



Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen

Informationen und Empfehlungen
für das betreuende Team

Autoren:

C. Bokemeyer	H.-P. Lipp
M. Björnsgard	M. Schabet
J. T. Hartmann	M. Sökler
H. Hebart	B. Weiß
T. Hehr	R. Waldmann
W. Lachart	D. Wernet

Gedruckt mit
freundlicher Unter-
stützung
der Firmen

Amgen GmbH,
München

Glaxo Wellcome
GmbH & Co.,
Hamburg

Janssen-Cilag
GmbH, Neuss

Oktober 1998

Serie „Therapieleitlinien“ des ITZ Tübingen**Bereits erschienen:**

- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Bronchialkarzinom (1. Aufl., August 1995/vergriffen)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Magenkarzinom (1. Aufl., Oktober 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Aufklärung von Tumorpatienten (1. Aufl., Oktober 1996)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Schmerztherapie (9. Aufl., Juli 1997. Auch im Kitteltaschenformat)
- Endokrine Tumoren (außer Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen (1. Aufl., März 1998)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (2., überarbeitete Aufl., Juli 1998)
- Penis-Karzinom (2., überarbeitete Aufl., Juli 1998)
- Mammakarzinom (2., überarbeitete Aufl., Juli 1998)

In Vorbereitung:

- Bronchialkarzinom (2. Aufl.)
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Urologische Neoplasien: (Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom, Blasenkarzinom)
- Haematologische Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynx-tumoren
- Neoplasien der Schilddrüse

Impressum:**Herausgeber:**

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-85235/ -85236/ -85237
Telefax: (07071) 29-5225
E-Mail: itz@med.uni-tuebingen.de
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz>

Redaktion:

PD Dr. Carsten Bokemeyer, Sprecher der Arbeitsgruppe „Supportivtherapie“
Dr. Martin Söckler, Koordinierender Arzt des ITZ, Medizinische Universitätsklinik II
Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund, Sekretär des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen
Karin Müller, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

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

1. Auflage Oktober 1998



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie Empfehlungen für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten bei bestimmten Tumorerkrankungen zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Leitlinie neue Gesichtspunkte in der Behandlung einer bestimmten Tumorerkrankung ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen neu aufgelegten Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Trotz dieser Leitlinien werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.

Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinäre Tumorkonferenz erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29-8 52 35 und Telefax 0 70 71/29-52 25.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Inhalt

A. Einleitung	1
B. Ausgewählte supportive Therapien	3
I. Richtlinien zum Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in der Onkologie	3
1. Einleitung	3
2. Alternativen zum Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (HGF)	4
3. Primärer (prophylaktischer) Einsatz von HGF	4
4. Sekundärer Einsatz von HGF (nach eingetretener Neutropenie/Infektion)	6
5. Therapeutischer Einsatz von HGF	7
6. Dosisintensivierte Chemotherapie und Transplantation peripherer Blutstammzellen (PBSC)	7
7. Einsatz von HGF bei Patienten mit kombinierter Chemo- und Radiotherapie	8
8. HGF bei akuter myeloischer Leukämie (AML) und bei Myelodysplasie (MDS)	9
9. Therapie mit HGF	10
10. Toxizität der HGF	11
11. Ausblick	12
12. Literatur	12
II. Erythropoetin bei tumorbedingter bzw. therapiebedingter Anämie	14
1. Anämie bei Tumorpatienten	14
2. Therapie der Anämie	15
3. Behandlung mit Erythropoetin	15
4. Literatur	17
III. Blutprodukte	18
1. Präparate	18
1.1 Erythrozyten	18
1.2 Thrombozyten	19
2. Antikörper	20
2.1 Erythrozytäre Antikörper	20
2.2 Thrombozyten-reaktive Antikörper	20
3. Bestrahlung der Blutprodukte	20
4. Infektionsgefahr durch Blutprodukte	21
5. Literatur	21



IV. Antimikrobielle Prophylaxen und Pflegestandards	22
1. Einleitung	22
2. Antibakterielle Prophylaxen	23
3. Antifungale Prophylaxen	24
4. Antivirale Prophylaxen	26
5. Pflegerische Maßnahmen	27
6. Literatur	28
V. Prophylaxe und Therapie von Mundschleimhautentzündungen (Mukositiden) bei onkologischen Patienten	29
1. Mukositisbedingte Komplikationen	29
2. Therapeutische Möglichkeiten	29
2.1 Einsatz von Adstringenzien, Antiphlogistika, Desinfizienzien und Lokalanästhetika	30
2.2 Kryotherapie	30
2.3 Anwendung von Sucralfat, Dexpanthenol und Vitamin E	30
2.4 Einsatz von Antimykotika	31
2.5 Besonders kritisch zu bewertende Maßnahmen	31
3. Tabellarische Zusammenstellung der prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen	32
3.1 Prophylaktische Maßnahmen	32
3.2 Supportive Maßnahmen bei bestehender Mukositis	33
3.3 Schmerzlindernde und lokal anästhetisierende Maßnahmen	34
3.4 Lokal antimykotische Behandlungsstrategien	34
4. Literatur	35
VI. Begleittherapie bei Strahlentherapie	36
1. Mukositis	36
1.1 Prävention und Therapie	37
2. Xerostomie	38
2.1 Prävention und Therapie	38
3. Zähne und Zahnpflege	39
3.1 Prävention und Therapie	39
4. Radiogene Hautreaktionen	40
4.1 Prävention und Therapie	40
5. Pneumonitis	41
5.1 Therapie	42
6. Gastrointestinale Nebenwirkungen	42
6.1 Übelkeit und Erbrechen	42
6.2 Diarrhö	42
6.3 Prävention und Therapie	42
7. Literatur	43



VII. Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung	44
1. Formen der Emesis	44
2. Emetogene Potenz von Zytostatika	44
3. Antiemetische Substanzen	46
4. Adaptierte antiemetische Therapie	48
5. Literatur	49
VIII. Prophylaxe und Behandlung zytostatikainduzierter organotoxischer Komplikationen: Behandlungsstrategien mit Mesna, Amifostin, Dexrazoxan und Methylenblau	50
1. Einführung	50
2. Mesna (Uromitexan®) zur Zystitisprophylaxe	50
2.1 Mesna-Dosierung nach konventionellen Oxazaphosphorin-Dosen	51
2.1.1 Cyclophosphamid- und Ifosfamid-Kurzinfusionen	51
2.1.2 Cyclophosphamid- und Ifosfamid-Dauerinfusionen	52
2.2 Mesna-Dosierung nach hohen Oxazaphosphorin-Dosen	52
2.2.1 Hochdosierte Cyclophosphamid- und Ifosfamid-Kurzinfusionen	52
2.2.2 Hochdosierte Dauerinfusionen	52
2.3 Ergänzende Anmerkungen	53
2.4 Therapieschemata	53
3. Amifostin (Ethyol®)	54
4. Dexrazoxan (ICRF-187)	55
5. Methylenblau bei ifosfamidinduzierter Neurotoxizität	56
6. Literatur	57
IX. Spezielle Begleittherapien beim Tumorlysesyndrom und bei potentiell nephrotoxischen Chemotherapien	59
1. Tumorlysesyndrom	59
2. Prophylaktische Maßnahmen	59
2.1 Intensive Hydrierung	60
2.2 Verhinderung der Uratnephropathie	60
2.2.1 Therapie mit Allopurinol	61
2.2.2 Alkalisierung des Harns	61
3. Spezielle Maßnahmen bei Cisplatin	61
3.1 Hydrierung	62
3.2 Diurese	62
3.3 Elektrolytsubstitution	62
3.4 Sonstige Aspekte	63
3.5 Intraperitoneale Cisplatin-Gabe	63
4. Literatur	64



X.	Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika	65
1.	Einleitung	65
2.	Allgemeine und spezielle Vorgehensweise	65
3.	Gleichzeitige Extra- und Paravasation von Vincristin und Doxorubicin	67
4.	Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Dokumentation	68
5.	Literatur	68
6.	Anhang Dokumentationsbogen Zytostatika-Paravasate	69
XI.	Intravenöse Zugänge, Ernährungssonden (PEG)	70
1.	Intravenöse Zugänge, implantierbare Katheter-/Portsysteme	70
1.1	Einleitung	70
1.2	Technische Durchführung	71
1.3	Injektionstechnik und Punktion	72
1.4	Technische Komplikationen	72
2.	Ernährungssonden (PEG)	73
2.1	Einleitung	73
2.2	Technische Durchführung	74
2.3	Nachsorge	74
3.	Literatur	75
4.	Anhang: Anmeldeprozedere am Universitätsklinikum Tübingen . .	75
XII.	Lebensqualität und psychosozialer Support	76
1.	Einleitung	76
2.	Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums für die psychosoziale Betreuung von Tumorpatienten am Universitätsklinikum Tübingen . .	76
3.	Weitere Angebote für die psychosoziale Unterstützung von Tumorpatienten in der Region	77
4.	Literatur	77
C.	Mitglieder der Arbeitsgruppe „Supportive Therapie“	79



A. Einleitung

Es ist damit zu rechnen, daß in den kommenden Jahren die Zahl der Patienten mit einer malignen Erkrankung erheblich zunehmen wird.

Da keine substantiellen Fortschritte im Bereich der gegenwärtig verfügbaren anti-neoplastischen Therapien in unmittelbarer Aussicht stehen, wird die Anzahl insbesondere von älteren Patienten ansteigen, die eine palliative Chemotherapie oder eine Bestrahlung erhalten. Die meisten Patienten erleben eine mehr oder weniger lange chronische Krankheitsphase, die nicht nur von der Manifestation der eigentlichen Tumorerkrankung gekennzeichnet ist, sondern auch von wiederholten Episoden mit Nebenwirkungen von verschiedenen Therapieverfahren.

Eine optimale Krebstherapie beinhaltet auch eine optimale supportive Versorgung des Patienten. Das Hauptziel der Behandlung, die Palliation tumorassoziierter Symptome, darf nicht durch eine schlechte Lebensqualität infolge von Nebenwirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie gefährdet werden.

Selbstverständlich hat die supportive Therapie auch eine enorme Bedeutung in der kurativen Behandlung: Eine optimale Begleittherapie soll das Therapierisiko minimieren und erlauben, die Therapie zeitgerecht und mit adäquater Dosis durchzuführen, um die Chance zur Heilung so groß wie möglich zu erhalten.

Die supportive Therapie stellt heute eine entscheidende Säule in der Krebstherapie und in der Behandlung anderer chronischer Erkrankungen wie z.B. AIDS dar. Die wachsende Bedeutung der supportiven Therapie in der Onkologie ist jedoch nicht nur in der zahlenmäßigen Zunahme der chemotherapeutisch und radiotherapeutisch behandelten Tumorpatienten begründet. Vielmehr hat es gerade bei den supportiven Maßnahmen in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gegeben wie z.B. die Einführung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren zur Vermeidung von Phasen der prolongierten Neutropenie oder die Verfügbarkeit effektiver antiemetischer Substanzen wie den 5-HT₃-Antagonisten.

Die Erarbeitung von standardisierten Richtlinien in der supportiven Therapie und die Information über die verfügbaren supportiven Maßnahmen stellen damit eine wichtige Forderung der modernen Onkologie dar.

Die vorliegende Leitlinie zur supportiven Therapie widmet sich ausgewählten Kapiteln aus diesem umfassenden Fachgebiet. Der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren im Rahmen der Chemo- und Strahlentherapie wird ausführlich auf der Basis der Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) diskutiert. Weiterhin werden Maßnahmen zur Reduktion der Infektionsproblematik bei Tumorpatienten, zur antimikrobiellen Prophylaxe sowie Standards zur Substitution von Blutprodukten dargestellt. Die gegenwärtig verfügbaren Maßnahmen zur Vermeidung subjektiv belastender Nebenwirkungen wie Stomatitis werden erläutert sowie auch das adäquate begleittherapeutische Vorgehen beim Einsatz einer Strahlentherapie. Die risikoadaptierte antiemetische Behandlung ist Gegenstand eines weiteren Kapitels, und schließlich werden spezielle vorbeugende Maßnahmen für organotoxische Komplikationen von Chemotherapie diskutiert. Im Kapitel XI stehen die technisch-invasiven Verfahren wie intravenöse Zugänge und



Ernährungs sonden im Mittelpunkt, und das letzte Kapitel widmet sich dem psychosozialen Support von Tumorpatienten.

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

PD Dr. med. Carsten Bokemeyer
Sprecher der Arbeitsgruppe

Danksagung:

Für seine Unterstützung und Beratung danken wir dem „Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie“ innerhalb der Deutschen Krebsgemeinschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), namentlich:

Frau PD Fr. P. Feyer, Universitätsklinikum Charité Berlin, Abt. für Strahlentherapie, Herrn Prof. Dr. H. Link, Westfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern, Medizinische Klinik I, und Herrn Dr. J. Zimmermann, Universitätsklinikum Kiel, Abt. für Strahlentherapie.

Prof. Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

PD Dr. C. Bokemeyer
Sprecher der Arbeitsgruppe

Anmerkungen:

1. Zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten liegt eine gesonderte Therapieempfehlung des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen vor. Diese Broschüre kann bei der Geschäftsstelle angefordert werden.
2. Wer sich eingehender mit dem Thema „Supportivtherapie“ auseinandersetzen will, dem sei das Buch „Praktische Aspekte der supportiven Therapie in der Hämatologie und Onkologie“ empfohlen. Es entstand als Weiterführung dieser Therapieleitlinie und ist Anfang 1998 beim Springer Verlag (ISBN 3-540-63335-9) erschienen.



B. Ausgewählte supportive Therapien

I. Richtlinien zum Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in der Onkologie

1. Einleitung

Alle peripheren Blutzellen stammen von sogenannten pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks ab. Über verschiedene Ausreifungsstufen entstehen Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Die Bildung dieser einzelnen Zelltypen und ihre Ausreifung wird über verschiedene hämatopoetische Wachstumsfaktoren reguliert. Einige dieser Wachstumsfaktoren sind mittlerweile biologisch genau charakterisiert und können gentechnologisch, d. h. rekombinant, hergestellt werden. Dies trifft insbesondere für die Wachstumsfaktoren der Myelopoese zu. Innerhalb der Leukozyten stellen die Granulozyten einen entscheidenden Faktor der körpereigenen Abwehr gegenüber Infektionen dar. Zytostatika, Strahlentherapie und immunsuppressive Medikamente beeinträchtigen die Funktion dieser Abwehrzellen, woraus klinisch eine erhöhte Infektanfälligkeit während der Phase der Granulozytopenie - beispielsweise nach einer Chemotherapie - resultiert. Gegenwärtig stehen zwei unterschiedliche hämatopoetische Wachstumsfaktoren (HGF) zur Behandlung bzw. Prävention der Chemotherapie-induzierten Granulozytopenie zur Verfügung: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF). Beide Faktoren fördern die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulopoese bzw. der Granulo- und Monozytopenie.

G-CSF (Filgrastim, Lenograstim) führt zu einer Vermehrung der myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark und zu einer schnelleren Ausreifung der einzelnen Zellen bis hin zur neutrophilen/ Granulozyten im Blut. GM-CSF (Molgramostim, Sagramostim) fördert außerdem die Bildung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und von Monozyten (Tabelle 1).

G-CSF

Tabelle 1: Gegenwärtig verfügbare myeloische Wachstumsfaktoren für den klinischen Einsatz in der Onkologie

G-CSF	nicht-glykolisiert	Filgrastim	(Neupogen®)
	glykolisiert	Lenograstim	(Granocyte®)
GM-CSF	nicht-glykolisiert	Molgramostim	(Leucomax®)
	glykolisiert	Sagramostim	(Prokine®, Leukine® (In USA zugelassen))

Die Verfügbarkeit von G- und GM-CSF für die klinische Routine hat zu einer Reihe von potentiellen Anwendungsmöglichkeiten geführt. Zu den bisher zugelassenen Indikationen gehören:



1. Verkürzung der Dauer von Neutropenie und Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer nichtmyeloischen malignen Erkrankung mit konventioneller myelosuppressiver Chemotherapie behandelt werden.
2. Verkürzung der Dauer von Neutropenie bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarkstransplantation erhalten
3. Schwere kongenitale, zyklische und idiopathische Neutropenie mit einer Gesamtzahl an neutrophilen Granulozyten von $< 500/\mu\text{l}$
4. Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen (PBSC) für eine autologe Transplantation

Die folgenden Empfehlungen zum Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in der Onkologie basieren auf den Richtlinien der ‚Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie‘ (ASCO) in ihrer erweiterten Form von 1996. Es wird versucht, den Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in der klinischen Onkologie unter den Aspekten Effektivität, Toxizität und Wirtschaftlichkeit zu beurteilen.

2. Alternativen zum Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (HGF)

Alle malignen Tumoren, die gegenwärtig als durch Chemotherapie heilbar gelten, waren dies auch vor dem Einsatz von HGF. Dies beinhaltet vor allem Hodentumoren, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphome, akute Leukämien und eine Reihe von Malignomen im Kindesalter. Der Einsatz etablierter Standardtherapieregime sowie eine individualisierte Modifikation der Chemotherapieintensität limitieren das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Therapie. Zusätzlich zu supportiven Maßnahmen, wie z.B. Antibiotikaeinsatz, stellt diese Maßnahme eine Alternative zum Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren dar. Eine Dosisreduktion in der kurativen Tumorthherapie kann allerdings keine echte Alternative sein, da Dosisreduktionen oder Intervallverlängerungen das Therapieergebnis möglicherweise negativ beeinflussen könnten. In den Empfehlungen des ASCO-Komitees wurde nicht streng zwischen kurativer und palliativer Chemotherapie unterschieden. Die Empfehlungen sind damit nicht auf Patienten beschränkt, die potentiell kurativ behandelbar sind, sondern gelten auch für die adjuvante und die palliative Situation. In der palliativen Situation ist allerdings gemäß obigen Ausführungen sicher leichter die Möglichkeit gegeben, durch Modifikationen des Chemotherapieregimes den Einsatz von HGF einzuschränken.

3. Primärer (prophylaktischer) Einsatz von HGF

Bei dem Versuch, die Notwendigkeit eines primären (prophylaktischen) Einsatzes von HGF zu beurteilen, müssen die behandelnden Ärzte zunächst entscheiden, ob eine bestimmte Chemotherapie mit einem entsprechend hohen Risiko für febrile



Neutropenie assoziiert ist, um den prophylaktischen Einsatz von HGF zu rechtfertigen. Für eine ganze Reihe von ambulant durchführbaren Chemotherapieregimen ist die Anzahl von Fieber- oder Sepsisepisoden gering (< 10%).

Definition des Problems:

Neutropenie und Infektionen sind entscheidende dosislimitierende Nebenwirkungen der Chemotherapie. Das Risiko einer Infektion mit nachfolgenden Sekundärkomplikationen ist zur Schwere und Dauer der Neutropenie korreliert. Die Ausprägung der Neutropenie wiederum hängt von der Intensität der Chemotherapie ab. Zusätzlich spielen eine Reihe von patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren eine Rolle.

Da Fieber eine der ersten und möglicherweise die einzige Manifestation einer Infektion beim neutropenen Patienten darstellt, gilt es als Standard bei Patienten mit Fieber in der Neutropenie, Breitspektrumantibiotika einzusetzen. Dieses wiederum beinhaltet eine stationäre Krankenhausaufnahme, die normalerweise bis zum Ende des Fiebers und zur Regeneration der neutrophilen Granulozyten fortgesetzt wird.

Empfehlung:

Die Empfehlungen zum prophylaktischen Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren basieren im wesentlichen auf drei größeren randomisierten Studien, bei denen eine Reduktion der Häufigkeit der febrilen Neutropenie von etwa 50% durch den Einsatz von HGF belegt wurde. Allerdings handelt es sich um Chemotherapieprotokolle, die mit einer > 40%igen Chance einer febrilen Neutropenie einhergehen. Diese betreffen vor allem die aggressiveren Therapien bei Lymphomen, kleinzelligem Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom und malignen Keimzelltumoren. Der klinische Wert einer primären HGF-Applikation bei weniger myelosuppressiven Regimen wurde bisher nicht etabliert. Gegenwärtig wird daher empfohlen, den primären (prophylaktischen) Einsatz von HGF für Patienten mit einer erwarteten Inzidenz von > 40% einer febrilen Neutropenie durchzuführen. Das heißt, daß für die Mehrzahl der Patienten, die primäre Administration von HGF nicht routinemäßig empfohlen wird.

Klinische Besonderheiten:

In der klinischen Praxis gibt es eine Reihe von Patienten, die mit einer wenig myelosuppressiven Chemotherapie (< 40% Chance neutropener Komplikationen) behandelt werden, deren individuelles Risiko für febrile Neutropenie aber aufgrund von Knochenmarkseinschränkung durch eine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie oder Begleiterkrankungen eindeutig erhöht ist (Tabelle 2). Bei diesen Patienten scheint die primäre HGF-Administration gerechtfertigt sein, obwohl es hierzu wenige eindeutige Daten gibt. Zu diesen möglichen besonderen Risikofaktoren gehören eine vorbestehende Neutropenie oder eine intensive vorherige Chemotherapie oder eine Vorbestrahlung des Beckenbereichs. Zusätzlich stellt ein vorheriger Chemotherapiekurs mit febriler Neutropenie eine mögliche Indikation für den Einsatz von HGF dar. Liegen zusätzliche Infektionsprobleme vor, wie eine reduzierte Immun-



funktion, offene Wunden oder aktive Gewebeeinfektionen, so ist ebenfalls der HGF-Einsatz zu erwägen. Diese Aufzählung von Risikofaktoren ist nicht komplett, sicherlich existieren im klinischen Alltag weitere Situationen, bei denen eine primäre Applikation von HGF als sinnvoll angesehen werden kann.

Tabelle 2: Individuelle Entscheidungskriterien zum Einsatz von G-CSF im Rahmen einer primären Prophylaxe

Patientenbezogen

- Vorbehandlung mit aggressiver myelosuppressiver Chemotherapie oder Strahlentherapie im Beckenbereich
- Reduzierter Allgemeinzustand
- Knochenmarkinfiltration mit eingeschränkter Hämatopoese
- Infektionsprobleme im vorherigen Therapiezyklus
- Immunsuppression

Therapiebezogen

- Behandlung mit einer Kombination mehrerer myelosuppressiver Zytostatika
- Myelosuppressive Zytostatika in erhöhter Dosis

Behandlungszielabhängig

- Gefährdung eines kurativen Therapieansatzes durch Intervallverlängerung oder Dosisreduktion

4. Sekundärer Einsatz von HGF (nach eingetretener Neutropenie / Infektion)

Definition des Problems:

Die Begründung für einen sekundären Einsatz von HGF bei Patienten mit einer bereits stattgefundenen Episode febriler Neutropenie beruht auf zwei Dingen: Zum einen kann der Einsatz von HGF bei Patienten, die eine Neutropenie entwickeln und dann vom Einsatz eines HGF profitieren, besonders effektiv sein. Zum anderen vermeidet diese Strategie den Einsatz von HGF bei einer Vielzahl von Patienten, die eigentlich keinen HGF-Einsatz benötigen, die aber bei prophylaktischer Primärapplikation trotzdem die Unannehmlichkeit und Kosten der HGF-Therapie tragen müßten.

Empfehlung:

Es besteht ein eindeutiger Hinweis, daß der Einsatz von HGF die Wahrscheinlichkeit einer febrilen Neutropenie im nachfolgenden Zyklus einer Chemotherapie reduzieren kann, wenn in vorherigen Zyklen eine febrile Neutropenie dokumentiert wurde. Die sekundäre Applikation wird dann für die nachfolgenden Zyklen empfohlen. Wenn keine febrile Neutropenie aufgetreten ist, kann der sekundäre Einsatz von HGF dann gerechtfertigt sein, wenn eine prolongierte Neutropenie zu schwerwiegender Dosisreduktion oder Zeitverzögerungen der Chemotherapie führt. Allerdings sollte bedacht werden, daß dort, wo keine klinischen Daten eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die eingesetzten chemotherapeutischen Substanzen be-



legen, eine Dosisreduktion, insbesondere in der palliativen Situation, eine mögliche Alternative zum Einsatz von HGF darstellt.

5. Therapeutischer Einsatz von HGF

Definition des Problems:

Obwohl HGF zugelassen wurden, um die Wahrscheinlichkeit einer febrilen Neutropenie zu reduzieren, werden diese Substanzen in der Klinik häufig therapeutisch bei Patienten zum Zeitpunkt einer aktuell bestehenden chemotherapieinduzierten Neutropenie eingesetzt. In dieser Situation werden HGF oft zusätzlich zu intravenösen Antibiotika appliziert, wenn gleichzeitig Fieber besteht. Darüberhinaus werden HGF aber auch bei einer Anzahl von Patienten mit alleiniger Neutropenie ohne Fieber zum Zeitpunkt des Leukozytennadirs eingesetzt.

Empfehlung:

Bei afebrilen neutropenen Patienten gibt es nur unzureichende Daten zum Einsatz von HGF. Es ist unklar, ob Patienten mit Neutropenie ohne Fieber vom Einsatz der HGF zum Zeitpunkt der manifesten Neutropenie profitieren. Daher wird der generelle Einsatz von HGF bei afebriler Neutropenie nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Fieber in der Neutropenie unterstützen die vorliegenden Daten den Routineeinsatz von HGF als Zusatzmedikation zur antibiotischen Therapie ebenfalls nicht eindeutig. Allerdings gibt es in der febrilen Neutropenie Krankheitscharakteristika, die auf einen schwerwiegenden klinischen Verlauf hindeuten, wie z.B. eine Pneumonie, Hypotension, Multiorganversagen (septisches Syndrom) oder eine Pilzinfektion. Gerade bei diesen Patienten erscheint der Einsatz von HGF in Kombination mit Antibiotika sinnvoll und wird daher eher empfohlen, obwohl der klinische Effekt von HGF auch in dieser Situation bisher nicht definitiv nachgewiesen wurde.

6. Dosisintensivierte Chemotherapie und Transplantation peripherer Blutstammzellen (PBSC)

Definition des Problems:

In präklinischen Untersuchungen besteht bei vielen Tumoren ein Hinweis für eine Dosis-Wirkungsbeziehung verschiedener antineoplastischer Substanzen, d.h. eine höhere Zytostatikadosis führt zu einer entsprechend höheren Tumorzellzerstörung. Die klinischen Hinweise für eine Dosis-Wirkungsbeziehung über den Dosisbereich hinaus, der bei einer Standard-Chemotherapie eingesetzt wird, sind bisher limitiert. Ein Großteil der Daten zur Bedeutung der Dosisintensität wurde in retrospektiven Analysen gewonnen. Diese Analysen können keinen definitiven Beweis für den Zusammenhang zwischen Dosisintensität und therapeutischem Effekt erbringen. Erstmals sind auch randomisierte Studien verfügbar, insbesondere bei Patienten mit rezidierten Lymphomen, Mammakarzinomen und mit Plasmozytomen, die andeuten, daß eine höhere Dosisintensität eine Verbesserung des Therapieergebnisses



gegenüber der konventionellen Therapie erbringt. Diese prospektiven und die erwähnten retrospektiven Analysen haben das Interesse am Einsatz von HGF zur Unterstützung intensiverer Chemotherapieregime weiter verstärkt.

