

Supportive Therapie und Begleitmaßnahmen beim Einsatz von Onkologika

Enno Storz und Matthias Heck

Einleitung

Die Entwicklung neuer antineoplastischer Systemtherapien in der Uroonkologie bietet nicht nur eine größere Auswahl an Therapiemöglichkeiten, sie verlangt auch eine differenzierte Kenntnis von potenziellen Nebenwirkungen, da sie Patienten dazu veranlassen können, eine an sich effektive Tumorthherapie zu verzögern, zu unterbrechen oder bereits im Vorfeld abzulehnen. Durch die Kenntnis möglicher Symptome sowie den Einsatz begleitender Medikamente und ergänzender Maßnahmen kann das Ausmaß von Nebenwirkungen reduziert bzw. ihr Auftreten verhindert werden. Regelmäßig aktualisierte Leitlinien internationaler fachübergreifender Institutionen stellen evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Verfügung.

Unter Berücksichtigung der aktuellen S3-Leitlinie „*Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen*“ vom „*Leitlinienprogramm Onkologie*“¹ werden in diesem Kapitel folgende Themenbereiche näher betrachtet:

- Blutbildungsstörung

¹ S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3 – Februar 2020 zuletzt abgerufen 2021-07-11 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054_OL1_S3_Supportiv_2020-07.pdf

E. Storz (✉) · M. Heck
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
E-Mail: enno.storz@tum.de

M. Heck
E-Mail: Matthias.Heck@tum.de

- Tumoranämie
- Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit G-CSF
- Tumorthherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Diarrhö
- Ossäre Komplikationen
- Paravasate

Blutbildungsstörung

Tumoranämie

Eine Tumoranämie zeichnet sich durch eine Störung der Eisenverwertung und der Hämatopoese aus. Laborchemisch liegt i.d.R. eine normochrome Anämie bei erhöhtem Ferritinspiegel vor. Vor einer Therapieeinleitung sollte eine Abklärung möglicher Differenzialdiagnosen und der Ausschluss anderer Mangelzustände erfolgen (s.a.²).

Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei erwachsenen Tumorpatienten, die eine *Chemotherapie* erhalten.

Hierfür sind in Deutschland folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Darbpoetin alpha (Anfangsdosis 2,25 µg/kg KG s.c. alle 7 Tage bzw. 6,75 µg/kg KG alle 3 Wochen; Therapiekontrolle nach 9 Wochen)³
- Epoetin alpha (Anfangsdosis 150 IE/kg KG s.c. 3×/Woche, bzw. 450 IE/kg KG 1×/Woche; Therapiekontrolle nach 4 Wochen, bei inadäquatem Ansprechen Eskalation auf 300 IE/kg KG s.c. 3×/Woche in Abhängigkeit der Retikulozytenzahl potenziell möglich)⁴
- Epoetin beta Anfangsdosis 450 IE/kg KG s.c. alle 7 Tage, bei inadäquatem Ansprechen nach 4 Wochen Versuch der Dosisverdoppelung möglich⁵

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hematopoietic Growth Factors Version 4.2021 — May 20, 2021 zuletzt abgerufen 2021-07-11 <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>

³ Fachinformation von Amgen Aranesp abgerufen zuletzt 2021-07-11 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007279>

⁴ Fachinformation von Epoetin alfa HEXAL ® zuletzt abgerufen 2021-07-11 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022322>

⁵ Fachinformation zu Roche NeoRecormon Fertigspritzen zuletzt abgerufen 2021-07-11 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003898>

Der Hämoglobin-Wert sollte auf max. 12 g/dl angehoben werden. Bei Nicht-Ansprechen empfiehlt sich eine Kontrolle der Retikulozyten und ggf. Erythroblasten sowie der Ausschluss von antierythropoetischen Antikörpern.

Eine **Eisensubstitution** kann bei (funktionellem) Eisenmangel erfolgen und eine ESA-Therapie begleiten. Hierbei scheint die intravenöse Verabreichung effektiver zu sein als die perorale Einnahme. Vorab sollte jedoch eine Eisenakkumulation ausgeschlossen werden.

