

1. ASORS-Jahreskongress:

„Supportive Therapie und Rehabilitation bei Krebs. State of the Art 2009“

30./31. Oktober 2009 in München

Autor: Bettina Reich Hamburg

„Eine integrative supportive Versorgung im Kontinuum des onkologischen Therapiekonzeptes ist essentiell“, betonte zu Beginn des ASORS-Jahreskongresses Professorin Petra Feyer, Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft ASORS der Deutschen Krebsgesellschaft. Alle drei Phasen der supportiven Versorgung – die aktive Therapiephase, die Rehabilitation und die Palliativmedizin – sind dabei wichtig und wurden deshalb im Programm dieses ersten Jahreskongresses berücksichtigt. Professor Hans Helge Bartsch, ebenfalls Vorsitzender der ASORS erklärte: „Wir wollen in diesen Bereichen nicht nur den State of the Art feststellen, sondern ebenfalls neue, zukunftsweisende Impulse geben“.

Dr. Johannes Bruns, Generalsekretär der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), ergänzte in seinem Grußwort: „Die ASORS hat sich immer der Interdisziplinarität verpflichtet gefühlt und ist ein wichtiger Teil der Deutschen Krebsgesellschaft“. Damit ist das gemeinsame Ziel der Strategieplan Krebs, der als eigenes Positionspapier der DKG zur Zukunft der Onkologie in Deutschland vorliegt. Ein solcher Strategieplan kann nur dann Erfolg haben, so Bruns weiter, wenn jeder Akteur sich auf seine Integrationsfähigkeiten besinnt und entsprechend eigene Interessen dem gemeinsamen Ziel unterordnet.

Hauptthema I: Rehabilitation

Durch Rehabilitation die größtmögliche Selbstständigkeit des Patienten im Alltag fördern

Die onkologische Rehabilitation ist heute – neben der Akutversorgung und der Pflege – unverzichtbares Element einer integrierten und problemorientierten Versorgung für Tumorkrankheiten. Durch die kontinuierlichen Fortschritte in der Therapie onkologischer Erkrankungen wird für viele Menschen ein längerfristiges Überleben selbst mit fortbestehender chronischer Tumorkrankheit ermöglicht. Als krankheits- und/oder therapiebedingte Folgestörungen können jedoch vielfältige Beeinträchtigungen im körperlichen und psychosozialen Bereich auftreten, die durch aufeinander abgestimmte rehabilitative Maßnahmen verbessert werden können. Die medizinische und berufliche Rehabilitation umfasst alle Maßnahmen, die der Wiederherstellung bzw. Verbesserung der

gesundheitlichen und sozialen Funktion eines Menschen dienen. Es muss in der Zukunft darum gehen, nicht nur die Inanspruchnahme zu fördern, sondern auch die Wirksamkeit und Effizienz weiter zu verbessern.

Aktuelle Entwicklungen in der onkologischen Rehabilitation

„Früher hieß es Kur – heute medizinische Rehabilitation. Aber tatsächlich ist das, was wir heute unter Rehabilitation verstehen, wesentlich breiter und trotzdem spezifischer auf den Patienten abgestimmt als die frühere Kurmedizin“, erläuterte Professor Hans Helge Bartsch, Freiburg. Grundsätzlich hat jeder Patient nach Diagnosestellung einer Krebserkrankung Anspruch auf eine medizinische Rehabilitation. Dieser besteht für drei Jahre nach der Diagnosestellung. Es wird zwischen Anschlussrehabilitation (AHB) und medizinischer Rehabilitationsmaßnahme (Nachsorge, Festigungsmaßnahme) unterschieden. Beide können ambulant, stationär oder teilstationär durchgeführt werden. Die erfreuliche Nachricht ist laut Bartsch, dass die Patienten diese Maßnahmen annehmen: Der Aufwärtstrend bei den Rehabilitationsbehandlungen zulasten der gesetzlichen Rentenversicherung hat sich 2008 fortgesetzt. „Auch im ersten Halbjahr 2009 ist von Krise keine Spur.“ Allerdings ist die finanzielle Versorgung durchaus problematisch. Die Rentenversicherungsträger gaben im vergangenen Jahr 3,98 Milliarden Euro für medizinische Rehabilitation aus. Das entspricht durchschnittlichen Kosten von 3.740 Euro pro Rehabilitationsverfahren inkl. Nebenkosten. Berechnet auf die durchschnittlichen Tagespflegesätze in der Rehaindikation Onkologie sind dies ca. 105 bis 110 Euro. Damit können die in den letzten Jahren gestiegenen Kosten kaum gedeckt werden. Ebenso ist die Personalsituation im Bereich Rehabilitation angespannt, die tägliche Arbeit von Bürokratie und organisatorischen Abläufen überfrachtet.