Empfehlung:

Gegenwärtig wird außerhalb von klinischen Studien keine Berechtigung gesehen, eine Intensivierung der Chemotherapie durch den Einsatz von HGF zu erzielen. Wenn in bestimmten klinischen Situationen die Studienergebnisse zeigen, daß dosisintensivierte Therapie (ohne Einsatz von peripheren Progenitorzellen (PBSC)) eine verbesserte Krankheitskontrolle als die Standardtherapie ermöglichen, sollten HGF bei Therapieregimen eingesetzt werden, die mit einer hohen Rate an febrilen neutropenen Komplikationen (>40% der Patienten) einhergehen.

HGF können die Dauer der Neutropenie und die Anzahl infektiöser Komplikationen bei Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (PBSCT) reduzieren. Die verfügbaren Daten deuten an, daß ein vergleichbares Potential auch nach allogener Knochenmarktransplantation besteht, aber die zur Verfügung stehenden Daten sind bisher gering und der Routineeinsatz von HGF nach allogener Transplantation kann gegenwärtig nicht als gesicherte Indikation gelten. Zum Einsatz von HGF nach Hochdosis-Chemotherapie mit autologer PBSC-Retransfusion zeigen zwei randomisierte Studien einen eindeutigen Effekt mit Verkürzung der Neutropeniedauer bei insgesamt allerdings nur geringem klinischen Vorteil. Auf Basis der gegenwärtigen Datenlage scheint aber der Routineeinsatz von HGF nach PBSC-Retransfusion eher sinnvoll. Aufgrund vorliegender Daten ist aber offen, ob nicht ein verzögerter Beginn der Therapie mit HGF etwa 3–7 Tage nach der Hochdosistherapie bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation zu klinisch vergleichbar guten Resultaten führt wie der sofortige Einsatz von HGF nach der Therapie. Eine weitere potentielle Indikation besteht bei Patienten mit verzögerter Regeneration oder inadäquater neutrophiler Funktion nach PBSC-Transplantation.

Die Effektivität von HGF für die Mobilisation von PBSC gilt als erwiesen. Die PBSC-Separation ist nach einer myelosuppressiven Chemotherapie in Kombination mit HGF oder nach alleiniger HGF-Applikation, dann allerdings mit höherer HGF-Dosierung, möglich.

Autologe PBSCT

Allogene PBSCT

Stammzell-
mobilisierung

7. Einsatz von HGF bei Patienten mit kombinierter Chemo- und Radiotherapie

Definition des Problems:

Es gibt theoretische Überlegungen und präklinische Modelle, daß chemotherapeutische Substanzen wie z.B. Cisplatin, Paclitaxel, Topotecan und 5-Fluorouracil in Kombination mit einer hochdosierten Strahlentherapie Tumorzellen außerhalb des Strahlenfeldes abtöten und gleichzeitig als Strahlensensitizer innerhalb des Strahlenfeldes wirken.



Empfehlung:

Der Einsatz von HGF bei kombinierter Chemo- und Radiotherapie wurde bisher nur in Pilotstudien durchgeführt und der klinische Nutzen der HGF dabei nicht klar belegt.

Dies mag unter anderem darin begründet sein, daß die hämatologische Toxizität allein selten limitierend für den kombinierten Therapieeinsatz ist. Auf der Basis der vorliegenden Daten wird gegenwärtig kein Einsatz von HGF bei Patienten mit gleichzeitiger Chemo- und Radiotherapie empfohlen. Hinweise bestehen allerdings dafür, daß HGF den Schweregrad der Mukositis bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich und das Ausmaß der Leukopenie bei Bestrahlung von Wirbelsäule und Becken reduzieren, wenngleich hier noch keine Routineindikation gesehen werden kann.

8. HGF bei akuter myeloischer Leukämie (AML) und bei Myelodysplasie (MDS)

Definition des Problems:

Nahezu alle Patienten mit AML werden im Rahmen der aggressiven Induktionschemotherapie während der zwei- bis dreiwöchigen Phase der Neutropenie Fieber entwickeln und müssen unter stationären Bedingungen mit intravenösen Antibiotika und/oder Antimykotika behandelt werden. Infektionskomplikationen stellen weiterhin das Hauptproblem im Management der Patienten mit akuten Leukämien dar, insbesondere bei älteren Patienten.

Bei Patienten mit MDS und chronischen Neutropenien sind ebenfalls rezidivierende Infektionen eine entscheidende Ursache von Morbidität und Mortalität. Die Infektionsrate korreliert zum Schweregrad der Neutropenie.

Aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung und der Intensität der Chemotherapie in der Behandlung der AML wird der Einsatz von HGF eine schwere Neutropenie nicht vermindern, aber gegebenenfalls verkürzen können. Klinische Ziele sind daher die Reduktion schwerer bakterieller und mykotischer Infektionen, sowie konsekutiv eine Reduktion des Einsatzes von Amphotericin B mit allen sekundären Organkomplikationen.

Bezüglich des Einsatzes von HGF bei Patienten mit AML muß differenziert werden zwischen der prophylaktischen Applikation nach Ende der Chemotherapie und dem sogenannten ‚priming‘ der leukämischen Zellen, bei dem HGF vor Beginn der Induktionschemotherapie oder parallel zur Chemotherapie eingesetzt werden.

Empfehlung:

Für Patienten mit AML haben mehrere klinische Studien gezeigt, daß die prophylaktische HGF-Applikation nach der Chemotherapie zumindest eine geringfügige Verringerung der Neutropenedauer erzielen kann. Zur genauen Beurteilung des gesamten klinischen Benefits wie Hospitalisierungsdauer, Inzidenz schwerer Infektionen, komplette Remissionsraten und Langzeitergebnisse der Therapie liegen immer

„Priming von
Leukämiezellen“



noch nicht genügend Daten vor. Allerdings ist auf der Basis der jetzt verfügbaren Analysen eine klinisch relevante Stimulation des leukämischen Klons nahezu sicher ausgeschlossen und zumindest für ältere Patienten mit AML überwiegt der zu erzielende Vorteil durch die Applikation eines HGF.

Der Einsatz von HGF vor oder gleichzeitig mit der Chemotherapie zum ‚priming‘ der leukämischen Zellen kann außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.

Für Patienten mit MDS konnte gezeigt werden, daß HGF die absolute Neutrophilenzahl bei neutropenischen Patienten anheben. Überzeugende Daten für eine chronische Applikation von HGF bei Patienten mit MDS bestehen nicht, so daß dieses Vorgehen nicht empfohlen werden kann. Allerdings kann für Patienten mit MDS ohne Hinweise für bevorstehende leukämische Transformationen (RAEBT) der intermittierende Einsatz von HGF in Neutropeniephasen im Zusammenhang mit Infektionen oder zur Infektionsprophylaxe nach vorheriger Infektion empfohlen werden.

Diese Vorgehensweise eines therapeutischen Einsatzes betrifft somit vorwiegend Patienten, die von der Applikation von HGF am meisten profitieren. Generell werden die gleichen Dosierungen wie bei soliden Tumoren empfohlen, allerdings können auch niedrigere Dosen bei Patienten mit MDS in einigen Fällen bereits eine adäquate Rekonstitution der Neutrophilen gewährleisten.

9. Therapie mit HGF

Definition des Problems:

Der adäquate zeitliche Einsatz der HGF-Applikation in Relation zur Chemotherapie und die Dauer der HGF-Therapie sind wichtige Komponenten bei dem Versuch, den größtmöglichen klinischen Effekt mit dem niedrigsten Kostenaufwand zu erzielen. Im Beipackzettel von Filgrastim wird empfohlen, mit der Applikation frühestens 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie zu beginnen und täglich fortzuführen, bis die Leukozyten 10.000/ μl nach Durchschreiten des Nadirs erreicht haben. Bei Patienten mit Knochenmarkstransplantationen wird für Filgrastim empfohlen, die Dosierung von 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag auf 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag zu reduzieren, wenn die Neutrophilenzahl 1.000/ μl erreicht hat, und mit dieser Dosierung für 3 Tage weiter zu therapieren, bis die Granulozytenzahlen für 3 Tage stabil über 1.000/ μl waren.

Eine Vielzahl von HGF-Dosierungen wurde in Phase-I und Phase-II Studien getestet. Phase-I Studien haben Eskalationen von HGF durchgeführt, wobei allerdings Toxizität und nicht Effektivität die Zielpunkte dieser Untersuchungen waren. Insgesamt besteht für G- und GM-CSF eine Dosis-Wirkungsbeziehung in Bezug auf die Stimulation der Neutrophilenzahlen. Nur wenige Studien haben die Dosierungen von HGF randomisiert untersucht. Kleinere Phase-II Studien haben gezeigt, daß sehr niedrige Dosierungen von G-CSF zwischen 1 – 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag bereits einen Einfluß auf die Neutropenedauer nehmen können. Insgesamt ist die Datenlage aber für diese niedrigen Dosierungen von G-CSF sehr schmal, und es existieren kaum Daten



zu einer klinischen Beurteilung des Benefits für den Patienten, so daß diese niedrigen Dosierungen zur Zeit nicht empfohlen werden können.

Empfehlung:

Auf der Basis der verfügbaren klinischen Daten wird der Beginn des Einsatzes von G-CSF oder GM-CSF zwischen 24–72 Stunden nach Ende der Chemotherapie als optimal zur Beeinflussung der Neutrophilen-Rekonstitution empfohlen. Die HGF-Applikation soll fortgesetzt werden bis zum Erreichen einer absoluten Leukozytenzahl von 10.000/ μl nach dem Nadir. Dieses Vorgehen wird als sicher und effektiv bewertet. Allerdings könnte eine kürzere Applikationsdauer z.B. bis zum Erreichen von > 2.000 Leukozyten/ μl an 2 aufeinanderfolgenden Tagen bzw. mindestens 2 Tage mit > 500 Neutrophilen/ μl ausreichend sein und gleichzeitig eine medizinische und vertretbare kosteneffektivere Möglichkeit darstellen. Bei Vorliegen einer Infektion sollte jedoch vor Beendigung der HGF-Therapie mindestens eine Neutrophilenzahl von 2.000/ μl erreicht werden.

Für Erwachsene stellen 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag G-CSF (Filgrastim) oder 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pro Tag GM-CSF (Sargramostim) die empfohlenen Dosierungen dar. Prinzipiell können beide HGF subkutan oder intravenös (als Dauerinfusion oder $> 4-8$ h i.v) appliziert werden. Eine Dosisescalation von HGF wird nicht empfohlen. In Einzelfällen kann eine Dosierungsrundung zur nächstliegenden Ampullengröße die Applikation für den Patienten vereinfachen und kosteneffektiv sein ohne klinische Nachteile.

10. Toxizität der HGF

G-CSF

G-CSF kommt heute in der klinischen Routine zu weitreichendem Einsatz. Die Sicherheit der Anwendung von Filgrastim ist bei einer Vielzahl von Patienten dokumentiert worden. Die häufigste bekannte Nebenwirkung stellt das Auftreten von Knochenschmerzen dar, die etwa 15 – 39% aller Patienten bei einer Dosierung von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ betreffen.

Mit höheren Dosierungen scheint diese Nebenwirkung häufiger zu sein. Die Knochenschmerzen treten kurz nach der Applikation von G-CSF auf und sind vor allem bei Beginn der neutrophilen Regeneration besonders akzentuiert. Sie können durch Paracetamol effektiv behandelt werden. Zu den seltenen Nebeneffekten gehören die Verstärkung vorbestehender entzündlicher Konstellationen wie bei Psoriasis oder Vaskulitis, seltene Hautallergien (Sweet-Syndrom) sowie weiterhin in seltenen Fällen lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle. In Einzelfällen wurden bei langdauernder, chronischer Applikation eine leichte Alopezie und eine Splenomegalie beschrieben. Häufig ist unter den Laborwerten eine Erhöhung der LDH, des CRP, der Harnsäure und der Leukozyten - alkalischen - Phosphatase während der G-CSF Therapie zu beobachten. Eine Antikörperbildung gegen G-CSF wurde bisher im Patienten nicht gesehen.

G-CSF-Dosis

Knochen-
schmerzen



GM-CSF

GM-CSF stellt einen Wachstumsfaktor mit einer großen Breite von Aktivitäten innerhalb der Hämatopoese dar. Der weitreichende Effekt auf eine Vielzahl von hämatopoetischen Vorläuferzellen scheint auch eine größere klinische Toxizität zu bedingen. Gegenwärtig liegen keine größeren randomisierten Studien zum Vergleich von G-CSF und GM-CSF vor. Insgesamt sind sowohl G- als auch GM-CSF mit einer geringen Nebenwirkungsrate assoziiert. Allerdings tritt Fieber häufiger nach der Applikation von GM-CSF auf, genauso scheinen auch lokale Nebenwirkungen an der Haut mit GM-CSF häufiger zu sein. Ein formaler Toxizitätsvergleich von G- und GM-CSF wäre weiterhin von Interesse, insbesondere da zwei verschiedene GM-CSF Präparate, das von E.Coli abstammende Molgramostim, dessen Nebenwirkungsrate stärker zu sein scheint, und das aus Hefe stammende, glykosilierte GM-CSF (Sargramostim), für den klinischen Einsatz verfügbar sind. In Deutschland nimmt GM-CSF im Vergleich zu G-CSF eine untergeordnete Rolle ein, wobei insbesondere spezielle Indikationen (Pilzpneumonie, Adjuvanz bei Vakzination) gegenwärtig untersucht werden.

11. Ausblick

Trotz der Verfügbarkeit von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in der Hämatologie und Onkologie seit nunmehr fast 10 Jahren sind weiterhin nicht alle Fragen zum idealen Einsatz dieser neuen Substanzklasse beantwortet. Unbestritten ist ihr supportiver Nutzen bei aggressiver myelosuppressiver Chemotherapie mit Verbesserung der Neutrophilenrekonstitution, obwohl bisher eine geringere Inzidenz der behandlungsbedingten Mortalität in den meisten Studien nicht belegt wurde. Zudem besitzen sie eine herausragende Rolle für die Entwicklung von dosisintensiven Chemotherapien und im Bereich der autologen Stammzelltransplantation. Hier sind weitere Fortschritte in den nächsten Jahren zu erwarten. Dies setzt allerdings kontrollierte Untersuchungen in prospektiven klinischen Studien voraus. Weitere klinische Aspekte zum Einsatz von HGF, wie z.B. die Minderung der chemotherapieinduzierten Mukositis, sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Weitere neue Entwicklungen werden HGF mit Wirkung auf die Blutplättchenbildung darstellen. Ein effektiver Wachstumsfaktor der Thrombopoese (MDGF = Megakaryozyten abstammender Wachstumsfaktor [Thrombopoetin]) befindet sich bereits in klinischer Erprobung. Außerhalb von klinischen Studien sollte sich der Einsatz von HGF an den hier vorgestellten Richtlinien orientieren.

12. Ausgewählte Literatur

American Society of Clinical Oncology (1994) Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 12:2471–2508

American Society of Clinical Oncology (1996) Update of Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence -based clinical practice guidelines.J Clin Oncol 14:1957–1960

Thrombopoetin



Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, Einsele H, Kynast B, Schmoll HJ (1996) Hematopoietic growth factors and the treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 72:1–9

Ganser A, Karthaus M (1996) Stellung der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in der Onkologie. *Educationals*, 22. Deutscher Krebskongreß 1996, pp. 37–39

Hartmann LC, Tschetter LK, Hubermann TU et al. (1997) Granulocyte Colony stimulating factor in severe chemotherapy - induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 336: 1776–1780

Link, H (1996) Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF. In: Schmoll HJ (Ed) *Kompendium Internistische Onkologie*, Springer Verlag, Heidelberg. 1096–1117

Link H, Hermann F, Welke K et al. (1994) Rationale Therapie mit G-CSF und GM-CSF. *Med. Klinik* 89:429–439

Marty M (1994) The optimal dose of glycosylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor for use in clinical practice: a review. *Eur J Cancer* 30A Suppl. 3:20–25

Vose JM, Armitage JO (1996) Clinical application of hematopoietic growth factors. *J Clin Oncol* 13:1023–1035



II. Erythropoetin bei tumorbedingter bzw. therapiebedingter Anämie

1. Anämie bei Tumorpatienten

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es letztlich noch ungeklärt, wie eine (chronische) Anämie im Rahmen einer malignen Erkrankung ausgelöst und weiter unterhalten wird. Es finden sich Störungen auf verschiedenen Ebenen wie Eisenmetabolismus, Erythrozytenlebensdauer, Erythropoetinsynthese und Reaktionsfähigkeit der Erythropoese-Zellen im Knochenmark. Die Verdrängung der Hämatopoese durch ausgedehnte Tumorzellinfiltration des Knochenmarks spielt in diesem Zusammenhang eine untergeordnete Rolle.

Chronische Anämien bei Tumorpatienten können auch ausschließlich Folge der spezifischen Behandlung sein; eine solche therapiebedingte Anämie kann aber auch eine bereits zuvor evidente tumorbedingte Anämie verstärken.

Die Häufigkeit tumorbedingter Anämien hängt von der zugrundeliegenden Grunderkrankung, dem Krankheitsstadium und der Krankheitsdauer ab; sie kann bis zu 60% aller Tumorpatienten betreffen. Die Inzidenz therapiebedingter Anämien schwankt je nach Behandlungsart und -dauer stark. Insbesondere cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien führen bei Applikation über mehrere Therapiezyklen zu einer deutlichen Anämie. Die Vorbestrahlung ausgedehnter Knochenareale (z. B. Becken) verstärkt diese Problematik.

Laborchemisch findet sich eine normozytäre normochrome Anämie, ein reduziertes Serum-Eisen, ein herabgesetzter Transferrinwert und eine eingeschränkte Eisenbindungskapazität. Die dabei gleichzeitig erhöhte Transferrinsättigung dient als differentialdiagnostisch wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur Eisenmangelanämie. Das Serum-Ferritin ist bei Tumorpatienten (wegen seiner Eigenschaft als Akutphaseprotein im Rahmen der Grunderkrankung) kein zuverlässiger Parameter für den Eisengehalt des Körpers.

Für Tumorpatienten mit per se herabgesetztem Allgemeinzustand kann eine tumor- bzw. therapiebedingte Anämie mit Hb-Werten zwischen 7 und 11 g/dl durchaus eine erhebliche zusätzliche Symptomatologie bedeuten.

Das hauptsächlich in den Nieren gebildete Glykoprotein Erythropoetin (Molekulargewicht 30.400 Dalton) ist als hämatopoetischer Wachstumsfaktor in der Lage, die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments zu stimulieren, es beschleunigt die Hämoglobin-Synthese, verkürzt den Reifungsprozess der Erythroblasten und stimuliert die Freisetzung von Retikulozyten aus dem Knochenmark. Unterschreitet die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins einen bestimmten Schwellenwert, wird physiologischerweise die Erythropoetin-Synthese in der Niere durch Gewebshypoxie induziert.

Pathophysiologie



2. Therapie der Anämie

In der Regel stehen zwei Therapieansätze zur Korrektur tumorbedingter bzw. therapiebedingter Anämie zur Verfügung: einerseits die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, andererseits die Substitution des für die Erythropoese wichtigsten Hormons, des Erythropoetins.

Die Substitution von Erythrozyten stellt die am häufigsten eingesetzte Methode zur Korrektur eines therapieinduzierten Hb-Abfalls dar. In der Regel wird die Unterschreitung von 8 g/dl Hb als Indikation angesehen. Zusätzliche Risikofaktoren des Patienten, wie z. B. eine ischämische koronare Herzerkrankung, sollten dazu führen, den Hb-Wert deutlich höher zu halten. Vorteil der Bluttransfusion ist ihr unmittelbarer Wirkungseintritt und sie ist daher bei schwerster Anämiesymptomatik und raschem Hb-Abfall sicherlich indiziert.

Auf der anderen Seite beinhalten Bluttransfusionen zum einen die bekannten medizinischen Risiken (immunologische Risiken, Kreislaufbelastung, Eisenüberladung, infektiologische Risiken, Suppression der Eigenerthropoese), zum anderen sind sie lediglich begrenzt verfügbar; nicht zuletzt sollten in diesem Zusammenhang auch die Kosten, bzw. der logistische Aufwand berücksichtigt werden.

Aus diesen Gründen und auch, weil Patienten gegenüber Transfusionsbehandlungen ein zunehmend kritisches Bewußtsein entwickeln bzw. diese teilweise ablehnen, gewinnt die Behandlung mit rekombinantem Erythropoetin (rhEPO) an Bedeutung. Insbesondere in der Behandlung der Anämie bei chronischen Hämodialysepatienten ist der Einsatz von rhEPO bereits etabliert. Mittlerweile liegen aber auch umfassende Erfahrungen bei Patienten mit tumor- und chemotherapieinduzierter Anämie vor. Grundsätzlich ist zu beachten, daß die Wirksamkeit von rhEPO sich erst nach 2–4 Wochen in einem deutlichen Hb-Anstieg manifestiert, so daß die Gabe von rhEPO nicht zur Bekämpfung einer akuten schweren Anämiesymptomatik oder bei starkem Blutverlust geeignet ist.

Durch rekombinante Gentechnologie konnte aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters ein mit dem menschlichen Erythropoetin identisches Hormon hergestellt werden. Derzeit stehen die Präparate Recormon® und Erypo® zur Verfügung.

RhEPO wird subkutan (im allgemeinen vom Patienten selber) appliziert. Verglichen mit Dosierungsempfehlungen bei renaler Anämie sind die im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen empfohlenen Dosierungen deutlich höher.

3. Behandlung mit Erythropoetin

Die gängigsten Therapieempfehlungen sehen initial 150 i.E./kg KG 3 mal/Woche als s. c. Applikation vor. Zeichnet sich nach 3 Wochen kein Therapieerfolg ab, erfolgt dann eine Steigerung auf 300 i.E./kg KG.

Im Rahmen einer aktuellen multizentrischen Studie wird für die ersten 4 Wochen zunächst eine Dosierung von 5.000 i.E./täglich s.c. vorgesehen, bei Ineffektivität dann Steigerung auf täglich 10.000 i.E. s.c.. Oft kann nach Ansprechen der Therapie im Verlauf die rhEPO-Dosierung wieder etwas zurückgenommen werden.

Dosierung



Parallel zur Erythropoetin-Applikation ist eine zusätzliche Eisengabe sinnvoll; in verschiedenen Studien wird diesbezüglich einerseits aus Gründen der Bioverfügbarkeit, andererseits wegen der, in einer Dosierung von 10–40 mg/Tag, guten Tolerabilität von Eisensaccharat die intravenöse Gabe favorisiert. Aus Praktikabilitätsgründen gilt aber die orale Eisenapplikation, bei durchaus befriedigender Bioverfügbarkeit, als Standard. In Frage kommende Präparate sind beispielsweise Eryfer® und Ferrosanol®.

Die Verbesserung der Lebensqualität, bedingt durch die rückläufige Anämiesymptomatik, gilt als ein subjektiver Erfolgsparameter der Behandlung mit rhEPO. Zunehmend wird aus Untersuchungen zum Einsatz von EPO bei Tumorpatienten ersichtlich, daß sich ein positiver Einfluß auf das tumor- und therapieassoziierte Fatiguesyndrom erzielen läßt. Dieser Bekämpfung von Fatigue durch EPO wird zunehmend mehr Bedeutung eingeräumt und eine Validierung mittels etablierter Meßskalen (EORTC-LQ30; FACT-F) angestrebt.

Im Durchschnitt liegt das objektivierbare Ansprechen (signifikanter Anstieg von Hämoglobin, Hämatokrit bzw. Retikulozytenzahl) auf eine derartige Therapie bei 50%, verschiedene Untersuchungen werten bereits einen Rückgang der Transfusionsfrequenz als Therapieerfolg.

Bei einigen Malignomen finden sich Erfolgsraten von 70–90% (s. folgende Aufstellung nach: Ludwig H, Fritz E (1996), Pathogenese und Therapie der therapie- und tumorbedingten Anämie). Am ungünstigsten scheinen die Ergebnisse beim myelodysplastischen Syndrom zu sein.

Erkrankung	Ansprechrate (deutlicher Hb-Anstieg)
-------------------	---

Karzinome im Kopf-/Halsbereich	86%
Multiples Myelom	76%
Ösophaguskarzinom	5%
Bronchialkarzinom	67%
Kolorektale Karzinome	50%
Ovarialkarzinom	50%
Chronisch lymphatische Leukämie	50%
Non-Hodgkin-Lymphome	44%
Mammakarzinom	42%
Prostatakarzinom	40%
Morbus Hodgkin	25%
Myelodysplastisches Syndrom	8%

Die unterschiedlichen Ansprechraten lassen vermuten, daß bei einzelnen malignen Erkrankungen verschiedene Pathomechanismen zur Anämieentstehung führen könnten.

Die Behandlung mit rhEPO ist ausgesprochen arm an Nebenwirkungen: Am häufigsten (~ 15%) finden sich erythematöse Hautveränderungen und Schmerzempfindungen im Bereich der Einstichstellen.



Im allgemeinen kann die Behandlung solange erfolgreich fortgesetzt werden, wie die Krankheitssituation des Patienten stabil bleibt; bei progredienter Grunderkrankung bzw. Komplikationen (z. B. Infektionen) kommt es häufig trotz fortgesetzter rhEPO-Applikation zu einem Hb-Abfall. Diesem kann allerdings, so die entsprechende Komplikation überwunden wurde, durch erneute rhEPO-Gaben begegnet werden.

Erythropoetin-Applikationen stellen zum gegenwärtigen Zeitpunkt (noch) keinen therapeutischen Standard in der Onkologie dar. Insbesondere für junge Patienten in kurativen Therapien (M. Hodgkin, Hodentumoren) scheint sich aber zunehmend eine Indikation für die prophylaktische, therapiebegleitende EPO-Gabe zu etablieren. Auch die prä- und perioperative Gabe bei größeren Tumoroperationen und der Einsatz als Begleitmedikation bei einer Strahlentherapie könnten in Zukunft vielversprechend werden.

Derzeit wird im Rahmen großer randomisierter Zulassungsstudien die Wertigkeit von rekombinantem Erythropoetin im Zusammenhang mit tumorassoziierter, resp. chemotherapiebedingter Anämie evaluiert.

Die Indikation zur Erythropoetin-Gabe hängt in der Praxis letztlich auch von der Prognose des jeweiligen Patienten und seiner Grunderkrankung ab; bei Patienten mit einer Lebenserwartung von lediglich wenigen Wochen bleiben Transfusionen weiterhin das Mittel der Wahl zum Blutersatz.