Bei schweren (Hämoglobin < 8 g/dl) bzw. symptomatischen Anämien sollte entsprechend der Leitlinienempfehlung eine **Transfusion** als Akuttherapie durchgeführt werden [1].

Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit G-CSF

Die prophylaktische primäre Gabe von G-CSF kann bei Chemotherapien mit dem Risiko einer febrilen Neutropenie (FN) > 20 % (MVAC, VeIP, PEI, TIP) durchgeführt werden. Beim Vorliegen patientenspezifischer Risikofaktoren (s. Tab. 1) wird bereits ab einem FN-Risiko von > 10 % (Cabazitaxel, BEP, Cisplatin/Etoposid beim Hodentumor) die Neutropenieprophylaxe empfohlen. Zusätzlich kann eine Gabe als Sekundärprophylaxe erfolgen, wenn eine Neutropenie eine kurative Chemotherapie verzögert.

Folgende Wirkstoffe sind in Deutschland zugelassen:

- Kurz wirksam (nicht pegyliert): Filgrastim (0,5 Mio. E./kg KG/Tag), Lenograstim (19,2 Mio. I.E./m² KOF/Tag)
- Lang wirksam (pegyliert): Pegfilgrastim (6 mg), Lippegfilgrastim (6 mg)

Tab. 1 Patientenspezifische Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie

Patientenspezifische Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie entsprechend der aktuellen Leitlinie „hämatopoetische Wachstumsfaktoren“ der NCCN (Version 4.2021, Mail 2021 [2])

Knochenmarkbeteiligung des Tumors
 Vorangegangene Chemo- oder Radiotherapie
 Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 2,0 mg/dl)
 Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min)
 Persistierende Neutropenie
 Vor Kurzem stattgehabte Operationen/Offene Wunden
 Patienten > 65 Jahren, die eine Chemotherapie in Volldosis erhalten

Während bei den nicht pegylierten Wirkstoffen eine tägliche subkutane Applikation bis nach Durchschreiten des Nadirs und Normalisierung der Neutrophilen notwendig ist, genügt die einmalige Subkutangabe der pegylierten Wirkstoffe aufgrund ihrer längeren Wirksamkeit. 14 Tage vor einer Chemotherapie können diese sicher eingesetzt werden.

- Zur Vermeidung myelotoxischer Komplikationen sollte die Gabe frühestens 24 h und spätestens 3 Tage nach einer zytotoxischen Chemotherapie erfolgen.

Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis (TINE)

Die Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis (TINE) wird nach ihrem Auftreten unterteilt in

- akut einsetzend (innerhalb von 24 h nach Medikamentengabe),
- verzögert einsetzend (später als 24 h, Dauer bis 5 Tage),
- antizipatorisch (schon vor Applikation des Tumorthrapeutikums, Folge klassischer Konditionierung (→ medikamentös kaum beherrschbar)).

Die Tumorthrapeutika werden entsprechend ihrem emetogenen Risiko (d. h. das Risiko, ohne Prophylaxe zu erbrechen) in 4 Kategorien unterteilt (s. Tab. 2). In Abhängigkeit der Risikokategorie erfolgt die Wahl der medikamentösen antiemetischen Prophylaxe⁶.

Bei einer **hoch emetogenen** Therapie soll die medikamentöse Prophylaxe für die *akute Phase* aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, NK₁-Rezeptorantagonisten und Dexamethason bestehen. Für die *verzögerte Phase* soll an den Tagen 2–4 eine Prophylaxe mit Dexamethason erfolgen. Wurde Aprepitant als Wirkstoff gewählt, ist die Fortführung an Tag 2 und 3 mit 80 mg notwendig.

Bei einer **moderat emetogenen** Therapie soll die Prophylaxe für die *akute Phase* aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason bestehen. In Abhängigkeit der verwendeten Substanz kann auf eine weitere Prophylaxe verzichtet werden.

