

Ausgewählte Aspekte der onkologischen Supportivtherapie: Leitlinien, klinisches Management und Qualitätssicherung

Supportive Maßnahmen sind ein unverzichtbarer Bestandteil kurativer und palliativer onkologischer Therapiekonzepte. Sie umfassen die Prävention und das Management unerwünschter Wirkungen bei einer Tumorbehandlung sowie die Linderung tumorbedingter Beschwerden. Dadurch kann die Lebensqualität der Erkrankten erhalten und eine Verbesserung der Rehabilitation und des Überlebens erzielt werden. Im Dezember 2012 fand ein Workshop zu ausgewählten Themen der Supportivtherapie in Frankfurt statt. Moderiert wurde die Veranstaltung von Prof. Dr. med. Petra Feyer, Berlin, und PD Dr. med. Stephan Schmitz, Köln. Ein multiprofessionelles Expertenpanel stellte aktuelle Forschungsergebnisse und Leitlinienempfehlungen in einen praktischen Kontext. Die anwesenden Teilnehmer aus Praxis und Klinik trugen in der Diskussion eigene Erfahrungen mit der Umsetzung supportiver Maßnahmen bei. Insgesamt bestand Einigkeit, dass die Supportivtherapie einen elementaren Baustein der modernen Onkologie darstellt.

Bedeutung der Supportivtherapie im onkologischen Behandlungskonzept

Prof. Dr. Petra Feyer, Berlin
PD Dr. Stephan Schmitz, Köln

„Supportive care makes excellent cancer care possible“. Dieses Motto der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) beschreibt, so Prof. Petra Feyer, Direktorin der Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie, Nuklearmedizin am Vivantes-Klinikum Neukölln/Berlin, sehr genau die Bedeutung der onkologischen Supportivtherapie. „Eigentlich sollen supportive Maßnahmen den Patienten wie ein Regenschirm schützen, aber oftmals bleibt es beim eigentlichen“, führte Feyer weiter aus. Zudem hat sich in der Onkologie ein grundlegender Wandel vollzogen: Während in den 1990er Jahren die Patienten in der Hauptsache stationär behandelt wurden, findet heute die onkologische Behandlung entsprechend der Patientenwünsche vielfach in spezialisierten Praxen statt, wie der Vorsitzende des Seminars PD Dr. Stephan Schmitz, Köln, Vorsitzender des Berufsverbands der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V. (BNHO), erläuterte.

Befolgung klinischer Leitlinien von hohem Stellenwert

Prof. Dr. Petra Feyer, Berlin

Supportive Leitlinien sollen Ärzte, Angehörige anderer Gesundheitsberufe und Patienten bei einer angemessenen supportiven Versorgung unterstützen und helfen, die wissenschaftlichen Ergebnisse der letzten Jahre in der Praxis umzusetzen. Evidenzbasierte supportive Leitlinien gibt es jedoch nur für einige wenige supportive Einzelthemen wie beispielsweise Antiemese, Tumorschmerztherapie, Ernährung oder hämatopoetische Wachstumsfaktoren. Aufgrund fehlender Evidenz existieren für die meisten anderen supportiven Maßnahmen hauptsächlich Konsensusempfehlungen von Expertengruppen. Diese betreffen wichtige aktuelle Felder wie Haut- und Schleimhauttoxizitäten, „Bone Targeted

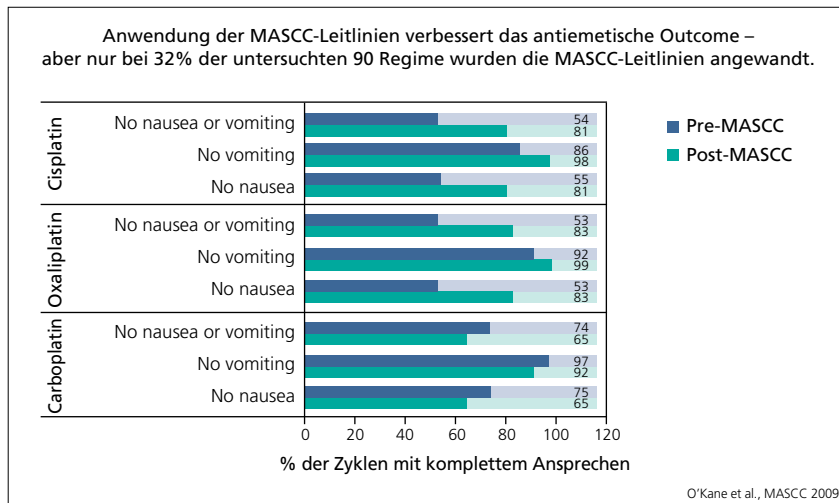


Abb. 1: Bei einem Großteil der Chemotherapie-Regime werden die MASCC-Leitlinien zur Antiemese nicht angewendet.

Therapy“, Hautreaktionen, Paravasate sowie das Tumorlysesyndrom. Nationale und internationale Fachgesellschaften wie die MASCC, ESMO, EORTC, ASCO, NCCN und Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) bemühen sich allerdings seit Jahren um die Erstellung evidenzbasierter Leitlinien. In Deutschland entsteht derzeit eine interdisziplinäre Querschnittsleitlinie auf S3-Niveau, die von der DKG, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) gemeinsam getragen und unter Leitung der Arbeitsgemeinschaft supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) erstellt wird.

„Die Ärzte kennen die Leitlinien, aber nur die Hälfte setzt sie auch um. Bei verzögerter Emesis befolgen sogar noch weniger Ärzte die Leitlinien als bei akuter Emesis. Hier ist mehr Anstrengung erforderlich, so dass die Leitlinien besser umgesetzt werden“, bemängelte Feyer die Anwendung der Leitlinien in der Praxis. Am Beispiel der Antiemese-Leitlinien der MASCC machte sie aber noch einmal deutlich, wie wichtig die Umsetzung von Leitlinien für das Ergebnis in der Praxis ist. Eine Untersuchung zeigte, dass die Implementierung der MASCC-Leitlinien zur Antiemese das komplette Ansprechen über alle Zyklen von 57%

auf 78% ($p=0,023$) steigern konnte (O'Kane 2009) (Abb. 1).

Darüber hinaus belegt diese Studie, dass die leitlinienkonforme Antiemese nicht nur die Kontrolle von Emesis und Übelkeit erheblich verbessert, sondern dass die Gesamtkosten trotz vermehrtem Einsatz von Antiemetika gleich blieben oder sogar sanken. Dies ist wahrscheinlich auf die Reduktion von Arztbesuchen und Klinikeinweisungen bei deutlich besserer Emesis-Kontrolle zurückzuführen.

Unterstützend zu dieser Untersuchung wurde auf dem Jahreskongress der MASCC 2012 eine Analyse vorgestellt, die untersuchte, inwieweit die MASCC-Guidelines zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) in der Praxis Anwendung finden (Koh 2012). Die Unterlagen von 520 Patienten wurden analysiert. Bei den Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie (HEC) bekommen hatten, wurden 67,5% nicht leitlinienkonform behandelt, das heißt sie erhielten eine Prophylaxe ohne den hier empfohlenen NK1-Rezeptorantagonist (NK1-RA) Aprepitant. Die 32,5% der Patienten, die gemäß den Leitlinien eine Dreifach-Prophylaxe mit NK1-RA, 5-HT₃-Rezeptorantagonist (5-HT₃-RA) und Kortikosteroid erhalten hatten, waren mehrheitlich in Abteilungen für medizinische Onkologie behandelt

worden. Die Studie zeigte außerdem, dass ein NK1-RA zwar nicht – wie empfohlen – bei HEC, wohl aber bei Anthrazyklin/Cyclophosphamid-basierter Chemotherapie eingesetzt wurde. Außerdem zeigte die Untersuchung, dass sich die Abteilungen für medizinische/internistische Onkologie im Vergleich zu chirurgischen Abteilungen häufiger an die Leitlinien hielten.