4. Ausgewählte Literatur

Cascinu S, Catalano G, Cellerino R (1995) Recombinant human erythropoetin in chemotherapy-associated anemia. *Cancer Treatment Reviews* 21:553–564

Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR et al (1997) Erythropoetin reduces anemia and transfusions after chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 79:1623–1628

Eguchi K (1995) Management of chemotherapy-induced anemia. *Current Opinion in Oncology* 7:316–319

Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al (1997) Impact of therapy with Epoetin alpha on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 15:1218–1234

Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL (1997) Erythropoetin therapy. *N Engl J Med* 336:933–938

Ludwig H, Fritz E (1996) Pathogenese und Therapie der therapie- und tumorbedingten Anämie. In: Schmoll HJ (Hrsg.): *Kompendium der Internistischen Onkologie*. Springer Verlag, Heidelberg, S. 1118–1126



III. Blutprodukte

Bei Patienten in der Aplasiaphase müssen die zellulären Blutbestandteile durch Transfusionen ersetzt werden. Dabei geht es hier ausschließlich um Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen.

1. Präparate

1.1 Erythrozyten

Patienten in der Aplasiaphase, bei denen mit einer wiederholten Substitution gerechnet werden muß, müssen mit **leukozytenarmen Erythrozytenpräparaten** versorgt werden. Dies ist erforderlich, um eine Sensibilisierung gegen HLA-Antigene zu vermeiden, da Leukozyten, vor allem Lymphozyten, besonders leicht HLA-Antikörper induzieren können. HLA-Antikörper können nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen; sie führen außerdem zu Problemen bei der Thrombozytenversorgung, da HLA-Antigene auch auf Thrombozyten exprimiert sind. Die Methode der Wahl für das Entfernen von Leukozyten ist heute das Filtern; hierbei werden Filter z. B. aus Polyester eingesetzt, in denen die Leukozyten zurückgehalten werden. Während ein Buffy-Coat-freies Erythrozytensediment höchstens $1,2 \times 10^9$ Leukozyten pro Einheit enthalten darf, muß bei einem leukozytenarmen Erythrozytensediment eine Reduktion auf unter 5×10^6 stattfinden. Bei diesem Wert scheint eine primäre HLA-Sensibilisierung nicht gegeben zu sein. Durchschnittlich enthalten einmal gefilterte Erythrozytenpräparate 6×10^5 Restleukozyten pro Einheit. Deshalb ist ein zweites Filtern nur in seltenen Fällen indiziert. Wegen der vorgeschriebenen Qualitätskontrollen ist das zentrale Filtern in der Abteilung für Transfusionsmedizin dem Bedside-Filtern vorzuziehen. Falls keine zentrale transfusionsmedizinische Abteilung vorhanden ist, müssen Bedside-Filter eingesetzt werden.

Lagerung von Erythrozytenpräparaten

Erythrozytenpräparate werden bei $2^\circ - 8^\circ \text{C}$ gelagert und haben eine Laufzeit von 35 oder 42 Tagen. Nach Verlassen der Abteilung für Transfusionsmedizin dürfen Erythrozytenkonzentrate nur in speziellen Blutkonserven-Kühlschränken gelagert werden (erschütterungsfreie Kühlschränke). Für alle Stationen, die nicht über solche Kühlschränke verfügen, sollte gelten, daß die Konserven nur abgerufen werden, wenn gewährleistet ist, daß sie innerhalb der nächsten sechs Stunden transfundiert werden. Auf keinen Fall können aufgewärmte Konserven von der Abteilung für Transfusionsmedizin zurückgenommen werden. Falls eine schnelle Aufwärmung erforderlich ist, muß diese bei maximal 37°C erfolgen, am besten in einem Wasserbad. Auf keinen Fall dürfen Erythrozytenpräparate tiefgefroren werden.

Indikation zur Substitution

Hb-Abfall auf Werte unter 8g/dl , in Abhängigkeit von der klinischen Situation und der Grunderkrankung des Patienten.

Die Substitution von Erythrozyten stellt die am häufigsten eingesetzte Methode zur Korrektur eines therapieinduzierten Hb-Abfalls dar. Häufig wird eine Grenze von



8 g/dl Hb als Indikation angenommen. Zusätzliche Risikofaktoren des Patienten, wie z. B. eine ischämische koronare Herzerkrankung, sollten dazu führen, den Hb-Wert deutlich höher zu halten. Vorteil der Bluttransfusion ist ihr unmittelbarer Wirkungseintritt, und sie ist daher bei schwerster Anämiesymptomatik und raschem Hb-Abfall sicherlich indiziert.

1.2 Thrombozyten

Thrombozytenpräparate sollten wie Erythrozytenpräparate aus den oben genannten Gründen als leukozytenarme Präparate transfundiert werden. Ein **Thrombozytenkonzentrat** entsteht durch Zentrifugation einer Einzelvollblutspende. Durch eine erste Zentrifugation entsteht ein plättchenreiches Plasma mit ca. $0,8 \times 10^{11}$ Thrombozyten in ca. 200 ml Plasma; die Leukozytenkontamination muß unter $0,2 \times 10^9$ pro Einheit liegen (durchschnittlich 9×10^7 pro Einheit). Durch Zentrifugieren des plättchenreichen Plasmas entsteht das Thrombozytenkonzentrat, wobei das Volumen auf ca. 50 ml verringert wird. Einzelthrombozytenkonzentrate werden primär bei chirurgischen Patienten eingesetzt. Da ein Leukozyten-Filtern der einzelnen Thrombozytenkonzentrate aus Volumengründen nicht praktikabel ist, müssen sie als **Poolpräparate** gefiltert werden und können dann für hämatologisch-onkologische Patienten eingesetzt werden. Solche Poolpräparate enthalten ca. 3×10^{11} Thrombozyten in ca. 280 ml Plasma; die Leukozytenkontamination beträgt weniger als 5×10^6 Leukozyten. Eine andere Methode der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten besteht in der Präparation aus Buffy-Coat. („buffy-coat“ = Schicht der Leukozyten und Thrombozyten, die sich bei harter Zentrifugation zwischen Erythrozyten und Plasma aufbaut). Dabei werden meist Präparate aus Pools mehrerer Konserven hergestellt, bei denen nach der Präparation die Leukozyten durch Filtern entfernt werden. Bei einem solchen Präparat werden die Thrombozyten in einer additiven Lösung resuspendiert; es ergibt sich ein Produkt mit ca. 3×10^{11} Thrombozyten in ca. 200 ml und entsprechend niedriger Leukozytenkontamination.

Das **Zellseparationspräparat** entsteht durch maschinelle Auftrennung aus dem Blut eines Spenders; das Präparat enthält im Durchschnitt $3,6 \times 10^{11}$ Thrombozyten in ca. 320 ml; die Leukozytenzahlen liegen je nach Separatortyp bei durchschnittlich 3×10^5 (Filter im System eingebaut) oder $1,5 \times 10^6$ pro Einheit.

Lagerung von Thrombozytenpräparaten

Die Thrombozytenpräparate werden bei Raumtemperatur unter Rotation gelagert. Sie haben eine Laufzeit von fünf Tagen. Nach Abrufen aus der Abteilung für Transfusionsmedizin ist eine Lagerung bei Raumtemperatur ohne Rotation für wenige Stunden akzeptabel. **Auf keinen Fall dürfen Thrombozytenpräparate im Kühlschrank oder Tiefkühlschrank gelagert werden.**

Indikation zur Substitution

Ohne weitere Faktoren: In der Regel bei Thrombozytenwerten $<10.000 / \mu\text{l}$, abhängig von der Kinetik der Thrombozytenzahlen im Patienten

Bei Fieber, Graft-versus-host-Reaktion: Thrombozytenzahl $<20.000 / \mu\text{l}$



Bei schweren Blutungszeichen: Thrombozytenzahl $<30.000 / \mu\text{l}$.

Ein Erwachsener wird normalerweise mit Poolpräparaten aus 4–6 Einheiten oder einem Zellseparationspräparat versorgt. Bei HLA-Antikörpern im Patienten müssen Zellseparationspräparate von HLA-kompatiblen Einzelspendern transfundiert werden.

2. Antikörper

2.1 Erythrozytäre Antikörper

Sie stellen bei der hier angesprochenen Patientengruppe kaum ein Problem dar, da diese Patienten wegen der Immunsuppression seltener erythrozytäre Antikörper bilden und da meist nur wenige Einheiten an Erythrozytenpräparaten erforderlich sind, so daß die Versorgung normalerweise gewährleistet werden kann. Rhesus-negative Patienten können mit rhesus-positiven Thrombozytenpräparaten versorgt werden. Eine primäre Sensibilisierung gegen Rhesus D durch Erythrozytenkontamination in den Thrombozytenpräparaten ist zwar nicht ausgeschlossen, aber bei dieser Patientengruppe selten. In besonderen Fällen kann bei Mädchen und jungen Frauen, wenn eine rhesus-negative Thrombozytenversorgung nicht möglich ist, Anti-D i. v. gegeben werden.

2.2 Thrombozyten-reaktive Antikörper

Im Gegensatz zu erythrozytären Antikörpern können Thrombozyten-reaktive Antikörper zu erheblichen Problemen bei der Versorgung führen.

Hierbei spielen vor allem **HLA-Antikörper** eine wesentliche Rolle. Bei nachgewiesenen HLA-Antikörpern müssen kompatible Präparate von Einzelspendern transfundiert werden. Die Anzahl an kompatiblen Spendern hängt vom HLA-Typ des Patienten ab: ist er häufig, stehen viele Spender zur Verfügung; ist er selten, wenige.

Eine besondere Problematik bilden Patienten mit **Thrombozyten-spezifischen Antikörpern**, also Antikörpern gegen Antigene, die primär nur auf Thrombozyten exprimiert sind (HPA = Human Platelet Antigens). Dabei hat die Erfahrung gezeigt, daß solche Antikörper selten allein auftreten, sondern vor allem in Kombination mit einer starken HLA-Sensibilisierung, und zwar in ca. 25% solcher Fälle. Dann müssen die Thrombozyten-Spender sowohl HLA- als auch HPA-kompatibel sein, was je nach Antigenhäufigkeit zu gravierenden Versorgungsengpässen führen kann.

3. Bestrahlung der Blutprodukte

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr müssen alle Blutprodukte mit 30 Gy bestrahlt werden, um eine Reaktion der Restlymphozyten im Präparat gegen den Empfänger auszuschalten (Graft-versus-host-Reaktion). Dies gilt für alle Patienten nach autologer oder allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantation sowie Patienten mit akuten Leukämien und Patienten mit schweren aplastischen Knochenmarkssyndromen. Darüberhinaus können spezielle Indikationen für Patienten



mit eingeschränkter Immunabwehr bestehen, beispielsweise unter Therapie mit Ciclosporin oder Fludarabin. In der Pädiatrie gilt für nicht transplantierte Patienten, daß alle Blutprodukte für Patienten mit besonders niedrigen Gesamtleukozytenzahlen ($< 500/\mu\text{l}$) bestrahlt werden müssen.

4. Infektionsgefahr durch Blutprodukte

Neben den allgemein bekannten viralen Infektionsgefahren durch Blutprodukte (HIV Restrisiko ca. 1:1.889.000; HBV ca. 1:232.000; HCV ca. 1:113.000) spielt bei Patienten in der Aplasiephase wegen der eingeschränkten Immunfunktion die Cytomegalie-Infektion eine besondere Rolle. Deshalb werden CMV-negative Patienten mit CMV-negativen Blutprodukten versorgt. Untersuchungen der letzten Jahre haben festgestellt, daß durch ausreichende Leukozytenfiltration die Gefahr einer CMV-Infektion durch CMV-positives Blut ausgeschlossen werden kann, so daß unter besonderen Umständen auch gefilterte Blutprodukte CMV-positiver Spender transfundiert werden können.

5. Literatur

BCSH Blood Transfusion Task Force (1996) Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transf Med* 6:261–271

Dienstanweisung: Vorbereitung und Durchführung von Bluttransfusionen im Klinikum der Universität Tübingen

Glück D, Kubanek B, Maurer L, Petersen N (1998) Seroconversion of HIV, HCV, and HBV in Blood Donors in 1996 - Risk of Virus Transmission by Blood Products in Germany. *Infusionsther. Transfusionsmed.* 25:82–84

Klein HG (1992) Wolf in wolf's clothing: Is it time to raise the bounty on the passenger leukocyte? *Blood* 80:1865–1868

Lichtiger B, Surgeon J, Rhorer S (1983) Rh-incompatible platelet transfusion therapy in cancer patients. *Vox Sang* 45:139–143

Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion, aufgestellt vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Bundesgesundheitsamt Empfehlungen des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutzubereitungen

Schnaidt M, Northoff N, Wernet D (1996) Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic patients. *Transf Med* 6:111–114

SprogΔe-Jakobsen U, Saetre AM, Georgsen J (1995) Preparation of white cell-reduced red cells by filtration: comparison of a bedside filter and two blood bank filter systems. *Transfusion* 35:421–426

Van Prooijen HC, Visser JJ, van Oostendorp WR, de Gast GC, Verdonck LF (1994) Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white blood cells from blood components with high-affinity filters. *Br J Haematol* 87:144–147

CMV-Status



Risikoerschätzung

IV. Antimikrobielle Prophylaxen und Pflegestandards

1. Einleitung

Patienten mit hämatologisch-onkologischen Systemerkrankungen haben aufgrund verschiedener Faktoren eine stark erhöhte Infektanfälligkeit und neigen zu schweren, oft lebensbedrohlichen infektiösen Komplikationen. Wichtige prädisponierende Faktoren, die durch die Grunderkrankung und die damit verbundene antiproliferative Therapie bedingt sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der geplanten Therapie muß eine individuelle Risikoerschätzung im Einzelfall durchgeführt und die Indikation hinsichtlich antimikrobieller Prophylaxen geprüft werden. So ist z.B. im Rahmen intensivierter Chemotherapieprotokolle regelmäßig eine Neutropenie $<100-500/\mu\text{l}$ zu erwarten, wohingegen dieser Grenzwert bei Patienten mit soliden Tumoren unter konventionell dosierter Therapie nur in Ausnahmefällen unterschritten wird.

Ein breiter, nicht selektiver Einsatz gut verträglicher antimikrobieller Substanzen erscheint aufgrund einer zunehmenden Entwicklung von Resistenzen sowie der damit verbundenen hohen Kosten nicht zeitgemäß. Bei der Auswahl antimikrobieller Substanzen müssen Faktoren wie Keimbesiedlung des Patienten, vorangegangene infektiöse Komplikationen und die lokale Resistenzlage mit in Betracht gezogen werden. Ferner ist eine regelmäßige Kontrolle der Effektivität der prophylaktischen Therapie durch entsprechende Routineabstriche notwendig.

Bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation treten im Verlauf verschiedene Phasen mit unterschiedlichem Keimspektrum auf. In der Frühphase im Rahmen der schweren Myelosuppression ist das übliche Keimspektrum zu erwarten. Im Rahmen eines protrahierten Immundefektes, insbesondere bei akuter Transplantatgegen-Wirt-Erkrankung, kommen dann zunehmend atypische Erreger wie Cytomegalieviren, Pneumocystis, Toxoplasma, Candida- und Aspergillus-Spezies zum

Tabelle 1 Wichtige prädisponierende Faktoren infektiöser Komplikationen

-
- Zellulärer Immundefekt
 - Granulozytopenie (schwer $<100/l$), verminderte T-Zellfunktion (Lymphome, akute Leukosen, myeloablativ Therapie)
 - Humoraler Immundefekt
 - Plasmozytom, niedrigmaligne NHL, myeloablativ Therapie
 - Hohlorgan-obstruierende Prozesse
 - NHL, solide Tumoren
 - Schädigung lokaler Keimbarrieren
 - Schleimhauttoxizität im Rahmen von Chemo-/Radiotherapie, zentral venöse Verweilkatheter
 - Intensität der antiproliferativen Therapie
 - kombinierte Radio-/ Chemotherapie
 - Ernährungszustand, psychosoziale Faktoren
-



Tragen. Im Rahmen der chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion treten ferner Infektionen mit Varicella Zoster-Viren und kapselbildenden Bakterien (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, Neisserien) auf.

Bei Auftreten infektiöser Komplikationen unter antimikrobieller Prophylaxen muß eine Selektion möglicher resistenter Erreger bedacht und in die weiterführende antimikrobielle Therapie miteinbezogen werden. Ob die antimikrobiellen Prophylaxen bei Auftreten von infektiösen Komplikationen abgesetzt („Therapieversager“) oder das Keimpektrum unter Fortführung der prophylaktischen antibiotischen Therapie sinnvoll erweitert werden soll, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

2. Antibakterielle Prophylaxen

Angesichts des besonderen Infektionsrisikos, dem schwer myelosuppressiv vorbehandelte Patienten ausgesetzt sind, haben im Laufe der letzten Jahre präventive Maßnahmen an Bedeutung gewonnen.

Patienten in der Granulozytopenie sind sowohl durch pathogene Keime in ihrer Umgebung, die vor allem durch das Krankenhauspersonal übertragen werden, als auch durch endogene Keime, insbesondere im Bereich der Darmflora, gefährdet. Eine sogenannte Umkehrisolation sollte deshalb bei Patienten mit einer schweren Granulozytopenie (< 100/l) veranlaßt werden. Wichtig ist insbesondere eine sorgfältige Händedesinfektion aller Besucher, einschließlich des Pflegepersonals. Nach allogener Stammzelltransplantation sollte zusätzlich ein Mundschutz getragen werden, da diese Patienten unter einem langanhaltenden Immundefekt leiden, und insbesondere Mitarbeiter des Krankenhauspersonals oft mit resistenten Hospitalkeimen kolonisiert sind. Blutentnahmen aus Fingerspitzen und Ohrläppchen müssen vermieden werden, ebenso wie die mikrobielle Kontamination durch Vernebler, Topf- und Zierpflanzen sowie verschiedene Nahrungsmittel (z.B. Nüsse, Müsli, ungeschältes Obst).

Eine weiterführende Isolation in Laminar-Airflow-Einheiten (LAF) zur weiteren Risikominimierung von exogen erworbenen Infektionen ist im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation indiziert. In der einzigen bisher durchgeführten prospektiv randomisierten Studie konnte eine deutliche Reduktion von Septikämien und lokalen Infektionen durch Isolation in LAF-Einheiten nach allogener Stammzelltransplantation nachgewiesen werden.

Da Patienten in der Granulozytopenie nach Chemotherapie vor allem durch eine Streuung aus dem Gastrointestinaltrakt gefährdet sind, wurde in multiplen Studien eine antibiotische Prophylaxe überprüft. Im Rahmen der selektiven Darmdekontamination, die heute aufgrund der guten Verträglichkeit und des günstigen Nebenwirkungsspektrums routinemäßig mit Fluorquinolonen durchgeführt wird, sollen die aeroben Keime reduziert und die anaerobe Darmflora erhalten werden. Monotherapien mit Gyrasehemmern sind im grampositiven Bereich nur ungenügend wirksam, so daß eine Selektion von Infektionen mit grampositiven Erregern wie z.B. *Streptococcus mitis* und *viridans* auftritt, wohingegen schwerwiegende Bakteriämi-

Umkehrisolation

LAF



en mit gramnegativen Erregern nur selten beobachtet werden. Deshalb ist bei Hochrisikopatienten gegebenenfalls eine erweiterte Prophylaxe mit z.B. Penicillin V zu erwägen. In jedem Fall sollte bei Auftreten von Fieber unklarer Genese aber eine konsequente Erweiterung der antibakteriellen Therapie gegen grampositive Erreger erfolgen.

Mit Cotrimoxazol kann eine effektive Reduktion grampositiver und gramnegativer bakterieller Infektionen erreicht werden, jedoch müssen die fehlende Effektivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* sowie häufig auftretende allergische, gastrointestinale und auch myelosuppressive Nebenwirkungen bedacht werden.

Aufgrund erheblicher Compliance-Probleme wird eine total enterale Darmdekontamination mit beispielsweise Colistin, Polymyxin B, Vancomycin, Gentamycin oder Neomycin nur noch an wenigen Zentren durchgeführt, auch gibt es nur wenige überzeugende Daten, die eine Reduktion der Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation belegen. Die im Rahmen der prophylaktischen antimikrobiellen Therapie häufig eingesetzten Substanzen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Da im Rahmen des weitverbreiteten Einsatzes von antibakteriellen Prophylaxen zunehmend sogenannte Durchbruchbakteriämien und resistente Keime beobachtet werden, kann eine breite Applikation nicht empfohlen werden. Eine Prophylaxe erscheint deshalb nur bei einer lang andauernden Granulozytopenie > 7 Tage, wie z. B. nach Stammzelltransplantation und im Rahmen von Induktions- und Konsolidationschemotherapien bei akuten Leukosen indiziert.

Zur Prophylaxe einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie sollte zusätzlich bei Patienten mit protrahiertem Immundefekt (allogene SCT-Empfänger, Patienten mit akuten Leukosen und nach Therapie mit Adenosin-desaminasehemmstoffen) eine Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol 2 x 1 Tbl. Samstag und Sonntag oder je 1 Tablette an 3 Wochentagen, z.B. Montag, Mittwoch und Freitag durchgeführt werden. Alternativ kann Pentamidine (300 mg einmalig alle 3 Wochen) inhaliert werden.

Prophylaktische Immunglobulin-Gaben sind lediglich bei Grunderkrankungen, die mit einem humoralen Immundefekt assoziiert sind, indiziert, wie z. B. bei Patienten mit multiplem Myelom, Lymphomen oder nach allogener Stammzelltransplantation. Treten mehr als drei therapiebedürftige Infektionen pro Jahr auf, ist eine Substitution mit polyspezifischen Immunglobulinpräparaten indiziert.

PCP-Prophylaxe

Immunglobuline

3. Antifungale Prophylaxen

Pilzinfektionen sind in den letzten Jahren eine zunehmende Bedrohung für neutropene Patienten geworden. Insbesondere *Candida albicans*- und *Aspergillus*-Infektionen, aber auch Infektionen mit seltenen Pilzspezies wie nonalbicans-Stämme, *Trichosporon* und *Fusaria*-Spezies werden in der internationalen Literatur vermehrt beschrieben. An vielen Zentren zählen heute invasive Mykosen zu den Haupttodesursachen der Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, akuten Leukosen und nach allogener Stammzelltransplantation.



Da Aspergillus-Infektionen gehäuft bei in der Umgebung stattfindenden Baumaßnahmen beobachtet werden, ist die Einhaltung einer konsequenten Umkehrisolation der Patienten mit lang andauernder Neutropenie wichtig. Eine optimale Prophylaxe kann in sogenannten Laminar-Airflow-Einheiten gewährleistet werden und sollte in jedem Fall bei Patienten, die ein allogenes Stammzelltransplantat erhalten, zur Anwendung kommen.

In Anbetracht neuer, gut verträglicher antifungal wirksamer Azolderivate wurde in mehreren Studien die prophylaktische Applikation von Antimykotika überprüft. Mit einer niedrigdosierten Fluconazol-Prophylaxe (50–100 mg) kann lediglich eine Reduktion der lokalen Besiedlung/Infektion erreicht werden, die Inzidenz invasiver Mykosen wird dadurch nicht beeinträchtigt. In einer prospektiv randomisierten Studie konnte durch die prophylaktische Gabe von 400 mg Fluconazol bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation sowohl die Morbidität als auch die Mortalität von Pilzinfektionen in der Verum-Gruppe gesenkt werden. Für Patienten mit akuten Leukämien konnte dies bislang nicht belegt werden. Unter Fluconazol wird eine Selektion von Fluconazol-resistenten *Candida albicans* und *nonalbicans* Stämmen, die zum Teil eine intrinsische Resistenz (*C. krusei*, *C. glabrata*) aufweisen, beobachtet. Da die Fluconazolplasmaspiegel von der glomerulären Filtrationsrate abhängig sind, ist bei Patienten mit glomerulärer Hyperfiltration eine höhere Dosis anzustreben, wohingegen bei Patienten mit eingeschränkter GFR die Dosis angepaßt werden sollte.

Die prophylaktische Gabe von i. v. Amphotericin B in einer Dosis von 0,3 bis 0,5 mg/kg alle 2 Tage kann aufgrund der bislang vorliegenden Daten nicht empfohlen werden. Einige Zentren berichteten über eine Reduktion von pulmonalen Mykosen unter einer Prophylaxe mit inhalativem Amphotericin B, in einer prospektiv randomisierten Studie konnte allerdings kein signifikanter Vorteil für inhalatives Amphotericin B aufgezeigt werden.

Bei Patienten, in deren Vorgeschichte eine invasive Aspergillose aufgetreten ist, sollte vor einer erneuten zytoreduktiven Therapie die chirurgische Resektion des Herdes angestrebt werden, alternativ kann eine Prophylaxe mit Itraconazol (Dosierung nach Spiegel) und/oder mit Amphotericin B durchgeführt werden. Auch Hochrisikopatienten (Myelodysplastisches Syndrom, akute Leukose, allogene Stammzelltransplantation) mit Aspergillus-Kolonisierung (Nase und Nasennebenhöhlen, Tracheobronchialsystem) sollten eine Itraconazol-Prophylaxe eventuell in Kombination mit inhalativem Amphotericin B erhalten, da diese Patienten ein sehr hohes Risiko haben, in Aplasie eine invasive Aspergillose zu entwickeln. Unter einer Therapie mit Itraconazol ist eine regelmäßige Kontrolle der Talspiegel erforderlich, da die orale Bioverfügbarkeit der Substanz große Schwankungsbreiten aufweist. So sollten Itraconazol-Kapseln mit fetthaltiger Nahrung, die Trinklösung auch nüchtern, eingenommen werden, auch Antazida reduzieren die orale Bioverfügbarkeit (zeitlicher Abstand 2 Stunden). Eine gleichzeitige Therapie mit Enzyminduktoren wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin beschleunigt den Metabolismus der Substanz. Von einer effektiven antifungalen Wirkung gegen *Candida*

Aspergillose

Fluconazol

Amphotericin B

Itraconazol



Stämme kann bei steady-state-Spiegeln von 250–500 ng/ml, und gegen Aspergillus von 500–1000 ng/ml ausgegangen werden.

Bei einer zunehmenden Inzidenz von Fluconazol-resistenten nonalbicans-Stämmen sollte eine antifungale Prophylaxe nur bei Hochrisikopatienten (zu erwartende langandauernde Neutropenie von $<500 /l$) durchgeführt werden. Alternativ können engmaschige Überwachungskulturen durchgeführt und bei entsprechendem Erregernachweis eine antifungale Therapie eingeleitet werden. Bei einer ausgeprägten Kolonisation im Magen-Darm-Trakt ist die prophylaktische Gabe von nicht resorbierbarem Amphotericin B sinnvoll.

4. Antivirale Prophylaxen

Eine generelle Empfehlung zu einer antiviralen Prophylaxe kann lediglich bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation gegeben werden. Bei allen anderen Patienten mit hämatologisch-onkologischen Systemerkrankungen kann die antivirale Therapie bei Auftreten von Virusinfektionen mit den entsprechenden antiviralen Substanzen eingeleitet werden.

Patienten nach allogener Stammzelltransplantation sind insbesondere durch Infektionen mit Herpes-Viren wie CMV, HSV und VZV gefährdet. In den letzten Jahren wird von einzelnen Zentren mit jahreszeitlicher Abhängigkeit eine steigende Prävalenz von Infektionen mit Adenoviren und Respiratory-syncytial-Viren (RSV) berichtet. Rotaviren und BK-Viren, die bei der Entstehung von spät auftretenden hämorrhagischen Zystitiden bedeutsam sind, werden ebenso häufig nachgewiesen.

