

Nebenwirkungsmanagement in der Onkologie.

21. Erlanger Mini-Symposium

Melanom 2012:

neue Therapien, große Hoffnungen, andere Sorgen!

Erlangen, 12. Mai 2012

PD Dr. Michael Patrick Lux, MBA

Universitätsklinikum
Erlangen



Übersicht supportive Maßnahmen

**Therapie/ Prophylaxe der Anämie/
Fatigue-Syndrom**

antiemetische Therapie

**Therapie/ Prophylaxe der
Neutropenie**

Therapie/ Prophylaxe der
Thrombozytopenie

Therapie der Mukositis/ Stomatitis

Therapie der Neurotoxizität

Therapie/ Prophylaxe Diarrhoe und
Obstipation

Therapie weiterer Toxizitäten, z.B.
HFS, Hauttoxizität

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/ Akkreditierung nach DIN ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Appetitlosigkeit/ Ernährungstherapie
(enteral/ parenteral)

komplementäre Medizin

Schmerztherapie

Management von
Lymphkomplikationen

Management der Kardiotoxizität von
Therapien

Therapie von klimakterische
Beschwerden

Management der Knochengesundheit

Palliation, Sterbebegleitung,
Heimbetreuung

Universitätsklinikum
Erlangen



Fatigue-Syndrom – die Tumorererschöpfung

- Fähigkeit zur Arbeit, sozialen Integration und Freizeitaktivität beeinflusst¹
oder
- ein Gefühl von körperlicher, emotionaler und geistiger Müdigkeit, das mit reduzierten Energiereserven und Muskelkraft einhergeht.
- Fatigue:
 - eines der meist ausgeprägten Symptome²,
 - häufigste Symptom bei Tumorpatientinnen,
 - von Pat. schwerwiegender angesehen als Übelkeit und Erbrechen.

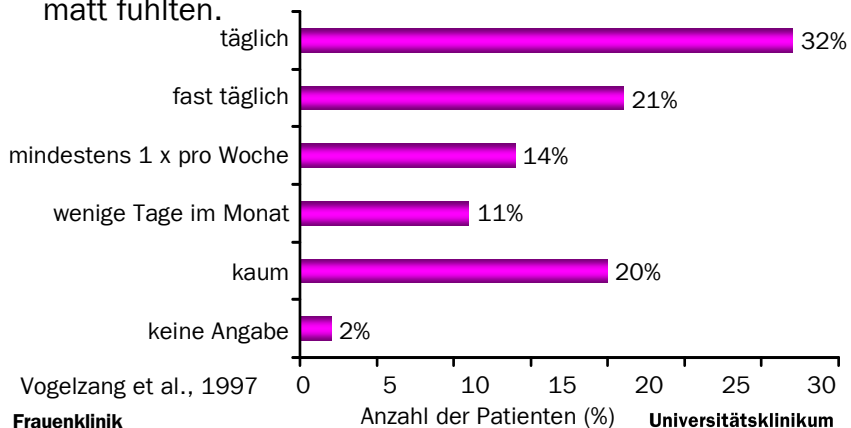
¹Yellen et al., 1997; ²Khayat et al., 2000

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Prävalenz des Fatigue-Syndroms

- Tumorpatienten (n=419) wurden danach befragt, wie oft sie sich im letzten Monat oder während der Behandlung müde/matt fühlten.



Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

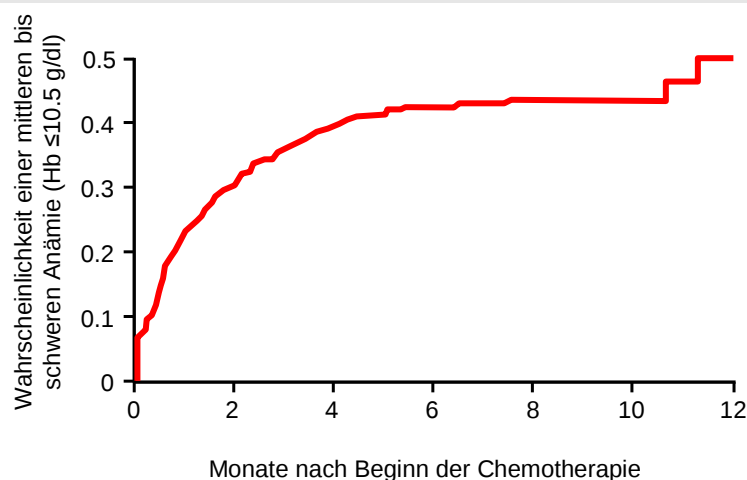
Ursachen Fatigue

- Hb-Wert korreliert mit QoL. Hb > 12 g/dl führt signifikant zu
 - weniger Fatigue,
 - weniger Anämie-Symptome,
 - und zur höheren QoL.
- Somit meist ausgelöst durch Anämie:
 - Inadäquate Eisenverwertung,
 - verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit,
 - inadäquate Erythropoetinproduktion infolge Zytokinfreisetzung,
 - verminderte Erythropoetinsensitivität durch inflammatorische Zytokine (z.B. TNF- α , IL-1, IL-6),
 - Blutverlust, Hämolyse, Knochenmarksinfiltration,
 - Malnutrition,
 - zytostatikainduziert.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Prävalenz der Anämie bei TumorpatientInnen



Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Coiffier et al., 2001

Universitätsklinikum
Erlangen

Management

- Vor jeder Behandlung Eruiierung der zugrunde liegenden Ursache mittels Diagnostik:
 - Blutbild mit MCV, MCH, Retikulozyten, Differenzialblutbild,
 - Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern,
 - Eisenstatus (Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung),
 - Entzündungsparametern,
 - Hämocult-Test.
- Anpassung der Therapie (z.B. Dosisreduktion, Intervallverlängerung),
- Korrektur der metabolischen Faktoren,
- suffiziente Ernährungstherapie,
- **Behandlung von Schlaflosigkeit und Depressionen, kognitive Therapien.**
- **Modifikation von Aktivität und Übung, Krankengymnastik,**
- direkte Therapie der Anämie mittels EK´s oder Wachstumsfaktoren.

