

08. Februar 2013

Prophylaxe und Therapie unerwünschter nicht-hämatologischer Wirkungen

Medikamentöse Tumortherapie bei alten Patienten

Die Zahl alter Patienten mit Krebserkrankungen wird in den kommenden Jahren erheblich zunehmen (1). Alte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hämatologischer und nicht-hämatologischer unerwünschter Wirkungen der medikamentösen Therapie dieser Krebserkrankungen (2). Zudem haben sie auf Grund ihrer geringeren Gesamtüberlebenschancen einen geringeren Nutzen der Therapie. Die Kosten-Nutzen-Bewertung zum Einsatz dieser Medikamente kann daher bei alten Patienten anders ausfallen als bei jungen Patienten. Eine Strategie liegt in der möglichen Prophylaxe dieser unerwünschten Wirkungen. Die einfachste Form, therapiebedingte unerwünschte Wirkungen der medikamentösen Therapie zu verhindern, ist der Verzicht auf diese Therapie. Dies ist aber auch mit dem Verzicht auf einen potenziellen Nutzen verbunden. Es handelt sich daher immer um eine Nutzen-Risiko-Bewertung. Daher ist wichtig zu wissen, welche Faktoren mit einer erhöhten Toxizität assoziiert sind, welche Möglichkeiten zur Prophylaxe und welche zur Therapie zur Verfügung stehen. Deswegen sollte man sich über den möglichen Nutzen klar sein, d.h. das Therapieziel immer wieder klar definieren. Letztlich geht es darum, die richtige Therapie für den einzelnen Patienten zu finden - auch eine Form der personalisierten Medizin. Bei alten Patienten mit Krebserkrankungen ist die Durchführung des geriatrischen Assessments ein Beitrag dazu, Patienten mit erhöhtem Risiko für Toxizitäten und mit geringerer Nutzenwahrscheinlichkeit für eine onkologische Therapie zu erkennen. Der Artikel beschränkt sich auf die nicht-hämatologische Toxizität. Auch die Prophylaxe und Therapie von Infektionen wird wegen ihres engen Zusammenhangs zur hämatologischen Toxizität ausgeklammert.

Alter ist einer der Risikofaktoren für das Auftreten unerwünschter Wirkungen der Therapie. Wenige Studien haben aber andere altersabhängige Variablen, wie die Einschränkung der Nierenfunktion (3), die Abnahme des funktionellen Status, das Vorliegen von Komorbiditäten etc., in die Analyse einbezogen. Der eigenständige Anteil des Alters bleibt daher unklar. Auch ist häufig die Unterscheidung, ob es sich um Auswirkungen der Tumorerkrankung oder um unerwünschte Therapieeffekte handelt, nicht leicht (4).

Die in der onkologischen Therapie eingesetzten Substanzen haben in der Regel eine enge therapeutische Breite. Die empfohlene Dosierung liegt oft nahe an der maximal tolerablen Dosis, um eine möglichst große Effektivität zu

erreichen. Dabei kann aber bereits eine geringe Einschränkung der Elimination zu einer erhöhten Toxizität führen.

Darüber hinaus existiert ein Zusammenhang zwischen Toxizität und Effektivität, d.h. für einzelne Substanzen und Entitäten konnte gezeigt werden, dass diejenigen Patienten, bei denen eine erhöhte Toxizität vorliegt, auch eine höhere Effektivität der Therapie erfahren. Dies trifft insbesondere für die hämatologische Toxizität zu; aber auch für die Assoziation von nicht-hämatologischer Toxizität und Effektivität gibt es Beispiele:

- Das Auftreten eines akneiformen Hautausschlags („rash“) unter Therapie mit Hemmung der Tyrosinkinase (TK) des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mit Erlotinib bei Patienten mit Bronchialkarzinom ist mit einer Verbesserung, das fehlende Auftreten eines solchen Hautausschlags mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden (5).

