-Stimulierungsfaktoren auf die neutrophilenvermittelte Immunität. *Der Bayerische Internist* 24:230–232
- Gamelin L, Boisdron-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
- Gerber B, Dieterich M (2010) Ovarielle Protektion unter Chemotherapie durch GnRH-Agonisten – To do or not to do so? *Gyn Endokrin* 8(1):41–46
- Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J et al. (2010) Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 102:301–315
- 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
- Grunberg S, Chua D, Maru A et al. (2011) Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol-EASE. *J Clin Oncol* 29:1495–1501
- Hartmann JT, Dörr W, Steingraber M et al. (2007) Empfehlungen Schleimhaut- und Hauttoxizität im Rahmen der ASO (AG der DKG) Deutsche Krebsgesellschaft.
- Hartmann JT, Lipp HP (2006) Camptothecin and Podophyllotoxin Derivatives: Inhibitors of Topoisomerase I and II – Mechanisms of Action, Pharmacokinetics and Toxicity Profile. *Drug Safety* 29:209–230(22)
- 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, 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
- 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
- Jensen JM, Gau T, Schultze J et al. (2011) Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer: a controlled, randomized trial. *Strahlenther Onkol* 187:378–384
- Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ et al. (1993) Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Eng J Med* 329:390–395
- Johnson JT (1994) Management of post irradiation xerostomia with pilocarpine. *Sup Care Oncol* 13:7–8
- Jordan K, Grothe W, Schmoll HJ (2005) Paravasation von Zytostatika: Prävention und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 130:33–37
- Josting A, Diehl V, Engert A (1998) Methotrexat: Pharmakologie, Toxizität und Rescuemaßnahmen bei hochdosierter Behandlung. *Onkologie* 4: 974–985
- Keefe DM, Sonis ST, Bowen JM (2008) Emerging drugs for chemotherapy-induced mucositis. *Expert Opin Emerging Drugs* 13:511–522
- Keiner D (2010) Mukositis bei Tumorpatienten schonend behandeln. *DAZ* 150:1004–1008
- Keizman D, Huang P, Eisenberger MA et al. (2011) Angiotensin system inhibitors and outcome of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective examination. *Eur J Cancer* 47: 1955–1961
- Keller M (2001) Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und Krankheitsverlauf von Krebspatienten – Stand des Wissens. *Onkologe* 7:133–142

- Kellum A, Jagiello-Gruszfeld A, Bondarenko IN et al. (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors. *Curr Med Res Opin* 26:2339–2346
- Khuri FR (2007) Weighing the hazards of Erythropoiesis stimulations in patients with cancer. *N Engl J Med* 356:2445–2448
- Kim SS (2006) Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril* 85:1–11
- 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
- Klaschik E (2003) Symptome in der Palliativmedizin: Obstipation. Schlütersche GmbH Co. KG, Verlag und Druckerei Hannover, 28–29
- Kumar S, Rajkumar SV (2006) Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 42: 1612–1622
- Kumar NG, Kazi A, Smith T et al. (2010) Cancer Cachexia: Traditional Therapies and Novel Molecular Mechanism-Based Approaches to Treatment. *Curr Treat Options Oncol* 11:107–117
- Kyrgidis A, Toulis KA (2011) Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 22(1):369–70. Epub 2010 Mar 20
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. (2011) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 19(8):1079–1095
- Lerchenmüller 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 (Q3W): Iron Parameters in a Randomized Controlled Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 108:1552
- 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. *Journal of Clinical Oncology* 23:5960–5972
- 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, Arbeitsgemeinschaft 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. *Praxis: Schweizerische Rundschau für Medizin* 94: 187–198

- Lipp HP (2010) Extra- und Paravasation von Zytostatika. *Med Monatsschr Pharm* 33:87–94
- Lipp HP (2011) Peroral und intravenös anwendbare Eisenpräparate – Gemeinsamkeiten, Unterschiede und Perspektiven. *Krankenhauspharmazie* 32:450–459
- Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al. (2010) Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multi-centre trial. *Lancet Oncol* 11:950–961
- 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. *Journal of Clinical Oncology* 19:2865–2874
- Løkkevik E, Skovlund E, Reitan JB, Hannisdal E, Tanum G (1996) Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy – a randomized controlled trial. *Acta Oncol* 35(8):1021–1026
- Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM et al. (2006) Paravasation von Zytostatika – ein Kompendium für Prävention und Therapie. Verlag Springer Wien New York
- Mandell GL, Benett JE, Dolin R (2004) Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th 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
- Mehnert A, Lehmann C, Koch U (2006) Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. *Onkologie* 12:18–26
- 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 (2011) Antiemetic guidelines. updated April 2011; Online-Publikation, www.mascc.org
- Navari RM, Gray SE, Kerr AC (2011) Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 9(5):188–195
- National Cancer Institute (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Online-Publikation, ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- Nowrousian MR, Dunst J, Vaupel P (2008) Erythropoiesis-Stimulating Agents: Favorable Safety Profile When Used as Indicated. *Strahlenther Onkol* 184:121–136
- 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-HT₃-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. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel 18(20):3558–385
- 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
- Penack O, Beinert T, Buchheidt D 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 Haematol* 85:424–433
- Potthoff K, Rofheinz R, Hassel JC et al. (2011) Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 22:524–535
- 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
- Ravaud A (2011) Treatment-associated Adverse Event Management in the Advanced Renal Cell Carcinoma Patient Treated with Targeted Therapies. *Oncologist* 16 (Suppl.2): 32–44
- 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
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. (2010) American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 33:4996–5010
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al. (2002) Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52(5):1303–1309
- Rodriguez-Pascual J, Cheng E, Maroto P, Duran I (2010) Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. *Anti-Cancer Drugs* 21: 478–486

- Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al. (2010) Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 21 (Suppl. 5): 232–243
- Rote Liste (2011) Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Rote Liste® Service GmbH Frankfurt/Main
- Rukazenzov Y, Speake G, Marshall G et al. (2009) Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: similar but different? *Anti-Cancer Drugs* 20: 856–866
- 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
- San Nicola K, Mackensen A, Meidenbauer N (2011) Biologicals in der Tumorthherapie: Management internistischer Nebenwirkungen. *Der Bayerische Internist* 31(2):27
- 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
- Schütz T, Herbst B, Weimann A (2010) ESPEN-Leitlinien Parenterale Ernährung – Zusammenfassung. *Aktuel Ernährungsmed* 35:68–87
- 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
- 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
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J et al. (2011) Guidelines for supportive care in multiple myeloma. *Br J Haematol* 154: 76–103
- Sonis TS, Elting LS, Keefe D et al. (2004)** Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 100 (Suppl.9):1995–2025
- 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
- Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR et al. (2011) Phase III, Randomized Study of the Effects of Parenteral Iron, Oral Iron, or No Iron Supplementation on the Erythropoietic Response to Darbepoetin Alfa for Patients With Chemotherapy-Associated Anemia. *J Clin Oncol* 29:97–105

- Steingraber M, Feyer P, Ortner P (2006) MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Tumorthherapie. Deutsche Version der MASCC Mucositis Guideline (Update 2006). Online Publikation: [www.onkosupport.de/e974/e2538/e2541/e2552/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.onkosupport.de/e974/e2538/e2541/e2552/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)
- Strasser F, Bachmann-Mettler I (2011) Fatigue. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I (eds.) *Onkologische Krankenpflege*, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 351–361
- Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T (2009) Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 117(3):561–567
- Tyson AM, Gay WE (2010) Successful Experience Utilizing Dexrazoxane Treatment for an Anthracycline Extravasation. *Ann Pharmacother* 44:922–925
- Van der Velden WJFM, Herbers AHE, Blijlevens NMA (2009) Palifermin in allogeneic HSCT: many questions remain. *Bone Marrow Transplant* 43:85–86
- Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL (2010) Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. *Ann Pharmacother* 44(10):1529–1537. Epub 2010 Sep 14
- 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
- De Vries U, Reif K, Petermann F (2011) Tumorbedingte Fatigue – Psychosoziale Hilfen. *Onkologie* 17:853–860
- Waller CF, Semiglazov VF, Tjulandin S et al. (2010) A Phase III Randomized Equivalence Study of Biosimilar Filgrastim versus Amgen Filgrastim in Patients Receiving Myelosuppressive Chemotherapy for Breast Cancer. *Onkologie* 33:504–511
- 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
- Wedrychowicz A, Spodaryk M, Krasowska-Kwiecien A et al. (2010) Total parenteral nutrition in children and adolescents treated with high-dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic transplants. *Br J Nutr* 103:899–906
- Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clinical Nutrition* 25:224–244
- Weis J (2003) Die Bedeutung der Psychoonkologie in der Supportivtherapie. *Onkologie* 9:539–543
- Weiss JP, Mattei DM, Neville EC, Hanno PM (1994) Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 151(6):1514–1517
- Wickert M (2005) Psychoonkologie. In: Bokemeyer C (Hrsg.) *Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie*. UNI-MED Verlag, 68–78

- Wolf HH, Leithäuser M, Maschmeyer G et al. (2008) Central venous catheter-related infections in haematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 87:863–876
- Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G et al. (2011) Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 13:CD000987
- 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. *Journal of Clinical Oncology* 25:1027–1032
- 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
- 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
- Zwick C, Hartmann F, Zeynalova S et al. (2011) Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 versus day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia. *Ann Oncol* 22(8):1872–1877