

## 6. ASORS-Expertenworkshop:

### „Supportivtherapie und Rehabilitation in der Onkologie“

***Supportivtherapie und Rehabilitation können teuer sein, für onkologische Patienten sind sie jedoch unabdingbare Maßnahmen einerseits zum Erhalt ihrer Lebensqualität und andererseits zur Sicherstellung der Durchführbarkeit der lebensnotwendigen Therapien, erklärte Petra Feyer, Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS), zu Beginn des 6. ASORS-Expertenworkshops. Gegen die ungebremste Priorisierung der Monetik über die ärztliche Ethik und die immer weiter fortschreitende Bürokratisierung und Reglementierung der medizinischen Versorgung in Deutschland bezog auch Hans Helge Bartsch, ebenfalls Vorsitzender der ASORS, in seinem einführenden Impulsreferat Stellung. Der jährliche zweitägige Workshop der ASORS verschafft den Teilnehmern einen Überblick über aktuelle Strategien und Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der onkologischen Supportivtherapie und Rehabilitationsmaßnahmen.***



## **Erythropoese-stimulierende Agentien (ESAs): innerhalb der Leitlinien und des Indikationsbereichs effektiv und sicher**

Prophylaxe und Therapie von akuten therapiebedingten Symptomen sind ein Aspekt der onkologischen Supportivtherapie. Die hämatologischen Toxizitäten spielen hier eine große Rolle. Für Diskussionen sorgen seit einiger Zeit, so auch auf dem ASH 2008 in San Francisco, die Erythropoese-stimulierenden Agentien (ESAs) und ihre angeblichen negativen Effekte auf das Tumorwachstum oder das Überleben, wie Ergebnisse von vitro-Studien bzw. Metaanalysen verschiedener klinischer Studien nahegelegt hatten.

M.R. Nowrousian, Essen, und Hartmut Link, Kaiserslautern, machten deutlich, dass alle acht klinischen Studien, die zu negativen Ergebnissen für die ESAS in der Therapie der **Anämie** kamen, erhebliche methodische Mängel aufwiesen. Die Studien wurden von der EMEA, der FDA und den Fachgesellschaften kritisch bewertet, da sie klinische Situationen und Hämoglobinwerte untersuchten, die nicht durch aktuelle Leitlinien von EORTC, ASCO und ASH gedeckt waren und außerhalb des aktuell empfohlenen Indikationsbereichs lagen. So wurden die ESAs bei nicht-anämischen Patienten eingesetzt (Leyland-Jones, 2005), z. T. handelte es sich nicht um Chemotherapie-Patienten oder der angestrebte Ziel-Hb-Wert war zu hoch. Besonders kritisch wurde die o.g. Metaanalyse gesehen, weil mit ihr die Originaldaten randomisierter Studien verwendet wurden. Dies wäre eine hervorragende Gelegenheit gewesen, qualitativ einwandfreie Studien mit vergleichbarer Fragestellung gemeinsam auszuwerten. Leider wurde diese Chance vertan und stattdessen eine Analyse aller Studien durchgeführt. Dementsprechend sind die Ergebnisse wissenschaftlich weitgehend unbrauchbar. Beide Referenten forderten weitere oder methodisch einwandfreie klinische Studien und methodisch einwandfreie, professionelle Metaanalysen von Studien, die auf individuellen Patientendaten basieren und nicht auf Literaturanalysen und Zusammenfassungen der Ergebnisse, um eine richtige Bewertung vorzunehmen. Neue klinische Studien sollten nur vergleichbare Patienten einschließen, also Patienten mit gleichen malignen Grunderkrankungen und Krankheitsstadien sowie Patienten, die die gleiche Antitumorthherapie erhalten. Der Ausgangs-Hb-Wert sollte unter  $\leq 11$  g/dl sein, der Ziel-Hb-Wert 12 g/dl nicht überschreiten. Bisher konnte nicht gezeigt werden, ob und wie ESAs das Überleben beeinflussen, zukünftige Studien sollten deshalb auch das Krankheitsansprechen, Nebenwirkungen sowohl der ESAs als auch der antineoplastischen Therapie sowie die Todesursache von innerhalb der Studie verstorbenen Patienten erfassen. Außerhalb klinischer Studien sollten ESAS nur strikt innerhalb ihres Indikationsbereichs, bei Chemotherapie und bei anämischen Patienten mit Anä-

miesymptomen, also keinesfalls prophylaktisch verwendet werden. Sie seien keine antitumoralen Medikamente, könnten aber den Bedarf an Bluttransfusionen reduzieren und die Lebensqualität der symptomatischer Patienten deutlich verbessern, so Link und Nowrousian abschließend.