Jud et al., 2009

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Empfehlungen Erythropoetine der EORTC

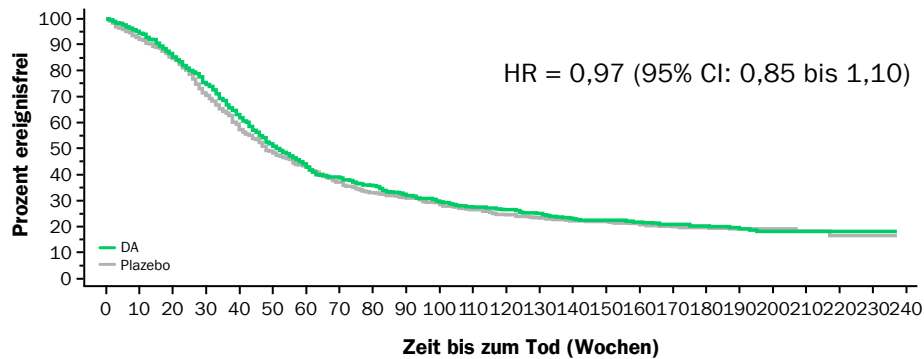
- Hauptziele:
 - Verbesserung der Lebensqualität, Vermeidung von Transfusionen.
- Therapie ab einem Hb-Wert von 9-11 g/dl entsprechend der Symptomatik.
- Einsatz Erythropoetin unter Radio-/ Chemotherapie:
 - Empfehlungsgrad A.
- Einsatz von Erythropoetin bei KarzinompatientInnen ohne Radio-/ Chemotherapie:
 - Empfehlungsgrad B.
- Ziel-Hb 12-13 g/dl.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Metaanalyse (7 randomisierte, verblindete, plazebokontrollierte klinische Studien mit DA) - Ergebnisse Gesamtüberleben



Patienten unter Risiko:

DA	1200	1061	500	423	343	274	223	188	159	135	120	106	100	93	85	81	77	70	59	45	26	15	4
Placebo	912	791	500	407	331	268	231	193	162	142	125	112	103	96	91	88	82	79	73	61	40	21	4

Ludwig et al., 2009

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Fatigue trotz erfolgreicher Therapie

■ Chronische Fatigue:

- länger als sechs Monaten nach Therapie, bis mehrere Jahre möglich,
- häufig kein somatisches Defizit,
- langfristige Einschränkung der Belastbarkeit bis hin zur Erwerbsunfähigkeit.

■ Komplexe Therapieansätze notwendig, i.d.R.

- stationäre onkologische Rehabilitation mit psychoedukativen Gruppen,
- kognitives Trainingsprogramm,
- abgestufte Bewegungstherapie,
- Entspannungsverfahren,
- Einzel- und Gruppengespräche.

■ In Einzelfällen Methylphenidat möglich, deutlicher Effekt in kleinen Studien und Einzelfallberichten (Cave: keine Zulassung, BTM).

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Kasuistik

- 35 jährige Patientin,
- inoperables Rezidiv eines malignen Melanoms als auch Fernmetastasen der Lunge (Stadium IV),
- guter Allgemeinzustand,
- es wird eine palliative Systemtherapie geplant mit
 - Dacarbazin 800 mg/m², d1,
 - Vinblastin 2 mg/m², d1-4,
 - Cisplatin 20 mg/m², d1-4, q21d.



Welche supportive antiemetische Therapie empfehlen Sie?

- Keine erforderlich.
- Ondansetron.
- Dexamethason.
- MCP gtt. nach Bedarf.
- Ondansetron + Dexamethason.
- Aprepitant.
- Ondansetron + Dexamethason + Aprepitant.
- Sonstiges.



Stellenwert von Übelkeit und Erbrechen

Rang	1983	1995	2002
1	Erbrechen	Übelkeit	belastet Familie
2	Übelkeit	Haarausfall	Haarausfall
3	Haarausfall	Erbrechen	Müdigkeit
4	Furcht vor Therapie	Müdigkeit	stört Arbeit
5	Behandlungsdauer	Injektionen	stört Sozialleben
11			Erbrechen
	Coates et al., Eur J Cancer Clin Oncol, 1983 n = 99	de Boer-Dennert et al., Br J Cancer, 1997 n = 197	Carelle et al., Cancer, 2002 n = 100

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Klinische Formen von Übelkeit und Erbrechen

■ Akute Phase:

- Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Gabe der Chemotherapie,
- meist ca. 1–3 Stunden nach Verabreichung,
- ist der am besten erforschte Typ,
- trotz dramatisch verbesserten Schutzes immer noch häufig.

■ Verzögerte Phase:

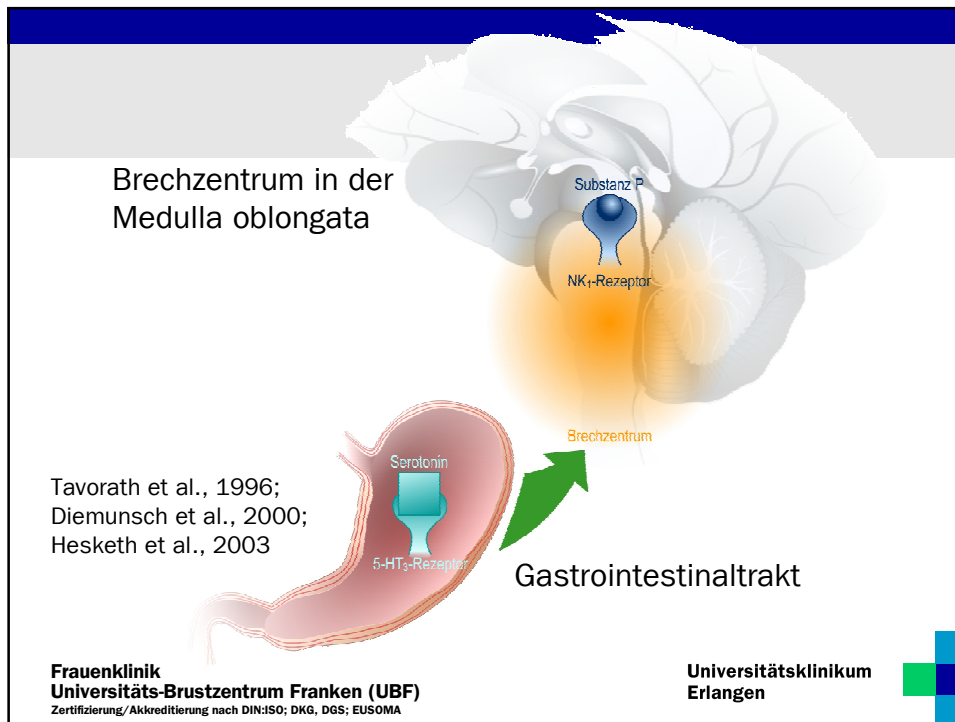
- 24 - 120 Stunden nach Gabe der Chemotherapie,
- erstmals beschrieben nach Cisplatin in hohen Dosen, tritt aber auch bei anderen Chemotherapeutika auf Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Anthrazykline.

■ Antizipatorische Emesis:

- psychisch bedingtes, erlerntes Erbrechen.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Patientenbezogene Risikofaktoren

- Alter <50,
- Geschlecht (weiblich),
- Reiseübelkeit in der Anamnese,
- Schwangerschaftsübelkeit in der Anamnese,
- ängstliche Grundhaltung,
- geringer Alkoholkonsum,
- negative Erwartungshaltung,
- Übelkeit und Erbrechen bei vorherigen Chemotherapien.

Risikofaktoren mit Graduierung

Risikofaktor	Bewertung	
	2 Punkte	1 Punkt
Alter	< 50 Jahre	> 50 Jahre
Geschlecht	weiblich	männlich
Alkoholkonsum	wenig	mehr
Psyche, Ängstlichkeit	ja	nein
Reisekrankheit, Hyperemesis gravidarum	ja	nein
Chemo-Erfahrung	ja	nein
individuelles Risiko	< 6 Punkte gering; > 6 Punkte hoch	

Neue Aspekte in der Onkologie, Deutscher Krebskongress, Berlin, 2006

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Therapiebezogene Risikofaktoren

- Emetogenes Potential der Chemotherapie,
- Anzahl der Chemotherapiezyklen,
- Verabreichungsdauer,
- Darreichungsform,
- Bestrahlungsgebiet (Körperregion) und Größe des bestrahlten Gebietes.

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Einteilung der Chemotherapeutika in die Emesis Gruppen

HOCH Risiko bei fast allen Patienten (> 90%)	Cisplatin Mechlorethamin Streptozocin Cyclophosphamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ Carmustin Dacarbazin
MODERAT Risiko bei 30% bis 90% der Patienten	Oxaliplatin Cytarabin $> 1000 \text{ mg/m}^2$ Carboplatin Ifosfamid Cyclophosphamid $< 1500 \text{ mg/m}^2$ Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin Idarubicin Irinotecan

www.mascc.org

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Einteilung der Chemotherapeutika in die Emesis Gruppen

GERING Risiko bei 10% bis 30% der Patienten	Paclitaxel Docetaxel Mitoxantron Topotecan Etoposid Pemetrexed Methotrexat Doxorubicin (liposomal)	Mitomycin Gemcitabin Cytarabin $\leq 100 \text{ mg/m}^2$ 5-Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab
MINIMAL Risiko bei weniger als 10% der Patienten	Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosin Fludarabin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Bevacizumab	

www.mascc.org

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Weitere Faktoren

■ Krankheitsbedingte Faktoren:

- Krankheitsstadium, Metastasierung,
- metabolische Ursachen (Urämie, Ikterus),
- organische Ursachen (z.B. Stenosen durch Infiltration des Tumors in den Gastrointestinaltrakt),
- Tumorkachexie (Auszehrung).

■ Sonstige Faktoren:

- Tageszeit der Behandlung,
- Umgebung/ Umfeld,
- andere emetogene Medikamente z.B. Opiate.



Medizinische Aspekte der Prophylaxe von CINE (chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis)

- Kenntnisse des emetogenen Risikos der Therapie,
- Kenntnisse des individuellen Patientenrisikos,
- Aufklärung der Patientin, bzw. des Patienten,
- Reservemedikamente für den Bedarfsfall,
- Ausstrahlung von Ruhe und Geborgenheit,
- regelmäßiges Lüften des Zimmers,
- ausreichende Hydrierung,
- für Ablenkung/ Entspannung sorgen,
- Wunschkost berücksichtigen (aber keine Lieblingsspeisen).



Medikamentöse Prophylaxe

- Erste Erkenntnisse nach Gabe von hoch dosiertem Metoclopramid.
- Die Entwicklung der 5-HT₃-Antagonisten hatte dramatische Folgen:
 - stark wirksam bei akutem Erbrechen, weniger wirksam bei verzögerten Beschwerden,
 - optimal in Kombination mit Dexamethason.
- Dexamethason:
 - Grundlegender Bestandteil der antiemetischen Prophylaxe.
 - Antiemetisches Potential sowohl zur Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Übelkeit seit langem in einer Vielzahl klinischer Studien belegt.

