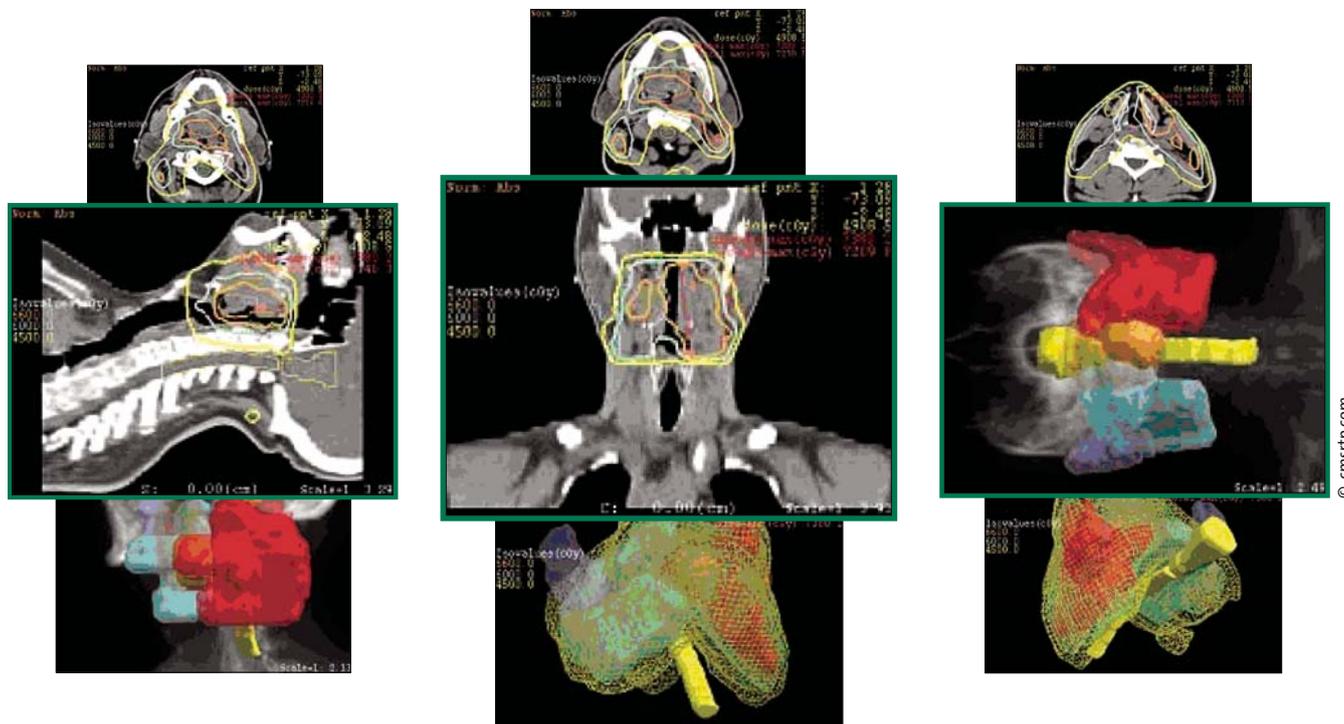




Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 33

Neue Entwicklungen der Supportivtherapie im Bereich Radioonkologie



© cmsrtp.com

Die Strahlentherapie ist eine effektive Methode zur Behandlung bösartiger Erkrankungen. Da jedoch während der Therapie für die Patienten die Tumorwirkung wenig erkennbar ist, treten in diesem Zeitraum Strahlenwirkung am Normalgewebe deutlich in den Vordergrund. Ausgeprägte Nebenwirkungen können durch Therapieunterbrechung sogar das Therapieziel in Frage stellen.

Daher haben in der Radioonkologie die Erkennung, Prophylaxe und Therapie von Nebenwirkungen schon lange eine große Bedeutung. Der vorliegende Bericht aus der Arbeitsgemeinschaft Nebenwirkungen/Supportivtherapie möchte über aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet berichten und die wichtigsten Erkenntnisse zusammenfassen. Dazu dienen neben einer Übersicht der neueren Literaturergebnisse auch Berichte aus

laufenden Forschungsprojekten und geplanten Aktivitäten.