## **G-CSF reduziert das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen durch febrile**

### **Neutropenien**

Eine andere häufige hämatologische Nebenwirkung tumorspezifischer Maßnahmen ist die **Neutropenie** und die Gefahr nachfolgender Infektionen. Folgen können Dosisreduktionen und Zyklusverschiebungen sein, die Effektivität und als Langzeitfolgen das Ergebnis der Therapie nachteilig beeinflussen. Tritt während einer Neutropenie (neutrophile Granulozyten  $< 500$  Zellen / $\mu$ l oder  $< 1000$  neutrophile Granulozyten/ $\mu$ l mit bevorstehendem Abfall unter  $500$  neutrophile Granulozyten/ $\mu$ l) Fieber auf, so muss dies immer als Zeichen einer Infektion gewertet werden, so Hartmut Link. Eine febrile Neutropenie (FN) liegt vor, wenn die Temperatur bei einer Messung bei  $\geq 38,3$  °C oder für  $\geq 1$  h bei  $\geq 38,0$  °C liegt. Link betonte, dass bereits eine klassische Komorbidität wie eine zerebrovaskuläre Erkrankung, eine Nieren- oder Lungenerkrankung das Risiko an einer FN zu versterben signifikant erhöhen kann (Kuderer NM, Cancer 2006). Der Einsatz von Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) kann den Risikozeitraum für eine Infektion infolge einer Neutropenie verkürzen und damit das Risiko um einen gewissen Prozentsatz verkürzen. Es bleibe aber ein Rest-Risikozeitraum, etwa zwischen Tag 3 und Tag 6 eines Chemotherapiezykluses bestehen, so Link. Ohne G-CSF sinkt die Neutrophilenzahl jedoch deutlich länger und vor allem stärker ab. Auch die prophylaktische Gabe von Antibiotika kann die Inzidenz einer Chemotherapie-induzierten FN reduzieren, die zusätzliche Gabe von G-CSF verringert das Risiko einer FN aber noch signifikant weiter. Eine Metaanalyse (Review) von Kuderer et al. aus dem Jahr 2007 zeigte die signifikante Reduktion der FN durch die prophylaktische Gabe von G-CSF bei Lymphom-Patienten und bei Patienten mit soliden Tumoren und konnte zum ersten Mal den Effekt von G-CSF auf die Infektions-bedingte Mortalität nachweisen (Kuderer NM, J Clin Oncol 2007). Die internationalen Leitlinien zum Einsatz von G-CSF haben sich in den letzten zwei Jahren geändert: Die Indikation zur prophylaktischen Gabe von G-CSF besteht bei Standardpatienten, wenn das Risiko einer FN bei  $\geq 20$  % liegt.

## **Nicht vergessen: Thromboseprophylaxe für Tumorpatienten**

**Thromboembolien** bei Tumorpatienten waren Schwerpunkt des Vortrags von Axel Matzdorff, Saarbrücken. Der Zusammenhang von thromboembolischen Komplikationen und Tumorerkrankungen wurde schon früh erkannt. Die Pathophysiologie ist kompliziert und das Zusammenspiel zwischen Tumorzelle und Leukozyten unterliegt vielfältigen Interaktionen. 10-15 % aller Tumorpatienten entwickeln symptomatische Thrombosen/Embolien, die Inzidenz in Autopsien ist jedoch deutlich höher (bis zu 50 %). Vor allem Ovarialkarzinome, ZNS-Tumoren, Pankreaskarzinome und Lymphome weisen ein hohes Thromboserisiko auf. Bei Spontanthrombosen sollte immer an einer Tumorerkrankung gedacht und diagnostisch abgeklärt werden, so Matzdorff. Bei 1-10 % der Patienten mit Spontanthrombosen wird in den folgenden 12 Monaten einer Krebserkrankung diagnostiziert. Vor dem Hintergrund, dass venöse Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Tumorpatienten die Haupttodesursache sind, kommt der Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten besondere Bedeutung zu. Weitere Risikofaktoren für VTE stellen eine Behandlung mit ESAs, eine Hormonbehandlung und Adipositas dar. So sollten alle Patienten mit abdomineller/pelviner Tumor-OP bis zu vier Wochen nach der OP prophylaktisch niedermolekulares Heparin (NMH) und alle nicht operativen Tumorpatienten eine Thromboseprophylaxe für die Dauer ihres Krankenhausaufenthaltes erhalten. Bei ambulanten Tumor-Patienten gibt es bisher keine generelle Empfehlung zur Prophylaxe, nur bei akuter Erkrankung und Immobilisation über drei Tage. Eine Ausnahme bilden Myelom-Patienten, die Thalidomid, Lenalidomid und Dexamethason und meist auch ESAs erhalten. Initial sollten Tumorpatienten mit VTE mit NMH oder Fondaparinux antikoaguliert werden, erläuterte Matzdorff die Ergebnisse eines Cochrane Reviews aus dem Jahr 2008. Im Anschluss an die akute Phase sollte für 3-6 Monate eine langfristige antikoagulative Therapie mit NMH, nicht mit oralen Antikoagulanzen, erfolgen.