Berger AM et al., 2001; Gralla RJ et al., 1998; Endo T et al., 2000;
Hesketh PJ et al. 2003; Roja et al., 2004

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Verzögertes Erbrechen

- Setrone wenig effektiv, da nicht mehr Serotonin, sondern Substanz P im Vordergrund.
- Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant) blockiert Bindung Substanz P an NK1-Rezeptor.
 - Ansprechen bei anthrazyklinhaltiger Therapie (kein Erbrechen): 76% versus 52%,
 - Gabe in Kombination mit 5-HT₃-Antagonist und Dexamethason bei hohem ematogenen Risiko empfohlen.*

* Konsensusempfehlung MASCC

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Wirksamkeit auch bei moderat emetogener, AC/ EC basierter Chemotherapie

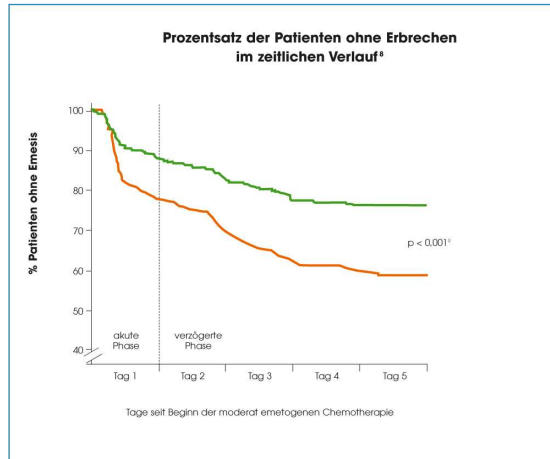
Primärer Endpunkt = vollständiges Ansprechen (kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Therapie über den Zeitraum von fünf Tagen).

Regime mit Aprepitant

n = 432

Kontrollregime

n = 424



Warr et al., 2005

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Management Aprepitant

■ Dosierung:

- Tag 1: 1 x 125 mg,
- Tag 2: 1 x 80 mg,
- Tag 3: 1 x 80 mg.
- Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

■ Keine Dosisanpassung für:

- ältere Patienten,
- Patienten mit Niereninsuffizienz/ Leberinsuffizienz.

■ Kortikosteroide:

- Reduktion oraler Dosierungen von Dexamethason um ca. 50%,
- Reduktion von i.v. Dosierungen um ca. 25%.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

antiemetische Therapie – Übersicht

vor Therapie	am Tag der Chemotherapie sowie Tag 2-3 (-5)				ab Tag 3
antizepatorisches Erbrechen	leichte Übelkeit/ Erbrechen (Stufe 1)	mäßige Übelkeit/ Erbrechen (Stufe 2)	starke Übelkeit/ Erbrechen (Stufe 3 + 4)	schwere Übelkeit/ Erbrechen (Stufe 5)	bei Bedarf
Methylprednisolon 4 mg p.o. am Vorabend und am Morgen oder Sedierung z.B. mit Lorazepam 1 mg p.o. am Vorabend	Ondansetron 2-3 x 8 mg/d Dolasetron 100 mg/d Tropisetron 1 x 5 mg/d Granisetron 1 x 1-3 mg/d Palonosetron 1x0,25 mg	Methylprednisolon 40-500 mg/d Ondansetron Dolasetron Tropisetron Granisetron Palonosetron	Methylprednisolon	Methylprednisolon	Metoclopramid 4-6 x 10-20 mg/d oder Dimenhydrinat spp. 3-4 x 150 mg/d
			leichte Sedierung Bromazepam 6 mg p.o. Lorazepam 1 mg p.o.	Sedierung Lorazepam 2-3 x 1-2,5 mg/d	
			Ondansetron Dolasetron Tropisetron	Ondansetron Dolasetron Tropisetron Granisetron Palonosetron	
			Aprepitant	Aprepitant	

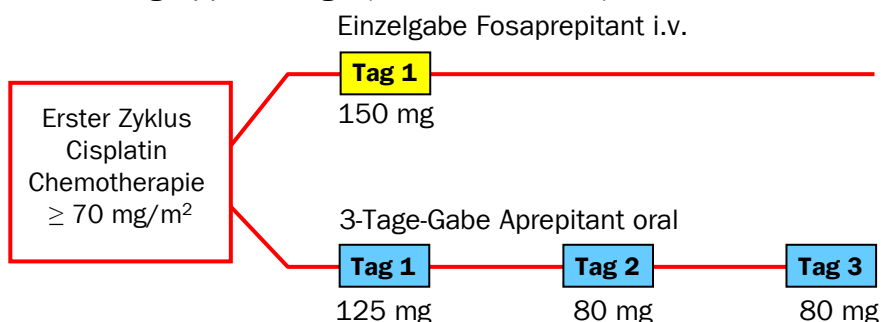
Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN ISO; DKG, DGS; EUSOMA

nach Empfehlungen NCI, DKG, MASCC

Universitätsklinikum
Erlangen

Studiendesign zu Fosaprepitant 150 mg

- weltweite Phase III Studie, randomisiert, doppelblind, Parallelgruppendesign (2.322 Patienten).



in beiden Armen zusätzlich
Ondansetron und Dexamethason

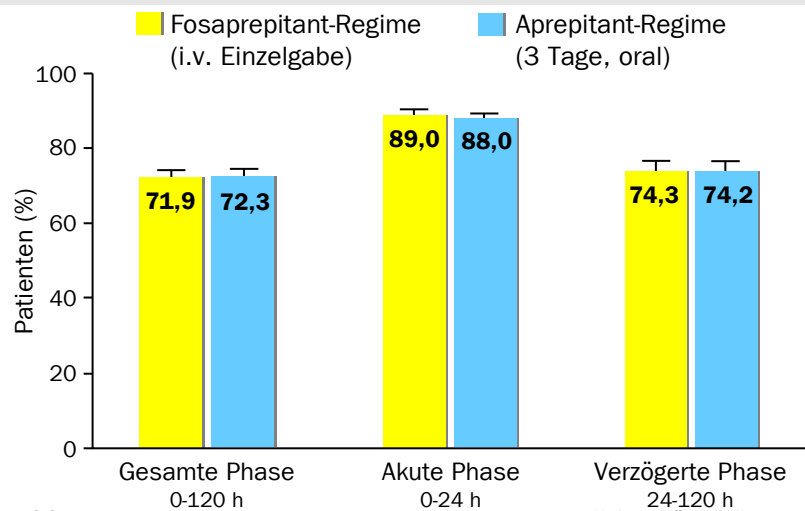
Grunberg et al., 2011

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Ergebnisse: Patienten mit "Complete Response"