Die Morbidität und Mortalität von Herpes simplex- und Varicella zoster-Virusinfektionen konnte durch den prophylaktischen Einsatz von Aciclovir bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation signifikant gesenkt werden. Die Standarddosierung beträgt 4 x 400 mg Aciclovir, die Dauer muß in Abhängigkeit von dem Auftreten einer akuten Graft-versus-host-disease und der Qualität der Transplantatfunktion individuell festgelegt werden. Nach autologer Stammzelltransplantation kann eine Prophylaxe mit 4 x 200–400 mg Aciclovir vom Beginn der Konditionierungstherapie bis Tag 30 bei besonders gefährdeten Patienten (zurückliegende Herpes-Infektion, Transplantation mit gepurgtem Knochenmark, myeloablative Therapie, intensive T-Zelldepletion) sinnvoll sein.

Cytomegalievirus-Infektionen stellen eine schwere Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation dar, und insbesondere die CMV-induzierte interstitielle Pneumonie weist trotz einer optimalen Therapie mit Ganciclovir und CMV-Hyperimmunglobulinen eine Mortalität von ca. 70% auf. Im Sinne einer Primärprävention müssen deshalb alle CMV-seronegativen Patienten, die potentiell einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden sollen, mit CMV-seronegativen oder alternativ, falls nicht verfügbar, mit Leukozyten-depletierten Blutprodukten versorgt werden.

Eine Prophylaxe der CMV-Infektion mit Ganciclovir ist umstritten. So konnte in 2 klinischen Studien zwar eine signifikante Reduktion der Prävalenz von CMV-Infektionen und Erkrankungen aufgezeigt werden, aufgrund der erheblichen Myelosup-

Aciclovir

Ganciclovir



pression, die bei 30–40% der Patienten beobachtet wird, traten aber in der Verum-Gruppe vermehrt schwere bakterielle und fungale Infektionen auf, so daß durch die Ganciclovir-Prophylaxe kein Überlebensvorteil dokumentiert werden konnte. Neue Untersuchungen belegen, daß die Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Therapie mit Mycophenolatmofetil stark ansteigen können, so daß bei diesen Patienten mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen gerechnet werden muß. Alternativ kann Foscarnet eingesetzt werden. Diese Substanz ist aber für diese Indikation bislang nicht zugelassen und weist zudem eine erhebliche Nephrotoxizität, insbesondere in Kombination mit Ciclosporin A, Aminoglykosiden und Amphotericin B auf. Eine konsequente Hydrierung sowie engmaschige Kontrollen der Nierenretentionswerte und Elektrolyte ist unter einer Therapie mit Foscarnet obligat. Ulzerationen im Genitalbereich sind ebenfalls eine häufige Nebenwirkung.

Durch den Einsatz hochsensitiver Nachweisverfahren (PCR, Antigentest) und die frühzeitige Einleitung einer antiviralen Therapie bei positivem Virusnachweis ohne Krankheitszeichen kann die Inzidenz der lebensbedrohlichen CMV-Erkrankung signifikant gesenkt werden, so daß diese Frühinterventionsstrategien an vielen Zentren einer prophylaktischen CMV-gerichteten Therapie vorgezogen werden.

Tabelle 2 Übliche Dosierung antimikrobieller Prophylaxen

Antibakterielle Prophylaxen:

Allogene SCT:

- Ofloxacin (2–3 x 200 mg/d), Ciprofloxacin (2 x 500 mg/d), Norfloxacin (2 x 400 mg/d)
- Cotrimoxazol(160/800) 2 x 1/d an 2 Wochentagen (PCP)
- Polyspez. Immunglobulin alle 3 Wochen (Ig-Spiegel)

Autologe SCT und andere Risikogruppen (z.B. akute Leukosen):

- Ofloxacin (2 x 200 mg/d), Ciprofloxacin (2 x 250–500 mg/d), Norfloxacin (2 x 400 mg/d)
- PCP-Prophylaxe nur bei ALL und Therapie mit Adenosindeaminasehemmstoffen

Antifungale Prophylaxen:

Allogene SCT:

- Fluconazol 400 mg/d, Amphotericin B 4 x 250–500 mg/d, Itraconazol 200–400 mg/d (Aufsättigung 600 mg über 3 Tage, Spiegel)

Autologe SCT und andere Risikogruppen (z.B. akute Leukosen):

- Amphotericin B 4 x 250 mg/d

Antivirale Prophylaxen: (allogene SCT + Ausnahmefälle)

- Aciclovir 4 x 400 mg/d

5. Pflegerische Maßnahmen

Pflegerische Maßnahmen haben bei Patienten mit lang andauernder Granulozytopenie einen hohen Stellenwert. Die natürlichen Haut- und Schleimhautbarrieren sind durch lang liegende zentralvenöse Verweilkatheter, Haut- und Schleimhautläsionen im Rahmen der Radio-/Chemotherapie sowie beim Auftreten einer akuten

Foscarnet



und chronischen Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung gestört und können zu Eintrittspforten pathogener Krankheitserreger werden. Täglich sollte deshalb der Mund- und Schleimhautbereich inspiziert werden, um eine frühzeitige Intervention bei Haut- und Schleimhautschäden zu gewährleisten. Prophylaktisch sollte die Körperhaut mehrmals täglich eingefettet und ein Verbandswechsel der arteriellen und venösen Verweilkathetern durchgeführt werden. Eine prophylaktische Mundschleimhautpflege mit z. B. Dexpanthenol-Lösung oder Salbeitee sollte mehrmals täglich gewährleistet sein. Eine mögliche Streuung von Mundkeimen durch Zähneputzen muß bei Patienten in der Granulozytopenie vermieden werden. Bei Auftreten größerer Schleimhautdefekte muß gegebenenfalls eine systemische antibiotische, antimykotische oder antivirale Therapie eingeleitet werden.

6. Literatur

Buckner CD, Clift RA, Thomas ED et al. (1983) Early infectious complications in allogeneic marrow transplant recipients with acute leukemia: effects of prophylactic measures. *Infection* 11:243 – 50

Donnelly JP (1997) Is there a rationale for the use of antimicrobial prophylaxis in neutropenic patients. *Journal of Internal Medicine* 242 (Suppl 740):79 – 88

Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. (1992) A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *New England Journal of Medicine* 326:845 – 851

Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S et al. (1977) Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis Carinii* Pneumonitis. *New England Journal of Medicine* 297:1419 – 1426

Maschmeyer G (1993) Use of the quinolones for the prophylaxis and therapy of infections in immunocompromised hosts. *Drugs* 45 (Suppl 3):73 – 80

Winston DJ, Ho WK, Nakao SL, Gale RP, Champlin RE (1986) Norfloxacin versus Vancomycin/Polymyxin for prevention of infections in granulocytopenic patients. *The American Journal of Medicine* 80:884 – 890



V. Prophylaxe und Therapie von Mundschleimhautentzündungen (Mukositiden) bei onkologischen Patienten

1. Mukositisbedingte Komplikationen

Mundschleimhautulzerationen stellen eine häufige und nicht selten dosislimitierende Toxizität nach hochdosierter Chemotherapie oder Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich dar.

Sie treten meist innerhalb der ersten zwei Wochen nach Zytostatikagabe auf, sind oft sehr schmerzhaft und erschweren nicht selten die orale Nahrungsaufnahme erheblich. Darüber hinaus begünstigen schwere Mukositiden den Eintritt von Mikroorganismen in den systemischen Kreislauf, da die Schleimhäute ihre natürliche Barrierefunktion nicht mehr angemessen erfüllen können.

Zwar ist das Ausmaß der Stomatitis häufig mit der eingesetzten Zytostatikadosis (z.B. Etoposid) korrelierbar, jedoch ist von einigen antineoplastisch wirksamen Substanzen bekannt, daß sie auch im konventionellen Dosisbereich zu schweren Schädigungen der Schleimhäute im Mund, Ösophagus oder Gastrointestinaltrakt führen können. Hierunter fallen z.B. Methotrexat, 5-Fluorouracil, die Anthrazykline, Bleomycin, Actinomycin oder die Vincaalkaloide.

Unabhängig von der Wahl des jeweiligen Medikaments zur Mukositisprophylaxe oder -therapie ist generell darauf zu achten, daß schleimhautreizende Effekte wie z.B. durch den Verzehr von scharfen, heißen oder besonders sauren Speisen oder Getränken während dieses Stadiums konsequent zu vermeiden sind.

Auch wenn immer wieder beobachtet werden kann, daß die Schwere der Mukositis mit dem Schweregrad der Neutropenie korreliert, so lassen bisherige Beobachtungen allerdings nicht den Schluß zu, daß der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren, wie z.B. G-CSF, den Schweregrad der Mukositis signifikant reduzieren kann.

Hinsichtlich der Kariesprophylaxe finden sich weitergehende Erklärungen im Kapitel VI. „Begleittherapie bei Strahlentherapie“.

2. Therapeutische Möglichkeiten

Im Laufe der letzten Jahre wurde ein stattliche Anzahl von Maßnahmen vorgestellt, mit deren Hilfe Ausmaß und Schwere der Mukositis entscheidend vermindert werden kann.

Allerdings ist dabei zu beachten, daß sich erste erfolgsversprechende Hinweise auf einen vorteilhaften Einsatz in einigen Fällen im Rahmen größerer Studien nicht verifizieren ließen. Teilweise, wie am Beispiel des Prostaglandins Misoprostol, ergab sich in der behandelten Gruppe sogar eine signifikant stärkere Reaktivierung von Herpes simplex-Virus Typ I, so daß dessen prophylaktischer Einsatz generell nicht empfohlen werden kann.

Schleimhaut-
reizung vermeiden



Da es bei der Prophylaxe oder Therapie der chemotherapieinduzierten Mukositis bedauerlicherweise nicht „ein Mittel der 1. Wahl“ gibt, sind die Maßnahmen in Abschnitt 3 eher als gleichberechtigte Alternativen anzusehen, die je nach subjektivem Empfinden des Patienten auch kombiniert angewendet werden können.

2.1 Einsatz von Adstringenzien, Antiphlogistika, Desinfizienzien und Lokalanästhetika

Wenn der Patient also beispielsweise von der verdünnten Anwendung gerbstoffhaltiger und antiphlogistisch wirksamer Pflanzenextrakte, wie z.B. Salbei, Kamille oder Tormentill, subjektiv profitiert, so steht einer prophylaktischen oder therapeutischen Anwendung von diesen Phytopharmaka - hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abwägung - nichts im Wege.

Dasselbe gilt auch für allgemein desinfizierende Maßnahmen, wie Lösungen mit Hexetidin, PVP-Jod oder Chlorhexidindigluconat.

Verdünnte Wasserstoffperoxidlösung ist allerdings nicht für die Regenerationsphase der Mukosa geeignet, da sie die Granulation des Gewebes beeinträchtigen kann. Dieselbe Anwendungsbeschränkung wird auch für das vorwiegend antimykotisch wirksame Gentianaviolett 0,5% gemacht.

Zum Standardprogramm der Mukosistherapie zählt auch die orale Anwendung von Lokalanästhetika, wie z.B. Lidocain, Oxetacain oder Tetracain, da sie einen entscheidenden Beitrag zur lokalen Schmerzlinderung von Aphten, Druckstellen oder Ulzerationen leisten.

2.2 Kryotherapie

Das Lutschen von Eiswürfeln, vorzugsweise aus gefrorenem Ananassaft mit antiphlogistisch wirksamen Bromelainen, hat sich ebenfalls in vielen Fällen für die Therapie aber auch Prophylaxe von Mukositiden bewährt.

Insbesondere bei der Kurzinfusion von 5-Fluorouracil oder der Bolusgabe von hochdosiertem Melphalan gilt diese Kryotherapie als Mittel der ersten Wahl zur Mukositisprophylaxe.

2.3 Anwendung von Sucralfat, Dexpanthenol und Vitamin E

Speziell im Rahmen einer begleitenden Strahlentherapie wird zunehmend die Anwendung von Sucralfat (z.B. Ulcogant® IC) auf der Mundschleimhaut zur Mukositisprophylaxe diskutiert. Der protektive Effekt des Sucralfat soll auf einer direkten und indirekten schleimhautschützenden Wirkung beruhen, wobei letztere sehr wahrscheinlich auf einer verstärkten Synthese von Prostaglandin E₂ beruht. Erste Vergleichsstudien ließen den Schluß zu, daß bei Patienten nach Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich das Ausmaß schwerer Mukositiden im Rahmen einer Prophylaxe mit 6 x 1 g Sucralfat pro Tag signifikant reduziert werden konnte.

Aufgrund neuerer Untersuchungen muß der Einsatz von Sucralfat allerdings im Rahmen einer Strahlen- und/oder Chemotherapie wesentlich kritischer bewertet



werden, so daß zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine abschließende Bewertung für diese Indikation möglich ist.

Im Rahmen kleinerer Vergleichsstudien wurde auch der Einsatz der Vitamine Dexpanthenol und Tocopherol (Vitamin E) als vorteilhaft eingestuft, wobei letzteres in unverdünnter Form zur gezielten Behandlung lokaler Läsionen vorgesehen ist.

2.4 Einsatz von Antimykotika

Speziell zur lokalen Prophylaxe bzw. Therapie der oralen bzw. ösophagalen Candidiasis stehen die Polyenantibiotika Amphotericin B (Suspension + Lutschtabletten), Nystatin (Suspension) und Natamycin (Lutschtabletten) zur Verfügung. Vor der Anwendung sind die Suspensionen kurz umzuschütteln, um eine gleichmäßige Dispersion der ungelösten Wirkstoffe zu gewährleisten.

Diese Suspensionen werden 4–6 x täglich im Mund verteilt und anschließend hinuntergeschluckt. Gegebenenfalls kann aufgrund des schlechten Eigengeschmacks eine Geschmackskorrektur mit ätherischen Ölen, wie z.B. Zitronenöl, hilfreich sein, um die Compliance zu verbessern.

In Einzelfällen kann es bei prädisponierten Patienten auf die in den Suspensionen enthaltenen Konservierungsmittel (Parabene) zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. In solchen Fällen ist der Einsatz der Lutschtabletten ratsam, wenn man auf den Einsatz eines Polyenantibiotikums nicht verzichten möchte. Alternativ kann bei pädiatrischen Patienten lokal ein miconazolhaltiges Mundgel (z.B. Infectosoor®) eingesetzt werden.

2.5 Besonders kritisch zu bewertende Maßnahmen

Neben den genannten und im folgenden Abschnitt dargestellten Methoden gibt es eine Fülle weiterer Vorschläge für eine Mukositisprophylaxe.

So findet sich in der Literatur immer wieder das „Allopurinol-Gel“, das insbesondere vor 5-Fluorouracil-induzierten Mukositiden schützen soll. Es ist aber gerade in diesem Fall kritisch anzumerken, daß eine Nachuntersuchung erster Erfahrungsberichte unter randomisierten, prospektiven Studienbedingungen keinerlei Vorteile für das genannte Gel erkennen ließen.

Immer wieder wird auch über die lokale Anwendung antiinfektivhaltiger PTA-Lutschtabletten (in Deutschland nicht im Handel) berichtet, die 20 mg Polymyxin E, 1,8 mg Tobramycin und 10 mg Amphotericin B pro Tablette enthalten. Teilweise wurden hierzu auch Rezepturen in Gelform oder als Suspension angeboten, die oral anzuwenden sind. Die klinische Bedeutung solcher nichtresorbierbaren Antibiotika wird international noch kontrovers diskutiert, da neuere Untersuchungen berechtigte Zweifel daran aufkommen lassen, ob die Anwendung dieser nicht-resorbierbaren Antiinfektiva tatsächlich das Ausmaß einer strahleninduzierten Mukositis reduzieren können. Ein standardmäßiger Einsatz solcher Rezepturen kann nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand deshalb generell nicht empfohlen werden.

Schließlich sei auch noch auf die sogenannte „Düsseldorfer Lösung“ hingewiesen, die stellvertretend für ähnliche Rezepturen steht, bei denen wirksame Desinfizien-



zien (z.B. Chlorhexidin) mit Polyantibiotika und anderen Medikamenten gemischt werden, um u.a. eine geschmackliche Verbesserung zu erzielen. Solche speziellen Lösungen können nach dem derzeitigen Kenntnisstand allerdings nicht empfohlen werden, da durch die vorausgegangenen Verdünnungsschritte die Wirksamkeit der Einzelkomponenten in Frage gestellt wird.

3. Tabellarische Zusammenstellung der prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen

3.1 Prophylaktische Maßnahmen

Anwendung allgemein desinfizierender und entzündungshemmender Gurgellösungen

- **Salbeitee:** Es wird mehrmals täglich (z.B. sechsmal) mit dem noch warmen Salbeiteeaufguß gespült und gegurgelt (Zubereitung: 2 Teelöffel auf etwa 100 ml heißes Wasser - 10 Minuten ziehen lassen; frisch zubereiten).
- **Kamillenextrakt:** Anwendung s. 2.1. (alternativ: Kamillentee: 1 Eßlöffel voll Blüten auf 150 ml heißes Wasser; 5–10 Minuten ziehen lassen).
- **Myrrhentinktur:** Anwendung s. 2.1
- **Doreperol[®] / Chlorhexamed[®]:** Mit etwa 1 Eßlöffel voll Doreperol[®] (u.U. 1:1 verdünnt) wird mehrmals täglich mindestens 15 Sekunden gegurgelt und gespült.
- **Betaisodona[®] verdünnt:** Mit verdünnter Betaisodona[®]-Lösung (im Verhältnis 1:5 mit warmem Wasser verdünnt) wird mindestens alle 4 Stunden für etwa 30 Sekunden (oder länger) gegurgelt und gespült; anschließend sollte 30–60 Minuten lang nichts gegessen werden.

– Orale Anwendung von Polyantibiotika:

Amphotericin B / Nystatin / Natamycin: Ampho Moronal[®] Suspension (4 x tgl. 1(–4) ml); Moronal[®] Susp. (2–6 x tgl. 4 ml) oder Ampho Moronal[®] bzw. Pimafucin[®] Lutschtabletten (4 x tgl. 1 Tbl.) werden nach ärztlicher Anordnung im Anschluß an allgemein desinfizierende und entzündungshemmende Maßnahmen eingesetzt. Diese Antimykotika werden kurz im Mund belassen und anschließend geschluckt. Die Einnahme sollte nach den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen erfolgen.

Kariesprophylaxe: Einsatz von fluoridhaltigen Lösungen und Zahnpasten

- **Natriumfluoridlösung:** Es wird 4 x tgl. mit etwa 10 ml 0,05%iger Natriumfluoridlösung gespült. Nach 2–3 Minuten wird die Lösung wieder ausgespuckt.
- **Zahnpaste:** Die Zahnpaste wird mit einem Watteträger* mindestens 2 x täglich direkt auf die Zähne aufgetragen. Man läßt sie 2–3 Minuten einwirken, anschließend wird der Mund ausgespült.



* Bei Thrombozytenwerten $< 10\,000/\mu\text{l}$ sollte grundsätzlich keine Zahnbürste verwendet werden.

– **Elmex® Gelee:** Einmal pro Woche wird Elmex® Gelee (ca. 1 cm langer Gelstrang) mit einem Watteträger direkt auf die Zähne aufgetragen. Mindestens 2–3 Minuten läßt man das Gel einwirken, danach wird der Mund ausgespült. Die Anwendung sollte am besten gegen Abend erfolgen.

Mundschleimhautschützende Maßnahmen

– **Einsatz von Eiswürfeln:** In Kugelform gefrorener Saft (besonders geeignet: Ananassaft) wird beginnend 5 Minuten vor der Bolusgabe bzw. Kurzinfusion [5–15 Minuten] von 5-FU oder Hochdosis-Melphalan für eine Gesamtdauer von ca. 30 Minuten gelutscht und im Mund hin- und hergeschwenkt. Bevor das Eis völlig weggeschmolzen ist, sollten neue Eiswürfel ergänzt werden. Es empfiehlt sich, während dieser Zeit Zahnprothesen zu entfernen.

– **Ulcogant® Suspension:** 4–6 x täglich wird 1 g Sucralfat (entspr. 5 ml Ulcogant® IC) im Mund verteilt, für etwa 1–2 Minuten im Mund belassen und anschließend hinuntergeschluckt. Es ist durchaus möglich, eine kombinierte Anwendung mit Dexpanthenol (Bepanthen®) - z.B. im Verhältnis 1:1 - vorzunehmen. Die Prophylaxe erstreckt sich nach erfolgter Bestrahlung in der Regel über mehrere Wochen.

– **Dexpanthenol:** Bepanthen® wird unverdünnt zum mehrmaligen Spülen der Mundhöhle eingesetzt und trägt zur Granulationsförderung bei. Kann auch geschluckt werden.

3.2 Supportive Maßnahmen bei bestehender Mukositis

Intensivierung allgemein desinfizierender und entzündungshemmender Maßnahmen (z.B. 6 x tägliche Anwendung - wenn keine speziellen Dosierungsanleitungen erwähnt werden).

Salbeitee: Es wird mehrmals täglich mit dem noch warmen Salbeiteeaufguß gespült und gegurgelt (Zubereitung: 2 Teelöffel auf etwa 100 ml heißes Wasser, 10 Minuten ziehen lassen; frisch zubereiten)

Kamillenextrakt: Zur Mundspülung bzw. zum Gurgeln werden etwa 30 Tropfen Kamillenextrakt auf ein Glas warmes Wasser gegeben (ca. 1:7 verdünnt). Es sollte mindestens dreimal täglich gegurgelt bzw. gespült werden. Der Extrakt kann auch unverdünnt zur lokalen Pinselung eingesetzt werden, jedoch ist dabei der hohe Ethanolgehalt (> 40 Vol.-%) zu beachten, der zu lokalem Brennen auf den Schleimhäuten führt.

Myrrhentinktur: Mit verdünnter Myrrhentinktur (5–10 Tropfen auf ein Glas Wasser) wird mehrmals täglich gespült oder (30–50 Tropfen in ein Glas warmes Wasser) gegurgelt. Wenn die entzündeten Stellen direkt mit Myrrhentinktur gepinselt werden, kann aufgrund des relativ hohen Ethanolgehalts lokal leichtes Brennen auftreten.



Doreperol® p. o. / Chlorhexamed®: Mit etwa 1 Eßlöffel Doreperol® wird mehrmals täglich mindestens 15 Sekunden gegurgelt und gespült.

Betaisodona® verdünnt: Mit verdünnter Betaisodona®-Lösung (im Verhältnis 1:5 mit warmem Wasser verdünnt) wird mindestens alle 4 Stunden für etwa 30 Sekunden gegurgelt und gespült.

Wasserstoffperoxid 1–3%: Die verdünnte H²O²-Lösung ist vor allem zur Reinigung von Verkrustungen geeignet. Durch die lokale Sauerstofffreisetzung verspürt der Patient an den betreffenden Stellen ein leichtes Schäumen. Die Lösung sollte nicht häufiger als 3 x täglich und während der Granulation bzw. allgemeinen Regeneration der Mukosa überhaupt nicht eingesetzt werden.

3.3 Schmerzlindernde und lokal anästhesierende Maßnahmen

Einsatz von Eiswürfeln: In Kugelform gefrorener Saft (z.B. Ananassaft) wird immer wieder für eine Gesamtdauer von ca. 30 Minuten gelutscht und im Mund hin- und hergeschwenkt. Es empfiehlt sich, während dieser Zeit Zahnprothesen zu entfernen.

Vor dem Einfrieren können dem Saft einige Tropfen Herviros® zugesetzt werden.

Lokalanästhetika

– 2 Teelöffel voll Xylocain® viscös 2% (Wirkstoff: Lidocain-HCl) werden 2–3 x täglich im Mund verteilt und nach ca. 15 Sekunden langsam hinuntergeschluckt – falls keine Aspirationsgefahr besteht. Laut Gebrauchsinformation sollte Xylocain® viscös 2% nur unverdünnt angewendet werden.

– 4 x täglich wird der Inhalt eines Beutels Tepilta® im Mund verteilt und anschließend geschluckt

– Einige Tropfen Herviros® werden entweder unverdünnt mit Hilfe der Zunge im Mund verteilt oder einem Glas Wasser oder Ananassaft zugesetzt und zur Mundspülung verwendet. Anschließend kann die Lösung geschluckt werden.

– Ein erbsengroßes Stück Dynexan A® Gel wird lokal auf die schmerzenden Stellen aufgetragen. Vorher werden die betreffenden Stellen (Aphten, Druckstellen, Ulzerationen) trocken getupft.

Vitamin E: Auf die betroffenen Stellen wird mehrmals täglich mit Hilfe einer Pipette öliges Vitamin E aufgetupft.

3.4 Lokal antimykotische Behandlungsstrategien

Amphotericin B: Ampho Moronal® Suspension (4 x tgl. 1–4 ml) oder Ampho Moronal® Lutschtabletten (4 x tgl. 1 Tbl.) werden nach ärztlicher Anordnung im Anschluß an allgemein desinfizierende und entzündungshemmende Maßnahmen eingesetzt. Diese Antimykotika werden kurz im Mund belassen und anschließend



geschluckt. Die Einnahme sollte nach den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen erfolgen.

Gentianaviolett 2%: Offene Stellen können mit 2%iger Gentianaviolettlösung bepinselt bzw. betupft werden. Da der Wirkstoff die Granulation des Gewebes ungünstig beeinflussen kann, wird empfohlen, die Lösung nicht anzuwenden, wenn die Granulozytenzahlen wieder ansteigen.

4. Literatur

Epstein JB, Wong FLW (1994) The efficacy of sucralfate in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 28:693–698

Helmstädter A (1991) Chemotherapiebedingte Mundschleimhautläsionen - Prophylaxe und Therapie mit Lösungen zur lokalen Anwendung. *Krankenhauspharmazie* 12:99–103

Labar B, Mrcic M, Pavletic Z et al. (1993) Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplantation* 11:379–382

Loprinzi CL, Ghosh C, Comoriano J et al. (1997) Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J.Clin.Oncol.* 15:1235–1238

Marks JE (1997) Mucosal protectants and their application for head and neck chemoirradiation. *Current Opinions in Oncology* 9:267–273

Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL. et al. (1997) A Randomized Trial of a Nonabsorbable Antibiotic Lozenge Given to Alleviate Radiation-Induced Mucositis. *Cancer* 79:2193–2199

Peterson DE (1992) Oral Toxicity of Chemotherapeutic Agents. *Semin.Oncol.* 19:478–491

Porzolt F, Gaus W, Hart D (1996) Pflegestandards - ein wichtiger Schritt zur Qualitätssicherung. *Forum der deutschen Krebsgesellschaft* 11:95–99

Verdi CJ (1993) Cancer Therapy and Oral Mucositis. *Drug Safety* 9(3):185–195



VI. Begleittherapie bei Strahlentherapie

1. Mukositis

Bei der Strahlentherapie von HNO-Tumoren und Lymphomen mit Einschluß des Oro- / Hypopharynx oder der Mundhöhle in das Bestrahlungsfeld ist die Mukositis eine der unangenehmsten Nebenwirkungen. Die Pathomechanismen der chemotherapie- bzw. radiotherapiebedingten Mukositis unterscheiden sich teilweise, und so kann erklärt werden, daß für verschiedenste Substanzen ein positiver Effekt bezüglich Prophylaxe und Therapie der chemotherapiebedingten oralen Mukositis belegt ist, die gleichen Substanzen innerhalb prospektiver Untersuchungen bei bestrahlten Patienten jedoch häufig keinen solchen Effekt aufweisen. Die akute strahlentherapiebedingte Mukositis beruht auf einem Verlust von epithelialen Stammzellen, der 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Strahlentherapie zur meßbaren Depletion der Epithelzellen führt.