## **Neue Substanzen bei der Opioid-induzierten Obstipation und der Antiemese**

Zum therapeutischen Vorgehen bei der z.B. 5-FU oft durch und Irinotecan ausgelösten Chemotherapie-induzierter **Diarrhoe** gibt es keinen internationalen Konsens in Form von Leitlinien, so Karin Jordan, Halle, die über gastrointestinale Toxizitäten sprach. Allerdings gibt es im JCO publizierte Empfehlungen aus dem Jahr 2004 (Benson, AB et al. J Clin Oncol 2004) und ein Update der Empfehlungen aus dem Jahr 2007 (Maroun JA et al. Current Oncol 2007). Für die Diarrhoe der Grade 1 und 2 empfiehlt sich die Therapie mit Loperamid alle

4 Stunden, bei persistierenden Durchfällen alle 2 Stunden. Bei den Graden 3 und 4 kann dreimal täglich Octreotid dazu gegeben werden. Im Vergleich mit anderen Nebenwirkungen von Opioiden ist die Opioid-induzierte **Obstipation** ein anhaltendes Problem, das ca. 95 % aller mit Opioiden behandelten Patienten betrifft, so Jordan. Auch bei längerer Opioid-Therapie findet keine Adaption statt. Seit Juli 2008 ist mit Methylnaltrexon (MNTX) eine kausale Therapie möglich, da MNTX die periphere Opioid-Rezeptoren blockiert. Die Blut-Hirnschranke überwindet MNTX nicht, das zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Palliativ-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die auf die üblichen Laxanzien unzureichend ansprechen, indiziert ist. Auch bei Prophylaxe und Therapie der Chemotherapie-induzierten **Übelkeit und Erbrechens** gibt es Neuigkeiten. Seit 2008 steht mit Fosaprepitant die intravenöse Formulierung des NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten (NK<sub>1</sub>-RA) Aprepitant zur Verfügung. Das vollständige Ansprechen auf eine Dreifachkombination bestehend aus Granisetron, Dexamethason und Aprepitant bei Patienten unter einer mehrtägigen Chemotherapie untersuchte eine vom European Journal of Cancer zur Publikation akzeptierte Studie von Jordan et al.. 57,9 % der Patienten unter einer hoch emetogenen Chemotherapie (HEC) und 72,5 % der Patienten unter moderat emetogener Chemotherapie (MEC) hatten während des gesamten Zeitraums (Tag 1 der Chemotherapie bis 5 Tage nach Ende der Chemotherapie) eine vollständige Kontrolle der Emesis und benötigten keine Rescue-Medikation. Für 2009 wird die Zulassung eines weiteren NK<sub>1</sub>-RA erwartet: Auch Casopitant wird in oraler und intravenöser Formulierung zur Verfügung stehen. Seine Wirksamkeit konnte in Phase-III-Studien sowohl bei MEC als auch HEC gezeigt werden. Dass der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist der dritten Generation Palonosetron auch in der verzögerten Phase wirksam ist, zeigen Daten einer Studie, deren Ergebnisse vorab elektronisch publiziert wurden (Lancet Oncology, Epub ahead of print 08.01.09), erläuterte Jordan. Die Phase-III-Studie verglich Palonosetron mit Granisetron bei 1114 Patienten unter HEC. In der verzögerten Phase hatten 56,8 % der mit Palonosetron behandelten Patienten ein komplettes Ansprechen auf die antiemetische Therapie gegenüber nur 44,5% der Patienten unter Granisetron (p<0,001). Nach der Perugia Consensus Conference im kommenden Sommer werden neue Leitlinien zur Antiemese erwartet.

## **Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie von Paravasaten in Arbeit**

Zu den selteneren, aber schwerwiegenden unmittelbaren Nebenwirkungen einer Chemotherapie gehören Zytostatika-induzierten **Paravasate**. Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe um Maïke de Wit, Berlin, erstellt derzeit im Auftrag der ASORS Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der gar nicht so seltenen Komplikation bei der intravenösen Zytostatika-Applikation. Als Zytostatika-Paravasat wird das Austreten eines intravenös applizierten Zytostatikums in das ein Blutgefäß umgebende Gewebe (u.a. Haut, Subkutis, Muskel), entweder durch die direkte Injektion in das Nachbargewebe oder durch ein sekundäres Austreten aus dem Blutgefäß, bezeichnet. Abhängig von der extravasierten Substanz kann das Paravasat Nerven, Muskeln und GefäÙe gravierend schädigen und das Gewebe fortschreitend zerstören. Paravasate sind oft sehr schmerzhaft und können persistierende funktionelle Einschränkungen nach sich ziehen. Vor dem Hintergrund, dass es zur Thematik kaum Evidenzen gibt und die Therapieempfehlungen auf dem Konsens von Experten beruhen, rief de Wit zur Einbringung von Fallberichten und eigener Erfahrungen in die derzeit laufende Diskussion auf. Wichtigste Maßnahme zur Vermeidung von Paravasaten sei, die intravenöse Applikation nie unter Zeitdruck und nur durch geschultes und informiertes Personal durchzuführen. Mehrfachpunktionen sollten vermieden werden. Auch ein Portsystem schütze nicht vor Paravasaten, warnte de Wit. Zur Einstufung des nekrotisierenden Potentials der einzelnen Substanzen besteht in der verfügbaren Literatur häufig keine Einigkeit, oft werden die verschiedenen Substanzen in der Literatur als unterschiedlich stark reizend oder nekrotisierend eingestuft. Um sich Gewissheit über das Ausmaß eines Paravasats zu verschaffen, sei ein MRT sinnvoll. Besonders schwerwiegend verlaufen Paravasate von Anthrazyklinen, die unbehandelt oder falsch behandelt zu schweren Schäden führen können, was als ärztlicher Kunstfehler angesehen werden kann. Einzige zugelassene Substanz zur Behandlung Anthrazyklin-bedingter Paravasate ist Dexrazoxane. Es sollte eine genaue Erläuterung und Dokumentation des Vorfalles erfolgen.