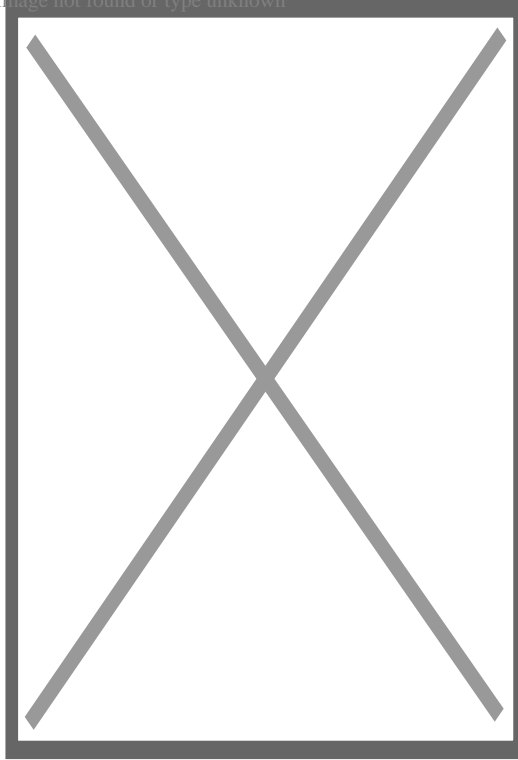
- Das Auftreten dieses akneiformen Hautausschlags („rash“) unter einer Therapie mit Hemmung der Tyrosinkinase (TK) des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mit Erlotinib ist bei Patienten mit Pankreaskarzinom mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens verbunden im Vergleich zu jenen Patienten, die keinen oder lediglich einen milden „rash“ entwickeln (6).

Prädiktoren der nicht-hämatologischen Toxizität

Zwei Arbeitsgruppen untersuchten den Stellenwert von Parametern des geriatrischen Assessments zur besseren Prädiktion von Toxizitäten bei alten Patienten mit Krebserkrankungen, zum einen die CRASH-Studie, publiziert von Martine Extermann et al. (7), und zum anderen die „Determining the Utility of an Assessment Tool for Older Adults with Cancer“-Studie der „Cancer and Aging Research Group“, publiziert von Arti Hurria et al. (8).

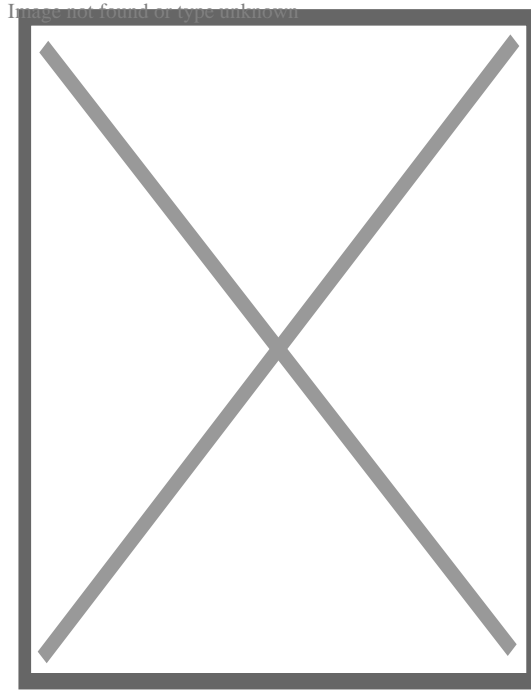
Extermann et al. schlossen in ihre prospektive Erhebung 562 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter ein. Insgesamt wurden 121 verschiedene Chemotherapieprotokolle eingesetzt. Die unterschiedlichen Toxizitätsraten der Chemotherapien wurden durch Verwendung des MAX-2-Scores adjustiert. Die Autoren identifizierten unterschiedliche Variablen als Prädiktoren für die hämatologische und die nicht-hämatologische Toxizität. 64% der Patienten hatten eine schwere Toxizität, 32% eine Grad 4 hämatologische Toxizität und 56% eine Grad 3-4 nicht-hämatologische Toxizität. Prädiktoren der hämatologischen Toxizität waren diastolischer Blutdruck, IADL, LDH und Chemotherapietoxtizität im MAX-2-Score, Prädiktoren der nicht-hämatologischen Toxizität waren Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status (PS), Einschränkungen der kognitiven Funktion im Mini-Mental-Status (MMS), Einschränkungen der Ernährungssituation im Mini-Nutritional-Assessment (MNA) und die Chemotherapietoxtizität im MAX-2-Score (7). Tabelle 1 zeigt die Grenzwerte und die Punkte im CRASH-Score. Damit lassen sich die Patienten in 4 Risikogruppen einteilen (7).