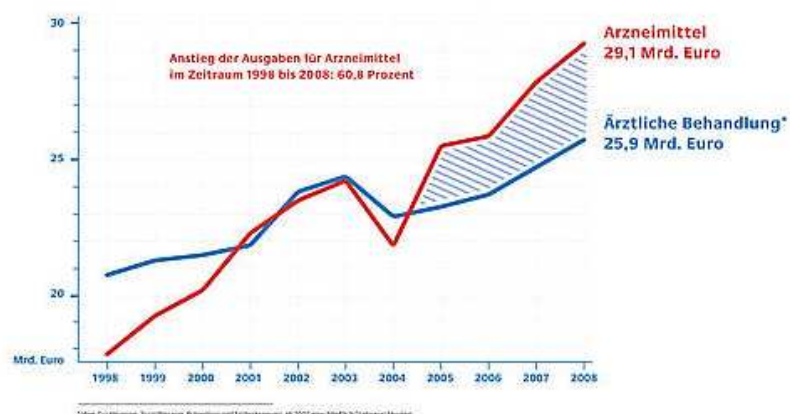
Grunberg et al., 2011



Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Ausgabenanstieg der Arzneimittel



Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

BMG, 2011

Universitätsklinikum
Erlangen

Gesundheitsökonomie in Bezug auf Supportive Therapien

- Deutsche Studie mit 66 Patientinnen mit 190 Chemotherapiezyklen,
- Antiemese mittels an die Zytostatika angepasster Therapie oder Algorithmus mit individuellen Risikofaktoren,
- deutlicher Vorteil für den individuellen Algorithmus in Bezug auf kompletter Freiheit von Übelkeit (76% versus 55%, $p=0,035$),
- Kostenersparnis von 78,8%.

Rosenhan et al., 2009; Lordick et al., 2007

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Patientinnen einbeziehen???

- Entscheidung Antiemese durch 162 Pat. mit Chemotherapie
 - Medikament 1 mit 60% Vermeidung einer Nausea bei Kosten von 200 \$ pro Zyklus,
 - Medikament 2 mit 80% Wirksamkeit bei 800 \$ pro Zyklus,
 - falls Medikament 1 unwirksam, jeder Zeit Medikament 2 möglich,
 - bei Wahl Med. 1 erhalten Pat. die Hälfte der Einsparungen, also 300 \$.
- 58,3% der Befragten wählten die preisgünstigere Variante.
- Durch Möglichkeit der Patientenwahl sind alleine in diesem Kollektiv Einsparungen von 220.780 \$ möglich – die Hälfte für den Kostenträger, die andere Hälfte für die Patientinnen und Patienten.

Touloukian et al. 2011

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**

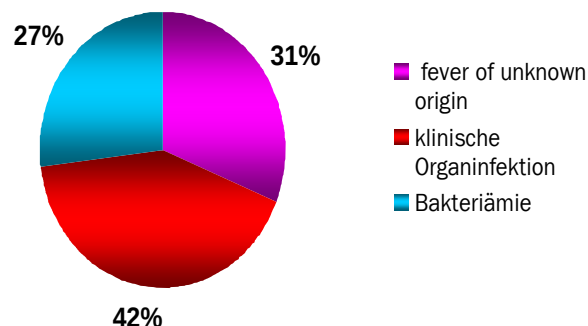


Weiterer Verlauf

- Patientin erhält eine supportive Therapie mit Ondansetron 8 mg 1-0-1, d1-4, + Dexamethason 12 mg, d1, 8mg, d2-7 + Aprepitant 125 mg, d1, 80 mg, d2-6. Hierunter kann die Therapie ohne Emesis und Nausea durchgeführt werden.
- Patientin zeigt nach drei Zyklen eine deutliche partielle Remission.
- Im vierten Zyklus stellt sie sich vor mit Temperaturen von 39,5 Grad Celsius und Neutrophilen von 400 / μ l.

febrile Neutropenie

- febrile Neutropenie:
 - einmalig $> 38,2^{\circ}\text{C}$ oder mind. $2 \times > 38,0^{\circ}\text{C}$ im Abstand von 1 Stunde,
 - und Neutrophilen $< 500/\mu\text{l}$ oder $< 1.000/\mu\text{l}$ mit fallender Tendenz.



Neutropenie - Risikofaktoren

Risiko	Gering	Hoch
Grunderkrankung	solider Tumor	z.B. Lymphom, Leukämie
Alter	< 60 Jahre	> 60 Jahre
Tumorlast	klein	groß
Komorbidität	mäßig	ausgeprägt
Allgemeinzustand	gut	reduziert
Chemotherapiezyklus	Folgezyklus	1. Zyklus
Zyklusintervalle	> 4-5 Wochen	< 4 Wochen
Zystostatikadosis pro Zyklus	standard	hoch
Art der Zystostatika	gering myelotoxisch	stark myelotoxisch
Regime	Monotherapie	Kombinationstherapie
Schleimhauttoxizität	gering	hoch
Wundheilungsstörung	keine	Sekundärheilung
Krankheitsstatus	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Laborwerte	LDH erhöht	LDH normal
Therapieziel	palliativ	kurativ

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**

Febrile Neutropenie – Folgen

- Die Gefahr einer febrilen Neutropenie ist im ersten Zyklus am höchsten! Später senkt sich die Frequenz durch Dosisreduktionen und Beginn G-CSF-Therapien.¹
- Inzidenz in 25-40% der üblichen Chemotherapien ohne Vortherapien.²
- Folgen:
 - Senkung der Lebensqualität durch Isolation mit Angst vor Tod, Infektion und Therapieversagen,³
 - Verstärkung von Dehydratation, Anorexie, Asthenie und Erbrechen,⁴
 - und Notwendigkeit der Dosisreduktion!