## **Kardiotoxizität: Prävention und Überwachung sind bester Schutz**

Bei weitem nicht alle Nebenwirkungen onkologischer Therapien manifestieren sich während der Therapie. Viele unerwünschte Wirkungen werden chronisch oder zeigen sich erst verzögert nach Ende der Therapie. Einen wichtigen Aspekt bei diesen chronischen Nebenwirkungen und Spättoxizitäten bildet die Prävention und Therapie der **Kardiotoxizität**, die vor dem

Hintergrund der immer wirksamer werdenden onkologischen Therapien noch weiter an Bedeutung gewinnen, erläuterte der Münchner Kardiologe Michael Muscholl. Während die sogar häufig unentdeckte Kardiotoxizität vom Typ I nach einer Chemotherapie, die kardiale Dysfunktion, reversibel ist, geht die Kardiotoxizität vom Typ II mit einem irreversiblen Zellverlust durch Hypoxie und oxidativen Stress einher. Eine lebensbedrohliche Kardiomyopathie ist die Folge. Die neuen Therapeutika Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper weisen allesamt eine gewisse Kardiotoxizität in den empfohlenen Dosierungen auf. Die beste Therapie besteht in der Prävention im Sinne der Beachtung der Risikofaktoren für Kardiotoxizität und wenn möglich der Modifikationen des Therapieschemas. Vor, während und nach der onkologischen Therapie sollte der Patient kardial überwacht werden, um Risikopatienten, für die ein Kardiocheck beim Kardiologen notwendig ist, zu erfassen und eine Kardiotoxizität möglichst frühzeitig zu erkennen. Zur Therapie der Herzinsuffizienz sollte die onkologische Therapie unterbrochen werden und mit ACE-Hemmern/AT-1 Blockern, Diuretika, Betablocker und bei Vorhofflimmern mit Digitalis behandelt werden. Die Therapie sollte so früh wie möglich und über viele Monate erfolgen. Eine Re-Exposition mit der onkologischen Therapie, z.B. mit Trastuzumab, das zu einer reversiblen Einschränkung der Pumpfunktion führt, ist unter adäquater Herztherapie möglich, erklärte Muscholl.

### **Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität: Schutz weiterhin nur durch Auswahl des Therapieregimes möglich**

Eine häufige und Dosis-limitierende Nebenwirkung von Platinderivaten, Taxanen und Vincaalkaloiden ist die Chemotherapie-induzierte periphere **Neurotoxizität** (CIPN). Im fortgeschrittenen Stadium kann sie mit erheblichen funktionellen Defiziten und möglicherweise persistierenden neuropathischen Schmerzen einhergehen, erläuterte Susanne Koeppen, Essen. Die Beachtung möglicher Risikofaktoren wie Alter, Komorbiditäten und weiterer Medikamente und eine möglichst frühe Diagnose durch standardisierte, parallel zur Chemotherapie durchführbare Tests sind deshalb von großer Bedeutung. Die Skalen der Messmethoden müssen leicht-gradige periphere Neuropathien (PNPs) abbilden können, erklärte Koeppen. Als validiertes Instrument hierzu dient der Total Neuropathy Score (TNS), entweder als rein klinische Version oder mit elektrophysiologischen Parametern, der auch eine Einteilung von niedrig-gradigen PNPs erlaubt. Die Datenlage zur CIPN ist dünn, da die meisten Studien zu peripheren Neuropathien bei Diabetes-Patienten durchgeführt werden. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2007 ergab, dass mit keiner der bisher in Studien untersuchten Substan-

zen eine verlässliche Neuroprotektion unter Platintherapie möglich ist. Eine der interessantesten Substanzen zur Neuroprotektion sei das Acetyl-L-Carnitin, so Koeppen, das in Italien bei der diabetologischen PNP zugelassen ist. Bei Tumorpatienten gibt es allerdings keine Daten aus prospektiven Studien. Koeppen stellte die Frage, ob die verbesserte Wirksamkeit neuerer Zytostatika wie beispielsweise des liposomalen Cytarabins DepoCyte® eine erhöhte Neurotoxizität nach sich zieht, wie eine Studie von Jabbour et al. aus dem Jahr 2007 zeigte. Die wichtigste Maßnahmen zur Prävention sowohl der Chemotherapie-induzierten peripheren Neurotoxizität als auch der Chemotherapie-induzierten zentralen Neurotoxizität (CICN) ist nach wie vor die Modifikation von Chemotherapieregimen und Vorsicht bei Kombinationsregimen.

### **Niedrige Strahlendosen führen zu langen Latenzzeiten bei den Folgeschäden**

Auch an **Haut- und Schleimhaut** manifestieren sich Spätfolgen der onkologischen Therapie. Durch eine Strahlentherapie hervorgerufene Parenchymschäden sind in der Regel nicht reversibel und führen zum Funktionsverlust. Wichtig ist hierbei die Latenzzeit, betonte Wolfgang Dörr, Dresden. Diese sei invers dosisabhängig. Kleine Strahlendosen und wenig aggressive Protokolle können zu Latenzzeiten von 5 Jahren und länger führen, so dass mögliche Symptome erst nach Ende der derzeitigen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren auftreten können. Auch konsekutive Späteffekte durch zusätzliche Traumata am ursprünglich bestrahlten Gewebe sind möglich.