Klassifikation von Nebenwirkungen

In zwei Arbeiten zum direkten Vergleich verschiedener Systeme zur Dokumentation von späten Nebenwirkungen der Bestrahlung wurde gezeigt, dass zum einen die Erfassung vorhandener Nebenwirkungen vom verwendeten System abhängt und zum anderen der Schwere-

grad erfasster Nebenwirkungen mit dem verwendeten System variiert. Beide Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass eine optimale Dokumentation später Strahlenfolgen mit einer gering modifizierten LENT-SOMA-Skala erfolgen sollte (1). Anzumerken ist, dass in klinischen Studien vermehrt die neueste Version der Common Toxicity Criteria (CTCv3, NCI 2003) für akute Nebenwirkungen zur Anwendung kommt, da diese häufig für die Zulassung neuer Medikamente gefordert wird.

Patientenbetreuung

Die enge klinische Führung von Patienten mit intensiver Aufklärung über Prophylaxe und Therapie von Nebenwirkungen ist für die problemlose Durchführung der Bestrahlung von großer Bedeutung. Wesentlich ist auch,

Veränderungen frühzeitig zu Erfassen und durch zeitnahe Therapie einer Verschlechterung entgegenzuwirken. Durch standardisierte Konzepte mit wöchentlichen Kontrollen und sowohl mündlichen als auch schriftlichen Informationen kann die Rate schwerer Nebenwirkungen insgesamt reduziert werden. Einen Beitrag dazu leisten die von der Arbeitsgemeinschaft entwickelten und mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe aufgelegten Merkblätter zur Mundpflege und Xerostomie (s. Foto), die über das Sekretariat der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Dresden bestellt werden können (Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Tel: 0351 458 3373, Fax: 0351 458 4347).

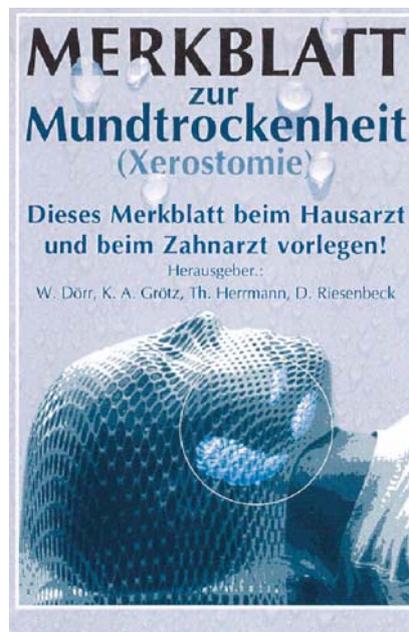
Systemische Nebenwirkungen

Über aktuelle Aspekte zum Einsatz von Wachstumsfaktoren und Bisphosphonaten wurde in der letzten Ausgabe an gleicher Stelle berichtet. Bezüglich der Konsensus-Konferenz zur Antiemese in Perugia 2004 sind die Publikationen in Vorbereitung. Ein Aspekt ist die unterschiedliche Einschätzung des emetogenen Risikos verschiedener strahlentherapeutischer Behandlungen in den ASCO-Leitlinien im Vergleich mit anderen Leitlinien (z.B. MASCC, DEGRO). Hier besteht noch die Notwendigkeit zur Vereinheitlichung. Die Konsensus-Konferenz hat abhängig vom emetogenen Potenzial der Behandlung (minimal, niedrig, moderat, hoch) unterschiedliche Konzepte für Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen formuliert.

Prophylaxe von Nebenwirkungen an der Haut

Bis vor wenigen Jahren war es in Deutschland Standard, die Haut während einer Bestrahlung möglichst nicht zu waschen sondern trocken mit Puder zu pflegen. Nachdem in verschiedenen Studien gezeigt wurde, dass die Pflege mit Wasser keinen Nachteil, zum Teil sogar einen signifikanten Vorteil hat, kann von dieser für den Patienten unangenehmen Empfehlung Abstand genommen werden (z.B. 2). Der in Studien durchgeführte Vergleich einer Pflege mit Puder versus Creme sowie zahlreiche Vergleiche mit Cremes verschiedener Inhaltsstoffe

zeigen entweder keinen Nachteil oder einen deutlichen Vorteil der Pflege mit Creme. Kritisch ist bei einigen dieser Studien anzumerken, dass die Rate von Nebenwirkungen Grad II/III RTOG eher hoch ist, und dass die Bestrahlung in den Vergleichskollektiven nicht identisch war oder der Einfluss der Dosis



Merkblätter erleichtern das Einhalten von Standardkonzepten.

nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Die Daten sind daher noch zu schwach, um zum jetzigen Zeitpunkt eindeutig eine Creme besonders zu empfehlen. Hier müssen weitere Studien abgewartet werden. Aktuell kann die Pflege sowohl mit Puder als auch mit Creme empfohlen werden.

Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositis

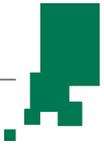
Die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist derzeit die wichtigste frühe Nebenwirkung der Strahlentherapie. Hier gibt es jedoch aktuell wenige neue Entwicklungen. Erste Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zeigen keinen Effekt einer Mundspülung mit Dexpanthenol-Lösung, die endgültigen Ergebnisse einer entsprechenden klinischen Studie stehen noch aus. Verschiedene mit Spannung erwartete Studien aus den vergangenen Jahren (z.B. 3) zeigten nicht die gewünschte

Reduktion der oralen Mukositis. Vielversprechend sind die Daten zum Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF). Hier sind sowohl die verschiedenen tierexperimentellen Daten als auch die Ergebnisse einer klinischen Phase-II-Studie zur Strahlentherapie (4) sowie Phase-II- und Phase-III-Studien zur Mukositis nach Konditionierung (12 Gy Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie) zur Stammzelltransplantation (5) positiv. Wie effektiv dieses Medikament ist, wird in den nächsten Jahren gezeigt werden. Der Einsatz von Amifostin zeigte in neueren Tierexperimenten ebenfalls einen Effekt im Sinne einer Reduktion der Mukositis mit einer starken Abhängigkeit vom Behandlungsprotokoll (6), die klinischen Daten hierzu sind widersprüchlich, für eine abschließende Beurteilung ist es noch zu früh.

Normalgewebsschonung durch spezielle Techniken

Die Mundtrockenheit nach Bestrahlung stellt ein erhebliches Problem mit vielseitigen Konsequenzen dar. Eine aktuelle Studie hat die langfristig hoch relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Radioxerostomie gegenüber anderen Strahlenfolgen herausgearbeitet (Al-Nawas et al., in press). Neben der optimierten Betreuung der Patienten durch interdisziplinäre Zusammenarbeit, wie sie an dieser Stelle im vergangenen Jahr publiziert wurde, spielt die Reduktion der Dosis an der Speicheldrüse eine entscheidende Rolle. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass bei Einhaltung einer medianen Dosis von 26 Gy an der Speicheldrüse meist eine gute Restfunktion erhalten bleibt. Dies ist durch Anwendung neuer Techniken in der Radioonkologie möglich: Einerseits ermöglicht konventionelle konformale Bestrahlungsplanung unter Schonung einer Speicheldrüse die unilaterale Dosisreduktion, zum anderen kann durch intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) auf beiden Seiten die Speicheldrüse geringer belastet werden und dadurch bei gleicher Tumorkontrollwahrscheinlichkeit eine gute Restfunktion erhalten werden.

Diese Technik steht bisher jedoch nur in wenigen Zentren zur Verfügung, da der Aufwand erheblich ist. (7).



Weiterhin kommt die IMRT bei der Bestrahlung der Prostata zum Einsatz und führt hier zu einer geringeren Belastung von Blase und Rektum. Im vergangenen Jahr wurden dazu viele Studien mit detaillierter Beschreibung der Dosisverteilung veröffentlicht. Langzeitbeobachtungen dieser Patientengruppen werden in Zukunft eine wesentlich bessere Korrelation von Dosisprofil und Spättoxizität ermöglichen.

Amifostin und Strahlenkaries

Ein aktuelles Studienvorhaben wertet die Progredienz der Strahlenkaries bei Patienten mit Amifostin-Medikation versus einer Kontrollgruppe aus. Auch wenn die zunächst hochgesteckten Erwartungen bezüglich Minderung der Xerostomie und der Mukositis einer realistischen Bewertung gewichen sind, ist aufgrund der Pathogenese der Strahlenkaries über direkt radiogene Läsion der Odontoblasten und deren zytoplasmatischen Fortsätze ein Benefit für den Zahnerhalt durchaus plausibel. Genaueres werden wir nächstes Jahr berichten können.