„Die Hälfte unserer Patienten leiden unter Übelkeit und Erbrechen wegen ungenügender Prophylaxe, obwohl es potente Arzneimittel gibt. Das ist zu viel“, berichtete Feyer aus der Praxis. In Anbetracht der Tatsache, dass praxisnahe Leitlinien den Einsatz der vorhandenen, effektiven Medikamente regeln, sollten diese besser in die alltägliche Versorgungssituation der Patienten integriert werden. Nur so könne die notwendige Lebensqualität trotz einer Krebserkrankung aufrechterhalten werden, erinnerte Feyer. „Practice changing sollte besser spät als nie erfolgen“, ergänzte Schmitz.

ASORS-Projekt zur Umsetzung der leitliniengetreuen Neutropenie-Prophylaxe in Deutschland

Einen ersten Eindruck über die Befolgung der Leitlinien in Deutschland gibt eine aktuelle Patientendokumentation der ASORS unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern, welche erfasst, wie im therapeutischen Alltag die Neutropenie-Prophylaxe durchgeführt wird und inwieweit die Leitlinien befolgt werden. Feyer stellte erste Einblicke in diese retrospektive epidemiologische Erhebung bei den Indikationen Mammarkarzinom, Bronchialkarzinom und maligne Lymphome in Deutschland vor. Erfasst wurden die Daten von insgesamt knapp 2.000 Patienten aus Kliniken und Praxen. In den ersten Auswertungen zeigte sich, dass viele Patienten, die laut Leitlinien unbedingt eine Primärprophylaxe mit G-CSF erhalten sollten, diese nicht bekommen. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom. Im weiteren Verlauf der Auswertung soll nun auch nach den Gründen für die mangelhafte Befolgung der Leitlinien gesucht werden.

Ziele und aktueller Stand der Ernährungsmedizin in der Onkologie

PD Dr. Yurdagül Zopf, Erlangen

Die Mangelernährung ist ein häufiges Thema bei Tumorkranken, daher spielt eine adäquate Ernährungstherapie eine wichtige Rolle. „Der Anteil der Tumorkranken mit einer Mangelernährung steigt an, das ist ein nicht akzeptabler Zustand, da der Ernährungszustand gerade bei onkologischen Patienten starken Einfluss auf die Mortalität und Morbidität hat und zudem die Kosten steigert“, betonte PD Dr. Yurdagül Zopf, Erlangen.

Der Zytokin-induzierte und durch katabole Vorgänge getriggerte Gewichtsverlust – vor allem der Verlust an Muskelmasse – ist nach jeder schweren Krankheit ein Problem. Deshalb muss eine gezielte Ernährungstherapie erfolgen. Durch Mangelernährung kommt es zu einer deutlichen Einbuße an Muskelkraft, Bewegungsfähigkeit und Immunabwehr. Die Folgen dieser funktionellen Einbußen sind signifikant längere Krankenhausaufenthalte, höhere Komplikationsraten im Krankenhaus und deutlich höhere Kosten. Zudem beeinflusst die schlechte Ernährung die Prognose: So wurde 6 Monate nach der Ersterhebung festgestellt, dass mangelernährte Krankenhauspatienten eine höhere Wiederaufnahmeerquote hatten und sogar häufiger starben als Normalernährte mit der gleichen Diagnose. 25% aller Tumorkranken sterben an den Folgen der körperlichen Auszehrung.

Über die Hälfte aller geriatrischen Patienten in der Klinik (56%) weisen eine Mangelernährung auf. Ein Drittel der Tumor-/Krebspatienten (38%) leiden an einer Mangelernährung (Cep-ton 2007). Mehrere weitere Studien haben sich mit der Inzidenz der Mangelernährung in der Klinik befasst. Eine eigene Untersuchung im Krankenhaus Erlangen zeigt, dass 45% der Patienten in der inneren Medizin eine Mangelernährung aufweisen.

Eine Mangelernährung ist charakterisiert durch einen krankheitsassoziierten Gewichtsverlust (ungewollt, > 10%

des Körpergewichtes in 6 Monaten), der mit entsprechender Klinik und laborchemischer Paraklinik einhergeht. Ein Eiweißmangel- und/oder spezifischer Nährstoffmangel sind ebenfalls Symptome der Mangelernährung. Entscheidend für einen Tumorkranken ist somit die Höhe des Gewichtsverlustes unabhängig vom BMI sowie die Dauer der unzureichenden Energie- und Nährstoffzufuhr. Zur Erfassung des Ernährungszustandes sollten nicht zwingend die letzten 6 Monate betrachtet werden. Auch ein starker ungewollter Gewichtsverlust innerhalb der letzten 4 Wochen kann auf eine Mangelernährung hinweisen. „Auch Patienten mit einem BMI von 22 bis 23 können eine Mangelernährung aufweisen, insbesondere wenn sie in den letzten Wochen der Therapie mindestens 10% Gewicht verloren haben, und daher sollten wir uns unsere Patienten sehr genau anschauen“, forderte Zopf.

Möglichst frühzeitiger Beginn der Ernährungstherapie

Ein hoher Gewichtsverlust wird insbesondere bei Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes in fortgeschrittenen Tumorstadien sowie schlechtem Allgemeinzustand beschrieben. Als Risikofaktoren für einen schlechten Ernährungszustand wurden deshalb Karzinome des Ösophagus und des Pankreas sowie ein niedriger Karnofsky-Index charakterisiert. Auch bei Metastasierung zeigte sich eine zunehmende Häufigkeit von Gewichtsverlust und verkürztem Überleben. Allerdings liegt auch bei anderen Tumorerkrankungen oft ein deutlich eingeschränkter Ernährungszustand vor: So beträgt beim kleinzelligen Lungenkarzinom der Anteil der Patienten mit Gewichtsverlust 61%.

Ein tumorassoziierter Gewichtsverlust ist Anzeichen eines ungünstigen Verlaufs und ist mit reduzierter Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sowie mit einer verminderten Toleranz für antitumorale Therapien und mit einer eingeschränkten Überlebensprognose assoziiert (DeWys 1980, Andreyev 1998, Capuano 2008). Diese Beobachtung ist unabhängig vom Ausgangsgewicht oder vom Körpergewicht

bei Diagnosestellung. Ein erkrankungsassoziierter Gewichtsverlust ist demnach prognoserelevant.

Die Ursachen für eine Mangelernährung bei Tumorpatienten sind multifaktoriell und können sich gegenseitig verstärken. Dabei nehmen eine reduzierte Nahrungsaufnahme, eine eingeschränkte körperliche Mobilität und systemische Inflamationsprozesse zentrale Positionen ein. Eine reduzierte Nahrungsaufnahme kann durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren ausgelöst werden; dazu gehören psychische Belastungen, Schmerzen, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Nausea, ein breites Spektrum gastrointestinaler Veränderungen und medikamentöse Effekte. Die Mangelernährung ist unter anderem durch die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien bedingt: So kann eine Bestrahlung eine Mukositis nach sich ziehen, die ebenfalls zu verminderter Nahrungsaufnahme führt.

Anhand zahlreicher Studien wurde nachgewiesen, dass eine frühzeitige Supplementierung mit Flüssigkost beziehungsweise Sondennahrung den Ernährungszustand und die Rehabilitationsfähigkeit deutlich verbessern kann. Bei zu spätem Beginn lässt sich dagegen oftmals keine Wirkung mehr erzielen. Zudem ist es sehr schwer, einmal verlorenes Gewicht wieder aufzuholen und es gelingt eher, den Gewichtszustand zu wahren. Daher sollte der Ernährungszustand schon bei der Aufnahme des Patienten standardisiert erfasst werden. „Es ist einfach Fakt, dass der Patient, der mangelernährt ist und keine adäquate Ernährungstherapie bekommt, schneller stirbt. Diese Tatsache sollte sich jeder Arzt in Erinnerung rufen, wenn er über eine Ernährungstherapie bei onkologischen Patienten nachdenkt“, sagte die Ernährungsexpertin.

Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) sollte mit einer Ernährungstherapie begonnen werden, wenn

Medikamentöses Stufen-Programm zur Behandlung von Anorexie und Kachexie bei Tumorpatienten

1. Stufe: Behandlung reversibler Ursachen: Übelkeit und Erbrechen, Dysphagie, Depression, Schmerz

2. Stufe: Vorzeitiges Sättigungsgefühl-Dysmotilität: Metoclopramid 60-100 mg/d

3. Stufe: Appetitlosigkeit/Gewichtsverlust und kurze Überlebenszeit: Dexamethason 2x 8-10 mg/d, Überlebenszeit > 3 Monate, Megestrolacetat 160-800 mg/d

4. Stufe: Dronabinol 2-3x 2,5 mg/d, Melatonin 20-40 mg/d, Eicosapentaensäure 2 g/d, Thalidomid 100 mg zur Nacht

Tab. 1: Stufenprogramm zur medikamentösen Therapie von Anorexie und Kachexie.

- eine Nahrungsaufnahme < 500 kcal/Tag für > 7 Tage erwartet wird
- eine Nahrungsaufnahme < 60-80% des Bedarfs für > 14 Tage erwartet wird
- bei bereits bestehender Mangelernährung, wenn eine Nahrungsaufnahme von weniger als 500 kcal/Tag für 5-7 Tage zu erwarten ist.

Grundsätzlich ist bei Krebspatienten die Ernährung vor, während und nach der Tumorthherapie zu unterscheiden. In allen 3 Phasen kommt eine Stufenkaskade der Ernährungstherapie zum Tragen. Auch wenn es sich insgesamt zunächst um einen Wandel von natürlicher Ernährung hin zu künstlichen Formen handelt, ist das Ziel jeder Therapie die Wiederherstellung (oder der Erhalt) natürlicher Ernährungsformen. Aus diesem Grund ist jede Kombination überlappender Ernährungstherapien sinnvoll. Unterstützend wird ein medikamentöser Stufenplan eingehalten (Tab. 1).

Fazit

Die Prävalenz der Mangelernährung bei Tumorpatienten ist hoch und liegt je nach Patientenstruktur bei 20%-80%. Stationäre Patienten weisen eine progressive Verschlechterung ihres Ernährungszustands auf. Mangelernährung hat einen unabhängigen Einfluss auf Mortalität, Morbidität, Therapietoleranz sowie Komplikationsrate und damit auf die Prognose des Patienten. Eine frühzeitige adäquate ernährungsmedizinische Basisbetreuung kann signifikant zu einer Verkürzung der Krankenhausliegedauer und zu einer

Senkung der individuell entstehenden Kosten beitragen. Der Ernährungsstatus des Patienten muss durch klinisch etablierte Parameter erfasst werden. Alle Möglichkeiten einer Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme sollten gänzlich ausgeschöpft werden. „Trink- und Sondennahrung sind frühzeitig einzusetzen, um den Ernährungsstatus der Patienten so weit wie möglich zu erhalten beziehungsweise zu verbessern“, fasste Zopf abschließend zusammen.

Klinisches Management bei mTOR-Inhibitor-assoziiierter Stomatitis

Prof. Dr. Bernd Kasper, Mannheim

Die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte auf der Basis zielgerichteter Substanzen erscheint vielversprechend. Das Nebenwirkungspotenzial dieser häufig oral verabreichten Therapien darf jedoch nicht unterschätzt werden. Während der Umgang mit Anämie, Thrombopenie und Neutropenie für den Onkologen nicht ungewöhnlich ist, ergeben sich auch andere Toxizitäten, deren Management schwieriger erscheint: „Hierzu gehört das Phänomen der Stomatitis unter den immer häufiger eingesetzten mTOR-Inhibitoren“, erläuterte Prof. Dr. Bernd Kasper, Mannheim.

Diese Substanzen wie z.B. Everolimus, Temsirolimus oder auch Ridaforolimus hemmen das Enzym „mammalian target of rapamycin“ (mTOR). Diese Kinase nimmt eine zentrale Stellung in der Regulation der Zellproliferation ein und kontrolliert direkt oder indirekt wesentliche zelluläre Stoffwechselwege. Ridaforolimus ist ein neuer niedrigmolekularer Proteinkinasehemmer aus der Stoffklasse der Phosphorsäureester. Ähnlich wie Rapamycin hemmt Ridaforolimus die Serin-Threonin-Kinase mTOR. Diese reguliert an zentraler Stelle die Proteinsynthese, die Zellproliferation, die Progression des Zellzyklus und das Überleben von Krebszellen.

Bisher wird Ridaforolimus in Studien oral verabreicht (40 mg; 4x 10 mg Tabletten pro Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb 1 Woche und einem Aussetzen der Einnahme an den nachfolgenden 2 Tagen der Woche). Die Substanz ist momentan noch nicht zugelassen, wird aber bei unterschiedlichen Tumorentitäten untersucht.

Besonderheiten und Therapie der mTOR-Inhibitor-induzierten Stomatitis

An dem Beispiel der m-TOR-Inhibitoren offenbart sich die häufige Problematik neuer Wirkstoffe: „Das Nebenwirkungsprofil scheint auf den ersten Blick bekannt, ist es aber nicht“, schilderte Kasper. Es fehlt zudem an mTOR-Inhibitor-spezifischen Beurteilungsinstrumenten sowie an evidenzbasierten Behandlungsleitlinien. Prinzipiell gelten diese Substanzen als gut verträglich. Als mögliche unerwünschte Wirkungen von mTOR-Inhibitoren können orale

Stomatitis/Mukositis, Hautreaktionen (makulöses Exanthem), Veränderungen des Nagelfalzes, Ödeme, Müdigkeit/Fatigue, Anämie, Thrombopenie, Neutropenie, Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Übelkeit, Appetitlosigkeit sowie eine interstitielle Pneumonitis/Husten/Dyspnoe auftreten.

Das klinische Bild der mTOR-Stomatitis ist gekennzeichnet durch orale Ulzerationen und diskrete aphthenartige Ulzerationen, so dass auch die Begriffe „aphthöse Stomatitis“ oder „mouth sores“ im Englischen verwendet werden. Gegenüber der klassischen Chemotherapie-induzierten Mukositis treten bei der mTOR-assoziierten Stomatitis eher diskrete kleine Läsionen auf. Die Anzeichen kommen bevorzugt auf der Zunge und auf dem Mundboden vor. Die Pathomechanismen sind noch nicht abschließend geklärt. Klinische Folgen sind Schmerzen, Wundsein, Appetitlosigkeit und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Damit kann diese

Nebenwirkung zu einer unzureichenden Nahrungsaufnahme (Mangelernährung) beitragen, wodurch die Lebensqualität und Therapietreue sinken. Vom mTOR-Inhibitor Temsirolimus ist bekannt, dass es bei etwa 45% der Patienten zu einer Stomatitis kommt (Gomez-Fernandez 2011). Allerdings leiden nur ca. 3% der Patienten an höhergradigen Stomatitiden. Aus einer Fallserie bei sowohl mit Everolimus als auch mit Ridaforolimus behandelten Patienten wurde ersichtlich, dass die mittlere Dauer bis zum Beginn der Stomatitis bei 10 Tagen lag. Insgesamt traten die Stomatitiden nicht nur früh im Therapiegeschehen auf, ebenfalls typisch ist, dass sie bereits in den ersten Behandlungszyklen, also früh im Verlauf der Therapie, vorkamen. Oftmals kam es schon in der ersten Woche der Behandlung zu einer Stomatitis (De Oliveira 2011). Die Einteilung erfolgt gemäß der CTCAE v3.0 des National Cancer Instituts in 5 Schweregrade von schmerzlosen Erosionen bis hin zu Grad-4-Gewebenekrosen.