### **Ernährungsprobleme und Schmerzen beeinträchtigen Lebensqualität von Tumorpatienten**

**Ernährungsprobleme bei Tumorpatienten** sind extrem häufig wie ein aktuelle Studie bestätigt und die **Anorexie** ist maßgeblich an der verminderten Lebensqualität der Tumorpatienten beteiligt, erläuterte Jann Arends, Freiburg. Ursache für den Gewichtsverlust sind Anorexie, aber auch Entzündungsreaktionen. So lassen sich bei den meisten Tumorpatienten gesteigerte Inflammationsreaktionen, gemessen am C-reaktivem Protein, (CRP) nachweisen. Die lokale Inflammation um den Tumor herum ist tumorwachstumsfördernd. So konnte vor kurzem gezeigt werden, dass die Suppression inflammatorischer Mediatoren das Tumorstadium reduziert, der Transfer inflammatorischer Zellen die Tumorentwicklung aber steigert (Mantovani, Nature 2008). Ein Therapiekonzept bei Tumorkachexie soll zwar den Körper

ernähren, nicht aber den Tumor. Gemäß der Warburg-Hypothese erzeugt chronischer Sauerstoffmangel glykolytisch orientiertes Tumorgewebe, ein Glukose-Entzug muss folglich antitumoral wirken. Für Tumorpatienten wäre eine fettpräferierte Ernährung günstig, wie sie eine ketogene Diät bietet, mit der eine Stoffwechsellumstellung erfolgt. Ketogene Diät bedeutet eine individuell berechnete, extrem kohlenhydratarme, protein- und kalorienbilanzierte und daher sehr fettreiche Ernährung, die nur unter ärztlicher Leitung durchgeführt werden sollte. Vor allem bei Kindern mit resistenter Epilepsie wird diese Ernährungsform erfolgreich eingesetzt, bei Tumorpatienten liegen noch keine Studien vor. Noch ist unklar, wie weit Blutglukose- oder Insulinspiegel gesenkt werden müssen, um negative Wirkungen auf Tumorzellen zu erzielen und ob eine Glukoseabsenkung unter physiologischen Bedingungen ausreicht, um die Glukoseversorgung der Zellen zu gefährden. Die ketogene Diät kann deshalb noch nicht als antitumorale Therapie empfohlen werden, betonte Arends.

Mindestens ebenso weit verbreitet wie Ernährungsprobleme bei Tumorpatienten sind **Schmerzen**. Trotz weltweit existierender Leitlinien zur Therapie von Tumorschmerzen haben 64 % aller Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren Schmerzen und sind damit untertherapiert, stellt Hans-Günther Mergenthaler, Stuttgart, fest. Etwa jeder zweite Schmerzpatient wird nicht ausreichend behandelt, in Europa ca. 40 %. Ob Schmerzen adäquat behandelt werden, kann mit Hilfe des Pain Management Index (PMI) von Cleeland oder einer seiner Modifikationen nach Waer, Zelman und de Wit erfasst werden. Eine Metaanalyse von 44 Studien, die das Pain Management mit dem PMI erfassten, zeigte auf, dass sowohl eine sozio-ökonomische Abhängigkeit bei der Schmerzversorgung als auch eine schlechtere Effektivität und Versorgung in Krankenhäusern ohne onkologische Spezialabteilung zu bestehen scheint.

### **Tyrosinkinaseinhibitoren: Auf Cyp3A4-Induktoren und -Inhibitoren achten**

Einen Überblick über die Tücken möglicher **Arzneistoff-Wechselwirkungen** beim Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) lieferte Hans-Peter Lipp, Tübingen. Beleuchtet wurden vor allem pharmakokinetische Wechselwirkungen bei der Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt, bei der Plasmaeiweißbindung, bei der Biotransformation und bei der renalen und biliären Elimination. Während bei Imatinib die Absorption durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst wird, ist die Absorption bei Dasatinib durch Nahrung leicht erhöht und bei Nilotinib v. a. durch fettreiche Nahrung erhöht. Auch beim neu zugelassenen dualen TKI Lapatinib ist

die Aufnahme durch fettreiche Nahrung stark erhöht. Die Bioverfügbarkeit steigt im Schnitt um das 4,3-fache, kann aber auch um das 24-fache erhöht sein, wie im JCO 2007 publizierte Untersuchungen von Koch et al. (Koch et al. JCO 2007;5331-2) zeigen. Das Ausmaß der Mehraufnahme ist also unvorhersehbar wie Lipp betonte, eine Nahrungskarenz von mindestens einer Stunde vor und nach der Einnahme sollte daher eingehalten werden. Die Biotransformation der TKIs erfolgt (u. a.) über das Cyp3A4, so dass auf die gleichzeitige Einnahme von Cyp3A4-Induktoren und -Inhibitoren zu achten ist, so Lipp.