Image not found or type unknown



Tab. 1: Variablen, Grenzwerte und Punkte im CRASH-Score (7). ¹Wenn oberer Normwert 618 U/L, sonst 0,74/L x oberer Normwert, ²MAX-2-Score, ³Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status (PS), ⁴MAX-2-Score.

In die prospektive Erhebung von Hurria et al. wurden 500 Patienten mit solidem Tumor im Alter von 65-91 Jahren (durchschnittliches Alter: 73 Jahre) aufgenommen. 52% der Patienten hatten eine Grad 3-5 Toxizität, 39% Grad 3, 12% Grad 4 und 2% Grad 5 gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC-AE). 26% der Patienten hatten eine Grad 3-5 hämatologische, 43% eine Grad 3-5 nicht-hämatologische Toxizität. Die Autoren identifizierten die folgenden Variablen als wichtigste Prädiktoren der Toxizität (Tab. 2).



Tab. 2: Variablen zur Prädiktion von Grad 3-5 Toxizitäten gem. NCI-CTC-AE bei über 65 Jährigen mit solidem Tumor (8).

IADL = Instrumental Activities of Daily Living, MOS = Medical Outcome Study

Aus dem Punktwert der einzelnen Patienten lässt sich das Risiko für das Auftreten von Grad 3-5 Toxizitäten in drei Gruppen einteilen: 0-5 = niedrig - 30%, 6-9 = moderat - 52%, und 10-19 = hoch - 83% relative Häufigkeit (8).

Pharmakokinetische und -dynamische Parameter

Das Auftreten von Toxizitäten ist auf die Substanz selbst oder auf einen aktiven Metaboliten zurückzuführen. Unterschiede in pharmakokinetischen (Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Elimination) und pharmakodynamischen Parametern (Wirkung am Zielort) können Unterschiede im Auftreten der Toxizität erklären. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter können von pharmakogenetischen Parametern abhängig sein. Eine Übersicht findet sich bei Hurria et al. (9).

Nephrotoxizität

Über die Hälfte aller antitumorösen Substanzen wird renal eliminiert. Diese können entweder unverändert oder als aktive oder inaktive Metaboliten ausgeschieden werden. Veränderungen der renalen Elimination können daher in einer Akkumulation potenziell toxischer Substanzen resultieren. Daraus ergibt sich eine Reihe von Konsequenzen:

- Dosisanpassung bei prätherapeutisch bekannter Einschränkung der Nierenfunktion,
- spezielles Monitoring der Nierenfunktion bei Einsatz nephrotoxischer und renal eliminerter Substanzen,
- präventive Maßnahmen wie ausreichende Hydrierung etc.