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

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

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

Zum Thema Mukositis siehe auch Kapitel V. „Prophylaxe und Therapie von Mundschleimhautentzündungen bei onkologischen Patienten“.

Tabelle 1 Schweregrade der akuten Mukositis (nach Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute 1988 und modifizierte Klassifikation der AIO, ARO und DEGRO 5/97)

Grad I	Schmerzlose Erosionen, Erythem oder geringes Wundsein
Grad II	Mäßig schmerzhaftes Erythem, Ödeme oder Erosionen, feste Nahrungsaufnahme möglich
Grad III	Stark schmerzhaftes Erythem, Ödeme oder Ulzera, noch intakte Basalmembran – oder pseudomembranöse Mukositis –, flüssige Nahrungsaufnahme nötig
Grad IV	Ulkus, die Basalmembran ist unterbrochen, enterale oder parenterale Ernährung nötig



1.1 Prävention und Therapie

Die Einhaltung einer strengen Mundhygiene ist extrem wichtig. Solange der Patient dieses toleriert, müssen die Zähne nach jeder Mahlzeit mit einer weichen Zahnbürste gereinigt werden, um jegliche Beläge als Substrat für eine bakterielle Besiedelung zu entfernen. Später Reinigung z.B in Form einer Munddusche und mit Hilfe von Watteträgern. Zusätzlich sind häufige Mundspülungen mit milden Lösungen von Kamille oder Salbei in Teeform hilfreich. Reizende Substanzen wie Tabak, hochprozentige Alkoholika, scharfe oder saure sowie sehr kalte oder heiße Speisen und Getränke sollten vermieden werden. Auch harte Speisen sind zu vermeiden. Zahnprothesen sollten nur beim Essen getragen werden.

Die Mundhöhle muß täglich inspiziert werden. Beim Auftreten von Infektionen (Pilze/Bakterien) muß eine entsprechende antimykotische (Amphotericin B lokal) oder antibiotische Therapie (lokal oder systemisch) eingeleitet werden. Auch wenn die lokale Therapie entsprechend dem klinischen Bild direkt begonnen wird, sollten Abstriche eine gezielte Therapie (nach Antibiogramm) bei Infektionen gestatten. Bei lokalen Schmerzen müssen sowohl Lokalanästhetika wie auch systemisch wirksame Analgetika eingesetzt werden, um die Lebensqualität des Patienten adäquat zu gestalten.

Bei zunehmenden Schluckbeschwerden sollte frühzeitig eine zusätzliche hochkalorische Trinknahrung gegeben werden, falls erforderlich, ist eine ausreichende Nahrungszufuhr durch Anlage einer Nasensonde oder PEG zu sichern. Die prophylaktische PEG-Anlage sollte immer empfohlen werden bei hochdosierter Strahlentherapie im HNO-Bereich unter Einschluß der Regionen der oralen Nahrungsaufnahme. In einer kleinen Studie wurden Spülungen mit Benzzydamin (Tantum[®]) im Vergleich mit einer Placebolösung getestet. Hier konnte eine deutliche Senkung der Ausdehnung und des Schweregrades der Mukositis in der mit Benzzydamin behandelten Gruppe gezeigt werden. Bei einem Vergleich von Mundspülungen mit Chlorhexidin gegen Placebo war kein Vorteil für Chlorhexidin nachweisbar.

In einer anderen kleinen Studie wurde Benzzydamin gegen Chlorhexidin getestet. Es wurde kein Unterschied in den beiden Gruppen hinsichtlich der Mukositis festgestellt, das Chlorhexidin wurde jedoch subjektiv von den Patienten besser vertragen. In aktuellen Studien wurden Lutschtabletten mit schwer resorbierbaren Antibiotika (Tobramycin, Amphotericin B und Polymyxin E oder Colistinsulfat) gegen Placebo getestet: Vier mal täglich wurde ab Beginn der Strahlentherapie eine PTA-Tablette gelutscht oder eine SDD-Paste im Mund-Rachenraum verteilt. Der Schweregrad und die Ausdehnung der Mukositis, die Dysphagie und der Gewichtsverlust waren in der mit der Antibiotikakombination behandelten Gruppe signifikant geringer. Die SDD-Paste und die SDD-Suspension sind in Deutschland nicht kommerziell erhältlich, können jedoch wie nachfolgend dargestellt rezeptiert werden (bei Rückfragen – Universitätsapotheke Tübingen).

Mundhygiene

Ausreichende
Nahrungszufuhr

Benzzydamin

Chlorhexidin



SDD-Paste 100g		SDD-Suspension 500ml	
Colistinsulfat	2,0g	Colistinsulfat	2,5g
Tobramycinsulfat	0,2g	Tobramycinsulfat	2,0g
Amphotericin B	2,0g	Amphotericin B	12,5g
Glycerin 85%	40,0g	Aqua dest. ad	500,0g
Glycerinsalbe DAB6 ad 100g			
4 x täglich 1 Teelöfel ca. 1 min. im Mund einwirken lassen und dann schlucken		4 x täglich mit 5 ml gurgeln, ca. 2 min. im Mund behalten und dann schlucken	

Sucralfat

Sucralfat, ein basischer Polyaluminiumhydroxid-Sukrose-Komplex, wird zunehmend zur Therapie und Prophylaxe der radiogenen Mukositis vorgeschlagen. Sucralfat bildet eine zäh haftende Schutzschicht auf Epitheldefekten, verbessert die lokale Verfügbarkeit von Wundheilungsfaktoren und fördert die Bildung von schleimhautprotektiven Prostaglandinen.

In einer randomisierten Studie wurde bei prophylaktischer Gabe von 6 x 1 g Sucralfat täglich eine signifikante Senkung der Mukosareaktion im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden.

Da es bisher keine gesicherten Daten an größeren Patientenkollektiven für neue Behandlungsmethoden der Mukositis gibt, können die anfangs aufgeführten Empfehlungen noch nicht als Standard gelten. Als gemeinsames Wirkprinzip ist die Reduktion akuter Entzündungsreaktionen durch Vermeidung oder Behandlung von Superinfektionen und weiterer gewebstoxischer Einflüsse zu erkennen.

2. Xerostomie

Wenn die großen Speicheldrüsen vom Bestrahlungsfeld erfaßt werden, tritt in der Regel 1 bis 2 Wochen nach Bestrahlungsbeginn eine Mundtrockenheit ein. Die Speichelmenge nimmt ab, und die Zusammensetzung des Speichels wird verändert. Die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Xerostomie steigt mit der Höhe der Gesamtdosis, wenn die gesamten Speicheldrüsen im Bestrahlungsfeld liegen, und beträgt bei 32 Gy Gesamtdosis 5% Xerostomie und bei 46 Gy Gesamtdosis 50% Xerostomie (TD5/5 32Gy und TD5/50 46Gy).

2.1 Prävention und Therapie

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



Mehrere randomisierte Studien zeigten, daß der Speichelfluß nach einer Strahlentherapie durch Pilocarpin (Cholinergikum) gesteigert werden kann. Voraussetzung für die Wirkung ist allerdings ein ausreichend funktionsfähiges Restparenchym der Speicheldrüsen. Es wurden dreimal täglich 5–10 mg oral, ohne wesentliche systemische Nebenwirkungen, gegeben. Pilocarpin ist in Deutschland nicht in Tablettenform erhältlich.

Die Gabe von wässrigen Augentropfen in entsprechender Dosierung mit Wasser verdünnt wurde beschrieben (0,5 ml 1%ige Pilocarpin Hydrochlorid-Augentropfen in einem Glas Wasser).

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

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

In einer randomisierten Phase III Studie zur Strahlentherapie +/- Amifostin (200 mg/m² täglich 30 min. vor Strahlentherapie) wurde bei 315 Patienten mit Karzinom ium Kopf-Halsbereich eine definitive oder adjuvante Strahlentherapie (1,8–2 Gy Einzeldosis, 60–70 Gy Gesamtdosis) eingesetzt. Es konnte eine signifikante Reduktion der Grad ≥ 2 -Xerostomie (50% versus 76%) nachgewiesen werden und bis zum Auftreten einer Xerostomie Grad ≥ 2 konnte eine höhere mediane kumulative Strahlendosis verabreicht werden (60 Gy versus 42 Gy). Die lokale Tumorkontrolle war in beiden Gruppen 6 Monate nach Therapie vergleichbar.

3. Zähne und Zahnpflege

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

Desweiteren kann die Wundheilung nach einer erforderlichen Zahnextraktion nach Abschluß der Radiatio verzögert sein und das Risiko einer darauffolgenden Osteodionekrose ist erhöht.

3.1 Prävention und Therapie

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

Die tägliche Applikation von Fluoriden reduziert die Kariesanfälligkeit. Hierzu wird ein mindestens 1%iges Fluorgel mit Hilfe einer vom Zahnarzt angefertigten Kunst-

Amifostin

Karies-
prophylaxe



stoffschiene direkt auf die Zähne gebracht. Diese Behandlung beginnt während der Strahlentherapie und sollte während des weiteren Lebens fortgesetzt werden. Bei erforderlichen Zahnextraktionen nach Abschluß der Strahlenbehandlung sollte eine Antibiotikaprophylaxe, die einen Tag vor der Extraktion beginnt, durchgeführt werden. Zur raschen Wundheilung ist ein primärer Wundverschluß sinnvoll.

4. Radiogene Hautreaktionen

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

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

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

Noch Jahre nach der Bestrahlung kann nach Applikation von Zytostatika, insbesondere Adriamycin, Dactinomycin, MTX und Taxanen das sogenannte Recall-Phänomen auftreten. Hierbei tritt in einem bisher unauffälligen vorbestrahlten Hautareal nach Gabe der entsprechenden Substanz eine Hautreaktion auf, die von einem leichten Erythem bis hin zu nekrotischen Ulzerationen reichen kann. Das sogenannte Recall-Phänomen ist auch in umgekehrter Reihenfolge möglich, d.h. Strahlentherapie nach Adriamycin- bzw. Taxol-Applikation kann zu unerwartet starken Hautreaktionen bei relativ geringen Dosen führen.

4.1 Prävention und Therapie

Leider gibt es kaum gesicherte Daten zur Prävention und Therapie radiogener Hautreaktionen.

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

Das herkömmliche Pflegekonzept in Form von Puder scheint vor allem im HNO-Bereich sinnvoll zu sein. Es wird dem Puder zumeist ein oberflächenvergrößernder und damit kühlender Effekt zugeschrieben. In einer randomisierten Studie aus Tübingen konnte allerdings kein eindeutiger Vorteil gegenüber Linola E[®] festgestellt werden.

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

Wir empfehlen eine moderate Anwendung von Wasser im Bereich der bestrahlten Hautareale (keine Bäder mit Gefahr der Hautmazeration), eventuell in Kombination

Recall-Phänomen



mit einer Waschlotion mit niedrigem pH-Wert. Abtrocknen nur durch „Tupfen“. Vor allem in Hautfalten sollte auf Sauberkeit geachtet werden, um zusätzliche Infektionen, z.B. Mykosen, zu vermeiden. Bei starkem Spannungsgefühl und/oder trockenen Epitheliolysen kann eine Öl-Wasser-Emulsion (Linola E[®]) aufgetragen werden, hingegen sollte besonders bei stärkerem Erythem das Auftragen von Puder (Azulon[®] Kamillen-Puder) mit einem kühlender Effekt empfohlen werden. Eine randomisierte Studie (Tübingen) konnte weder für Azulon[®] Kamillen-Puder noch für Linola E[®] einen Vorteil bezüglich dem Auftreten einer akuter Strahlenreaktion der Haut nachweisen.

Beim Auftreten einer exsudativen Reaktion empfiehlt es sich den Puder abzusetzen und statt dessen eine indifferente Salbe zu verwenden mit dem Ziel, Verkrustungen, Sekretstau und eine dadurch entstehende weitere Mazeration der Haut zu vermeiden. Bei feuchten Epitheliolysen sind vor allem die Reinhaltung der Wunde, z.B. mit physiologischer Kochsalzlösung sowie ein steriler Wundverband wichtig. Um ein Festkleben und den beim Ablösen der Wundauflage resultierenden Zusatzschaden zu vermeiden, ist ein nichtokklusives Wundvlies zu empfehlen.

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

5. Pneumonitis

Der Zeitpunkt und die Schwere des Auftretens einer radiogenen Pneumonitis sind abhängig von einer Vielzahl von Faktoren. Die radiogene Pneumonitis kann bereits 2–3 Wochen, im Mittel etwa 1–3 Monate, nach Abschluß der Strahlentherapie auftreten. Ursächlich sind wahrscheinlich eine Schädigung der Typ II-Pneumozyten mit Störung der Freisetzung des Surfactant-Faktors sowie eine Endothelschädigung und massive Einwanderung von Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen. Histologisch sind diese Veränderungen nicht von einer akuten Alveolitis unterscheidbar. In 10–15% der radiogen bedingten akuten Pneumonitis ist eine restitutio ad integrum möglich, 85–90% gehen in eine Fibrose unterschiedlichen Schweregrades über. Die Manifestation einer radiogen bedingten Fibrose, später als 6 Monate post Radiatio ist äußerst unwahrscheinlich.

Einflußfaktoren für eine radiogene Lungenreaktion sind:

Patientenbedingt:

Alter, Vorschädigung, Begleiterkrankungen, Medikamente

Therapiebedingt:

Wichtigster Faktor – Einzeldosis, weiterhin bestrahltes Volumen (insbesondere bei symptomatischer Pneumonitis), Dosisleistung, Gesamtdosis, Fraktionierung, Infektionen, Immunsuppression



Die akute Entzündungsreaktion kann klinisch unauffällig verlaufen. Die Symptome variieren von einem blanden Krankheitsverlauf mit leichtem Temperaturanstieg und Husten bis zu einem schweren Krankheitsbild mit akuter Atemnot.

Diagnostisch findet man im konventionellen Röntgenbild oder im Thorax-CT (das CT ist die sensitivere Methode) eine diffuse Infiltration im Bereich der bestrahlten Lungenanteile, die Veränderungen können in selteneren Fällen auch über die Bestrahlungsfelder hinausreichen.

Durch eine zusätzliche Gabe von bestimmten Zytostatika (v.a. Bleomycin, BCNU, Busulfan und Mitomycin C), die auch alleine eine Pneumonopathie induzieren können, wird die radiogene Strahlenreaktion verstärkt, auch wenn die Chemotherapie und die Strahlentherapie zeitlich versetzt gegeben werden.

5.1 Therapie

Unter einer Therapie mit 30–60 mg Prednison täglich klingen die akuten Symptome in der Regel rasch ab. Nach einer Therapiedauer von 2–3 Wochen ist ein langsames Ausschleichen wichtig um ein Wiederauftreten der akuten Symptome zu vermeiden. Bei möglicher Superinfektion sollten Antibiotika, ggf. auch prophylaktisch, zu den Glukokortikoiden hinzu gegeben werden (z.B. Makrolidantibiotika, Gyrasehemmer).

6. Gastrointestinale Nebenwirkungen

6.1 Übelkeit und Erbrechen

Die Abschätzung des Emesisrisikos der Strahlentherapie (gering, mittel, hoch) erfolgt anhand der bestrahlten Körperregion, des Bestrahlungsvolumens und des Risikoprofils des Patienten. Danach sollte eine individuelle Stufentherapie, ggf. auch prophylaktisch, erfolgen: Metoclopramid (10–20mg p.o.), 5-HT₃-Antagonisten. Bei großen Feldern, z.B. dem sogenannten „abdominellen Bad“ sollte eine prophylaktische Gabe von Antiemetika erfolgen, am ehesten 5-HT₃-Antagonisten. (Siehe auch Kapitel VII. Antiemese).

6.2 Diarrhö

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

6.3 Prävention und Therapie

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



Durch Gabe von 6 x 1 g Sucralfat (Ulcogant®) täglich bei Bestrahlungen im Beckenbereich konnte in einer randomisierten Studie eine Senkung der Stuhlfrequenz und eine Normalisierung der Stuhlkonsistenz festgestellt werden. Ebenfalls zeigten sich Sucralfatklysmen effektiver in der Behandlung der akuten radiogenen Proktosigmoiditis als eine Kombinationstherapie von oralen Sulfasalazingaben und Prednisonklysmen; letztere sollten daher nicht mehr bei radiogener Proktitis zur Anwendung kommen.

Smektit (Colina®) und Kaolin/Pektin (Kaoprompt®) sind als Antidiarrhoika ebenfalls wirksam.

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

7. Literatur

Brizel et al. (1998) Randomized phase III trial of radiation +/- Amifostine in patients with head & neck cancer. 34. ASCO meeting, Los Angeles, abstract 1487

Campbell et al. (1992) Can patients wash during the radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controls trial. *Clinical Oncol.* 4:78–82

Hainsworth, Loprinzi, McDonald (1995) Toxicities of Therapy. In Abeloff, Armitage, Lichter, Niederhuber: *Clinical Oncology*, Churchill Livingstone, New York, 727–829

Henriksson et al. (1992) Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J. Clin. Oncol.* 10:969

Johnson (1994) Management of post irradiation xerostomia with pilocarpine. *Sup. Care Oncol.* 13:7–8

Parsons JT (1994) The effect of radiation on normal tissues of the head and neck. In: Million RR, Cassisi NJ (ed.) *Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach.* J.B. Lippincott, Philadelphia, p. 245–289

Rubin et al. (1997) Late effects of cancer treatment: radiation and drug toxicity. In: Perez CA, Brady LW (ed.) *Principles and practice of radiation oncology.* J.B. Lippincott, Philadelphia, p. 155–211

Spencer et al. (1995) Amifostine. *Drug* 50 (6):1001–1031

Symonds et al (1996) The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double blind trial. *British J. Cancer* 74:312–317

Zimmermann et al. (1998) Management akuter Strahlenfolgen an Haut und Schleimhaut. *J Radiation Oncology Biol. Phys.* 174:142–148 und 193–198



VII. Antiemetische Therapie in der Tumorbehandlung

In den letzten Jahren wurden in der Prophylaxe und Therapie von chemo- und strahlentherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen durch die Entwicklung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten große Fortschritte gemacht. Erbrechen nach Chemotherapie ist nicht länger unvermeidbar, sondern wird zunehmend zur Ausnahme.

Die Verfügbarkeit mehrerer Serotoninantagonisten und der hohe Preis machen einen differenzierten Einsatz dieser Medikamente unerlässlich.

Im folgenden werden die verschiedenen Formen der Emesis, die emetogene Potenz verschiedener Zytostatika und Vorschläge zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie dargestellt.

1. Formen der Emesis

Die häufigste Form therapieinduzierten Erbrechens stellt die **akute Emesis** dar, die definitionsgemäß innerhalb der ersten 24 h nach Therapie auftritt. Als Ursache wird heute insbesondere eine Serotoninfreisetzung aus enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes nach chemo- oder strahlentherapiebedingter Schädigung angenommen. Serotonin aktiviert dann 5-HT₃-Rezeptoren in vagalen Afferenzen und zentral in Neuronen der Area postrema. Schließlich wird das Erbrechen durch Aktivierung des Brechzentrums im Bereich der Medulla oblongata ausgelöst.

Weniger gut verstanden ist das sogenannte **verzögerte Erbrechen**, das später als 24 h nach Therapieende auftritt und insbesondere nach hochdosierter Cisplatintherapie beobachtet wird. Seltener tritt es nach Mitomycin C, Carboplatin, Cyclophosphamid und Ifosfamid auf.

Die dritte Form ist das sogenannte **antizipatorische Erbrechen**, das bereits vor der Therapieapplikation auftritt. Risikofaktor ist insbesondere nach vorangegangener Therapie aufgetretene Übelkeit oder Erbrechen. Es wird eine klassische Konditionierung mit Auslösern wie die Krankenhausumgebung, weiße Kittel, IV-Zugang, usw. angenommen.

In der Strahlentherapie sind Übelkeit und Erbrechen insbesondere nach Bestrahlung des Abdomens sowie Ganzkörperbestrahlung ein Problem. Auch hier wird eine Serotoninfreisetzung angenommen.

2. Emetogene Potenz von Zytostatika

Die emetogene Potenz von Zytostatika ist überaus unterschiedlich. Während nach Cisplatintherapie ohne antiemetischen Schutz mehr als 90% der Patienten Erbrechen erleiden, liegt die Rate beispielsweise für Vincristin unter 10% (siehe Tabelle 1). Die Einteilung der Zytostatika erfolgt im wesentlichen empirisch.

Neben der emetogenen Potenz des Zytostatikums sind Dosis und Applikationsform der Chemotherapie von Bedeutung. Für die Bewertung der Emetogenität von Kombinations-Chemotherapien wurde von Hesketh et al. ein Klassifikationssystem ent-



wickelt, das die emetogene Potenz der Einzelsubstanzen - in 5 Klassen aufgeteilt - zur Grundlage hat.

Seitens des Patienten sind Übelkeit und Erbrechen nach vorausgegangenen Chemotherapien, jüngeres Alter, weibliches Geschlecht und Reisekrankheit in der Anamnese Risikofaktoren für vermehrtes Erbrechen. Eine Alkoholanamnese verringert das Risiko.

Tabelle 1 Emetogene Potenz von Zytostatika (nach Lipp)

Wirkstoff	Beginn (Stunden)	Dauer (Stunden)	Anmerkungen
Inzidenz > 90%			
Cisplatin > 75 mg	1–6	24–48	generell ernst
Dacarbazin > 500 mg	1–3	1–12	oft dosislimitierend
Mechllorethamin	3–6	8–24	
Streptozotocin	1–4	12–24	oft dosislimitierend
Cytarabin > 1000 mg			
Inzidenz 60–90%			
Carmustin < 200 mg	2–4	4–24	verzögert, Anorexie
Cyclophosphamid 1 g	4–12	4–10	dosisabhängig
Cytarabin 0,25–1 g			
Dactinomycin	2–6	12–24	oft dosislimitierend
Doxorubicin > 75 mg			
Lomustin (CCNU) < 60 mg	2–6	4–6	häufig schwer
Mitotan	verzögert	persistent	dosislimitierend
Procarbazin	24–47	variabel	dosisabhängig
Nimustin (ACNU)			
Inzidenz 30–60%			
Asparaginase	1–3	–	
Azacytidin	1–4	3–4	dosisabhängig
Carboplatin	24		
Daunorubicin	2–6	24	schwer
Epirubicin			
Idarubicin			
Doxorubicin 20–75 mg	4–6	6	schwer
Fluorouracil > 1 g	3–6	–	dosislimitierend
Hexamethylmelanin	3–6	–	
Mitomycin C	1–4	48–72	
Paclitaxel			
Docetaxel			
Irinotecan			
Topotecan			
Inzidenz 10–30%			
Bleomycin	3–6	–	emetische Toleranz
Cytarabin 20 mg	6–12	3–5	dosisabhängig
Etoposid (VP 16)	3–8	–	ernst bei oraler Gabe
Hydroxyharnstoff	6–12	–	dosisabhängig



Ifosfamid	1–2	ausgedehnt
Melphalan	6–12	–
Mercaptopurin	4–8	–
Methotrexat > 100 mg	4–12	3–12
Teniposid	3–8	–
Thiotepa	6–12	variabel
Vinblastin	4–8	–
Gemcitabin		
Cladribin		

Inzidenz < 10%

Busulfan		
Chlorambucil	48–72	ausgedehnt
Cyclophosphamid oral		
Thioguanin	4–8	
Vincristin		
Fludarabin		

„–“: Es liegen bisher keine ausreichenden Daten vor

3. Antiemetische Substanzen

Von Bedeutung in der antiemetischen Therapie sind Medikamente verschiedener Substanzklassen mit unterschiedlicher antiemetischer Potenz, die häufig in Kombination eingesetzt werden.

Wirksamkeit bei Monotherapie	Substanzklasse
Hoch	5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten, hochdosierte substituierte Benzamide
Mittel	Phenothiazine, Butyrophenone, Kortikosteroide
Gering	Benzodiazepine, Antihistaminika

Die ersten Medikamente, die als Antiemetika eingesetzt wurden, waren **Neuroleptika**. Sie sind heute wegen ihrer geringeren Wirksamkeit gegenüber Serotoninantagonisten und Benzamiden und ihrer Nebenwirkungen (extrapyramidale Symptomatik, Sedierung) in der Primärtherapie als Monosubstanzen von geringer Bedeutung.

Substituierte Benzamide wie Metoclopramid und Alizaprid sind hochdosiert gut antiemetisch wirksam und im Blick auf die primären Therapiekosten gegenüber den Serotoninantagonisten von Vorteil. Vom Nebenwirkungsprofil stehen wie bei Neuroleptika insbesondere bei jüngeren Patienten extrapyramidale Störungen im Vordergrund.

Die beste antiemetische Wirksamkeit weisen **5-HT₃-Serotoninrezeptorantagonisten** auf. Derzeit stehen mit Dolasetron, Ondansetron, Tropisetron und Granisetron vier Präparate zur Verfügung. Granisetron weist gegenüber Ondansetron



und Tropisetron eine höhere Rezeptorbindung bzw. längere Wirkdauer auf und wird deshalb niedriger dosiert. An Nebenwirkungen der Serotoninantagonisten sind Kopfschmerzen (6–40%) und Obstipation (3–11%) von Bedeutung.

In Vergleichsstudien zeigen sich bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit der einzelnen Substanzen nur minimale Unterschiede. Die längsten Erfahrungen liegen mit Ondansetron vor. Eine eindeutige Empfehlung für eine Substanz kann derzeit nicht ausgesprochen werden.

Der antiemetische Wirkungsmechanismus von **Kortikosteroiden** ist bislang nicht vollständig geklärt. Ihre Bedeutung liegt insbesondere in der Kombinationstherapie mit Benzamiden und Serotoninantagonisten. Hier ist die Überlegenheit der Kombination gegenüber der Monotherapie eindeutig belegt. Eingesetzt wird insbesondere Dexamethason, daneben Prednisolon. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind angesichts des nur kurzfristigen Einsatzes kaum zu befürchten. Bei ZNS-Tumoren gibt es Hinweise (in vitro-Daten), daß durch Kortikosteroide die Antitumorwirkung der zytostatischen Therapie möglicherweise beeinträchtigt wird.