### **Rehabilitation nach Gastrektomie hilft fortschreitenden Gewichtsverlust zu vermeiden**

Eng verbunden mit den Problemen der akuten supportiven Therapie onkologischer Patienten ist die Rehabilitationsmedizin, die im Mittelpunkt des zweiten Workshoptages stand. Eine Gruppe an Patienten, für die rehabilitative Maßnahmen nach der Akutversorgung von großer Wichtigkeit sind, um eine andauernde Gewichtsabnahme zu vermeiden, sind **gastrektomier-te Patienten**. Die Patienten klagen über Dysphagie, ein schnelles Sättigungsgefühl, Appetitlosigkeit, Erbrechen und häufige Stuhlgänge, so dass es zu einem progredienten Gewichtsverlust der Patienten kommt, erläuterte Jürgen Körber, Bad Kreuznach. Hauptprobleme sind der Verlust des Magenreservoirs und der hormonellen/nervalen Steuerung des Gastrointestinaltrakts, der Reflux von aggressiver Gallensäure und die Pankreasinsuffizienz. Die Gründe für die exokrine Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomien sind unbekannt, so Körber. Eine prospektive, doppelblinde randomisierte, multizentrische Studie untersuchte die Rolle der Enzymsubstitution und konnte einen positiven Effekt auf die Beschwerdesymptomatik, aber nicht auf die Gewichtssymptomatik nachweisen. Laut Körber sei für gastrektomier-te Patienten das wichtigste Lernziel in der Rehabilitation die Verteilung der Nahrungsaufnahme auf viele kleine Mahlzeiten. Eine adäquate Enzymsubstitution bessere die abdominalen Beschwerden, verringere die Maldigestion und helfe, den Ernährungszustand zu verbessern, wobei die Enzyme aufgrund der fehlenden Magensäure nicht als Kapseln, sondern als Pulver oder geöffnete Kapseln gegeben werden müssen.

### **Adäquates Hygieneprogramm bei resistenten Keimen senkt MRSA-Fallzahlen in Klinik und Rehabilitation**

Zwei Vorträge diskutierten den Umgang mit Patienten mit **multiresistenten Keime** sowohl in der Akutklinik als auch in der Rehabilitation. Alarmierende Zustände werden vor allem aus Großbritannien und Südeuropa mit MRSA-Raten von über 30 % gemeldet. Deutschland liegt

mit einer MRSA-Rate von 10-20 % im europäischen Mittelfeld. Matthias Trautmann, Stuttgart, erläuterte die Erfahrungen des Instituts für Krankenhaushygiene am Klinikum Stuttgart. Hier konnten die MRSA-Fallzahlen seit Einführung eines intensiven Hygieneprogramms deutlich und andauernd gesenkt werden. Auch die Einführung eines Screenings auf MRSA bei Aufnahme auf die Intensivstation und nachfolgend 2 x pro Woche trägt laut Traumann dazu bei, die MRSA-Inzidenzdichte zu senken. Alarmierend in Deutschland sei die Resistenzsituation bei E. coli, die zu 26,4 % gegen Ciprofloxacin und 34,4 % gegen Cotrimoxazol besteht. Im Zusammenhang mit der Zunahme der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoen wies Trautmann darauf hin, dass bei dem anaeroben, sporenbildenden Stäbchen Bakterium alkoholhaltige Desinfektionsmittel nicht wirksam seien, da Alkohol die Sporen fixiert. Dem Händewaschen kommt somit eine wichtige Bedeutung zu und es sollte ein sporizides Flächendesinfektionsmittel eingesetzt werden (Sauerstoffabspalter). Die Patienten sollten während der Diarrhoe-Phase in einem Einzelzimmer untergebracht werden und täglich duschen. Schwere Verläufe sind meldepflichtig.

Einen „Werkstattbericht“ aus der Klinik für Tumorbologie in Freiburg zum **Hygienekonzept in der Rehabilitation** bei immunsupprimierten Patienten mit und ohne multiresistente Erreger lieferte Andreas Mumm, Freiburg. Auch dort hat zwischen 2003 und 2007 der Anteil an Patienten mit Nachweis von Clostridium difficile oder von vancomycinresistenten Enterokokken deutlich zugenommen. Von allen immunsupprimierten Patienten werden nach allogener Transplantation perianale Abstriche bei Aufnahme und Entlassung gewonnen. Bei diesen Patienten wird auf Rehabilitationsmaßnahmen wie Massagen und z. T. auch auf Therapiegruppen verzichtet. Gerade auch das Essen im Speisesaal sei bei diesen Patienten problematisch, erklärte Mumm, so dass diese Entscheidung individuell zu treffen sei. Für das Personal werden die Grundsätze des Hygienekonzepts für die verschiedenen Keime in leicht zu überprüfender Tabellenform aufbereitet.