Prinzipiell bestehen 3 Möglichkeiten der Dosisanpassung (10):

- Reduktion der Einzeldosis ohne Anpassung der Dosisintervalle
- Verlängerung der Dosisintervalle ohne Reduktion der Einzeldosis
- Reduktion der Einzeldosis und Verlängerung der Dosisintervalle

Nachfolgend sind die wichtigsten Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) für alte Patienten mit Krebserkrankungen und eingeschränkter Nierenfunktion zusammengefasst (11):

- Erhebung und Optimierung der Hydrierung und der Nierenfunktion vor Beginn einer antitumorösen Therapie bei alten Patienten mit Krebserkrankungen und Entscheidung über die Notwendigkeit der Anpassung der Dosis
- Patienten mit Tumoren des Genital- und Urogenitaltrakts sowie Patienten, die mit Cisplatin behandelt werden, haben ein besonders hohes Risiko für das Auftreten von Einschränkungen der Nierenfunktion im Rahmen der Therapie.
- Der Serumkreatinin-Wert allein gibt keine ausreichende Information über die Nierenfunktion. Stattdessen wird die aMDRD-Formel empfohlen.
- Bei sehr hohem Gewicht und bei Kachexie, sowie bei sehr hohen und sehr niedrigen Serumkreatinin-Werten wird die direkte Bestimmung der GFR empfohlen.
- Innerhalb der jeweiligen Medikamentengruppe sollte jeweils diejenige Substanz eingesetzt werden, die am wenigsten durch die renale Clearance beeinflusst wird und am wenigsten nephrotoxisch ist.
- Auf die gleichzeitige Gabe von anderen potenziell nephrotoxischen Substanzen wie NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) und COX-2-Inhibitoren sollte verzichtet werden.

Eine Übersicht über nephrotoxische antitumorös wirksame Substanzen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion findet sich bei Launay-Vacher et al. (12).

Neurotoxizität

Das Auftreten einer Chemotherapie-induzierten Neurotoxizität ist eine typische und häufige Nebenwirkung von Chemotherapeutika und auch neuen Substanzen. Zur Prophylaxe und Therapie stehen wenig wirksame Optionen zur Verfügung. Die Therapie ist meist symptomatisch. Eine aktuelle Übersicht findet sich bei Grisold et al. (13).

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind typische unerwünschte Wirkungen einer Chemotherapie und einer Strahlentherapie. Die Entwicklung der 5-HT₃-Antagonisten ist ein klassisches Beispiel, wie dank systematischer Aufklärung der Pathophysiologie und klinischer Forschung präventive Maßnahmen zur Verfügung stehen, mit deren Hilfe die Rate von Übelkeit und Erbrechen wesentlich gesenkt werden kann. Wichtig ist, von Anfang an präventiv tätig zu sein, um das Auftreten antizipatorischen Erbrechens zu verhindern. Aktuelle Empfehlung der Multinational Association of

Supportive Care in Cancer (MASCC) und der European School of Medical Oncology (ESMO) finden sich bei Roila et al. (14).

Fatigue

Fatigue ist eines der für die Patienten am meisten belastenden Symptome der Erkrankung und unerwünschte Wirkung der Therapie. Oft wird das Symptom bzw. die Therapiefolge von betreuenden Ärzten unzureichend zur Kenntnis genommen. Therapeutischer Ansatz ist v.a. die körperliche Aktivität. Ein kürzlich publizierter Cochrane Review zeigte erneut die Effektivität aerober Übungen zur Therapie der Fatigue (15).

Kardiale Toxizität

Das Auftreten kardialer unerwünschter Wirkungen ist typisch für einige antitumoröse Substanzen wie die Anthrazykline und die HER2-Inhibitoren. Aktuelle Empfehlungen unter spezieller Berücksichtigung der Situation alter Menschen mit Krebserkrankungen sind von der SIOG erarbeitet worden (16). Sollte der Einsatz von Anthrazyklinen erforderlich sein und keine alternativen Substanzgruppen zur Verfügung stehen, die Grenzdosis erreicht sein, oder eine vorbestehende kardiale Erkrankung vorliegen, so kann alternativ der Einsatz von liposomalen Darreichungsformen der Anthrazykline erfolgen.