⁶ Storz E, Gschwend JE, Retz M. Chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis : Aktuelle Empfehlungen zur Prophylaxe [Chemotherapy-induced nausea and vomiting : Current recommendations for prophylaxis]. Urologe A. 2018 May;57(5):532-542. German. doi: <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0606-6>. PMID: 29589051.

Tab.2 Tumorthherapie-assoziierte Übelkeit und Erbrechen

Emetogenes Potenzial antineoplastischer Substanzen in der Urologie entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (Vers. 1.3, Febr 2020 [1], modifiziert)

Emetogenes Risiko	Parenteral verabreicht	Oral verabreicht
Hoch (>90 %)	Cisplatin Carboplatin ($AUC \geq 4$)	
Moderat (30–90 %)	Carboplatin ($AUC < 4$) Doxorubicin Epirubicin Ifosfamid	
Gering (10–30 %)	Cabazitaxel Docetaxel Doxorubicin, liposomal pegyliert Etoposid 5-Fluorouracil Gemcitabin Interferon α (1,5 – 10 Mio IU/m ²) Ipilimumab Mitoxantron Paclitaxel Pemetrexed Radium-223 Temsilolimus Vinflunin	Axitinib Everolimus Olaparib Pazopanib Sunitinib
Minimal (<10 %)	Abarelix Bevacizumab Bleomycin Buserelin Degarelix Goserelin Leuprorelin Nivolumab Pembrolizumab Vinblastin	Abirateron Cabozantinib Enzalutamid Flutamid Lenvatinib Sorafenib

Bei einer **gering emetogenen** Therapie kann für die *akute Phase* eine medikamentöse Prophylaxe entfallen oder mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Dexamethason oder Metoclopramid erfolgen. Für die verzögerte Phase soll primär keine antiemetische Prophylaxe erfolgen.

Bei einer **minimal emetogenen** Therapie soll primär keine Prophylaxe erfolgen.

Tritt trotz leitliniengerechter Prophylaxe Übelkeit bzw. Erbrechen auf, ist eine Therapie mit einem Antiemetikum einer noch nicht verwendeten Substanzklasse unter Berücksichtigung der patientenspezifischen Beschwerden sinnvoll.

Antiemetika

5-HT₃-Rezeptorantagonisten (= Setrone)

- Sehr gute Wirksamkeit bei der Prophylaxe der akut einsetzenden TINE
- Effektivität und Sicherheitsprofil von i.v.- und p.o.-Applikation vergleichbar
- In Deutschland erhältliche Vertreter:
 - Granisetron, Ondansetron, Palonosetron

NK1-Rezeptorantagonisten

- Wirkt insb. prophylaktisch auf die verzögert einsetzenden TINE
- Synergistischer Effekt zu 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten
- In Deutschland erhältliche Vertreter:
 - Aprepitant (125 mg p.o. an Tag 1, 80 mg p.o. an Tag 2 und 3)
 - Fosaprepitant (Prodrug von Aprepitant, einmalig 150 mg i.v. an Tag 1)
 - Rolapitant (180 mg an Tag 1)
 - Netupitant (nur in fester Kombination mit Palonosetron erhältlich, einmalige Gabe, 0,5 mg (+300 mg Palonosetron) p.o. oder 0,25 mg (+235 mg Palonosetron) i.v.)
 - Aprepitant und das Prodrug Fosaprepitant, Rolapitant, Netupitant
- Aprepitant (125 mg p.o. an Tag 1, 80 mg p.o. an Tag 2 und 3)
- Fosaprepitant (Prodrug von Aprepitant, einmalig 150 mg i.v. an Tag 1)
- Rolapitant (180 mg an Tag 1)
- Netupitant (nur in fester Kombination mit Palonosetron erhältlich, einmalige Gabe, 0,5 mg (+300 mg Palonosetron) p.o. oder 0,25 mg (+235 mg Palonosetron) i.v.)
- Wechselwirkungen von (Fos-)Aprepitant und Netupitant: CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite engmaschige Kontrolle, ggf. Dosisanpassung

Glukokortikoide

- Integraler Bestandteil der antiemetischen Prophylaxe trotz fehlender Zulassung
- Wirkmechanismus nicht abschließend geklärt
- Dexamethason bevorzugt aufgrund umfangreicherer Erfahrung
- CAVE: Dosisanpassung bei einigen Therapieschemata beachten (Dosisreduktion von Dexamethason von 20 mg auf 12 mg z. B. bei der Kombinationstherapie mit (Fos-)Aprepitant bzw. Netupitant)!