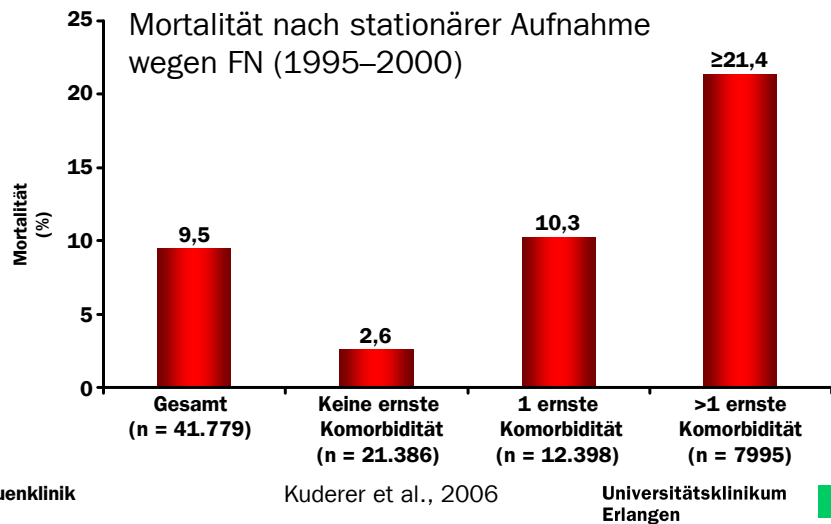
¹ Lyman et al., Cancer, 2003; ² Dale et al., 2002; ³ Lyman und Kuderer, Drugs, 2002;

⁴ Glaspy et al., Blood, 2001

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**

Febrile Neutropenie und Mortalität



febrile Neutropenie – Diagnostik*

- klinische Untersuchung:
 - Haut, Schleimhäute, Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge,
 - obere und untere Atemwege, Urogenitalsystem, Abdomen, Perianalregion,
 - orientierende neurologische Untersuchung,
 - Puls, RR, Atemfrequenz.
- mikrobiologische Diagnostik:
 - **obligat:** Blutkulturen aerob und anaerob peripher und zentral (je 2 Stück),
 - fakultativ: U-Stix, Stuhlkultur, Schleimhautabstriche, Liquor, Sputum.
- Labor:
 - BB (Diff.), GOT, GPT, AP, Bilirubin, Kreatinin, Na, Ca, K, CRP, kleine Gerinnung,
 - bei Sepsis Laktat, AT III, Protein C, D-Dimere.
- Diagnostik:
 - obligat: Röntgenthorax in zwei Ebenen,
 - fakultativ: Sonographie des Abdomens.

* nach Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Leitlinien der Society for Infectious Diseases of America

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN-ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

febrile Neutropenie – Übersicht Therapie*

bei niedrigem Risiko ggf. orale Antibiose, z.B. Ciprofloxacin + Amoxicillin/Clavulansäure

bei hohem Risiko i.v. Duotherapie, z.B. Tazobactam plus Aminoglykosid

nach 72-96 Stunden Kontrolle

bei Therapieansprechen:
Kontrollen mind. 2-3 x/ Woche
Fortsetzen der Antibiose:
- 2 d bei Neutrophile $> 1.000/\mu\text{l}$,
- 7 d bei Neutrophile $< 1.000/\mu\text{l}$.

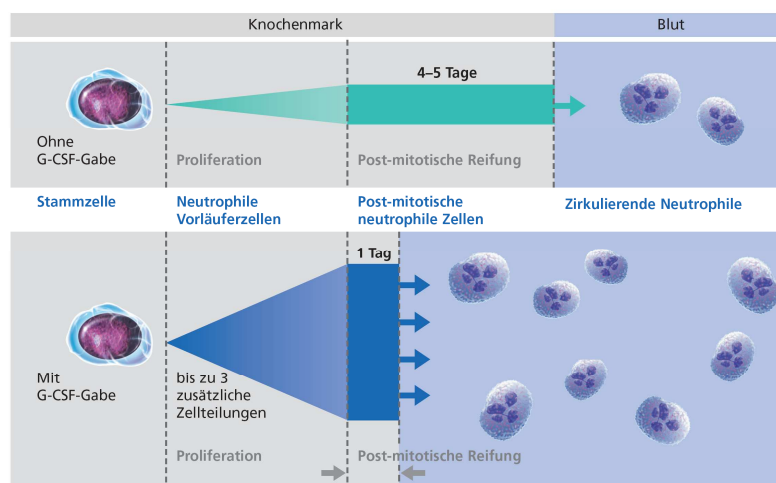
bei fehlendem Therapieansprechen:
- Diagnostik wiederholen,
- Neutropeniedauer länger zu erwarten, Pat. instabil: Umstellung auf Carbapenem plus Glykopeptid,
- Einleitung einer antimykotischen Therapie.

* nach Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Leitlinien der Society for Infectious Diseases of America

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Wirkung von G-CSF auf die Bildung von Neutrophilen

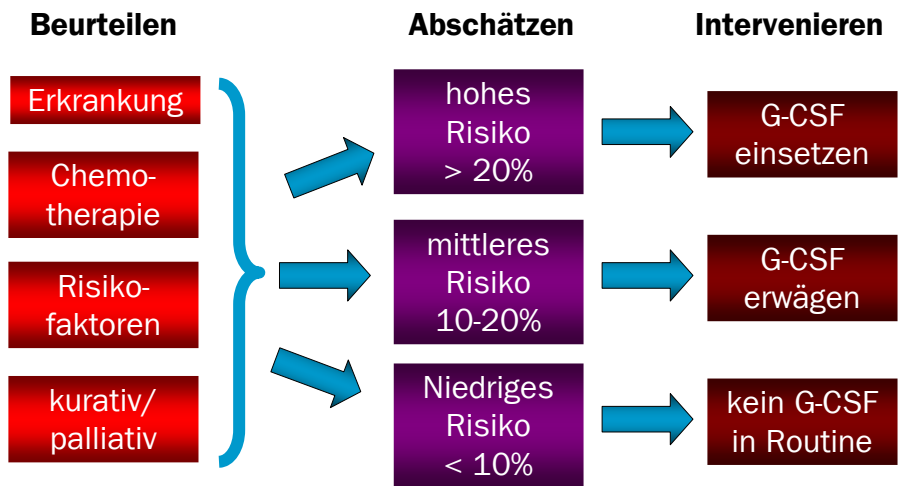


Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Dexter, 1990; Lord et al., 1989