Depression/Lebensqualität

Das Auftreten von Depressionen bei Patienten mit Krebserkrankungen ist relativ häufig (17). Nicht alle Methoden sind jedoch zur Erfassung der Depression geeignet, wenn es eine breite Überlappung zwischen den Beschwerden der Krebserkrankung und den Symptomen einer Depression gibt (18). Depression und Lebensqualität stehen in engem Zusammenhang, unabhängig vom funktionellen Status der Patienten (19).

Temel et al. publizierten kürzlich eine Arbeit, in der sie zeigen konnten, dass die frühe Integration palliativmedizinischer Betreuung in die onkologische Therapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zu einer Verringerung der Depressionsrate und einer Verbesserung der Lebensqualität nach 3 Monaten führt. Zudem war die Intervention mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden (20).

Seltene Toxizitäten

Seltene Toxizitäten werden in Zulassungsstudien häufig nicht erfasst.

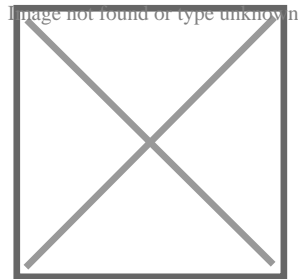
Seruga et al. berichten, dass es nicht selten nach Zulassung einer Substanz durch die FDA im weiteren Verlauf zu einer Einschränkung des ursprünglichen Zulassungsumfangs kommt, da im Verlauf unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden (21).

Studien nach Zulassung sind von großer Bedeutung, um auch seltene Toxizitäten systematisch zu erfassen. Sie werden daher von der FDA, EMA und auch der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft gefordert (22, 23).

Der Preis des Fortschritts

Die Onkologie ist ein Bereich der Medizin, in dem es in den zurückliegenden Jahren erhebliche Fortschritte

gegeben hat. Abzulesen ist dies auch an der Zahl neu zugelassener Medikamente. Im Vordergrund der Auswertung der Studien, die zur Zulassung führen, steht die Effektivität. Die Toxizität wird oft unzureichend berichtet. Niraula et al. untersuchten in 38 Studien, die in den Jahren 2000-2010 zu einer Zulassung eines Medikaments zur Therapie von soliden Tumoren durch die FDA in den USA geführt hatten, die Odds ratio für die Endpunkte toxische Todesfälle, Abbruch der Therapie und Grad 3-4 Toxizitäten zwischen experimentellem Arm und Kontrollarm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

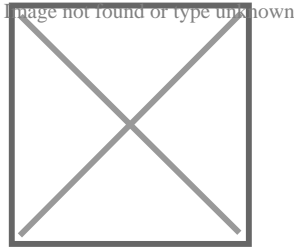


Tab. 3: Odds ratio (95% Konfidenzintervall) zwischen experimentellem Arm und Kontrollarm für die Endpunkte toxische Todesfälle, Abbruch der Therapie und Grad 3-4 Toxizitäten (24).

Die Autoren schlussfolgern, dass neue Substanzen zwar zu einer Verbesserung von Zeit-Ereignis-Daten führen, wie dem progressionsfreien oder Gesamtüberleben, aber auch zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Kritisch merken sie an, dass das Gleichgewicht zwischen Effektivität und Toxizität in der klinischen Praxis noch ungünstiger ausfallen wird als in den von ihnen untersuchten Zulassungsstudien, da es sich in den Zulassungsstudien um hoch selektionierte Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit geringen Komorbiditäten handle (24).