Zur Prophylaxe bieten sich Mundspülungen mit Kochsalzlösung oder Mundspüllösungen an. Zudem sollte auf möglichst weiche, leicht kaubare Speisen zurückgegriffen werden, die Zähne sollten nur mit weichen Zahnbürsten geputzt werden.

Da momentan keine Studien vorliegen, gibt es nur einen Vorschlag für eine „Stufentherapie“ der mTOR-Inhibitor-assoziierten Stomatitis:

- Mundspülung mit Kochsalzlösung/Tee/Lösungen
- Mukosa-protektive Substanzen (z.B. Gelclair®)
- Lokalanästhetika (z.B. Tetracain-haltige Creme)
- Lokal wirksame Kortikosteroide (z.B. Kenacort A Orabase®)

Zudem sollten im klinischen Management Dosismodifikationen des mTOR-Inhibitors genutzt werden; diese sollten allerdings am Ende des Maßnahmenkatalogs stehen. Gegebenenfalls kann der mTOR-Inhibitor abgesetzt werden.

Diese Maßnahmen sind bereits in den Vorschlägen des Global Stomatitis Expert Input Forum (EIF) erfasst (Tab. 2).

Wie sollte die mTOR-induzierte Stomatitis behandelt werden?
• Dosismodifikationen sollten vermieden werden
• Funktionelle Stomatitis: Grad 2 oder schwerer
• Vor der Aufstellung eines Management-Plans Problem spezifizieren
Management-Algorithmus des EIF:
• Bei Schmerzen ohne Ulzerationen:
- Schmerzmanagement (anästhetische Mundspülungen oder systemische Analgetika)
- Milde, nicht alkoholische Spülungen
• Bei Ulzerationen
- Folgende Maßnahmen in Betracht ziehen (Evidenz aus klinischen Studien gibt es jedoch nicht):
- Erste Wahl: Topische Kortikosteroide (Salben, Gel, Spülungen)
- Bei ausbleibendem Therapieerfolg: ggf. systemische Kortikosteroide oder intraläsionale Kortikosteroidinjektionen (Experten heranziehen)
- Bei stark ausgeprägter Symptomatik: Systemische Kortikosteroide als Initialtherapie zur raschen Symptombewehrung erwägen
- Dosismodifikationen, wenn die oben genannten Therapien nicht helfen
- Bei Persistieren starker Schmerzen: aggressiveres Schmerzmanagement

Tab. 2: Vorschläge des Stomatitis Expert Input Forums zur Therapie von mTOR-Inhibitor-assoziierten Stomatitis.

Fazit

mTOR-Inhibitoren haben sich in der Onkologie als wichtige Substanzen erwiesen. Als klinisch-relevante Nebenwirkung wird bei vielen Patienten eine mTOR-assoziierte Stomatitis beobachtet. Um dieser frühzeitig bzw. prophylaktisch zu begegnen, sollten die Patienten von Anfang an aufgeklärt und angeleitet werden. Ebenso sollten ein adäquates Monitoring und eine frühzeitige Intervention erfolgen. Die mTOR-induzierte Stomatitis ist am besten immer in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit unter Einbeziehung des Dermatologen, des HNO-Arztes, der Klinikapotheke, des Pflegepersonals und der Selbsthilfeorganisationen zu behandeln.

Therapiebedingte Hautreaktionen bei onkologischen Patienten

Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim

Akne-ähnlicher Hautausschlag

Mittlerweile gehören in der zielgerichteten Therapie einiger maligner Tumoren Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) zum Standard. Dieser Rezeptor befindet sich nicht nur in proliferierenden Karzinomen, sondern auch in der normalen Epidermis. Bei der Mehrzahl der mit EGFR-Hemmern behandelten Patienten kommt es zu Nebenwirkungen in der Haut, am häufigsten zu akneiformen Hautveränderungen. Diese werden auch als „Rash“ bezeichnet. Kutane Nebenwirkungen sind sowohl bei der antikörpervermittelten Blockade des EGFR, z.B. mit Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, als auch beim Einsatz niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitoren, z.B. Erlotinib, Gefitinib und Lapatinib, zu beobachten.

Typisches Bild des „skin rash“ ist ein pustuläres oder makulo-papilläres hyperkeratotisches follikuläres Exanthem, das Akne-ähnlich ist und bevorzugt an seborrhöischen Hautarealen beobachtet wird (Gesicht, Hals, Kopfhaut, Dekolleté). Typischerweise kommt es in der Folge zur Austrocknung und zur Ablösung der Pusteln. Die Effloreszenzen

sind nicht mit Komedonen assoziiert und gewöhnlich steril. Sie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Behandlungswochen auf. Bei gegen EGFR gerichteten Substanzen kommt es im Zeitverlauf der Behandlung erfahrungsgemäß zuerst zu einem akneiformen Exanthem, die Hauttrockenheit entwickelt sich dann im Verlauf von Wochen.

Obwohl die Hautreaktion mit einem guten Therapieansprechen korreliert, kann sie für den Patienten belastend sein und die Compliance gefährden. „Daher sollten wir sie im Therapiegeschehen ausreichend beachten und entsprechend therapieren“, fügte Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim, an. Eine von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) durchgeführte prospektive Befragung deutscher Onkologen zum Thema kutane Nebenwirkungen von EGFR-Inhibitoren zeigte, dass bei immerhin 59% der Patienten ein „skin rash“ Grad 2 vorliegt. Bei 31% der Patienten ist der Hautausschlag besonders ausgeprägt (Grad 3).

Obwohl die Hautnebenwirkungen zumeist reversibel und auch nur bei einem Teil der Patienten stark ausgeprägt sind, erweisen sie sich als stigmatisierend, gefährden die Therapietreue und den Therapieerfolg und schränken die Lebensqualität ein. Eine adäquate supportive Therapie ist daher unverzichtbar. „Bislang scheint es manchmal wichtiger, die nächste Translokation beim Darmkrebs zu erforschen, als zu überlegen, wie der Patient mehr Lebensqualität erlangen kann“, bedauerte Hofheinz. Er erinnerte daran, dass sowohl eine adäquate Forschung als auch die Beachtung der Lebensqualität der Patienten zu einer umfassenden, auf den Patienten fokussierten Tumorthherapie gehören.

Daten der STEPP-Studie, in der Panitumumab plus FOLFIRI oder Irinotecan in der Zweitlinientherapie verglichen werden, zeigten erstmals, dass die Inzidenz der unter Panitumumab auftretenden höhergradigen Hauttoxizitäten (Grad 2 und stärker) durch eine Prophylaxe im Vergleich

zur später einsetzenden Therapie in über 50% der Fälle verringert werden konnte (Lacouture 2010). Durch die präventive Hautbehandlung mussten die Zyklen auch seltener verzögert werden. Patienten sollten schon bei Therapiebeginn mit einem EGFR-Inhibitor eine rückfettende Basistherapie mit einem Harnstoff-haltigen Externum beginnen und mechanisch belastende Tätigkeiten vermeiden. Leichte Verlaufsformen des papulopustulösen Exanthems können mit Metronidazol- oder Erythromycin-haltigen Externa behandelt werden. Bei mittelschweren Verlaufsformen haben sich eine Kombination aus Nadifloxacin-Creme und einem topischen Glukokortikosteroid, wie Prednicarbat-Creme, oder eine orale antibiotische Therapie mit Tetracyclinen, Minocyclin oder Doxycyclin bewährt.

Hand-Fuß-Syndrom

Ein weiteres, vielfach verbreitetes kutanes Syndrom ist das Hand-Fuß-Syndrom, auch palmar-plantare Erythrodyasäthese (PPE) oder akrales Erythem genannt. Dabei kommt es zu schmerzhaften Erythemen mit ödematöser Schwellung an Handinnenflächen und Fußsohlen, die hauptsächlich als Folge einer zytostatischen Chemotherapie auftreten. Als Auslöser sind beispielsweise pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD), Cytarabin, Doxorubicin, Docetaxel, Capecitabin aber auch 5-FU bekannt. Darüber hinaus können Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sunitinib eine PPE auslösen. In der Literatur finden sich folgende Häufigkeiten für das Auftreten einer PPE unter der Therapie: 6%-42% unter konventioneller Chemotherapie (Nagore 2004, Heo 2004) und 10%-62% unter Tyrosinkinase-Inhibitoren. Vermutlich ist die Ausprägung abhängig von der verwendeten Dosierungen sowie der Galenik und den gebildeten Metaboliten.