Universitätsklinikum
Erlangen

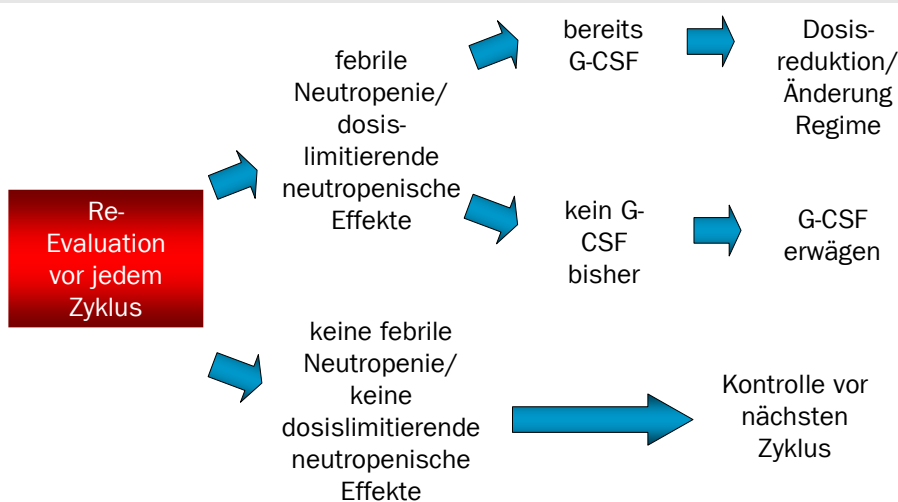
Aktuelle NCCN Leitlinien



Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Aktuelle NCCN Leitlinien



Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen

Febrile Neutropenie und G-CSF

- Sollte G-CSF bei bestehender febriler Neutropenie zusätzlich zur antibiotischen Therapie gegeben werden?
- Anzahl an Todesfälle wird nicht vermindert:
 - OR 0,68 [95% CI 0,43-1,08 (p=0,1)].
- Krankenhausaufenthalt wird signifikant verkürzt:
 - HR 0,63 [95% CI 0,49-0,82 (p=0,0006)].
- Zeit bis Regeneration der Neutrophilen wird signifikant verkürzt:
 - HR 0,32 [95% CI 0,23-0,46 (p=0,00001)].

* nach Empfehlungen der Leitlinien von ASCO und EORTC

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Weiterer Verlauf

- Patientin zeigt eine nach sechs Zyklen eine deutliche partielle Remission.
- 6 Monate nach Therapieende zeigt sich eine erneute Progression. Patientin hat den Wunsch nach maximaler Therapie. Der Allgemeinzustand ist gut.
- Folgend Beginn der Therapie mit Carboplatin (AUC 6), d1, und Paclitaxel 225mg/ m², d1, q21d.
- Zum zweiten Zyklus berichtet die Patientin über Kribbeln der Fußsohlen.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Neurotoxizität

■ Einteilung nach NCI-CTC:

- Grad I = asymptomatisch; Verlust der tiefen Reflexe oder nicht einschränkende Parästhesien,
- Grad II = Parästhesien, funktionseinschränkend, jedoch nicht die Tagesaktivität einschränkend,
- Grad III = Störung der normalen Tagesaktivität,
- Grad IV = permanenter sensorischer Verlust.

■ Risikofaktoren:

- frühe Neuropathie,
- hohe Paclitaxel-Einzeldosen ($> 250 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$),
- Kombinationstherapie mit Cisplatin,
- Alter (?),
- Vorbehandlung mit neurotoxischen Zytostatika (?).

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Neurotoxizität bei Taxanen (z.B. Paclitaxel)

■ Form:

- periphere Neuropathie,
- motorisch und sensorisch.

■ Inzidenz:

- Grad 3/4 in 2-10%.

■ Symptomatik:

- meist Hände und Füße,
- z.T. oberflächlicher, brennender oder stechender neuropathischer Schmerz,
- selten motorische Neuropathie der proximalen Muskelgruppe.

■ Langzeittoxizität:

- nach Abschluss Therapie bilden sich Symptome innerhalb einiger Monate zurück.

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Allgemeine Maßnahmen Neurotoxizität

- **Cave:** Aufklärung über Risiken der sensorisch-motorischen Ausfälle mit Gefahr von:
 - Verbrennungen und Erfrierungen (Thermometer bei Baden und Spülen verwenden),
 - Wundinfektionen,
 - z.T. eingeschränkte Fahrtauglichkeit,
- regelmäßige Untersuchung auf Druckstellen und Verletzungen,
- gute Hautpflege an Händen und Füßen,
- regelmäßige Greifübungen mit Händen und Füßen,
- regelmäßig Reize an den betroffenen Arealen setzen.

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Neurotoxizität Taxane – spezifische Maßnahmen

- **Prophylaxe:**
 - Bei Pat. mit bekannter diabetischer oder alkoholbedingter Neuropathie oder bei Entwicklung einer schweren Neuropathie Dosisverringerung erwägen.
 - Ggf. wöchentliche Gabe.
- **Med. Therapie:**
 - schlechtes Ansprechen auf Schmerztherapeutika,
 - trizyklische Antidepressiva, z.B. Clomipramin, Imipramin oder Doxepin, einschleichend beginnend,
 - bei einschießenden Schmerzen Carbamazepin,
 - gute Erfahrungen mit
 - Gabapentin (Neurontin® , 1. Tag 300 mg/d, 2. Tag 600 mg/d, 3. Tag 900 mg/d) und
 - Pregabalin (Lyrica® , 150 mg/d, nach 3-7 Tagen auf 300 mg/d).