Fazit

Altern und altersassoziierte Veränderungen, wie sie u.a. durch ein strukturiertes geriatrisches Assessment erfasst werden, sind Prädiktoren eines erhöhten Risikos für das Auftreten hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizitäten. Es existiert eine Reihe von Empfehlungen, wie das Risiko z.B. renaler oder kardialer Toxizitäten reduziert werden kann. Wie diese Ergebnisse allerdings in Algorithmen zur Therapieentscheidung zu integrieren sind, ist bisher offen, da die Fragen, wie hoch ein Risiko sein muss und wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines unerwünschten Ereignisses sein muss, damit Therapieentscheidungen anders getroffen werden und z.B. auf eine tumorspezifische Therapie verzichtet wird oder eine weniger effektive Therapie gewählt wird, nicht klar zu beantworten sind. Es handelt sich meist um eine Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall. Dies geschieht in enger Abstimmung zwischen Patient, Arzt und dem therapeutischen Team. Unerlässlich ist aber, sich des Risikos bewusst zu sein und alle Maßnahmen durchzuführen, die zu einer Reduktion des Risikos beitragen können, ohne den Nutzen einzuschränken.



PD Dr. med. Ulrich Wedding

Chefarzt der Abteilung für Palliativmedizin
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Tel.: 09364/1939 2200
Fax: 09364/1939 2202
E-Mail: Ulrich.wedding@med.uni-jena.de

Abstract

U. Wedding, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

Either the occurrence of toxicity or the presence of other medical disorders determining the course of life are the major reasons not to apply standard treatment in elderly cancer patients. Concepts for prophylaxis or treatment of toxicity are paramount to overcome under-treatment of elderly cancer patients. The article focuses on non-haematological toxicity and addresses standards of supportive care including palliative care in elderly cancer patients.

Keywords: *Toxicity, prophylaxis, treatment, palliative care, quality of life*

Literaturhinweise:

- (1) Smith BD, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*, 2009. 27(17): 2758-65.
- (2) Wildiers H. Mastering chemotherapy dose reduction in elderly cancer patients. *Eur J Cancer*, 2007. 43(15): 2235-41.
- (3) Hurria A, et al. Effect of creatinine clearance on patterns of toxicity in older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Drugs Aging*, 2005. 22(9): 785-91.
- (4) Gourgou-Bourgade S, et al. Impact of FOLFIRINOX Compared With Gemcitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: Results From the PRODIGE 4/ACCORD 11 Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 2012. 31(1): 23-9.
- (5) Lee SM, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(11): 1161-70.
- (6) Aranda E, et al. Phase II open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or

- metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study). *Ann Oncol*, 2012. 23(7): 1919-25.
- (7) Extermann M, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*, 2012. 118(13): 3377-86.
- (8) Hurria A, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(25): 3457-65.
- (9) Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control* 2007. 14(1): 32-43.
- (10) Lichtman SM, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer*, 2007. 43(1): 14-34.
- (11) Launay-Vacher V, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol*, 2007. 18(8): 1314-21.
- (12) Launay-Vacher V, et al. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. 70(2): 124-33.
- (13) Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*, 2012. 14 Suppl 4: iv45-54.
- (14) Roila F, et al. 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*, 2010. 21 Suppl 5: v232-43.
- (15) Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: CD006145.
- (16) Aapro M, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol*, 2011. 22(2): 257-67.
- (17) Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2004(32): 57-71.
- (18) Wedding U, et al. Requestioning depression in patients with cancer: contribution of somatic and affective symptoms to Beck's Depression Inventory. *Ann Oncol*, 2007. 18(11): 1875-81.
- (19) Wedding U, et al. Depression and functional impairment independently contribute to decreased quality of life in cancer patients prior to chemotherapy. *Acta Oncol*, 2008. 47(1): 56-62.
- (20) Temel JS, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): 733-42.
- (21) Seruga B, et al. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. *J Clin Oncol*, 2011. 29(2): 174-85.
- (22) Ludwig WD, Schildmann J. (Benefit-risk evaluation of new drugs as a basis for decisions on prioritization in hematology/oncology: methodical challenges and problem-solving strategies). *Onkologie*, 2011. 34 Suppl 1: 6-10.
- (23) Apolone G, et al. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer*, 2005. 93(5): 504-9.
- (24) Niraula S, et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol*, 2012. 30(24): 3012-9.