Die PPE hat großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Rosenbaum 2008). Die frühesten Zeichen des Syndroms sind Schmerzen und ein Brennen an Handinnenflächen und Fußsohlen. Später entwickeln sich zumeist ein Ödem sowie ein symmetrisches scharf begrenztes Erythem. Die

Veränderungen sind oft schmerzvoll und beeinträchtigen je nach Schweregrad alltägliche Aktivitäten. In schweren Fällen entwickeln sich Blasen, welche Wundflächen hinterlassen und dadurch zur Hospitalisierung führen können. Die Einteilung erfolgt in die Schweregrade 1-3: Bei Grad 1 kommt es zwar zu Rötungen, Dysästhesien und Parästhesien, der Alltag der Patienten ist jedoch zumeist noch nicht beeinträchtigt. Bei Grad 2 sind die Rötungen schmerzhaft und es treten auch Erytheme und Schwellungen auf, so dass alltägliche Aktivitäten nur eingeschränkt möglich sind. Bei Grad 3 liegt eine flächige Blasenbildung vor und zudem nässen die Wunden oft. Neben starken Schmerzen werden grob lamelläre Desquamationen und Ulzerationen beobachtet. Dadurch sind selbst einfache Vorgänge wie Laufen oder Händewaschen nicht mehr möglich.

Als Ursache wird vermutet, dass das verabreichte Chemotherapeutikum, welches über die Schweißdrüsen nach außen gelangt, sich auf der Haut verteilt und dann von außen wieder in die Haut eindringt. An Handinnenflächen und Fußsohlen, wo die Hornschicht besonders dick ist, lagert sich das Chemotherapeutikum dauerhaft an und schädigt durch die Bildung freier Radikale das Gewebe.

„Eine einheitliche Therapie des Hand-Fuß-Syndroms existiert bisher nicht“, erläuterte der Mannheimer Experte. Die wichtigste Maßnahme ist nach wie vor eine Modifikation der Therapie, also eine Dosisreduktion, Therapieunterbrechung oder Intervallverlängerung. Bei einem ausgeprägten Grad der PPE bedeutet dies zunächst einen Therapieabbruch und nach Abklingen einen Wiederbeginn mit einer niedrigeren Dosis.

Basierend auf der bereits diskutierten Pathogenese wurde die Salbe Mapisal® entwickelt. Eine Studie belegt, dass die Prophylaxe bei pegyliertem liposomalem Doxorubicin und regelmäßigem 2x täglichen Eincremen funktioniert (Kluschke 2012). Eine größere Studie dazu läuft. Darüber hinaus werden noch weitere Substanzen in ihrer Wirksamkeit bei der PPE untersucht. So wurde kürzlich eine

Studie zum Einsatz von Urea-haltigen Cremes zur Behandlung der unter den neuen TKIs auftretenden Hauttoxizität, einschließlich der PPE, vorgestellt (Ren 2012). In dieser großen, prospektiven, randomisierten Studie wurde die prophylaktische Gabe einer Urea-basierten Creme zur Vermeidung einer PPE bei mit 800 mg Sorafenib täglich behandelten Patienten mit hepatozellulärem Karzinom untersucht. Bei den prophylaktisch mit Urea-haltiger Creme behandelten Patienten entwickelten sich im Beobachtungszeitraum mit 56% signifikant seltener eine PPE als in der „Best Supportive Care“ (BSC)-Gruppe, in der bei 73,6% der Patienten eine PPE auftrat ($p < 0,0001$). Außerdem dauerte es in der Gruppe der Patienten unter Urea-haltiger Therapie länger bis ein Hand-Fuß-Syndrom auftrat. Pyridoxin (Vitamin B6) konnte dagegen keinen Effekt bei PPE unter Capecitabin-haltiger Chemotherapie erzielen (Braik 2012).

Ergänzend können weiterhin eine topische Therapie sowie eine systemische Komedikation durchgeführt werden. Einen möglichen Nutzen von COX2-Inhibitoren hat eine Studie nachgewiesen (Zhang 2012). Als supportive Therapie bieten sich kühlende Hand-/Fußbäder, Druckentlastung, Harnstoffhaltige Externa, Glukokortikoid-haltige Externa Klasse III-IV sowie gegebenenfalls eine Folienokklusion an.

Fazit

Kutane Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen neuer Substanzen in der medikamentösen Tumorthherapie. Bei den Multikinase-Inhibitoren zeigen sich bei bis zu 34% der Patienten kutane Nebenwirkungen, bei den selektiven Kinase-Inhibitoren, wie EGFR-Inhibitoren und Inhibitoren von mutiertem BRAF, bei bis zu 90% und bei den Immuntherapeutika, wie z.B. CTLA-4-Blocker, bei bis zu 68%. Diese Nebenwirkungen können mit dem Therapieansprechen korrelieren. Sie können jedoch auch aufgrund ihrer Lokalisation an sichtbaren Körperarealen oder wegen ihrer Schwere die medikamentöse Tumorthherapie limitieren. Daher sind supportive Konzepte zur adäquaten Behandlung unverzichtbar.

Übelkeit und Erbrechen in der Onkologie – Leitlinien und Herausforderungen

PD Dr. Karin Jordan, Halle

Verschiedene internationale Organisationen und Fachgesellschaften veröffentlichten Leitlinien zur antiemetischen Prophylaxe, die laufend aktualisiert werden. Die wichtigsten Leitlinien sind momentan die Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ESMO), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Zudem erarbeitet die ASORS momentan eine S3-Querschnitts-Leitlinie, in der die Antiemese als wichtiges Thema integriert ist. Im Juni 2012 wurde der 60-seitige Hauptantrag gestellt.

Die antiemetischen Leitlinien sind sich im Prinzip sehr ähnlich, aber es gibt Details, in denen sie sich unterscheiden. Hinsichtlich der hoch emetogenen Chemotherapie (HEC) ist die Datenlage sehr klar: Die zur Prophylaxe der akuten Emesis bei HEC empfohlene Dreierkombination aus 5-HT₃-RA + Dexamethason und NK1-RA (Aprepitant 125 mg oder Fosaprepitant 150 mg) deckt sich in allen 3 Leitlinien. Der größte Unterschied zwischen ASCO- und MASCC-Leitlinien besteht darin, dass die ASCO im Gegensatz zur MASCC, die Kombination Anthrazykline plus Cyclophosphamid (AC) mittlerweile als hoch emetogen einstuft (Update 2012). Auch die NCCN-Empfehlungen folgen dieser Einstufung von AC im letzten Update 2011. Unabhängig von der Einstufung wird bei der AC-Kombination in der akuten Phase in allen Leitlinien die Dreierkombination mit Aprepitant bzw. Fosaprepitant empfohlen.

Für die verzögerte Phase bei HEC wird eine Zweierkombination aus Dexamethason und NK1-RA (Aprepitant 80 mg) empfohlen (laut ASCO auch bei AC-haltiger Chemotherapie). Wenn am ersten Tag Fosaprepitant gegeben wurde, dann braucht an den folgenden Tagen kein weiterer NK1-RA gegeben werden, sondern nur Dexamethason, da Fosaprepitant die gesamte Therapiedauer abdeckt.

„Insgesamt ist diese Vorgehensweise als praxisnah und sehr effektiv einzuschätzen, allerdings sollte auch wirklich in allen Fällen einer HEC die Implementierung des Dreierregimes in die Praxis erfolgen“, betonte PD Dr. Karin Jordan, Halle.