Olanzapin

- Atypisches Neuroleptikum (Einsatz als Off-Label-Use)
- Effektiver Schutz vor Chemotherapie-induziertem Erbrechen bei guter Wirksamkeit bei verzögert einsetzender Nausea
- In internationalen Leitlinien bereits regulärer Bestandteil der antiemetischen Prophylaxe, in der deutschen S3-Leitlinie nur als Rescue-Medikament bei Durchbruch-TINE (empfohlene Tagesdosis 5 mg p.o. als Einmalgabe) [1]

Beispiele für weitere Antiemetika [1]

- Alizaprid (Dopamin-Rezeptorantagonist, empfohlene Tagesdosis 150 mg p.o., i.v. oder i.m., Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung)
- Haloperidol (Neuroleptikum, Off-Label-Use, empfohlene Tagesdosis 1-3 mg)
- Lorazepam (Benzodiazepin, Off-Label-Use, empfohlene Tagesdosis 1-2 mg p.o.)
- Metoclopramid (Dopamin-Rezeptorantagonist, empfohlene Dosis 10 mg p.o. bis zu 3×/Tag)
- Nabilon (Cannabinoid, in der aktuellen S3-Leitlinie noch keine Empfehlung, in der Fachinformation empfohlene Dosis 1-2 mg bis zu 3×/Tag)⁷

Diarrhö

Zur **Prophylaxe** von Tumorthherapie-induzierterassozierten [[[assoziierter LÖSCHEN]]] Diarrhöen können Synbiotika bei immunkompetenten Patienten verwendet werden, eine medikamentöse Prophylaxe erscheint jedoch nicht sinnvoll [1].

⁷ Fachinformation von AOP Orphan, Canemes @zuletzt abgerufen 2021-07-11 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021517>

Als **Basismaßnahmen** beim Auftreten von Durchfällen gelten eine lakto-searme, ballaststoffarme, kohlenhydratreiche leichte Ernährung und der orale Ausgleich des Flüssigkeit- und Elektrolytdefizits. Nicht-Therapie-assoziierte Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Bei unkomplizierten Diarrhöen durch Zytostatika oder Targettherapeutika soll eine Loperamid-Therapie erfolgen. Bei Immuntherapie-vermittelter Diarrhö sollte auf Antidiarrhoika verzichtet (Maskierung höherer Toxizitätsgrade) und eine Therapie mit Kortikosteroiden eingeleitet werden. Bei kortikoidrefraktären Durchfällen sollte eine Therapie mit dem TNF- α -Inhibitor Infliximab erwogen werden [1].

Medikamente

Loperamid (Peristaltik-Hemmer)

- Dosierung: Initial 4 mg tägl., dann nach jedem ungeformten Stuhl jeweils 2 mg tägl.

Racecadotril (Enkephalinase-Inhibitor)

- Dosierung: Initialdosis 100 mg, danach jeweils 100 mg vor den 3 Hauptmahlzeiten, Fortsetzung der Therapie bis zum Auftreten von 2 aufeinander folgenden normalen Stühlen, max. jedoch 7 Tage

Opiumtinktur

- Dosierung: 2- bis 3-mal tägl. 5–10 Tropfen (Einzeldosis max. 1 ml, Tagesdosis max. 6 ml)

Ossäre Komplikationen

Zur Vermeidung einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose wird als Basismaßnahme die Einnahme von 800–1000 IE Vitamin D₃ tägl. empfohlen. Eine ergänzende Kalziumzufuhr (1000–1500 mg tägl.) sollte primär über die Ernährung geschehen bzw. alternativ als Supplementation, wenn die Zufuhr über die Ernährung nicht sichergestellt werden kann [1].