Benzodiazepine haben neben einem eher geringen antiemetischen Effekt anxiolytische Wirkung und können eine Amnesie verursachen, was möglicherweise in der Prophylaxe des antizipatorischen Erbrechen von besonderer Bedeutung ist. In Kombinationsschemata wird insbesondere das kurz wirksame Lorazepam eingesetzt. An Nebenwirkungen steht die Sedierung im Vordergrund.

In Kombinationstherapien werden außerdem auch **Antihistaminika** eingesetzt, bei denen neben einer mäßigen antiemetischen Wirkung ebenfalls sedierende Effekte im Vordergrund stehen.

Die ebenfalls antiemetisch wirksamen **Cannabinoide** werden in Deutschland bislang in der antiemetischen Therapie nicht verwendet. Seit Anfang 1998 kann jedoch ein Präparat (Dronabinol/Marinol®) mittels BtM-Rezept über eine internationale Apotheke bezogen werden.

Tabelle 2 Übersicht über die verfügbaren Antiemetika, ihre Applikationsform und Dosierung

Medikament	Handelsname	Applikationsart	Dosierungsbeispiele
5-HT₃-Rezeptorantagonisten			
Ondansetron	Zofran®	p.o. i.v.	1–2 x 4–8 mg 1–3 x 4–8 mg
Granisetron	Kevatriil®	i.v.	1 x 10–40 µg/kg KG
Tropisetron	Navoban®	p.o. i.v.	1 x 1–2 mg 1 x 5 mg
Dolasetron	Anemet®	p.o. i.v.	1 x 200 mg 1 x 100 mg
Substituierte Benzamide			
Metoclopramid	Gastrosil®	p.o. i.v.(hochdos.)	2–5 x 10–20 mg 2–5 x 100–200 mg
Alizaprid	Vergentan®	p.o. i.v.	2–5 x 50–100 mg 2–5 x 50–100 mg



Glukokortikoide

Dexamethason	Fortecortin®	p.o.	1–3 x 4–8 mg
		i.v.	1–3 x 4–8 mg
			1 x 20 mg

Benzodiazepine

Lorazepam	Tavor®	p.o.	1–2 x 1–2 mg
		i.v.	1–2 x 1–2 mg

Antihistaminika

Dimenhydrinat	Vomex A®	p.o.	3 x 200 mg
		rektal	3–4 x 150 mg
		i.v. (62 mg)	3 x 1–2 Amp.

Neuroleptika

Promethazin	Atosil®	p.o.	1–3 x 10–25 mg
		i.v.	1–3 x 25–50 mg
Triflupromazin	Psyquil®	rektal	1–2 x 70 mg
		i.v.	1–2 x 5–10 mg
Haloperidol	Haldol®	p.o.	1–3 x 1–3 mg
		i.v.	1–3 x 1–3 mg

4. Adaptierte antiemetische Therapie

Gering emetogene Chemotherapie

Prophylaxe: ca. 30 min. vor der Therapie und 4 h danach substituiertes Benzamid, z. B. 50–100 mg Alizaprid p.o. oder i.v.

Bei Übelkeit trotz Prophylaxe zusätzliche Gabe des Benzamids + Kortikosteroid.

Bei nicht ausreichender Wirkung im nächsten Zyklus zusätzlich Kortikosteroid ± Benzodiazepin oder Wechsel auf 5-HT₃-Rezeptorantagonist ± Kortikosteroid ± Benzodiazepin.

Im ambulanten Bereich evtl. primär 5-HT₃-Rezeptorantagonist 30 min. vor der Therapie p. o.

Mäßig emetogene Chemotherapie

Prophylaxe: vor der Therapie und 4 h danach substituiertes Benzamid, z. B. 100 mg Alizaprid p.o. oder i.v. + Kortikosteroid oder 5-HT₃-Rezeptorantagonist vor der Therapie ± Kortikosteroid.

Bei Übelkeit trotz Prophylaxe zusätzliche Gabe des Benzamids + Kortikosteroid oder 5-HT₃-Rezeptorantagonist ± Kortikosteroid.

Bei nicht ausreichender Wirkung im nächsten Zyklus primär 5-HT₃-Rezeptorantagonist + Kortikosteroid ± Benzodiazepin.



Hoch emetogene Chemotherapie, Hochdosistherapie

Prophylaxe: primär 5-HT₃-Rezeptorantagonist i.v. + Kortikosteroid, z. B. 20 mg Dexamethason i.v. ± Benzodiazepin.

Bei Übelkeit trotz Prophylaxe zusätzlich Benzodiazepin + Antihistaminikum.

Bei nicht ausreichender Wirkung im nächsten Zyklus primär 5-HT₃-Rezeptorantagonist + Kortikosteroid + Benzodiazepin + Antihistaminikum.

Verzögertes Erbrechen

Diesbezüglich sind Benzamide und insbesondere Kortikosteroide den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten gegenüber überlegen. Eine Behandlungsdauer mit Serotoninantagonisten von mehr als drei Tagen nach Ende der Chemotherapie ist deshalb nicht sinnvoll. Vorrangig sollte das verzögerte Erbrechen mit Kortikosteroiden therapiert werden (1 x 20 mg Dexamethason ± substituiertes Benzamid).

Antizipatorisches Erbrechen

Die beste Therapie ist eine Prophylaxe im Sinne einer suffizienten Antiemese vom ersten Chemotherapie-Zyklus an. Ansonsten ist das antizipatorische Erbrechen nur schwer zu beeinflussen. Am besten scheinen Benzodiazepine, wie 2 x 1–2 mg Lorazepam bereits am Vorabend der Therapie beginnend geeignet. Außerdem haben sich verhaltenstherapeutische Verfahren als hilfreich erwiesen.

5. Literatur

Aapro MS (1988) Corticosteroids as Antiemetics. *Recent Results in Cancer Research* 108:102–111

Casper J, Aapro MS, Schmoll H-J (1996) Richtlinien zur antiemetischen Therapie.

in: Schmoll et al. (Hrsg.): *Kompendium der internistischen Onkologie*, 2. Auflage

Gralla RJ, Popovic W, Strupp J et al. (1997) Can an oral antiemetic regimen be as effective as intravenous treatment against cisplatin: results of a 1054 patient randomized study of oral granisetron vs. iv ondansetron. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 52a

Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM et al. (1997) Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 15: 103–109

Lipp HP (1994) Metabolismus und Toxizität von Zytostatika. *Krankenhauspharmazie*, 15. Jg., Nr. 5:269–278

Mantovani G, Maccio A, Bianchi A, Curreli L, Ghiani M, Proto E, Santona MC (1996) Comparison of Granisetron, Ondansetron, and Tropisetron in the Prophylaxis of Acute Nausea and Vomiting Induced by Cisplatin for the Treatment of Head and Neck Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Cancer* 77:941–948

Perez EA (1995) Review of the Preclinical Pharmacology and Comparative Efficacy of 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists for Chemotherapy-induced Emesis. *J Clin Oncol* 13:1036–1043

Roila F, Ballatori E, Tonato M, Del Favero A (1996) 5-HT₃-Receptor-Antagonists: Differences and Similarities. *Eur J Cancer* 33: 1364–1370



VIII. Prophylaxe und Behandlung zytostatikainduzierter organotoxischer Komplikationen

Behandlungsstrategien mit Mesna, Amifostin, Dexrazoxan, Org-2766 und Methylenblau

1. Einführung

Neben der allgemeinen, akut auftretenden Toxizität auf gesundes, rasch proliferierendes Gewebe treten im Rahmen konventionell und hochdosierter Chemotherapien - abhängig vom eingesetzten Zytostatikum - auch eine Reihe organspezifischer Toxizitäten auf. Diese lassen sich weniger durch die antiproliferative Aktivität des Zytostatikums, sondern vielmehr durch die Entstehung bestimmter toxischer Metaboliten oder durch relativ hohe Anreicherungen im betroffenen Gewebe erklären. Da in einigen Fällen die Mechanismen der organotropen Toxizität recht genau bekannt sind, lassen sich durch gezielte supportive Maßnahmen in einigen Fällen irreversible Organschädigungen erfolgreich verhindern.

Im folgenden werden die organprotektiven Maßnahmen, die in Verbindung mit Mesna (Uromitexan[®]), Amifostin (Ethyol[®]), Dexrazoxan (ICRF-187/klin. Prüfung) und Org-2766 ausgenutzt werden, hinsichtlich ihrer aktuellen und zukünftigen Bedeutung genauer vorgestellt.

2. Mesna (Uromitexan[®]) zur Zystitisprophylaxe

Es ist seit langem bekannt, daß eine Therapie mit den Oxazaphosphorinen Cyclophosphamid (Endoxan[®] i.v./p.o.), Ifosfamid (Holoxan[®] i.v.) und Trofosfamid (Ixoten[®] p.o.) innerhalb weniger Tage eine mehr oder weniger schwere Blasenentzündung und -schädigung zur Folge haben kann. Ausmaß und Schwere dieser Nebenwirkung sind im wesentlichen dosisabhängig. Dabei spielt vor allem das Acrolein, ein unvermeidlicher Metabolit bei der Biotransformation der Oxazaphosphorine, die wohl entscheidende Rolle.

Da eine intensive Flüssigkeitsbeladung häufig nicht als ausreichend erachtet wird, andererseits das Legen eines Foley-Blasenkatheters und kontinuierliche Blasenpflungen relativ aufwendig sind, ist in den letzten Jahren der Begleittherapie mit der Thiolverbindung Mesna eine zunehmend größere Bedeutung beigemessen worden. Diese Verbindung ist in der Lage, die urotoxischen Metaboliten Acrolein und 4-Hydroxycyclophosphamid zu inaktivieren. Der besondere Vorteil des Mesna liegt darin, daß es außerhalb der ableitenden Harnwege nur als oxidiertes, inaktives Dimesna auftritt, kaum gewebebegänglich ist und somit nur innerhalb des Urogenitaltrakts die Oxazaphosphorinwirkung aufheben kann.

Allerdings wird sowohl die Dosierung als auch die Dauer der Mesna-Begleittherapie in den verschiedenen onkologischen Zentren noch recht unterschiedlich gehandhabt.

Die im folgenden vorgestellten Schemata sind unter dem Aspekt ausgewählt worden, daß sie den aktuellen Empfehlungen zur optimalen Prophylaxe unter besonde-

Hydrierung



rer Berücksichtigung der Oxazaphosphorin-Pharmakokinetik am nächsten kommen.

Ist eine akute Zystitis erfolgreich verhindert worden, so bedeutet dies leider nicht, daß damit auch das Auftreten einer subchronischen Zystitis nach mehreren Wochen verhindert wurde, da diese vielmehr mit einer Reaktivierung bestimmter Viren, z.B. den zu den Polyomaviren zählenden BK-Viren, in Zusammenhang gebracht wird und kausal im Prinzip nur mit einer gezielten antiviralen Therapie, wie z.B. dem relativ ZNS- und hepatotoxischen Vidarabin, angegangen werden kann. Die intravenöse Darreichungsform (1 g pro inf.) ist allerdings nur über die Internationale Apotheke zu beziehen.

2.1 Mesna-Dosierung nach konventionellen Oxazaphosphorin-Dosen

Für die Therapie stehen Arzneiformen zur parenteralen und peroralen Anwendung (Uromitexan® 400 mg i.v., Uromitexan® 1 g Multidose und Uromitexan® 5 g Multidose; Uromitexan® Filmtabletten 400 mg und 600 mg) zur Verfügung.

Prinzipiell besteht auch die Möglichkeit, den Inhalt einer Ampulle beispielsweise Orangensaft oder Coca Cola zuzusetzen und damit als Trinklösung zu verwenden.

2.1.1 Cyclophosphamid- und Ifosfamid-Kurzinfusionen

Generell wird ab einer Dosis von 10 mg/kg Cyclophosphamid die Durchführung einer supportiven Therapie mit Mesna empfohlen.

Bei entsprechenden Kurzinfusionen sind generell intermittierende Mesna-Bolusgaben vorgesehen. Bei konventionellen Dosierungen von Cyclophosphamid (500–1.000 mg/m² pro Zyklus) oder Ifosfamid (1.500–2.500 mg/m² pro Zyklus) wird eine Mesnaapplikation nach Schema 1A (s. unter 2.4) empfohlen.

Da bei der teilstationären Behandlung (z.B. in der Tagesklinik) der Klinikaufenthalt des Patienten begrenzt ist, besteht auch die Möglichkeit nach Schema 1B, bei dem nur zur Stunde 0 und 4 Mesna zu je 50% der Oxazaphosphorindosis verabreicht wird.

Die kurzen Mesna-Applikationsintervalle hängen mit dessen kurzer Plasmahalbwertszeit von etwa einer Stunde zusammen. Wird in bestimmten Fällen - z.B. im ambulanten oder teilstationären Bereich - eine perorale Therapie angestrebt, so ist generell die für die intravenöse Gabe vorgesehene Dosis zu verdoppeln (Schema 1C), da die Maximalkonzentrationen im Blut nach oraler Gabe aufgrund der gastrointestinalen Absorption deutlich geringer ausfallen. Soll Mesna ausschließlich peroral verabreicht werden, so ist darauf zu achten, daß bereits 2 Stunden vor der eigentlichen Oxazaphosphorin-Kurzinfusion die erste Dosis gegeben wird, um zum Zeitpunkt der Kurzinfusion adäquate Konzentrationen in den ableitenden Harnwegen sicherzustellen.

Wird nicht die Filmtablette, sondern der Inhalt einer Ampulle peroral eingesetzt, so sollte aufgrund des schlechten Eigengeschmacks unbedingt die Einnahme mit einem Glas voll Coca Cola oder Orangensaft erfolgen.



2.1.2 Cyclophosphamid- und Ifosfamid-Dauerinfusionen

Da während der gesamten Dauerinfusion Acrolein gebildet und renal eliminiert wird, gilt die Durchführung einer kontinuierlichen Mesnagabe während dieser Zeit als Standard. Die Mesnadosis ist mit der gewählten Oxazaphosphorindosis identisch (Schema 2). Da die Oxazaphosphorine und Mesna physikalisch-chemisch miteinander kompatibel sind, kann die 100%ige Mesnadosis direkt der Cyclophosphamid- oder Ifosfamidinfusion zugesetzt werden.

Um bereits zu Anfang der Dauerinfusion die Blase ausreichend zu schützen, wird eine Mesnamenge von etwa 20% der entsprechenden Oxazaphosphorindosis kurz vor dem Beginn der Dauerinfusion als Bolus verabreicht (Schema 2).

Da die Halbwertszeit der beiden Oxazaphosphorine Cyclophosphamid und Ifosfamid bei etwa 5–7 Stunden liegen - wobei die des Acrolein kürzer sein dürfte - sollte etwa noch 12 Stunden nach Beendigung der Oxazaphosphorin-Dauerinfusion Mesna weiter kontinuierlich verabreicht werden (Schema 2).

2.2 Mesna-Dosierung nach hohen Oxazaphosphorin-Dosen

Auch bei der Hochdosistherapie ist zu unterscheiden, ob das Oxazaphosphorin als Kurzinfusion oder als Dauerinfusion verabreicht wird.

2.2.1 Hochdosierte Cyclophosphamid- und Ifosfamidkurzinfusionen

Wählt man für die Hochdosis von z.B. 60 mg/kg Cyclophosphamid die empfohlene Infusionsdauer von 2 Stunden, so ist eine Vorgehensweise nach Schema 3 üblich. Dabei werden die Applikationsintervalle von vier (vgl. Schema 1A) auf drei Stunden verkürzt. Hinzu kommt, daß die Mesnagabe mindestens über neun Stunden nach Beginn der Oxazaphosphorin-Kurzinfusion erfolgen sollte. Ob eine darüber hinausgehende Mesnagabe sinnvoll und notwendig ist, bleibt weiter umstritten, denn aus pharmakokinetischer Sicht gelten die ersten 5–7 Stunden hinsichtlich der Acroleinbildung als besonders kritisch.

Während dieser Zeitspanne sollte deshalb die Mesnagabe konsequent mit 20–25 mg/kg KG alle 3 Std. erfolgen. Da aber auch über die weiteren 20 Stunden noch erhebliche alkylierende Aktivität im Urin nachweisbar ist, empfehlen Fleming et al. die parallele Durchführung einer kontinuierlichen Mesnaapplikation mit ca. 100% der HD-Cyclophosphamidmenge via Perfusor mindestens über 24 Stunden, zumal durch hohe interindividuelle Schwankungen ohne begleitendes therapeutisches Drug Monitoring keine genaueren Aussagen zur individuellen Ausscheidung alkylierender Folgeprodukte getroffen werden können.

Spricht man von hochdosiertem Ifosfamid, so liegen die Dosen üblicherweise $> 5 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$. Noch umstritten ist, ob solche Dosen als Kurz- oder als Dauerinfusion verabreicht werden sollen. Neuere Studien favorisieren eher die Kurzinfusion. Die intravenöse Mesnagabe erfolgt dabei prinzipiell nach Schema 1A.

2.2.2. Hochdosierte Dauerinfusionen

Bei hochdosierten Oxazaphosphorindauerinfusionen gilt prinzipiell dasselbe Vorgehen wie bereits unter 2.1.2. beschrieben (Schema 2).



Alternativ können 100% der Oxazaphosphorindosis auch via Perfusor über 24 Std. und weitere 50% über die folgenden 12 Stunden verabreicht werden.

2.3 Ergänzende Anmerkungen

Trotz des unbestrittenen Stellenwerts von Mesna sei angemerkt, daß Mesna den extra- und intrazellulären Pool an physiologischen Thiolen verändert. Welche Auswirkungen aus diesen Veränderungen zu erwarten sind, ist bisher nicht geklärt. Anhand der bisherigen klinischen Studien bestehen allerdings keine Anzeichen für eine mögliche Beeinträchtigung der antineoplastischen Wirkung durch Mesna.

2.4 Therapieschemata

Schema 1 A:

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

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

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

Schema 1 B:

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

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

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

Schema 1 C:

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

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

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



Schema 2:

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

Stunde	0	24	30	36
Ifosfamid Infusion	8.000 mg (=100%)			
Uromitexan Bolus-Dosis	1.600 mg (=20%)			
Uromitexan Infusion	8.000 mg (=100%)	4.000 mg (=50%)		
	Zusatz zur Infusion möglich			

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

Schema 3:

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

Stunde	0	3	6	9
Cyclophosphamid	4,0 g (100%)			
Mesna	1,6 g (40%)	1,6 g (40%)	1,6 g (40%)	1,6 g (40%)
Mesna	4.000 mg (100%) als Perfusor über 24 Stunden			

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

3. Amifostin (Ethyol®)

Amifostin ist ein Prodrug, das nicht nur zur Reduktion der neutropenischen Phase nach Cisplatin und Cyclophosphamid (bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom), sondern auch zur Senkung des nephrotoxischen Risikos in Verbindung mit Cisplatin (bei fortgeschrittenen soliden Tumoren) eingesetzt werden kann. Die Dosissteigerung oder Gabe kumulativer Dosen von Cisplatin limitiert sich bekanntlich durch einige schwerwiegende, nicht-hämatologische Toxizitäten, wie Schädigungen der Nieren, der Hörorgane und des Nervensystems.

Eine aussichtsreiche Möglichkeit, das Ausmaß dieser Toxizitäten zu reduzieren, besteht in der Anwendung der organischen Thiophosphatverbindung Amifostin (WR2721). Dieser Arzneistoff wird vor allem in gesunde Zellen aufgenommen, dort in das eigentlich wirksame, freie Thiol (WR 1065) dephosphoryliert und damit zu einer direkten Reaktion mit Cisplatin oder auch Alkylantien befähigt. Da Tumorzellen nicht nur einen niedrigeren pH-Wert, sondern auch einen geringeren Gehalt an



alkalischer Phosphatase aufweisen, wird Amifostin in Tumorzellen 50–100fach weniger angereichert als in gesunden Zellen.

Die übliche Dosierung liegt bei 720–910 mg/m² i.v. Hierzu wird die Trockensubstanz in 9,5 ml NaCl 0,9% gelöst, anschließend 50 ml NaCl 0,9% oder Glukose 5% zugesetzt und innerhalb von 15 min. infundiert. Die 15minütige Kurzinfusion sollte frühestens 30 Minuten (unter genauer Beachtung des Zeitintervalls) vor der Chemotherapie begonnen werden, da ansonsten mit einem Wirkungsverlust des Amifostin zu rechnen ist. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen ein Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20 mm Hg (Blutdrucküberwachung während der Infusion, Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bei plötzlich auftretender Hypotonie), die Hypokalzämie und Hypomagnesiämie, verstärktes Wärme- oder Kältegefühl, Müdigkeit, Niesen, Übelkeit und Erbrechen. Generell sollte die Applikation im Liegen erfolgen und eine antiemetische Begleitmedikation verabreicht werden.

Bisherige Untersuchungen zur peripheren Neurotoxizität deuten darauf hin, daß durch die supportive Therapie mit Amifostin eine Erhöhung der kumulativen Cisplatingesamtdosis möglich sein dürfte. Bisherige Untersuchungen zur Reduktion der Nephrotoxizität im Rahmen einer begleitenden Amifostintherapie sind ebenfalls recht vielversprechend. Zu bedenken ist allerdings, daß es bisher für die meisten Tumortypen keinen eindeutigen Nachweis gibt, daß ein größerer therapeutischer Benefit durch eine höhere kumulative Platindosierung gegeben ist.

Hinsichtlich der Ototoxizität läßt sich bisher nur ein tendenzieller Vorteil durch den Einsatz von Amifostin erkennen.

Inwieweit durch diesen Arzneistoff auch eine signifikante Reduktion der Myelosuppression und Mukositis möglich wird, ist Gegenstand der derzeitigen Forschung.

Amifostin ist zur Zeit nur für die Kombinationstherapie von Cisplatin/Cyclophosphamid bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zugelassen. Weitere Indikationsgebiete (z.B. supportive Anwendung beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom) befinden sich in der klinischen Prüfung.

4. Dexrazoxan (ICRF-187)

Sowohl die Anthrazykline Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin und Idarubicin als auch das strukturverwandte Mitoxantron haben, abhängig von der verabreichten kumulativen Gesamtdosis, die Entstehung einer chronischen Kardiomyopathie zur Folge. Ein besonderes Problem in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß sowohl das Auftreten dieser Kardiomyopathie als auch die ihr zugrundeliegende kumulative Gesamtdosis mit sehr hohen interindividuellen Schwankungen verbunden ist. Der Mechanismus dieser Kardiotoxizität hängt sehr wahrscheinlich mit der Freisetzung sehr reaktiver Sauerstoffradikale zusammen, die ihrerseits in Verbindung mit Eisen-(III)-Ionen außerordentlich aggressive und zytotoxische Hydroxylionen und -radikale bilden. Da das Myokard nur geringe Mengen an Katalase und Superoxiddismutase enthält, ist dieses Gewebe besonders empfindlich gegenüber diesen reaktiven Sauerstoffspezies.

Nebenwirkungen

Kardioprotektion bei Anthrazyklinen



In den letzten Jahren ist eine Reihe von Versuchen unternommen worden, die chronische Kardiotoxizität der Anthrazykline zu reduzieren. Zum einen wurde durch eine Verlängerung der Infusionsdauer, zum anderen durch prophylaktische Maßnahmen, wie z.B. mit Digoxin, Coenzym Q10 (Ubichinon), Vitamin E oder N-Acetylcystein, versucht, das Risiko für eine Kardiomyopathie zu senken. Zweifelsohne am vielversprechendsten und bisher am besten untersucht ist die prophylaktische Maßnahme mit Dexrazoxan.

Dexrazoxan (ICRF-187) erinnert in seiner chemischen Struktur an EDTA. Beim Eintritt in die Zelle wird es rasch zum entsprechenden Carboxylamin, dem ICRF-198, hydrolysiert, welches intrazellulär vorhandene Metallionen chelatisiert. Hierdurch wird auch der Anteil an freien Eisenionen im Myokard reduziert und die Entstehung der besonders toxischen Hydroxylradikale unterbunden. Inzwischen ergab sich in mehreren Studien eine signifikante kardioprotektive Wirkung von ICRF-187, selbst wenn der Beginn der ICRF-187-Therapie erst nach mehreren, bereits verabreichten Anthrazyklin-Zyklen erfolgte. Bisherige Erfahrungen beschränken sich allerdings auf Doxorubicin und Epirubicin.

Allerdings bleiben derzeit noch einige Fragen offen. Zum einen muß noch genauer geklärt werden, ob ICRF-187 die antineoplastische Wirksamkeit der Anthrazykline beeinträchtigen kann, zum anderen existiert noch keine einheitliche Dosierungsempfehlung (z.B. 500 mg/m² oder 1000 mg/m² ICRF-187 bei 50 mg/m² Doxorubicin). Schließlich bleibt noch zu klären, inwieweit der myelosuppressive Nebeneffekt des ICRF-187 die anthrazyklininduzierte Neutropenie nachhaltig beeinflussen kann.

Insgesamt gesehen handelt es sich bei Dexrazoxan um eine aussichtsreiche, supportive Maßnahme zur Senkung der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie, die bisher jedoch noch nicht als Routinemaßnahme empfohlen werden kann.

5. Methylenblau bei ifosfamidinduzierter Neurotoxizität

Neben den bekannten Nebenwirkungen von Ifosfamid wie Urothel- und Nephrotoxizität kann insbesondere nach Verwendung höherer Dosen eine medikamentenassoziierte Enzephalopathie auftreten.

Klinisch ist das Bild der ifosfamidinduzierten Enzephalopathie mannigfaltig und reicht von leichten mnestischen Störungen wie Verwirrung, Desorientiertheit, Agitiertheit, verschwommenem Sehen bis zu schweren Störungen wie Krampfanfällen, extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, paranoiden Halluzinationen bis hin zum Koma. Die Symptomatik tritt meistens innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Ifosfamidtherapie auf und ist – nur von wenigen Fällen abgesehen – nach Absetzen der Infusion reversibel.

Als prädisponierende Begleitfaktoren gelten:

- eingeschränkte Nierenfunktion
- niedrige Serumalbuminkonzentration
- niedriger Karnofsky-Index und
- weibliches Geschlecht.



Bemerkenswert ist, daß eine orale Gabe von Ifosfamid weit häufiger zu einer schweren ZNS-Toxizität führte.

In den letzten Jahren wird zunehmend über den Einsatz von Methylenblau berichtet, der zu einer raschen Linderung der neurotoxischen Symptomatik führte.

Die gegenwärtige Dosierungsempfehlung für den Bedarfsfall beträgt 50 mg als langsame intravenöse Injektion (z.B. 5 ml 1%ige Lösung). Die Applikation kann alle 2–4 Stunden wiederholt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird diskutiert, ob bei Patienten, bei denen bereits neurotoxische Komplikationen in Verbindung mit einer Ifosfamidtherapie aufgetreten sind, bei einer wiederholten Gabe des Oxazaphosphorins eine prophylaktische perorale Gabe von Methylenblau, z.B. 3 x 50 mg pro Tag, während der Chemotherapie erfolgen sollte.