Schwieriger stellt sich die Sachlage bei der moderat emetogenen Chemotherapie (MEC) dar. Das Risiko für eine Emesis deckt ein Spektrum von 30%-90% ab. Die Substanzen, die zur MEC-Gruppe gehören, sind in Abbildung 2 dargestellt.

Für alle moderat emetogenen Therapien wird Palonosetron als 5-HT₃-RA in Kombination mit Dexamethason übereinstimmend in allen Leitlinien empfohlen. Entsprechend der MASCC-Leitlinie, die AC als moderat emetogen einordnet, sollte ebenfalls die Aprepitant-haltige Dreierkombination gegeben werden. In der verzögerten Phase müssen nur Aprepitant (nach AC) bzw. Dexamethason (bei allen anderen Therapien) gegeben werden.

Wird das emetogene Spektrum der Substanzen bei MEC betrachtet, so wird deutlich, welch breiter Rahmen dort abgedeckt werden sollte. Einzelne Substanzen wie Carboplatin weisen zudem ein hohes emetogenes Potenzial auf. Dieses reicht zwar nicht aus, sie in die HEC-Gruppe einzuordnen, andererseits liegen sie an der oberen Grenze der MEC-Substanzen. Bisher wird bei solchen Substanzen noch keine Dreierkombination empfohlen.

„Im Folgenden beziehe ich mich auf die ASCO-Empfehlungen, da diese in der Praxis am weitesten verbreitet

sowie am aktuellsten sind“, erläuterte Jordan. Eine Emesis-Prophylaxe wie bei HEC sollte nicht nur bei der Gabe von Substanzen wie Carboplatin (am oberen Rand bei MEC) in Erwägung gezogen werden, sondern auch bei individuellen Risikofaktoren wie weiblichem Geschlecht, jungem Alter, Emesis-Erfahrungen aufgrund von Reiseübelkeit oder in der Schwangerschaft. In den ASCO-Leitlinien wird dann zu „may consider“ geraten. „Eine solche Situation nach ASCO-Guidelines ist z.B. bei MEC Carboplatin gegeben“, erklärte Jordan und fügte an: „Anders formuliert heißt dies: Risiko-MEC nach ASCO bedeutet das Risikopatienten-basierte Einsetzen der Triple-Prophylaxe bei z.B. Carboplatin“.

Zwar kann der primäre Einsatz von Aprepitant bei anderen moderat emetogenen Chemotherapien außer AC aufgrund der derzeitigen Datenlage noch nicht generell empfohlen werden. Allerdings liegt für Aprepitant die Zulassung sowohl für HEC als auch für MEC von der europäischen Zulassungsbehörde vor. Allein bei MEC gibt es 2 große Phase-III-Studien mit Aprepitant. So wurden in einer Untersuchung bei Patienten, von denen die Hälfte eine AC-haltige Therapie erhielt und die anderen 215 Patienten andere MEC (Oxaliplatin, Carboplatin, Irinotecan) verabreicht bekamen, Aprepitant gegeben. Dadurch konnte die komplette Kontrolle der Emesis von 65,5% auf 73,9% gesteigert werden.

Zudem zeigt auch eine kürzlich publizierte Meta-Analyse, dass die Gabe von Aprepitant vorteilhaft ist (Jin 2012). Allerdings sind in diese Analyse auch Studien mit Aprepitant bei HEC eingeflossen, so dass keine direkten Schlussfolgerungen nur für MEC getroffen werden können. Ein weiterer kürzlich publizierter Review bezog 17 Studien mit Aprepitant (8.740 Patienten) ein und zeigte, dass der NK1-RA dazu beitrug, die komplette Kontrolle (CR) in der gesamten Chemotherapiephase von 54% auf 72% (OR=0,51, 95% KI 0,46-0,57; p<0,001) zu steigern. Dies galt sowohl für moderat als auch hoch emetogene Regime (dos Santos 2012). Allerdings wies auch diese Meta-Analyse die Einschränkungen der

vorherigen Meta-Analyse auf. Um den Stellenwert von Aprepitant bei MEC besser definieren zu können, sollte möglichst eine Studie erfolgen, die klar unterscheidet zwischen HEC, MEC (AC) sowie MEC (andere Substanzen). Eine solche Studie ist nun begonnen worden: Ziel der MK-0517-031 AM3-Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Einzeldosis Fosaprepitant in Kombination mit Ondansetron und Dexamethason zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei ausschließlich moderat-emetogener Chemotherapie zu untersuchen (Tab. 3). Für die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie ist die Rekrutierung von 990 Patienten geplant.

Eine weitere Herausforderung bei MEC ist die Festlegung, wie bei den in der Praxis häufigen Mehrtageschemotherapien vorgegangen wird. Die ASCO-Empfehlungen lauten, dass auf jeden Fall Setrone und Dexamethason gegeben werden sollten. Ebenfalls wird bei einer Mehrtageschemotherapie Aprepitant an allen Therapietagen – im Speziellen beim 5-tägigen PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) bei Hodenkarzinomen – empfohlen. Die Evidenz für diese Empfehlung zeigt eine eigene Studie aus der Arbeitsgruppe von Jordan et al. (Jordan 2009), in deren Rahmen sowohl eine Triple-Therapie mit Aprepitant bei HEC – als auch bei MEC-Mehrtageschemotherapien bei 78 Tumorpatienten gegeben worden waren. „Die guten Raten einer kompletten Remission bestätigen den Nutzen einer Dreifachtherapie in diesem Umfeld“, bestätigte Jordan. Bei Hochdosischemotherapien sollte aufgrund der – momentan zwar geringen – Datenlage ein Aprepitant-haltiges Schema eingesetzt werden.

Fazit

Bei hoch emetogenen Chemotherapien stimmen alle Leitlinien damit überein, dass eine Triple-Therapie aus NK1-RA (entweder Aprepitant oder Fosaprepitant), Setron und Kortikosteroid gegeben werden sollte. Die exakte Definition des Stellenwertes von Aprepitant im moderat emetogenen Setting steht noch aus, aber eine momentan rekrutierende Studie soll in diesem

**MEC = moderat emetogene Chemotherapie
Risiko zu erbrechen: 30%-90%**

Substanzen:

- Oxaliplatin
- Cytarabin > 1 g/m²
- Carboplatin
- Ifosfamid
- Doxorubicin
- Azacitidin
- Alemtuzumab
- Cyclophosphamid < 1.500 mg/m²
- Daunorubicin
- Epirubicin
- Idarubicin
- Irinotecan
- Bendamustin
- Clofarabin

Abb. 2: Substanzen, die als moderat emetogen klassifiziert sind.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Therapiearm	Fosaprepitant 150 mg i. v.		
	Ondansetron 16 mg	Placebo	Placebo
	Dexamethason 12 mg		
Kontrollarm	Placebo		
	Ondansetron 16 mg	Ondansetron 16 mg	Ondansetron 16 mg
	Dexamethason 12 mg		

Tab. 3: Studiendesign der MK-0517-031 AM3-Studie.

Punkt Klarheit bringen. Bis dahin gilt der Vorschlag, dass ein NK1-RA bei „Risiko-MEC“ (z.B. Carboplatin) gegeben werden sollte. Eine umfassende Umsetzung der aktuellen antiemetischen Leitlinien ist die Grundvoraussetzung für eine exzellente onkologische Patientenbetreuung. Durch die zukünftige S3-Leitlinie soll eine bessere Implementierung in die Praxis erfolgen.