Der Einsatz von Selen

Mit der Thematik von Spurenelementen in der Onkologie beschäftigt sich der AKTE „Arbeitskreis Trace Elements and Electrolytes“. Aus dieser Gruppe kommt eine Publikation zum Einsatz von Selen beim radiogenen Lymphödem verschiedener Lokalisationen. 48 Patienten wurden mit je 500 µg Na-Selenit pro Tag behandelt, worunter eine signifikante Reduktion des Lymphödems an Stimmband und Arm zu verzeichnen war (8). Auch tierexperimentell zeigt sich eine Reduktion von Nebenwirkungen der Bestrahlung. usätzliche Studien müssen diesen Effekt weiter untermauern. Derzeit laufen zwei Anwendungsbeobachtungen zum Einsatz von Selen zur Prophylaxe von Nebenwirkungen bei Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und bei gynäkologischer Beckenbestrahlung.

Verordnungen von Medikamenten in der Supportivtherapie

Die Neuregelung zur Kosten-Übernahme für Medikamente zum 01.04.04

hat zu einer deutlichen Zunahme der Diskussion über die Notwendigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten geführt. Dies betrifft die Supportivtherapie stärker als die Tumorthherapie, da gerade hier bisher viele Substanzen eingesetzt wurden, die nach der neuen Regelung von den Patienten selbst bezahlt werden müssen. Bei einzelnen Medikamenten gibt es eine verschreibungspflichtige und eine apothekenpflichtige Darreichungsform (Bsp: Imodium® ist verschreibungspflichtig,



Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) veröffentlicht auf ihrer Homepage die aktuellen Leitlinien zur Supportivtherapie.

Imodium akut® ist es nicht). Daher haben wir in Zusammenarbeit mit der Gruppe „Pharmazie“ des ASO und auf Basis der Angaben der Roten Liste® eine Aufstellung der gängigen Medikamente in der Supportivtherapie erarbeitet, die eine Unterscheidung ermöglicht und leicht erkennen lässt, welche Kosten mit welcher Empfehlung auf den Patienten zukommen.

Somit kann ohne langes Suchen eine in jeder Hinsicht optimierte Empfehlung und Verschreibung erfolgen. Diese Liste kann auf Rückfragen zur Verfügung gestellt werden und wird ständig überarbeitet.

Leitlinien

Die Leitlinien zur Supportivtherapie in der Radioonkologie im Internet sind unter www.degro.de zugänglich. Wie bei anderen Leitlinien auch ist die regelmäßige Überarbeitung vorgesehen. Dies ist für das Jahr 2005 geplant.

Literatur

- Höller U et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003): 1013–8.
- Roy I et al. The impact of skin washing water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 58 (2001): 333–9.
- Trotti A et al. A Multinational, randomized phase III trial of iseganan HCL oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004): 674–81.
- Brizel DM et al. A phase I/II trial of escalating doses of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF) in head and neck cancer (HNC) patients receiving radiotherapy(RT) with concurrent chemotherapy (CT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001): Suppl, 40.
- Spielberger RT et al. Efficacy of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF) in reducing mucositis in patients with hematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (auto-PBPCT) after radiation based conditioning – results of a phase 2 trial. *Proc ASCO* 2001.
- Fleischer G, Dörr W: Modifikation der radiogenen Mucositis enoralis durch Amifostin: tierexperimentelle Untersuchungen. *Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie*, Band 13, ISSN 1432–864X.
- Münter MW, Karger C, Hoffner S, Hof H, Thilmann C, Rudat V, Nill S, Wannemacher M, Debus J: Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004): 58/1; 175–84.
- Micke O et al. Selenium in the treatment of radiation induced secondary lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (2003): 46–9.

Autoren:

Dorothea Riesenbeck,
Petra Feyer,
Wolfgang Dörr,
Knuth A. Grötz

Korrespondenz:

Dr. med. Dorothea Riesenbeck
Klinik für Strahlentherapie-
Radioonkologie, Universität Münster
Albert Schweitzer Str. 33
48149 Münster
E-mail: riesenbeck@nw-supp0.de

Für den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.onkosupport.de