Zum Einsatz von Methylenblau bei ifosfamidassoziiierter Neurotoxizität kam es in Analogie zur Wirksamkeit dieser Substanz bei der kongenitalen Glutarsäureaceturie in Folge des Glutaryl-CoA-Dehydrogenasemangels (Typ I) bzw. des Mangels an Flavoproteinen (ETF) (TYP II), die mit einer Enzephalopathie, und wie die Ifosfamid-Enzephalopathie, mit auffallend erhöhten Glutarsäure- und Hypersarkosinkonzentrationen im Urin einhergeht.

Es wird angenommen, daß die Neurotoxizität des Ifosfamid mit seinen Metaboliten, insbesondere dem Chloracetaldehyd und dem Chlorethylamin, in Verbindung zu bringen ist. Dafür sprechen drei Gründe. Erstens: beide Metaboliten werden im Gegensatz zum Ifosfamid beim strukturverwandten und kaum neurotoxischen Cyclophosphamid nur in vernachlässigbarem Ausmaß gebildet; zweitens: das Auftreten der ZNS-Toxizität bei Ifosfamidtherapie ließ sich mit der Höhe der Chloracetaldehydkonzentrationen im Plasma korrelieren und drittens: da durch den ausgeprägten first-pass-Effekt in Darm und Leber via Cytochrom P450 3A4 nach oraler Gabe des Ifosfamid weit mehr Metaboliten anfallen, ist es verständlich, wenn die ersten klinischen Studien mit oralem Ifosfamid aufgrund teilweise unbeherrschbarer ZNS-toxischer Nebeneffekte nicht wieder aufgenommen wurden.

Es ist davon auszugehen, daß das gebildete Chlorethylamin durch eine Reaktion mit Cystein und einer darauffolgenden Einschleusung des gebildeten Thyalins in den Lysinstoffwechsel zum toxischen Aminoethylcysteinketimin (AECK), einem sehr potenten Hemmstoff der Flavoproteine, führt. Sein dekarboxyliertes Dimer ist wiederum ein starker Inhibitor der mitochondrialen Atmungskette und der NADH-Oxidation. Methylenblau ist in der Lage, die Elektronentransferproteine zu ersetzen und die pathobiochemische Wirkung der genannten Stoffwechselprodukte wieder aufzuheben.

6. Literatur

Bedi A, Miller CB, Hanson JL et al. (1995) Association of BK virus with failure of prophylaxis against cystitis following bone marrow transplantation. *J.Clin.Oncol.* 13:1103–1109

Bokemeyer C, Hartmann JT, Kanz L (1997) Prävention cisplatininduzierter Chemotherapietoxizitäten durch Amifostin. *Arzt und Krankenhaus.* 2:52–56



- Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D (1991) Ifosfamide/Mesna: A Review of its Antineoplastic Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Cancer. *Drugs* 42(3):428–467
- Fleming RA, Cruz JM, Webb CD et al. (1996) Urinary elimination of cyclophosphamide alkylating metabolites and free thiols following two administration schedules of high-dose cyclophosphamide and mesna. *Bone Marrow Transplantation* 17:497–501
- Haselberger MB, Schwinghammer TL (1995) Efficacy of Mesna for Prevention of Hemorrhagic Cystitis after High-Dose Cyclophosphamide Therapy. *Ann. Pharmacother.* 29:918–921
- Highley MS, Momerency G et al. (1995) Formation of Chlorethylamine and 1,3-Oxazolidine-2-one following Ifosfamide Administration in Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 23:433–437
- Hochster H, Wasserheit C, Speyer J (1995) Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy. *Current Opinion in Oncology* 7:304–309
- Katz A, Epelman S, Anelli A et al. (1995) A prospective randomized evaluation of three schedules of mesna administration in patients receiving an ifosfamide-containing chemotherapy regimen: sustained efficiency and simplified administration. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121:128–131
- Küpfer A, Aeschlimann C, Cerny C (1996) Methyleneblue and the neurotoxic mechanism of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 249–252
- Lautenburg BH, Nguyen T, Hartmann B et al. (1994) Depletion of total cysteine, glutathione, and homocysteine in plasma by ifosfamide/mesna therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 35:132–136



IX. Spezielle Begleittherapien beim Tumorlysesyndrom und bei potentiell nephrotoxischen Chemotherapien

1. Tumorlysesyndrom

Das Tumorlysesyndrom entwickelt sich pathophysiologisch aufgrund eines massiven Zellerfalls im Rahmen einer Chemo- oder Radiotherapie und äußert sich u.a. in einem raschen Anstieg der Kalium-, Phosphat- und Harnsäurewerte und einem Absinken der Kalziumwerte im Blut.

Lebensbedrohliche Situationen sind vor allem bei der Behandlung von hämatologischen Neoplasien mit hoher Zellzahl oder großer Tumorlast, z.B. high-grade NHL (Burkitt-Lymphome und undifferenzierte Lymphome) und akuten lymphatischen Leukämien beobachtet worden. Eine bereits vorliegende Nierenfunktionsstörung und das Ausmaß der Hyperurikämie sind besondere Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen (Uratnephropathie) im Rahmen des Tumorlysesyndroms. Potentiell nephrotoxische Begleittherapien (Tab.1) erhöhen ebenfalls das Risiko.

Tabelle 1: Eine Auswahl potentiell nephrotoxischer Pharmaka (ohne Zytostatika)

Allopurinol
Aminoglykosidantibiotika
Amphotericin B
Diuretika (Thiazide, Furosemid)
Nichtsteroidale Antiphlogistika, Antirheumatika, Analgetika
– z.B. Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Piroxicam
Immunsuppressiva (Ciclosporin A, Tacrolimus [FK 506])
Interleukin-2
Pentamidin
Rifampicin
Röntgenkontrastmittel
Sulfonamide (z.B. Cotrimoxazol)
Virustatika (Aciclovir, Foscarnet)

2. Prophylaktische Maßnahmen

Besteht ein erhöhtes Risiko für ein Tumorlysesyndrom, so wird in der Regel mit einer „Vorphasen-Therapie“ begonnen, bei der initial sehr hohe Zytostatikadosen vermieden werden.

Die im folgenden erläuterte, intensive Hydrierung mit 2–3 l/m²/Tag ist nicht nur im Hinblick auf ein Tumorlysesyndrom, sondern auch in Verbindung mit bestimmten besonders nephro- und urotoxischen Chemotherapien (Tab. 2) durchzuführen.

Vorphasen-
Therapie



Tabelle 2: Zytostatika, die ohne entsprechende Hydrierung die Niere oder die ableitenden Harnwege bzw. Blase ernsthaft schädigen können

Zytostatikatherapie	Mögliche Komplikation
Hochdosis-Busulfan	Hämorrhagische Zystitis
Cisplatin	Tubuläre Nierenschäden
Cyclophosphamid	Hämorrhagische Zystitis
Ifosfamid	Hämorrhagische Zystitis
Hochdosis-Ifosfamid	zusätzlich: Fanconi-Syndrom, metabolische Azidose
Hochdosis-Methotrexat	Auskristallisierung in den Tubuli
Mitomycin C	Hämolytisch-urämisches Syndrom
Streptozotocin	Azotämie; progressiv-chronisch verlaufende Nierenschädigung

2.1 Intensive Hydrierung

Bereits 12–24 Stunden vor dem Beginn der Chemotherapie beginnt man mit einer intensiven Flüssigkeitszufuhr (vorzugsweise parenteral), um eine adäquate Diurese zu gewährleisten. Die Flüssigkeitszufuhr (NaCl 0,9%, Glukose 5%, Sterofundin BG5) beträgt mindestens 2.000 ml/m²/Tag.

Wird eine Flüssigkeitsretention (Bilanzüberschreitung) beobachtet, entscheidet man sich häufig für den Einsatz eines Thiazids, wie z.B. Xipamid (Aquaphor®).

Lässt sich durch das Thiazid nicht die gewünschte Bilanz erreichen, so wird die verstärkte Diurese durch die Schleifendiuretika Furosemid (Lasix®) oder das neuere Torasemid (Unat®) noch weiter gesteigert. Torasemid hat eine längere Halbwertszeit (Einmalgabe/Tag) und ist deshalb in der Lage, den diuretischen Effekt länger aufrechtzuerhalten. Es wird ausgiebig in der Leber verstoffwechselt, wobei dem größten Teil der Metaboliten praktisch keine pharmakologische Bedeutung zukommt. Nur 20% der Dosis werden renal eliminiert.

Bei drohendem Nierenversagen und einer Rest-Diurese von mehr als 200 ml/24 h werden 50–100 mg Torasemid (max. 200 mg/Tag) als 1 Std.-Kurzinfusion (oder als mehrmals tägliche, perorale Gabe) verabreicht. Lässt sich eine schwere Oligurie binnen 1–2 Stunden nicht beheben, ist frühzeitig die Durchführung einer Hämodialyse zu erwägen.

Die Bedeutung von niedrig-dosiertem Dopamin (< 3 µg/kg/min) zur Prävention einer renalen Dysfunktion oder eines akuten Nierenversagens wird international sehr kontrovers diskutiert und nach neueren Untersuchungen eher nicht befürwortet.

2.2 Verhinderung der Uratnephropathie

Um das Auskristallisieren der Harnsäure in den distalen Tubuli zu vermeiden, ist nicht nur eine kontinuierliche intensive Hydrierung erforderlich, sondern gleichzeitig auch eine Alkalisierung des Harns und eine Therapie mit Allopurinol vorzunehmen.



2.2.1 Therapie mit Allopurinol

Die Therapie mit Allopurinol wird 1–2 Tage vor dem Start der Chemotherapie begonnen. Als Prophylaxe wird eine Gabe von 2 x 300 mg Allopurinol pro Tag empfohlen. Die Therapie wird über den gesamten Zeitraum der Chemotherapie und mindestens 2–3 Tage darüber hinaus durchgeführt.

In besonders schweren Fällen einer Hyperurikämie besteht entweder die Möglichkeit, Allopurinol i.v. (Apurin®) in einer Dosierung von 350–700 mg/m²/Tag (4–6 Einzeldosen) zu verabreichen oder auf das Präparat Urikozyme® (tierische Urikase) auszuweichen. Beide Präparate sind derzeit nur über die internationale Apotheke zu beziehen. Beim Urikozyme® werden 1–2 Ampullen täglich für die Dauer des massiven Zellzerfalls i.v. verabreicht. Dabei wird der Inhalt einer Ampulle mit 1000 IE Uricase in 100–250 ml Glukose 5% zugesetzt und als Kurzinfusion über 30 Minuten verabreicht.

Liegt eine Einschränkung der Nierenfunktion vor, sollte bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 10–50 ml/min (oder Serumkreatininwerte von 1,3–5 mg%) die Allopurinoldosis um 50%, bei Werten unter 10 ml/min (Serumkreatininwerte > 5 mg%) auf 10–25% reduziert werden, da Allopurinol und insbesondere sein aktiver Metabolit Oxypurinol ansonsten kumulieren (z.B. Gefahr der Oxypurinol-Nephrolithiasis).

Zu beachten ist im Rahmen der Allopurinoltherapie, daß bei einer gleichzeitigen Therapie mit 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol®) oder Azathioprin (Imurek®) die enzymatische Inaktivierung des Zytostatikums bzw. des Immunsuppressivums stark beeinträchtigt wird. Falls die Kombination unvermeidlich ist, muß die Dosis von 6-Mercaptopurin oder Azathioprin auf ein Drittel bis ein Viertel gesenkt werden.

2.2.2 Alkalisierung des Harns

Die Alkalisierung des Harns wird in der Regel mit etwa 40–50 mmol Natriumhydrogencarbonat/l Hydrierungsflüssigkeit vorgenommen.

Als Alternative steht der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox®) zur peroralen und parenteralen Gabe zur Verfügung. Dabei werden 500 mg alle 6 Stunden ab Beginn der Chemotherapie verabreicht. Acetazolamid führt ebenfalls zu einer pH-Anhebung des Urins und hat den Vorteil, daß die gleichzeitig zugeführte Natriummenge vernachlässigbar ist.

3. Spezielle Maßnahmen bei Cisplatin

Cisplatin zählt zu den Zytostatika mit sehr geringer therapeutischer Breite. Bei der Überschreitung einer Dosis von 100 (–150) mg/m² pro Zyklus ist mit dem erhöhten Risiko irreversibler Schädigungen der Nieren und des Gehörs zu rechnen. Bestrahlungen in den jeweiligen Bereichen erhöhen das relative organotoxische Risiko. Oft ist aber auch nach wesentlich geringeren Dosen und trotz adäquater Hydrierung subchronisch eine allmähliche Verschlechterung der Nierenfunktion zu beobachten, die nicht nur Veränderungen der Plasmaelektrolytkonzentrationen (vgl. 2.3)

Urikozyme®

Cave!



zur Folge hat, sondern sogar noch nach Monaten eine eingeschränkte Elimination von Aminoglykosiden oder Ifosfamid nach sich zieht.

Das Ausmaß der Nephrotoxizität korreliert wahrscheinlich mit den Cisplatinspitzenkonzentrationen im Plasma und der kumulativen Dosis. Im wesentlichen bestehen die supportiven Maßnahmen, die zur Vermeidung der Nephrotoxizität vorgesehen sind, aus einer intensiven Hydrierung, Osmodiurese (mit Mannit 20%) und einer adäquaten Elektrolytsubstitution, insbesondere Magnesium.

Prinzipiell darf eine Cisplatintherapie nur dann durchgeführt werden, wenn die Serumkreatininwerte, die glomeruläre Filtrationsrate und sowohl die Kalzium- als auch die Magnesiumkonzentrationen im Serum im Normbereich liegen. Gleichzeitig darf keine Kontraindikation für eine intensive Hydrierung bestehen. Desweiteren sollten bestehende Vorschädigungen des peripheren Nervensystems und des Innenohrs (mittels Audiogramm) ausgeschlossen werden.

3.1 Hydrierung

Unabhängig von der gewählten Cisplatindosis sollte die Hydrierung bereits 12 Stunden vor der eigentlichen Cisplatin-Kurzinfusion beginnen und 24 Stunden darüber hinaus fortgeführt werden.

Bei Cisplatindosen bis zu $25 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ sollten mindestens 100 ml Flüssigkeit/Stunde zugeführt werden, wobei in den meisten Fällen Glukose 5% und NaCl 0,9% im Wechsel verwendet wird.

Bei Cisplatindosen über 25 mg/m^2 ist eine intensivere Hydrierung mit 200 ml/Stunde vorgesehen. Gleichzeitig muß eine Diurese von mehr als 100 ml/h sichergestellt sein. Grundsätzlich kann die Flüssigkeitszufuhr auch oral erfolgen, dabei muß allerdings die Compliance des Patienten unter allen Umständen gewährleistet sein.

3.2 Diurese

Zur Sicherstellung einer adäquaten Diurese werden beispielsweise 50 ml Mannit 20% (Osmofundin® 20%) als Bolus kurz vor der Cisplatininfusion verabreicht und weitere 200 ml Mannit 20% über 4 Stunden infundiert.

Ist dennoch keine ausreichende Diurese sichergestellt, sind die Maßnahmen unter 2.1. durchzuführen. Speziell bei Cisplatin ist es sehr wichtig, eine vorgesehene Hämofiltration - falls erforderlich - so schnell wie möglich nach Abschluß der Kurzinfusion durchzuführen, da aufgrund der hohen Reaktivität des Cisplatin bereits nach wenigen Stunden keine ausreichende Entfernung aus der Blutbahn mehr möglich ist.

3.3 Elektrolytsubstitution

Da Cisplatin in der Regel zu einer Hypomagnesiämie führt, ist es üblich, pro Liter Hydrierungsflüssigkeit 4 mmol Magnesium zuzusetzen. Die Substitution von Kalium, z.B. 20 mmol/l Hydrierungsflüssigkeit, oder Kalzium wird entsprechend dem individuellen Bedarf empfohlen. Weitere Einzelheiten finden sich in den jeweiligen Therapieprotokollen.



3.4 Sonstige Aspekte

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Strategien diskutiert, inwieweit noch weitere nephrotoxizitätsreduzierende Maßnahmen möglich sind.

Hierzu besteht zum Beispiel die Möglichkeit, die cisplatinhaltige Infusionslösung mit NaCl 20% auf eine NaCl-Endkonzentration von 3% einzustellen, zum anderen kann die Applikation gegen Abend erfolgen, um chronopharmakologische Vorteile auszunützen. Schließlich könnte auch eine Verlängerung der Infusionsdauer von 1 Stunde auf z.B. 6 Stunden (in diesem Fall: Lichtschutz!) das Risiko der Nierenschädigung senken.

Eine Reduzierung des nephrotoxischen Risikos durch bestimmte Pharmaka wurde bisher v.a. mit DDTC (Diethyldithiocarbamat), Glutathion und Amifostin (Ethyol®) durchgeführt (Tab. 3). Ein abschließendes Urteil ist aufgrund der bisherigen, geringen Datenlage noch nicht möglich.

Tabelle 3: Pharmaka, mit deren Hilfe das nephrotoxische Risiko im Rahmen einer Cisplatintherapie reduzierbar sein soll

DDTC (Diethyldithiocarbamat)

DDTC hat eine hohe Reaktivität gegenüber Cisplatin und wird 45 min (bis 4 h) nach Cisplatin verabreicht. Nicht alle Studien zeigten einen nephroprotektiven Effekt des DDTC.

Nachteilig ist die reversible ZNS-Toxizität des DDTC, die eine Sedierung des Patienten erforderlich macht.

Glutathion

Mit Hilfe des natürlichen, cysteinhaltigen Tripeptids ist es möglich, Cisplatin zu inaktivieren. Trotz moderater Hydrierung war die Cisplatinnephrotoxizität (90 mg/m²) gering, wenn Glutathion (2,5 g/Tag) 15 min. vor Cisplatin verabreicht wurde. Eine Inaktivierung von Cisplatin bereits im Plasma oder im Gewebe durch Glutathion wird für unwahrscheinlich gehalten.

Amifostin (WR-2721, Ethyol®)

Amifostin ist ein prodrug, das selektiv in gesunden Zellen in das aktive WR-1065 umgewandelt wird. Seine nephroprotektive Wirkung im Rahmen einer Cisplatintherapie ist in mehreren Studien belegt.

3.5 Intraperitoneale Cisplatin-Gabe

Zur Behandlung eines malignen Azites kann Cisplatin als Bolus auch direkt intraperitoneal verabreicht werden. Dabei liegen die Dosen bei 50 mg/m² oder auch deutlich höher. Es ist darauf zu achten, daß die i.p.-Gabe von einer intensiven Hydrierung des Patienten begleitet wird.

Um Cisplatinmengen, die aus dem Peritoneum in den systemischen Kreislauf eindringen, sofort und effizient inaktivieren zu können, gilt heute die prophylaktische Gabe von Natriumthiosulfat bei i.p.-Dosen von über 50 mg/m² als eine wichtige toxizitätsreduzierende Maßnahme.



Dabei werden zu Beginn der i.p.-Gabe von Cisplatin z.B. bei 90 mg/m^2 4.000 mg/m^2 Natriumthiosulfat direkt als Bolus intravenös verabreicht und weitere 12.000 mg/m^2 über die folgenden 6 Stunden (z.B. in 500 ml – 1.000 ml NaCl 0,9%) kontinuierlich infundiert. Bei geringeren Dosen dürfte eine Hydratation des Patienten zur Prävention der systemischen Toxizität bereits ausreichend sein.

4. Literatur

Anand AJ, Bashey B (1993) Newer Insights into Cisplatin Nephrotoxicity. *Ann Pharmacother* 27:1519–1525

Chertow GM, Sayegh MH, Ilgren RL, Lazarus JM (1996) Is the Administration of Dopamine Associated with Adverse or Favorable Outcomes in Acute Renal Failure? *Am J Med* 101:49–53

Kintzel PE, Dorr RT (1995) Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 21:33–64

Lipp HP (1995) Prevention and Management of Anticancer Drug Toxicity – The Significance of Clinical Pharmacokinetics. Jena: Univ.-Verl.

Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996) Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 30:1448–1459



X. Maßnahmen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika

1. Einleitung

Extravasation einer Zytostatikallösung bedeutet, daß Zytostatika während der Applikation unbeabsichtigt direkt in das umliegende Gewebe im Bereich der Injektions- bzw. Infusionsstelle austreten. Diese ernstzunehmende Komplikation kann sich einerseits aus dem unbeabsichtigten Verletzen des Gefäßsystems oder aus einer besonderen Prädisposition zur „Gefäßbrüchigkeit“ - speziell bei peripher-venösem Zugang - ergeben.

Besonders problematisch sind in diesem Zusammenhang Extra- bzw. Paravasationen von Anthrazyklinen, Amsacrin, Mitomycin, Dactinomycin und Vincaalkaloiden (Tab.1), wobei der ausgetretenen Flüssigkeitsmenge und der entsprechenden Konzentration des Zytostatikums eine ganz entscheidende prognostische Bedeutung zukommt. Daß gerade bei diesen Zytostatika besonders schwere Komplikationen zu befürchten sind, hängt wahrscheinlich mit der vergleichsweise hohen Aggressivität bestimmter Metaboliten (z.B. Superoxidradikale) oder ihrer langen Verweilzeit im betroffenen Gewebe zusammen.

Unbehandelt sind schwere Hautulzerationen und Gewebenekrosen (bis hin zur Gelenksteifheit) zu befürchten, die nicht selten weitergehende chirurgische Maßnahmen nach sich ziehen können.

Auch wenn es sich bei der Extra- und Paravasation von Zytostatika hinsichtlich der Schwere und Inzidenz eher um eine seltenere Nebenwirkung handelt, so besteht dennoch Aufklärungspflicht - speziell bei der Anwendung besonders problematischer Substanzen. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, die Aufklärung mündlich in der Anwesenheit von Zeugen oder schriftlich vorzunehmen.

Generell ist es unerlässlich, daß der vorgesehene peripher-venöse (bzw. zentral-venöse) Zugang geduldig und mit großer Sorgfalt gelegt, daß eine Mehrfachpunktion vermieden, zur Kontrolle vorher aspiriert und der Patient während der Infusion relativ engmaschig beobachtet wird.

2. Allgemeine und spezielle Vorgehensweise

Ein wichtiger und äußerst ernstzunehmender Hinweis für eine mögliche Extra- oder Paravasation besteht dann, wenn der Patient über stechende, scharf begrenzte Schmerzen im Bereich der Infusions- bzw. Injektionsstelle klagt. In diesem Fall gilt es primär, die Infusion sofort zu stoppen, den betroffenen Arm hochzulagern und ruhigzustellen. In einigen Übersichtsartikeln wird empfohlen, vor dem Entfernen der Nadel noch 3–5 ml Blut zu aspirieren, um Zytostatikarestmengen zu entfernen bzw. über denselben Zugang Antidot (z.B. Hyaluronidase) zu verabreichen.

Diesem allgemeinen Vorgehen schließt sich eine Reihe speziellerer Maßnahmen an, deren Auswahl sich nach der Art des ausgetretenden Zytostatikums richtet.

Aufklärungspflicht



Siehe hierzu die Tabellen 1 und 2. [Die Nummern in eckigen Klammern verweisen auf die durchzuführenden Maßnahmen gemäß Tabelle 2 „Spezielles Vorgehen“]

Tabelle 1: Schwere der Komplikation durch Extra- und Paravasation von Zytostatika

Besonders ernstzunehmende Komplikationen ergeben sich vor allem bei Extra- und Paravasation nach peripher-venöser Gabe von:

- Amsacrin (Amsidyl®) [1–4]
- Anthrazyklinen [1–4]
- (Daunorubicin (Daunoblastin®), Doxorubicin (Adriblastin®), Epirubicin (Farmorubicin®), Idarubicin (Zavedos®), liposomale Darreichungsformen: Dauno-xome®, Doxil®)
- Dactinomycin (Lyovac Cosmegen®) [1,2,4]
- Mitomycin C [1–4]
- Vincaalkaloiden [1,4–7]
(Vincristin, Vinblastin (Velbe®), Vindesin (Eldisine®), Navelbin)

Weniger schwere Komplikationen sind zu befürchten nach:

- Platinverbindungen (Cisplatin, Carboplatin [1,4–6])
- Etoposid und Teniposid [1,2,4]
- Paclitaxel, Docetaxel [1,2,4]
- Thiotepa [1,4,5]
- Carmustin [1,2,4]
- Mitoxantron [1,2,4]
- Fotemustin [2]

Kaum Komplikationen sind zu befürchten nach:

Asparaginase, den Oxazaphosphorinen Cyclophosphamid und Ifosfamid, Dacarbazin (Extravasationsstelle vor Licht schützen!), Melphalan, Methotrexat, Fluorouracil, Cytarabin und Cladribin, Fludarabinmonophosphat, Pentostatin, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin

Tabelle 2: Spezielles Vorgehen bei Extra- und Paravasation von Zytostatika

- [1] Auftragen einer 1%igen Hydrocortison-Creme (z.B. Retef®) alle 6 Stunden für einen Zeitraum von 14 Tagen.
- [2] Kalte Kompressen werden auf die betroffene Stelle für 30 bis 60 Minuten aufgelegt. Die Prozedur wird alle 2 (–8) Stunden wiederholt. Es empfiehlt sich, die kalte Kompresse nicht direkt auf die Haut aufzulegen, sondern eine trockene Gaze dazwischenzulegen.
- [3] Lokale Anwendung einer unverdünnten Dimethylsulfoxid(DMSO)-Lösung, wobei in der Regel eine Menge von 20 ml (in einer Pipettenflasche) für einen Bedarf von mindestens 14 Tagen ausreicht.
Die Lösung wird mit Hilfe eines Tupfers lokal auf die betroffene Stelle und darüber hinaus aufgetragen (kann auch leicht einmassiert werden). Dabei werden etwa 4–6 Tropfen mit Hilfe der beigegefügteten Pipette auf eine Fläche von etwa 10 Quadratzentimeter aufgetragen.



Man läßt die Stelle an der Luft trocknen (keine Verwendung von Umschlägen, da Blasengefahr!). Dieses Auftupfen wird alle 6 Stunden für einen Zeitraum von 7–14 Tagen wiederholt.

- [4] 50–200 mg Hydrocortison (Hydrocortison®) werden in 3–6 Portionen sternförmig um das betroffene Areal herum subkutan injiziert - von peripher nach zentral auf die Paravasatstelle zu.
- [5] 150 IE Hyaluronidase (Hylase®) werden in etwa 3 ml NaCl 0,9% gelöst und entweder in die noch gesetzte Kanüle injiziert oder alternativ in 3– 6 Portionen sternförmig um das betroffene Areal herum subkutan appliziert. Diese Behandlung kann nach 24 Stunden noch einmal wiederholt werden.
- [6] Es wird auf die betroffene Hautregion eine warme Kompresse (alternativ IR-Lampe) für die Dauer von 24 Stunden aufgelegt. Es empfiehlt sich, eine trockene Gaze dazwischenzulegen.
- [7] Die orale Gabe eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums, z.B. Ibuprofen, erscheint sinnvoll.

Den Nummern, die sich in eckigen Klammern hinter dem jeweiligen Zytostatikum der Tabelle 1 befinden, sind die entsprechenden Maßnahmen in Tabelle 2 zugeordnet.