### **Verschiedene Therapieansätze bei chronischer Fatigue**

Während die akute **Fatigue** als direkte Therapiefolge einer Chemo- oder Strahlentherapie in der Regel nach drei Monaten überwunden ist, kann die chronische Fatigue Monate bis Jahre nach Ende der Therapie persistieren. Problematisch ist vor allem die Verringerung der beruflichen Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Die Ursachen sind multifaktoriell, was auch die

unterschiedlichen Therapieansätze widerspiegeln. Manfred E. Heim, Bad Sooden-Allendorf, konzentrierte sich in seiner Übersicht über medikamentöse Therapieansätze der Fatigue auf das Psychostimulanz Methylphenidat. Die Studienlage ist uneinheitlich, zeigt aber insgesamt eine Besserung der Fatigue bei verschiedenen Tumorpatienten. Auch eine Studie der Deutschen Fatigue Gesellschaft untersucht derzeit in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie der Phase III Methylphenidat retard bei Patienten mit tumorbedingter Fatigue. An die dreiwöchige Therapie schließt sich eine dreiwöchige Nachbeobachtungszeit an. Die Studie ist fast abgeschlossen, erste Ergebnisse werden noch in diesem Jahr erwartet. Das zur Behandlung der Narkolepsie zugelassene Modafinil führte in einer auf dem ASCO 2008 vorgestellten Studie von Morrow et al. zu einer signifikanten Besserung schwerer Fatigue und der Schläfrigkeit, nicht aber der Depression. Eine Metaanalyse der pharmakologischen Behandlung der tumorbedingten Fatigue zeigt nur für Erythropoetin bei anämischen Chemotherapie-Patienten und für Methylphenidat eine Wirksamkeit bei Fatigue. Mit Blick auf seinen Zulassungsstatus kann für Methylphenidat derzeit noch keine Empfehlung zum Einsatz außerhalb von klinischen Studien gegeben werden, so Heim. Viele Fragen zur medikamentösen Fatigue-Behandlung sind nach wie vor ungeklärt, wie die Frage nach prophylaktischen Therapien, einem Therapiebeginn während der Chemotherapie oder der optimalen Dauer der Therapie bei Wirksamkeit. Für den klinischen Alltag empfahl Heim ein nach einer Ausgangsuntersuchung beginnendes, an die individuelle Leistungsfähigkeit des Patienten angepasstes Sport- und Bewegungsprogramm und verwies auf den Ratgeber *Fitness trotz Fatigue Bewegung und Sport bei tumorbedingtem Müdigkeitssyndrom* der Deutschen Fatigue Gesellschaft.

### **Kognitive Defizite nach Tumortherapie – ein überschätztes Phänomen?**

Über eine besondere Form der Neurotoxizität, die **kognitiven Störungen**, sprach Joachim Weis, Freiburg. Betroffen sind vor allem Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis sowie exekutive Funktionen. Pathogenetische Modelle und potentielle Risikofaktoren sind bisher kaum empirisch validiert. Problematisch ist nicht nur die geringe Datenbasis, auch bei der Bewertung der Beeinträchtigung zeigt sich eine Diskrepanz zwischen subjektivem Erleben und objektivem Testbefund. Die subjektiv erlebten Defizite scheinen mit der emotionalen Belastung zu korrelieren. Bislang gibt es kaum Daten zu gezielten Interventionen für diesen Problemkreis. Eine Interventionsstudie von Ferguson et al. aus dem Jahr 2007 zeigte bei Mamma-karzinompatientinnen durch das Memory and Attention Adaptation Training (MAAT) beste-

hend aus vier Therapiesitzungen und zwischengeschalteten Telefonkontakten eine Verbesserung in allen Parametern. Ob ein solches Programm notwendig ist, bleibt eine zentrale Frage, konstatierte Weis, der Zuwendungseffekt dürfe nicht unterschätzt werden. Auch den Patienten das Gefühl zu geben, selbst aktiv etwas tun zu können, habe positive Effekte. Zukünftige prospektive Studien sollten in jedem Fall den kognitiven Status vor Therapiebeginn berücksichtigen und gesunde Kontrollgruppen einbeziehen. Für Patienten mit langfristigen Defiziten müssten Interventionskonzepte entwickelt werden, forderte Weis.

### **Spezifische Bedürfnisse der Patienten nach onkologischen Therapien erfordern spezifische Rehabilitationsprogramme**

Andreas Mumm berichtete über die Evaluation eines stationären Rehabilitationsprogramms bei Patienten mit **multiple Myelom (MM)** an der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg, in der den MM-Patienten die komplette notwendige Infrastruktur geboten werden kann: ein Transplantationszentrum bzw. die Zusammenarbeit mit anderen Transplantationszentren, Orthopädie und Orthopädietechnik, Dialyse und Schmerztherapie. Vor allem die Einzelvorstellung jedes Patienten beim Orthopäden ist von großer Bedeutung. Die wichtigsten Ziele der Rehabilitation sind die Selbständigkeit im Alltag, Informationen zur Erkrankung MM und die Verbesserung der körperlichen Beeinträchtigung. Unter der Rehabilitation kam es zu einer signifikanten Verbesserung aller Funktionsbereiche sowie von Fatigue und Schmerzen, die Patientenzufriedenheit ist hoch.