Der Einsatz von Osteoprotektiva (Bisphosphonate und Denosumab) dient daneben der Vermeidung bzw. Verzögerung skelettbezogener Ereignisse bei ossärer Metastasierung.

► **Wichtig**

- Entsprechend der Prostatakarzinom-S3-Leitlinie vom „Leitlinienprogramm Onkologie“ sollten beim ossär metastasierten Prostatakarzinom im *hormonsensitiven* Stadium keine Osteoprotektiva verabreicht werden.
- Zur Vermeidung von Kieferosteonekrosen ist vor dem Einsatz von Osteoprotektiva eine zahnärztliche Kontrolle (ggf. notwendige Sanierung) empfohlen und dem Patienten zu intensiver Mundhygiene zu raten.
- Zoledronsäure und Denosumab sind in anderer Dosierung auch für die Therapie der Osteoporose zugelassen.

Medikamente

Zoledronsäure (Bisphosphonat)

- *Dosierung*: 4 mg i.v. über 15 min alle 4 Wochen mit tägl. Substitution von 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D (außer bei Hyperkalzämie)
- Dosisanpassung bei reduzierter Nierenfunktion
- Anpassung der Applikationsintervalle nach 1 Jahr auf alle 12 Wochen
- *Nebenwirkungen*: Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Anämie, Kieferosteonekrose, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, grippeähnliche Symptome u. a.
- *Wechselwirkungen*: Erhöhtes Hypokalzämierisiko bei gleichzeitigem Einsatz von Aminoglykosiden, Calcitonin oder Schleifendiuretika

Denosumab (RANK-Ligand)

- *Dosierung*: 120 mg s.c. alle 4 Wochen mit tägl. Substitution von 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D (außer bei Hyperkalzämie)
- *Nebenwirkungen*: Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Kieferosteonekrose, u. a.
- Keine Dosisanpassung bei reduzierter Nierenfunktion
- sodass ein einheitliches Bild bei Zoledronsäure und Denosumab vorliegt

Paravasate

In Abhängigkeit der verwendeten Substanz können Paravasate zu Gewebereizung oder Nekrosen führen. Zur **Prävention** empfiehlt sich die Anlage eines sicheren Gefäßzugangs (ggf. zentralvenöser Katheter), der gut fixiert und regelmäßig kontrolliert wird. Vor Gabe der Tumorthherapie durch geschultes Personal sollte eine Probeinfusion verabreicht und nach Beendigung der Therapie der Zugang gespült werden [1].

Die Aufklärung des Patienten über potenzielle Paravasat-Symptome kann das frühzeitige Erkennen eines Paravasats verbessern. Als **allgemeine Sofortmaßnahmen** beim Paravasat gilt es, die Infusion sofort zu beenden, ohne Druck auf die Paravasatstelle so viel Paravasat zu aspirieren wie möglich (Eigenschutz beachten!), den Zugang unter Aspiration zu entfernen und die betroffene Extremität ruhig zu stellen und hoch zu lagern. Neben der Dokumentation und Aufklärung des Patienten sollte bei großen Paravasaten ggf. eine MRT durchgeführt werden und eine chirurgische Vorstellung erfolgen.

Weiterführende **spezifische Sofortmaßnahmen** sollten bei Paravasaten mit Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Paclitaxel, Vinflunin und Vinblastin erfolgen:

- DMSO
 - Anwendung nach Paravasaten mit Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron
 - Tupfende DMSO-Applikation auf das Paravasat alle 8 h für 7–14 Tage
 - Nach 15 min Lufttrocknung und trockene Kältebehandlung
- Hyaluronidase
 - Anwendung nach Paravasaten mit Paclitaxel, Vinblastin und Vinflunin (seit 2017 als „off-label-use“)
 - Injektion von ≤ 1500 IU um das Paravasat (ggf. lokale Anästhesie bei Applikation notwendig)
 - Zusätzlich trockene Wärme bei Vinblastin- und Vinflunin-Paravasaten