So hat beispielsweise bei den Anthrazyklinen die rechtzeitige Anwendung der lokalen Eiskühlung, Glukokortikoid- und DMSO-Behandlung (die Nummern: 1–4) bei den meisten Patienten die Gefahr von Hautulzerationen in der Regel vollständig verhindern können, so daß gelegentlich nur noch mit einer lokalen, teilweise über mehrere Monate anhaltenden Hyperpigmentierung zu rechnen ist.

Bei den Vincaalkaloiden steht neben anderen Maßnahmen vor allem die lokale Hyaluronidase- und Wärmebehandlung im Vordergrund. Dabei geht es insbesondere um die schnellere Entfernung des neurotoxischen Zytostatikums aus dem betroffenen Gewebe.

In der Literatur finden sich immer wieder auch Einzelfallberichte, bei denen empirisch Natriumhydrogencarbonat- oder Vitamin-B6-Lösungen (letzteres z.B. bei Mitomycin C-Extra-vasation) erfolgreich eingesetzt wurden.

Jedoch wird generell von diesen Maßnahmen eher abgeraten, da sie teilweise selbst Gewebenekrosen auslösen können!

3. Gleichzeitige Extra- und Paravasation von Vincristin und Doxorubicin

Speziell im Rahmen des VAD-Protokolls bei der zytostatischen Behandlung des Plasmozytoms werden die genannten Substanzen als Dauerinfusion über mehrere Tage gleichzeitig eingesetzt. Sollte in diesem Fall bei Verabreichung über eine peripherenöse Vene eine gleichzeitige Extravasation beider Substanzen erfolgen, so darf lokal weder eine Kälte- noch eine Wärmebehandlung durchgeführt werden, da an-



sonsten mit einer Toxizitätssteigerung des Vincaalkaloids oder Anthrazyklins zu rechnen ist.

In diesem Fall gelten die Maßnahmen [3] und [5], also die lokale DMSO- und Hyaluronidase-Behandlung als Mittel der Wahl.

4. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Dokumentation

Sollte sich trotz der genannten Maßnahmen keine Besserung ergeben und sich eine fortschreitende Nekrotisierung nicht aufhalten lassen, so ist frühzeitig durch die Zusammenarbeit mit den Chirurgen eine Resektion des befallenen Gewebeareals vorzunehmen. Neben der interdisziplinären Betreuung durch den Chirurgen ist eine exakte Verlaufsdokumentation der Behandlung außerordentlich wichtig (s. Dokumentationsbogen unter 6. Anhang).

5. Literatur

Bertelli G, Dini D, Gozza A et al. (1994) Hyaluronidase as an antidote to extravasation of vincaalkaloids: clinical results. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 120:505–506

Bertelli G, Gozza A, Forno GB et al.(1995) Topical Dimethylsulfoxide for the Prevention of Soft Tissue Injury After Extravasation of Vesicant Cytotoxic Drugs: A Prospective Clinical Study. *J.Clin.Oncol.* 13:2851–2855

Comas D, Mateu J (1996) Treatment of Extravasation of Both Doxorubicin and Vincristine Administration in a Y-Site Infusion. *Ann.Pharmacother.* 30:244–246

Dorr RT (1990) Antidotes to vesicant chemotherapy extravasation. *Blood Rev.* 4:41–60

Dorr RT, Soble MJ, Liddil JD, Keller JH (1986) Mitomycin C Skin Toxicity Studies in Mice: Reduced Ulceration and Altered Pharmacokinetics With Topical Dimethyl Sulfoxide. *J.Clin.Oncol.* 4:1399–1404

Kappel B, Hindenburg A, Taub RN (1987) Treatment of anthracycline extravasation – A warning against the use of sodium bicarbonate. *J.Clin.Oncol.* 5:825–826

Lipp HP (1995) Prevention and Management of Anticancer Drug Toxicity – The Significance of Clinical Pharmacokinetics. Jena; Univ.-Verl. pp. 13–14

Rudolph R, Larson DL (1987) Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: A review. *J.Clin.Oncol.* 5:1116–1126



6. Anhang: Dokumentationsbogen Zytostatika-Paravasate

Dokumentationsbogen Zytostatika-Paravasate

Patient: männlich weiblich Alter:

Applizierte(s) Zytostatika(um):

Art des i.v.-Zuganges:

Venenpunktsstelle: rechter Arm linker Arm

Bitte Venenpunktsstelle und Paravasatbereich einzeichnen:



Innenseite



Außenseite

Ungefähres Paravasatvolumen:

Symptomatik:

- | | |
|---|-----------|
| <input type="checkbox"/> Brennen | Sonstige: |
| <input type="checkbox"/> Stechender Schmerz | |
| <input type="checkbox"/> Schwellung | |
| <input type="checkbox"/> Rötung | |
| <input type="checkbox"/> Verhärtung | |
| <input type="checkbox"/> Blasenbildung | |
| <input type="checkbox"/> Nekrose | |

Behandlung: (Arzneimittel, Art und Menge, Vorgehensweise bitte genau angeben)

Erfolg der Behandlung:

Behandelnder Arzt:

Datum:

modifiziert nach:

Schulz M.; Behandlung von Paravasaten

ADKA-Ausschuß für Klinische Pharmazie; Antineoplastische Chemotherapie
Praxis der Klinischen Pharmazie; Band 3; Deutscher Apothekerverlag Stuttgart



XI. Intravenöse Zugänge, Ernährungssonden (PEG)

1. Intravenöse Zugänge, implantierbare Katheter-/Portsysteme

1.1 Einleitung

Funktionstüchtige Zugänge zum Gefäßsystem oder zu den Körperhöhlen sind in der Betreuung onkologischer Patienten notwendig, um Medikamente bzw. Nährlösungen zu applizieren.

Die Applikation von Pharmaka und niederosmolaren Nährlösungen über periphere Venen ist durch die lokale Wirkung der Pharmaka mit konsekutiver Thrombosierung und Sklerosierung dieser Gefäße limitiert.

Die von Boroviac et al. und Hickman et al. entwickelten implantierbaren Kathetersysteme bestanden aus einem intravasalen, einem subkutanen und einem externen Teil. Die am Ende des untertunnelten Teils gelegene Dacron-Manschette schützt vor aufsteigender Infektion. Letztlich bedingt der extern gelegene Teil des Katheters eine hohe Infektrate, die mit der Dauer der Liegezeit bis auf 15% ansteigen kann und die Indikation zur Entfernung begründet.

Mit der Entwicklung komplett implantierbarer Kathetersysteme entfallen diese Nachteile, die Rate infektiöser Komplikationen ließ sich auf unter 3% senken. Der in das entsprechende Gefäß eingebrachte Silikonschlauch wird an eine Portkammer, die subkutan implantiert wird, angeschlossen. Über intermittierende Punktion oder Dauerperfusion lassen sich Medikamentenlösungen intravenös, intraarteriell oder intraperitoneal applizieren.

Der Port besteht aus einer Infusionskammer, die oben durch eine Silikonmembran abgeschlossen wird. Der Port darf ausschließlich mit einer speziellen Nadel (Huber-Nadel) perkutan durch das zentrale Silikonseptum angestochen werden. Durch einmaliges Durchspülen mit einer Heparin-Kochsalzlösung (500 I.E.) kann das System sicher offengehalten werden. Es werden von mehreren Herstellern ähnliche Systeme angeboten, die Kosten betragen ca. 500 bis 1.000 DM. Die Systeme haben maximale Flußraten von 1.000 ml pro Stunde. Die Verweildauer beträgt 5 Jahre oder ca. 3.000 Punktionen.

Indikation

Alle Patienten mit erschöpften Venenverhältnissen, die länger andauernde Infusionstherapien oder wiederholt Intervallinjektionen zu erwarten haben, Patienten mit regelmäßiger Chemotherapie, Patienten mit systemischen Therapien, die längerfristig einen zentralen Zugang erfordern.

Kontraindikation

Als Kontraindikation für eine Portimplantation gelten:

- Hautinfektionen
- Sepsis
- Allergien auf Polyurethan, Titan und Silikon



Bei Antikoagulantientherapie oder Thrombopenie ist eine vorhergehende Substitution und perioperative Therapie erforderlich.

Einwilligung zur Operation

Die Aufklärung zur Operation, zu den eingriffsspezifischen Risiken und zu den potentiellen Komplikationen (Infektion, Katheterverschluß, -ruptur, Gefäßthrombose, Abstoßungsreaktion des Körpers gegen das Implantat) erfolgt durch den Stationsarzt der zuweisenden Klinik, ggf. nach Rücksprache mit der Abteilung für Allgemeinchirurgie, und wird schriftlich dokumentiert.

Vorbereitung

Der Patient bleibt nüchtern auf der Station bis zum Abruf in den Operationsbereich. Zur Operation werden mitgegeben:

- Die Krankenunterlagen einschließlich der Einwilligungserklärung für Operation und Narkose
- Das Portsystem und
- 1000 mg Vancomycin (2 Injektionsflaschen).

1.2 Technische Durchführung

Die Implantation kann bei Erwachsenen in einer kurzen Allgemeinnarkose, gelegentlich in lokaler Anästhesie durchgeführt werden. Bei Kindern ist es vorteilhafter, grundsätzlich die Implantation in Allgemeinnarkose vorzunehmen.

Mit Narkoseeinleitung Gabe des Antibiotikums. In Rückenlage bei angelagertem Arm, Desinfektion der rechten (oder linken) oberen vorderen Thoraxhälfte mit Schultergegend. Abdecken und Abkleben mit einer Inzisionsfolie des Operationsfeldes.

3 cm langer schrägverlaufender Hautschnitt unmittelbar distal der Mohrenheim'schen Grube. Von hier aus nach proximal lateral Präparation einer subkutanen Tasche zur Aufnahme des Ports auf die Muskelfaszie unter Belassung einer ausreichend dicken Haut- und Subkutanschicht. Quere Inzision der oberflächlichen Muskelfaszie, Spreizen des M. pectoralis major im Faserverlauf und Freilegen der Vena subclavia, Aufsuchen der einmündenden Vena cephalica. Ligatur nach distal mit nicht-resorbierbarem Material. Anschlingen nach zentral mit weiterem nicht-resorbierbarem Faden. Vorbereiten des Kathetersystems zur Implantation. Erst zu diesem Zeitpunkt Herausnahme aus der Verpackung (!). Spülen und Füllen des Ports und Kathetersystems mit heparinisierter physiologischer NaCl-Lösung (100 I.E. Heparin pro 1 ml NaCl). Quere Eröffnung der zur Implantation vorgesehenen Vene, Aufdehnen mit einem Overholt-Klemmchen, Einführen des Katheters über die Venotomie. Die Katheterspitze darf nur mit der Pinzette gefaßt werden (!). Verschieben zum rechten Vorhof, passagere Fixation, röntgenologische Kontrolle der Katheterlage und Dokumentation. Fixieren des Katheters. Überprüfen der Durchgängigkeit. Nach Kürzen des Katheters Konnektion an den Port, erneute Prüfung auf Durchgän-



gigkeit. Fixation des Ports mit resorbierbaren Fäden auf der Muskelfaszie. Subkutan-
nähte, Intrakutannaht mit resorbierbarem Nahtmaterial.
Das Portsystem kann sofort postoperativ benutzt werden.

1.3 Injektionstechnik und Punktion

Grundsätzlich aseptisch vorgehen: Implantationsstelle kreisförmig mit Tupfer und
Hautdesinfektionsmittel von innen nach außen desinfizieren. Sterile Handschuhe
benutzen.

10 ml-Spritze mit isotoner NaCl-Lösung und eine 22-G-Hubnadel an einen Drei-
wegehahn anschließen und entlüften. Die Portkammer wird palpirt und die Nadel
senkrecht bis zum Stop eingestochen und die Durchgängigkeit geprüft.

Therapeutikum injizieren; bei Gabe mehrerer Medikamente zwischendurch mit
NaCl-Lösung spülen. Zum Abschluß das System mit einem Heparinblock (500 I.E.
Heparin in 5 ml NaCl-Lösung) blockieren. Port mit den Fingern fixieren und unter
laufender Injektion die Nadel entfernen, so daß die letzten Tropfen noch auf die
Haut kommen.

Hautdesinfektion, ggf. Verband.

1.4 Technische Komplikationen

Beschwerden der Patienten müssen jederzeit ernst genommen werden.

Paravasation

Schwellung, Rötung und Schmerzen im Bereich des Ports

1. Therapie abbrechen
2. Aspiration des Paravasats versuchen
3. Nitrofurazon-Alkohol Verband
4. Ursache eruieren (Katheter undicht, Nadelluxation, Nadelbruch, Portdefekt)

Flußunterbrechung

Thrombosierung des Portsystems durch unsachgemäß durchgeführte Spülungen.
Es kann eine Spülung mit Heparin versetzter NaCl-Lösung unter geringem Druck
versucht werden. Nie mehr als 0,4 ml Flüssigkeit in den blockierten Katheter injizie-
ren, um übermäßigen Druck zu vermeiden.

Ggf. kann versucht werden, den Thrombus mit 5.000 I.E. Urokinase in 15 ml NaCl-
Lösung zu lysieren.

Bei mechanischem Verschuß durch Stanzpartikel bei Verwendung ungeeigneter
Punktionskanülen muß das Portsystem explantiert werden.

Liegt der Katheter nicht mehr intravasal, ist eine Kontrolle mit Kontrastmittel durch-
zuführen und ggf. eine Explantation bzw. chirurgische Korrektur vorzunehmen.



2. Ernährungssonden (PEG)

2.1 Einleitung

Die enterale Ernährung ist der parenteralen Nahrungszufuhr überlegen. Die Vermeidung einer katabolen Stoffwechsellaage mit Gewichtsverlust durch Aufrechterhaltung der physiologischen enteralen Ernährung ist bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen ein wichtiges Therapieziel. Mit der Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG-Sonde) sind die herkömmlichen chirurgischen Gastrostomieverfahren zur enteralen Ernährungstherapie abgelöst worden.

Indikationen

Grundsätzlich sollte eine PEG-Sonde nur bei absehbar längerfristig notwendiger Sondenernährung erwogen werden.

Auch bei zu erwartenden vorübergehenden katabolen Stoffwechselsituationen mit konsekutivem Gewichtsverlust, wie z.B. im Rahmen einer mehrwöchigen Strahlentherapie, sollte großzügig die Indikation zur Anlage einer PEG-Sonde erwogen werden.

Eine weitere Indikation für die Anlage einer PEG-Sonde stellt die palliative Ableitung von Magensaft und Dünndarmsekret bei Magen-Darm-Stenosen oder Ileus dar.

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikation für die Anlage einer PEG-Sonde sind :

- fehlende Diaphanoskopie
- schwerwiegende Gerinnungsstörungen
- Peritonitis
 - massiver Aszites
- generelle Kontraindikation für eine enterale Ernährung (z.B. hochgradige Resorptionsstörungen, Ileus). Ein aktives Ulcus ventriculi sollte vor Anlage einer PEG-Sonde zur Abheilung gebracht werden.

Voruntersuchungen und Aufklärung

Mindestens 1 Tag vor geplanter PEG-Anlage sollte der Patient in einem ausführlichen Gespräch über die Technik und Komplikation der PEG-Anlage und der begleitenden Gastroskopie aufgeklärt werden und schriftlich sein Einverständnis geben. Art und Umfang des Aufklärungsgesprächs sowie die schriftliche Dokumentation folgen den allgemeinen Richtlinien für die Aufklärung von Patienten für endoskopische Interventionen.

Vor Anlage einer PEG-Sonde sollte ein aktueller Gerinnungsstatus (Quickwert >50%, partielle Thromboplastinzeit nicht über das zweifache verlängert, Thrombozyten >50.000/cmm) erhoben werden und gerinnungshemmende Medikamente rechtzeitig abgesetzt werden. Magensäuresekretionshemmer (H₂-Rezeptorantagonisten, Protonenpumpenhemmer) sollten rechtzeitig abgesetzt werden, um während und 24 Stunden nach der PEG-Anlage eine normale Magensäuresekretion zu



gewährleisten. Für eine bedarfsgerechte Sedierung sollte der Patient vorher eine Braunüle als i.v.-Zugang bekommen.

Vorbereitung

Der Patient sollte mindestens 8 Stunden vor der PEG-Anlage nüchtern sein, bei Hinweis auf gastrale Motilitätsstörung auch länger. Bei entsprechender Bauchbehandlung sollte der Oberbauch supraumbilikal rasiert werden. Einmalige perioperative Antibiotikaprophylaxe (z.B. 2 g Cefazolin) 30 Minuten vor PEG-Anlage.

2.2 Technische Durchführung

Die am häufigsten angewandte Methode ist die Fadendurchzugsmethode. Dabei wird bei der Gastroskopie an der Magenvorderwand im Korpusbereich diaphanoskopisch die Punktionsstelle markiert, und nach Lokalanästhesie und ausreichender Stichinzision wird die Punktionskanüle unter endoskopischer Kontrolle in den vorher prall mit Luft gefüllten Magen gestochen, der Faden durch die Kanülenscheide in den Magen vorgeschoben, dort durch eine Biopsiezange gefaßt und zusammen mit dem Gastroskop kontinuierlich nach peroral herausgezogen. Der Faden wird mit der Schlaufe am externen Ende der PEG-Sonde fest verknotet und unter kontinuierlichem Zug transösophago-gastral durch den Stichkanal nach außen gezogen, bis die innere Halteplatte die Magenvorderwand an die Bauchwand adaptiert. Wichtig ist, daß die externe Punktionsstelle ausreichend desinfiziert und anschließend getrocknet wird, wobei die Unterlage einer sterilen Stützkompresse das Auftreten einer feuchten Kammer und damit einer lokalen Infektion vermeiden helfen soll. Die äußere Halteplatte sollte in den ersten 24 Stunden ohne Spielraum unter leichtem Zug adaptiert sein.

Komplikationen

Die methodenbedingte Letalität liegt deutlich unter 1%. Die häufigste Komplikation der PEG-Anlage ist die Wundinfektion (Infektrate 5–10%), in der Mehrzahl der Fälle ist diese durch Lokalmaßnahmen ausreichend zu therapieren.

2.3 Nachsorge

Nach PEG-Anlage sollte diese etwa 24 Stunden durch Anziehen der äußeren Halteplatte leicht unter Zug gehalten werden, um eine gute Adaptation zwischen Magenvorderwand und Bauchwand zu erreichen. Nach ca. 24 Stunden sollte die äußere Halteplatte gelockert werden und grundsätzlich mit einem Spielraum von ca. 0,5 cm locker auf die Y-Kompresse adaptiert werden. Keine routinemäßige radiologische Kontrolle. Lokale Desinfektion und steriler Verband der Inzisionsstelle.

Nach 24 Stunden enterale Belastung der PEG-Sonde mit Tee, bei Verträglichkeit Steigerung mit Sondenkost. Bei Wiedererreichen einer adäquaten oralen Nahrungsaufnahme endoskopische Entfernung der PEG-Sonde. Zur Vermeidung einer Sondenverstopfung sollte die PEG-Sonde unbedingt vor und nach der Sondenkostzu-



fuhr oder Medikamentengabe sowie etwa alle 6 Stunden bei kontinuierlicher Sondenkostzufuhr mit ca. 40 ml stillem Mineralwasser gespült werden.

3. Literatur

Broviac JW, Cole JJ, Sribner BH (1973) A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 136:602–606

Dahl HD, Hengstmann JH, Bode U, Hansen H (1986) Klinische Anwendung eines vollständig implantierbaren Kathetersystems. *Dtsch Med Wochenschr* 111:88–92

Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ (1980) Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Paediatr Surg* 15:872–875

Hickman RO, Bruckner CD, Clift RA, Sander DE, Steward P, Thomas ED (1979) A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet* 148:871–875

Löser C, Fölsch UR (1996) Richtlinien für die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG-Sonde). Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten - Standards in Gastroenterology 20. *Z Gastroenterol* 34:404–408

Poorter RL, Lauw FN, Bemelman WA, Bakker PJM, Taat CW, Veenhof CHN (1996) Complications of an implantable venous access device (Port-a-Cath) during intermittent continuous infusion of chemotherapy. *Eur J Cancer* 32A:2262–2266

4. Anhang: Anmeldeprozedere am Universitätsklinikum Tübingen

Anmeldung zur Portimplantation

Eine frühzeitige Anmeldung zur Operation im Sekretariat der Abteilung Allgemein Chirurgie, Tel. 29-83377, Mitteilung des gewünschten OP-Termins und Übermittlung der Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Station, Telefonnummer der Station, Stationsarzt, Diagnose).

Zeitgleich Anmeldung zur Prämedikationsvorstellung in der Klinik für Anästhesiologie unter Tel. 29-86664.

Das Portsystem wird von der anmeldenden Klinik bestellt und mitgegeben.

Anmeldung zur Anlage einer PEG

Anmeldung zur Anlage einer PEG in der Chirurgischen Endoskopie der Abteilung Allgemein Chirurgie, Tel. 29-85877, -86606, Übermittlung der Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Station, Telefonnummer der Station, Stationsarzt, Diagnose).



XII. Lebensqualität und psychosozialer Support

1. Einleitung

In den letzten Jahren vollzieht sich in der Onkologie ein Wandel. Statt den Wert einer Krebstherapie nur nach Ansprechraten und Überlebenszeiten zu bemessen, wird zunehmend der Faktor „Lebensqualität“ bei Therapieentscheidungen mit berücksichtigt und insbesondere bei fortgeschrittener, nicht heilbarer Tumorerkrankung zum zentralen Bestandteil der Therapieziele.

„Lebensqualität“ bedeutet für den Patienten, daß er schmerzfrei ist, daß er selbständig essen und trinken und sich bewegen kann, daß Therapien so verträglich und nebenwirkungsfrei wie möglich durchgeführt werden, und daß er so selbstbestimmt wie möglich leben kann.

Daneben umfaßt „Lebensqualität“ auch das psychische und soziale Wohlergehen, die Lebensmotivation und eine konstruktive Auseinandersetzung mit der Lebenskrise Krebs. Und es ist unbestritten, daß diese Faktoren sich nicht nur positiv auf das Lebensgefühl und die „Compliance“ bei der Therapiedurchführung, sondern auch auf den Krankheitsverlauf auswirken können.

Eine im wahrsten Sinn des Wortes *supportive* Betreuung *unterstützt* den Patienten daher in allen Phasen der Erkrankung, auch und gerade bei der Auseinandersetzung mit der Krankheit, sie schafft Vertrauen und fördert seinen Lebenswillen.

Diese Unterstützung zu geben, ist zentrale Aufgabe und Herausforderung aller an der Behandlung Beteiligten. Der „psychosoziale Support“ beginnt bei der Mitteilung der Diagnose. Ein offener und vertrauensvoller Umgang zwischen Arzt und Patient sollte die Therapie und Nachsorge prägen. Gleiches gilt für den Umgang zwischen Pflegepersonal und Patienten.

Eine adäquate professionelle psychoonkologische Betreuung von Patienten mit behandlungsbedürftigen, krankheitsbedingten psychischen Leiden ist wünschenswert, jedoch derzeit weder im stationären noch im ambulanten Sektor flächendeckend gewährleistet.

2. Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums für die psychosoziale Unterstützung von Tumorpatienten am Universitätsklinikum Tübingen

Psychosozialer Dienst (PSD) des Interdisziplinären Tumorzentrums

Die vier Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des PSD bieten für Patienten und Angehörige Beratung und Begleitung während und nach dem Klinikaufenthalt. Mit Informationen über sozialrechtliche Fragen, Beratung bei persönlichen und familiären Problemen und mit der Anleitung zu Entspannungsverfahren geben sie den Patienten Hilfestellung und Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankung.

Das Angebot ist kostenlos, die Gespräche unterliegen selbstverständlich der Schweigepflicht.



Unter (07071)29-87053 und 29-87054 (Anrufbeantworter) können Patienten telefonisch Termine vereinbaren mit:

Marga Grabowitz, Diplom-Sozialpädagogin (FH)

Ingrid Remppis, Diplom-Sozialpädagogin (FH)

Christiane Schulz, Diplom-Sozialarbeiterin und -pädagogin (07071)28-85601

Wolfgang Stammer, Diplom-Sozialarbeiter (FH)

Arbeitskreis „Psychotherapeutische und psychosoziale Nachsorge“

Unter dem Dach des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen hat sich 1995 ein Arbeitskreis aus Psychologen, Psychotherapeuten und Ärzten gegründet. Ziel ist es, die Hausärzte der Region dabei zu unterstützen, für eine psychotherapeutische Betreuung ihrer Tumorpatienten wohnortnah einen qualifizierten Ansprechpartner zu finden. Der Arbeitskreis trifft sich vierteljährlich zum Erfahrungsaustausch.

Hausärzte können Anfragen telefonisch unter (07071/29-85235) an die Geschäftsstelle des Tumorzentrums richten und erhalten die Anschriften der Therapeuten genannt.

„Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, daß sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt“ hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zuhause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an Frau Oppenländer und Frau Wandel von der Koordinationsstelle des Projekts richten, Tel.: (07071) 206-111.

3. Weitere Angebote für die psychosoziale Unterstützung von Tumorpatienten in der Region

Verschiedene Initiativen, Selbsthilfegruppen, „Sport nach Krebs“ und Beratungsstellen bieten Hilfen und Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung an. Örtliche Ansprechpartner können bei der Geschäftsstelle des Tumorzentrums angefragt werden. Weitere, überregionale Ansprechpartner können über den telefonischen Krebsinformationsdienst *KID* in Heidelberg, Tel. (06221) 410121 und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.



4. Literatur

Muthny FA, Koch U, Späte M (1986) Psychosoziale Auswirkungen der Mastektomie und Bedarf an psychosozialer Versorgung. *Psychother. med. Psychol.* 26:240–249

Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E (1989) Effect of psychological treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 14:888–891

Stierlin H, Grossarth-Maticsek R (1998) Krebsrisiken und Überlebenschancen. Wie Körper, Seele und soziale Umwelt zusammenwirken. Carl-Auer-Verlag, Heidelberg

Williges R (1998) Bedarfsanalyse einer regulären psychoonkologischen Behandlung. In: Konzept einer komplementären psychosomatischen Weiterbehandlung onkologisch erkrankter Menschen in der Psychosomatischen Klinik Schmöberg



C. Mitglieder der Arbeitsgruppe „Supportive Therapie“

Priv. Doz. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Abteilung Innere Medizin II Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

(Sprecher der Arbeitsgruppe)

Dr. med. Mari Björnsgard, bis Januar 1998 Abteilung Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Jörg T. Hartmann, Abteilung Innere Medizin II Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Holger Hebart, Abteilung Innere Medizin II Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. Thomas Hehr, Abteilung Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. Werner Lauchart, Abteilung Allgemeinchirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Universitätsapotheke Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. Martin Schabet, bis Juli 1998 Neurologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Martin Sökler, Abteilung Innere Medizin II Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen (koordinierender ITZ-Arzt)

Dr. med. Burkhard Weiß, Abteilung Innere Medizin II Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Rüdiger Waldmann, bis Januar 1998 Abteilung Innere Medizin II Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. Dorothee Wernet, Abteilung Transfusionsmedizin, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin Tübingen