Die Zahl an Patienten mit langfristigen und dauerhaften **peripheren Neuropathien** - teils bedingt durch den vermehrten Einsatz der Taxane und Oxaliplatin - und damit der diesbezügliche Rehabilitationsbedarf ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen, konstatierte Jürgen Körber. Eine aktuelle Studie, an der zwei Rehabilitationskliniken und die neurologische Universitätsklinik Mainz teilnahmen, untersuchte die Inzidenz chemotherapieinduzierter Neuropathien in der Rehabilitation. Insgesamt wird das Vorkommen der toxischen Polyneuropathie im klinischen Alltag unterschätzt. „Dies ist ein größeres Problem als angenommen“, so Körber. Die klinische neurologische Untersuchung des Vibrationsempfindens sowie der sensiblen und motorischen Störungen sollten für die Diagnostik geprüft werden.

Etwa 20-30 % der Patienten werden heute noch nach einem Larynxkarzinom laryngektomiert, in der Folge ist eine intensive logopädische Betreuung notwendig, berichtete Andreas Lübke, Bad Lippspringe. Zur **Stimmrehabilitation** stehen verschiedene Möglichkeiten zur

Verfügung. Lübke empfahl das Erlernen des Sprechens mit der Ösophagusersatzstimme, der sogenannten Ruktussprache, bei der der Stimmklang am engen Ösophagummund entsteht (Pseudoglottis). Die elektronische Stimmprothese ist eher veraltet und hat den Nachteil, dass der Patient beim Sprechen die Hände nicht frei hat. Eine neue Möglichkeit ist der Sprachcomputer, der z.B. für Telefonate genutzt werden kann.

„Die Inkontinenzproblematik ist meist das größte Problem für Patienten mit Prostatakarzinom in der Rehabilitationsklinik“, konstatierte Johannes Teichmann, Clausthal-Zellerfeld. Von **Inkontinenz** sind zumeist Patienten **nach Prostatektomie** betroffen, während die erektile Dysfunktion (ED) auch bei Patienten unter einer antihormonellen Therapie sowie nach Rektumexstirpation wegen eines Rektumkarzinoms auftreten kann. Nach einer Radiotherapie wird die ED nur selten und erst als Spätfolge erlebt. Wie stark sie den individuellen Patienten belastet, erfasst die rehabilitationsspezifische Diagnostik ebenso wie den Grad einer möglichen Inkontinenz, sowie den Grad der körperlichen, psychosozialen und beruflichen Belastungen. Eine Verbesserung der Kontinenz während der Rehabilitation kann einen kurzfristig messbaren Erfolg darstellen. Die Patienten erhalten Informationen und Hilfe zu den Themenbereichen sexuelle Folgestörungen, Krankheitsbewältigung und Wiederaufnahme des Arbeitslebens. Die Rehabilitation nach Prostatakarzinomtherapie ist vor dem Hintergrund ungenügender ambulanter Versorgungsstrukturen für die spezifischen Therapiefolgen besonders wichtig, resümierte Teichmann.

Zu Pro und Contra der **Rehabilitationsleitlinie Brustkrebs** entwickelte sich eine lebhafte Diskussion der Teilnehmer. Positiv sei die systematische Aufarbeitung der Literatur hinsichtlich der Evidenz der einzelnen Therapiemaßnahmen, wie Joachim Weis, der an der Erarbeitung der Leitlinie beteiligt war, betonte, dennoch kann eine Therapiemaßnahme mit geringem Evidenzlevel für eine individuelle Patientin unabdingbar sein. Eine Leitlinie darf nicht alle Patientinnen gleich setzen, sondern muss die Diagnostik des individuellen Bedarfs berücksichtigen, erklärte Rudolf Schröck, Scheidegg, der die Leitlinie als Gynäkologe und Rehabilitationsmediziner praktisch umsetzen muss. Bei weitem nicht jede Mammakarzinom-Patientin benötige Rehabilitationsmaßnahmen. Wichtig sei, dass die Rehabilitation beim Mammakarzinom eine Hilfe zur Selbsthilfe sein sollte, gesunde fettreduzierte Ernährung und ausreichend Sport- und Bewegung seien nur als Langzeitprogramm sinnvoll und prognoseverbessernd. Die Überwindung der Barrieren des Alltags müssten in die Rehabilitationsempfehlungen mit aufgenommen werden, forderte Schröck.

„Ziel und ethischer Anspruch des Arztes muss sein, für den einzelnen Patienten in jeder Phase seiner Erkrankung das individuell Notwendige und Optimale zu leisten“, erklärte Hans Helge Bartsch, Freiburg. Dazu gehörten eine adäquate supportive Therapie sowie rehabilitative Maßnahmen, die den Patienten auf das Leben nach seiner oder mit seiner schweren Erkrankung vorbereiten und als Starthilfe in ein langfristig verändertes Leben dienen, fasste Petra Feyer abschließend zusammen. Um die Thematik der Supportiv- und Rehabilitationsmedizin noch mehr ins Bewusstsein der Therapeuten zu rufen und die supportiven und rehabilitativen Maßnahmen fest in onkologischen Therapiekonzepten zu verankern, wird im Herbst mit dem **1. Jahreskongress der ASORS "Supportive Therapie und Rehabilitation bei Krebs - State of the Art 2009" am 30./31. Oktober 2009 in München** eine Veranstaltung stattfinden, die nicht nur Experten, sondern alle interessierten Onkologen anspricht.