Antiemese-Realität in hämato-onkologischen Praxen

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt

„40 bis 60% der Chemotherapien finden in Deutschland im ambulanten Bereich statt – das ist einzigartig in Europa“, betonte Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt. Deshalb fühlen sich gerade die niedergelassenen Onkologen und Hämatologen besonders der Weiterentwicklung der Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung verpflichtet. Diese zu sichern ist Aufgabe des Wissenschaftlichen Instituts der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen – WINHO, das durch den Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO) e.V. gegründet wurde und mit dem derzeit 408 Fachärzte aus 210 onkologischen Schwerpunktpraxen kooperieren. Qualitätssicherung, Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie sind die zentralen Themen, mit denen sich das WINHO befasst. Auf diesen Gebieten unterstützt und berät das Institut die niedergelassenen

Hämatologen und Onkologen und deren Berufsverband. Die Arbeit wird in Arbeitsgruppen und Fokusgruppen gebündelt, die eine enge Verbindung der Fachprojekte zu den Anforderungen der Schwerpunktpraxen gewährleisten. Das Institut entwickelt Instrumente, die die Transparenz und die Versorgungsqualität in der Onkologie verbessern und die niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in der Gestaltung hochqualifizierter Leistungsangebote unterstützen.

Neben dem WINHO haben sich die niedergelassenen Hämatologen und Onkologen verpflichtet, Tumorregister durchzuführen. In Zusammenarbeit mit der AG Supportive Therapie Arbeitskreis Klinische Studien der AIO und der ASORS wurde das „Epidemiologische Register zur Darstellung der Antiemese-Strategien in der alltäglichen Routine“ durchgeführt (Schröder 2009). Dieses Emesis-Register hatte die Aufgabe, die Behandlungsrealität in Deutschland darzustellen, die Wirksamkeit und Sicherheit der antiemetischen Therapie zu überprüfen, sowie die Praxisroutine mit den Richtlinien des MASCC zu vergleichen. Zudem erfolgte die Erstellung eines anonymen Benchmarkings für die teilnehmenden Zentren.

Bereits Ende April 2009 konnte der 1.000. Patient in das Register eingeschlossen werden. „Diese beachtliche Leistung in einer kurzen Zeitspanne von etwa 7 Monaten konnte nur durch die tatkräftige Unterstützung von nahezu

150 Zentren in ganz Deutschland erbracht werden“, führte Tesch aus. Momentan erfolgt die Nachbeobachtung. Die Auswertung zeigte, dass sowohl die eigene Erfahrung als auch die Leitlinien zu gleichen Anteilen in die Therapieentscheidung einfließen (jeweils ca. 40%). Das Patientenkontingent war auch hinsichtlich der Demographie repräsentativ. Nahezu die Hälfte der erfassten Patienten wies ein Mammakarzinom auf. Darüber hinaus war ein breites Spektrum verschiedener Tumor-entitäten wie kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom sowie Bronchialkarzinom vertreten. Insgesamt wurden über 1.300 AC-haltige Zyklen verabreicht. Ca. 20% der verabreichten Zyklen waren hoch emetogene Schemata.

Die Behandlungsrealität zeigte, dass sich Aprepitant-haltige Schemata zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen im zeitlichen Verlauf des Registers immer mehr durchsetzten.

Bei 34 Patienten konnte evaluiert werden, inwieweit der Einsatz von Aprepitant wesentlich für den Verlauf von Übelkeit und Erbrechen war. Obwohl die Gruppe nur klein war, stellten sich die Resultate als eklatant heraus: Wurde die Patientensicht zur Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe bei Patienten mit Wechsel (ohne/mit Aprepitant bei AC-haltiger Chemotherapie) untersucht, so bewerteten 70% der Patienten unter Aprepitant die Effektivität mit gut oder sehr gut, während es in der Vergleichsgruppe ohne Aprepitant nur 40% waren. „Dies unterstreicht noch einmal, wie notwendig es ist, eine adäquate, supportive Therapie in der alltäglichen onkologischen Praxis durchzuführen“, so Tesch abschließend.

Fazit

Laut der Daten des Emesis-Registers konnte eine sehr gute Kontrolle des Erbrechens während der akuten Phase erzielt werden. Handlungsbedarf besteht noch bezüglich der Übelkeit während der verzögerten Phase. Die antizipatorische Übelkeit spielte keine Rolle. Die Entscheidung für eine antiemetische Therapie beruht auf einer Kombination aus den Leitlinien und

ärztlicher Erfahrung. Zunehmend wird Aprepitant im Verlauf AC-haltiger Chemotherapien appliziert, womit die beste Emesis-Kontrolle erreicht wird.

Antiemese-Realität in gynäko-onkologischen Praxen

Dr. Jörg Schilling, Berlin

Inwieweit die antiemetische Prophylaxe in Deutschland den Anforderungen entspricht, wurde im Rahmen einer Untersuchung des BNGO (Bund der Niedergelassenen Gynäkologischen Onkologen) überprüft. Dafür wurden im Zeitraum von 11/2007 bis 9/2011 in 34 deutschen gynäko-onkologischen Praxen die Daten von 1.781 Mamma-karzinom-Patientinnen dokumentiert, die eine Antiemese im Rahmen AC-haltiger Schemata erhielten. Die meisten Patientinnen bekamen eine adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen (Epirubicin, Doxorubicin). Als Antiemese wurde Palonosetron intravenös in einer Dosierung von 0,25 mg einmalig vor der Chemotherapie entweder als Monotherapie, in Kombination mit Dexamethason oder als Dreierkombination mit Dexamethason und Aprepitant verabreicht. Dabei bevorzugte rund ein Drittel der Ärzte die Dreierkombination. Weitere 50% gaben eine Zweierkombination.

Dokumentiert wurden Patientinnen, die mindestens 4 Zyklen einer antiemetischen Therapie erhalten hatten. 46% der Patientinnen hatten ein komplettes Ansprechen (CR), d.h. kein Erbrechen und keinen Bedarf an Zusatzmedikation. Starke Übelkeit trat nur bei 3% der 1.781 Patientinnen auf. 60% hatten keine verzögerte Übelkeit. Bei 41% der Patientinnen war zusätzlich der Schutz vor Übelkeit sehr gut.

In dieser Analyse zeigte sich, dass viele gynäkologische Onkologen bereits einen Teil der Patientinnen unter AC-haltiger Chemotherapie mit einer Dreifach-Antiemese behandeln. Da

es sich bei den AC-Patientinnen meist um junge, eher ängstliche Frauen handelte, schätzten die Ärzte das emetogene Risiko für diese Patientinnen als erhöht ein und therapierten sie daher mit der effektivsten Antiemese. Durch die Dreifachantiemese konnte unter den 300 Patientinnen bei 76% eine komplette Kontrolle und bei 82% eine komplette Response erzielt werden (Tab. 4). Der Berliner niedergelassene Gynäkologe Dr. Jörg Schilling ergänzte aus eigenen Erfahrungen: „Der Einsatz von NK1-RA ist eine günstige und effiziente Möglichkeit für eine höhere Lebensqualität und mehr Patientenzufriedenheit.“

Was sich geändert hat, seitdem die ASCO-Leitlinie die AC-Therapie als hoch emetogen einstuft, sollte eine im November 2012 durchgeführte Marktforschungsanalyse zeigen. Erfasst wurden die Daten von 150 Frauen, von denen über 60% ein Alter von 50 bis 69 Jahren aufwiesen. 77% erhielten eine adjuvante Therapie, alle anderen Frauen bekamen eine neoadjuvante Behandlung. Am häufigsten (71%) wurden die AGO-Leitlinien sowie die ASCO-Leitlinien (66%) berücksichtigt. 93% aller Befragten gaben an, dass ihnen die Änderung der ASCO-Leitlinie in Bezug auf die AC-haltige Therapie

bekannt ist. Fast 74% aller Ärzte hatten bereits zuvor die Dreifach-Antiemese eingesetzt und 17,45% wollen in Zukunft häufiger das Aprepitant-haltige antiemetische Schema verwenden. Nur 10,7% der Befragten sagten, dass diese Leitlinien-Änderung dazu führt, dass sie wirklich häufiger die Dreifach-Antiemese verordnen. Fast 30% gaben allerdings an, dass diese Änderung keinen Einfluss auf ihre Therapieentscheidung hat. Als widersprüchlich erscheint dann, dass der NK1-RA nur bei 52% aller Fälle als Antiemetikum eingesetzt wird. Immerhin 15% der Ärzte sagen, dass sich ihr Therapieverhalten geändert hat. Zusätzlich wurden die in Abbildung 3 aufgeführten Medikamente verabreicht.