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Weiterer Verlauf

- Parästhesien unter Therapie mit Neurontin stabilisiert.
- Patientin zeigt nach drei Zyklen eine erneute partielle Remission.
- Sie berichtet jedoch über Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme von 15% des Körpergewichts.



Kachexie Hintergründe

- Definition klinisch relevante Mangelernährung:
 - Verlust von > 10% des Körpergewichts.
- 30-90% der TumorpatientInnen im Verlauf.
 - 65% der Patientinnen unter Chemotherapie,
 - 57% der Patientinnen unter Radiotherapie.
- Kein Zusammenhang zwischen Ausmaß und Größe, Ausbreitung und Differenzierung des Tumors.
- Beeinflussung von Morbidität, Lebensqualität, Dauer Krankenhausaufenthalt, Depression, Ansprechen auf Chemotherapien, Komplikationsraten (Sepsis, Infektion).
- Mit 10-20% häufigste Todesursache.
 - Gewichtsverlust von > 15% erhöht nachweislich die Mortalität.



Kachexie Genese

■ Ursachen:

- verminderte Energie- und Nährstoffaufnahme:
 - Völlegefühl, Sättigungsgefühl,
 - einseitige Ernährung,
 - Geschmacksveränderungen,
 - Nahrungsmittelaversionen,
 - Mundtrockenheit, Mukositis,
 - Abdominalschmerz, Diarrhoe, Obstipation,
- Stoffwechselstörungen,
- humorale und inflammatorische Reaktionen:
 - erhöhter Nährstoffbedarf,
 - TNF- α , IL1, IL6, Interferon γ , PIF, LMF.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Zürcher et al., 2004

Universitätsklinikum
Erlangen



Kachexie Diagnostik

- Verschleierung einer Mangelernährung durch Weichteil- und Flüssigkeitsmasse möglich (Wassereinlagerungen!).
- Orale Nahrungsaufnahme < 500 kcal/ Tag:
 - 1-4 Tage: Beratung,
 - 5-7 Tage: Ernährungstherapie bei Mangelernährung,
 - > 7 Tage: immer Ernährungstherapie.
- Ruheumsatz normal ernährter Patientinnen unter Chemotherapie 20-25 kcal/ kg Körpergewicht/ Tag.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Ernährungstherapie

Tipps

- Möglichst orale Therapie (z.B. Trinknahrung 4 x 250ml/ Tag).
- Adaption an assoziierte Inflamationsprozesse/ gesteigerte körperliche Aktivität.
- Eiweiß 1-2g/ kg KG/ Tag, Fettanteil > 35% der Gesamtzufuhr.
- Unter Chemotherapie:
 - kleine Portionen anbieten, leichte Kost, Zufuhr alle 2-3 Std,
 - geschmackliche Akzeptanz berücksichtigen (Geschmacksschwelle bitter gesenkt, süß gesteigert),
 - starke Essensgerüche vermeiden (Räume gut lüften),
 - gewürzarm kochen,
 - keine besonders süßen, fetthaltigen, blähenden oder stark, riechenden Speisen, trockene und stärkehaltige Nahrung.

DGEM-Leitlinie „Enterale Ernährung: Onkologie“

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/ Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Appetitlosigkeit

Generell

- Belastung häufig für Angehörige und Personal größer als für Kranke selbst („Der Mensch ist, was er isst.“).
- Nahrung als Genuss und Symbolwert in Bezug auf Lebensqualität.
- Gewichtskontrollen können Not der Patientin/ des Patienten verstärken.
- Veränderte Körperbild führt zur sozialen Isolation.

**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/ Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Appetitlosigkeit medikamentöse Therapie

- **Generell:**
 - Versuch parenterale Ernährung solange wie möglich zu vermeiden!
- **Kausale Therapie:**
 - Antiemetika, Prokinetika, Antidepressiva, Tranquilizer, Laxantien, Schmerztherapie
- Pepsinwein,
- Dexamethason 2-4 mg/d p.o. oder s.c.:
 - Cave Nebenwirkungen (z.B.Soor),
- Megestrol 160-400 (800 mg)/ d,
- 2,5% ölige Dronabinol Tropfen:
 - BTM-Rezept, Rezept braucht Angabe der Dosierung,
 - 2,5 mg = 3 gtt; auf 2-3 Einzelgaben bis maximal 20 mg/ d (25 gtt).

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Fazit

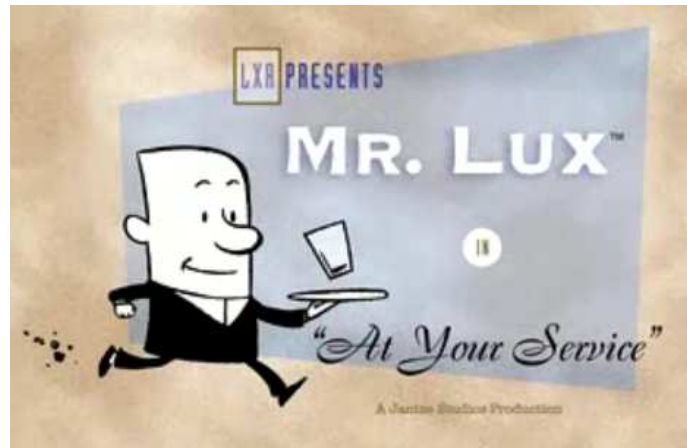
- Nausea und Emesis können mit die beeinträchtigtste Nebenwirkung einer Chemotherapie sein:
 - es existieren hervorragende supportive Therapien,
 - diese sind nur so gut, wie sie genutzt werden.
- Die febrile Neutropenie ist mit einer enorm hohen Mortalität assoziiert – dieses sollte eine besondere Aufmerksamkeit haben.
- Neben den klassischen Nebenwirkungen (Emesis und Nausea, Neutropenie, Anämie, etc.) sollte auch ein Augenmerk auf Nebenwirkungen wie Neurotoxizität und Appetitlosigkeit gelegt werden.

Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Universitätsklinikum
Erlangen



Fragen & Diskussion



**Frauenklinik
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum
Erlangen**