Fazit

Eine Dreifach-Antiemese unter Einschluss von Aprepitant ist bei AC-Patientinnen eine effektive Prophylaxe und wird in allen Leitlinien entsprechend empfohlen. Eine Befragung bei niedergelassenen gynäkologischen Onkologen zeigte, dass diese Leitlinien gut bekannt sind und theoretisch auch Einfluss auf das Therapieverhalten haben würden. Die Realität zeigt jedoch, dass die Dreifach-Antiemese in der alltäglichen Praxis noch immer nicht vollständig umgesetzt wird. „Dabei ist es die effektivste Methode, Patientenzufriedenheit und Therapietreue zu schaffen, indem ihnen eine hocheffektive, antiemetische Prophylaxe gegeben wird. Das haben sich unsere Patienten verdient!“, resümierte Schilling.

Diskussion und Schlussfolgerung

Mit den modernen supportiven Therapien und deren Anwendung gemäß den Leitlinien könnte heute der überwiegende Teil der Patienten gut behandelt werden. Im klinischen Alltag werden die supportiven Therapien jedoch noch nicht flächendeckend umgesetzt. Ungenügend berücksichtigt werden

	Patientinnen (n)	%
Palonosetron Gesamt	1.299	
Komplette Kontrolle	822	63
Komplette Response	957	74
Bedarfsmedikation	201	16
2er Kombination	189	
Komplette Kontrolle	92	49
Komplette Response	132	70
Bedarfsmedikation	41	22
3er Kombination	300	
Komplette Kontrolle	229	76
Komplette Response	247	82
Bedarfsmedikation	35	12

Tab. 4: Die antiemetische Dreifach-Prophylaxe aus Palonosetron, Dexamethason und Aprepitant ist hocheffektiv.

Welche Supportiva wurden gleichzeitig zur AC-haltigen Therapie verabreicht?

Hinweis: Untersucht wurden alle Therapiezyklen eines Patienten, die Teil der AC-Chemotherapie sind. n=150 Patienten

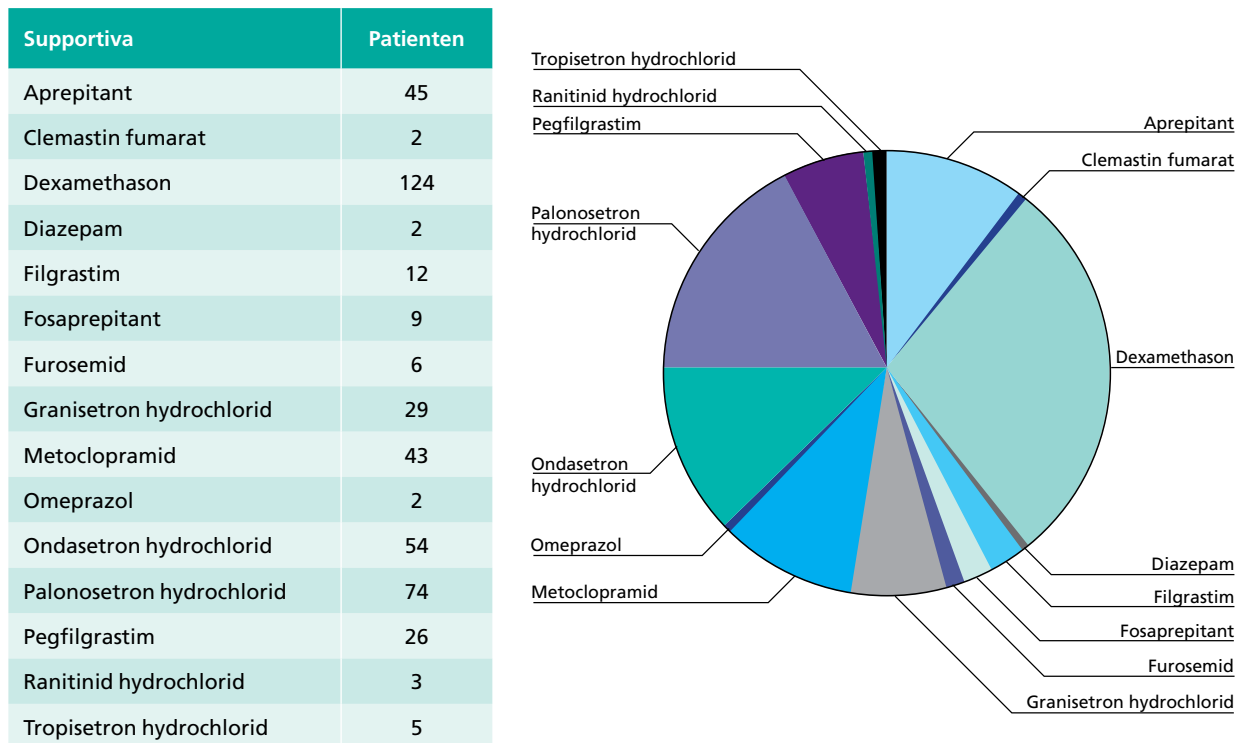


Abb. 3: Supportiva, die gleichzeitig mit einer AC-haltigen Chemotherapie verabreicht wurden.

sie beispielsweise bei der Ernährung. Eigentlich sollte bei der Aufnahme und bei jedem Besuch eines Patienten dessen Gewicht erfasst werden. Ein Problem, das heute nicht mehr so stark wahrgenommen wird wie noch vor 20 Jahren, ist die Emesis. Denn bei den Antiemetika hat es inzwischen entscheidende Verbesserungen gegeben. Dies führt jedoch auch dazu, dass die Notwendigkeit und das Potenzial für weitere Verbesserungen nicht mehr wahrgenommen werden. „Der Einsatz von MCP-Tropfen bei Chemotherapie-induzierter Emesis und Nausea ist immer noch kein Einzelfall“, erklärten alle Teilnehmer der Diskussionsrunde übereinstimmend. Dies dürfe jedoch in Zeiten, in denen hocheffektive Antiemetika wie Aprepitant zur Verfügung stehen, nicht mehr erfolgen, da ansonsten der Therapieerfolg gefährdet und die Lebensqualität der Patienten nicht aufrechterhalten werden könne. Daher wurde ein übereinstimmender

Konsensus dahingehend erzielt, dass „die Antiemese heute individualisiert, leitlinienadaptiert und effizient sein sollte.“

Hinsichtlich der Nebenwirkungen von neuen Therapeutika wie z.B. der Stomatitis bei mTOR-Inhibitoren sollte berücksichtigt werden, dass vor dem Einsatz eine umfangreiche Patientenaufklärung erfolgen sollte.

In der Praxis zeigt sich, dass die Erfahrungen des Arztes ganz stark in die Therapieentscheidung einfließen. Die Leitlinien sind teilweise noch zu akademisch aufgebaut, sie sollten mehr an die Anforderungen in der Praxis angepasst werden – idealerweise als einfache Handlungsempfehlung. Auf diese Weise könnte die Supportivtherapie zukünftig gleich leitliniengerecht in die Chemotherapieprotokolle integriert werden. Denn eine adäquate Lebensqualität kann nur erzielt werden, wenn

die Leitlinien so umgesetzt werden, dass immer die beste supportive Unterstützung für den Patienten angestrebt wird. Dazu sind auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und eine enge Verzahnung zwischen stationärer und ambulanter Therapie notwendig, auch im supportiven Bereich.

Bettina Reich, Hamburg

Expertenworkshop „Ausgewählte Aspekte der onkologischen Supportivtherapie – Leitlinien, klinisches Management und Qualitätssicherung“, 28.11.2012, Frankfurt am Main

Die Veranstaltung wurde durchgeführt in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und dem Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e. V. (BNGO).