Als Trends in der onkologischen Rehabilitationsmedizin zeichnen sich eine stärkere Ergebnisorientierung durch Qualitätssicherung und Versorgungsforschung sowie die Leitlinienentwicklung ab. Darüber hinaus werden die Angebote immer weiter flexibilisiert und ambulante Angebote weiter ausgebaut. Zudem erfolgt eine bessere Vernetzung zwischen Akutversorgung und Rehabilitation, indem beispielsweise Modelle der Integrationsversorgung gewählt werden. „Die onkologische Rehabilitation ist ein interdisziplinärer Prozess, der nur funktioniert, wenn alle Beteiligten entsprechend zusammenarbeiten“, so Bartsch weiter.

Die deutsche Rehabilitationsforschung beschäftigt sich in der Onkologie mit Fragen wie der zielorientierten Evaluation stationärer Rehabilitationsmaßnahmen bei Brustkrebs und nach Brustrekonstruktion oder auch der Prävalenz und dem Rehabilitationsbedarf bei tumorbedingter Fatigue. Die Rehabilitationsforschung lässt sich nur in einem umfangreichen Netzwerk von vielen Beteiligten durchführen. Ein Beispiel ist der Zusammenhang zwischen Sport und onkologischen Erkrankungen. Dabei zeigten aktuelle Untersuchungen, dass körperliche Aktivität mit einem geringeren Risiko für Malignome assoziiert ist und sich bei Tumorkranken Fatigue und Kachexie bessern. Eine aktuelle Studie (Schmitz K et al., NEJM 2009) belegt beispielsweise, dass Frauen mit einem Lymphödem infolge eines Mammakarzinoms von einem gezielten Krafttraining signifikant profitieren. Dies dürfte, so Bartsch weiter, zu einem Paradigmenwechsel in der onkologischen Rehabilitation führen.

„Letztendlich ergeht an uns alle die Aufforderung, mit der Nachsorge den Erfolg der Rehabilitationsmaßnahmen nachhaltig zu sichern“, forderte der Freiburger Arzt abschließend, da Untersuchungen zeigen, dass der Erfolg noch nicht bei allen Patienten lang genug anhält.

ICF-Trend in der Rehabilitation: Der Mensch ist mehr als eine Diagnose

„Nicht die Krankheit in den Vordergrund stellen, sondern von Anfang an die Konsequenzen für den Patienten sehen, das will die ICF-Klassifikation erreichen“, sagte Professor Andreas Lübbe, Bad Lippspringe. Mit dem Konzept der funktionalen Gesundheit (ICF, International Classification of Functioning, Disability and Health, 2001) wurde ein umfassendes bio-psycho-soziales Modell vorgelegt, welches den Rehabilitanden im Zusammenhang mit seiner Umwelt sieht. Nach langjähriger internationaler Vorarbeit verabschiedete die Generalversammlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Mai 2001 die ICF. Seit Oktober 2005 liegt eine deutschsprachige Version vor, die man auf der Website des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) kostenlos herunterladen kann (www.dimdi.de). Die ICF ist die Ergänzung der ICD- 10, weil aus der Diagnose allein nur begrenzt das Ausmaß und die Konsequenzen eines dysfunktionalen Geschehens abgeleitet werden kann. Die Philosophie der ICF markiert laut Lübbe einen Paradigmenwechsel in Ergänzung zu einer -diagnose und defizitorientierten Sicht der „Akutmedizin“ hin zu einer umfassenden Betrachtung des gesamten Menschen in seiner Lebenswirklichkeit. Die ICF bezeichnet jede Beeinträchtigung der funktionalen

Gesundheit als Behinderung, stellt damit die Gesundheit in den Vordergrund und ist umfassender als alle bisherigen Definitionen von Einschränkungen der Gesundheit.

Weiten Teilen der deutschen Ärzteschaft ist die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) noch unbekannt, bemängelte Lücke. Doch in den Alltag vieler niedergelassener Vertragsärzte sowie der Ärzte in Rehabilitationseinrichtungen und beim Medizinischen Dienst der Krankenkassen hat sie bereits Einzug gehalten. Die seit 2006 gültige Regelung zur Verordnung von Rehabilitationsleistungen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit dem Formular Muster 61 beruht vollständig auf den Prinzipien der ICF. Sie erfordert eine teilhabeorientierte, bio-psycho-soziale Beurteilung durch den Arzt, um einen Patienten in seiner konkreten Lebenswirklichkeit so gut wie möglich zu erfassen. Dies betrifft die körperlichen Schädigungen sowie die Beeinträchtigung der Aktivität und Teilhabe genauso wie die Lebensumstände.

Analog zur ICD existiert für die ICF eine umfassende Nomenklatur mit entsprechenden Ziffern, so dass mittelfristig die erbrachten Leistungen im ambulanten oder stationären Bereich (Rehabilitationskliniken) entsprechend verschlüsselt werden können. Die ICF gibt eine Klassifikation vor (insgesamt 1.445 Items), mit der differenziert Einschränkungen auf der Ebene der Strukturen und Funktionen des Körpers und der Psyche beschrieben werden können mit den daraus resultierenden Einschränkungen der Aktivitäten und Fähigkeiten. Erfasst und beschrieben werden die Auswirkungen auf die Teilhabe des betroffenen Menschen in den verschiedenen Lebensbereichen (Alltag, Familie, Beruf, Freizeitgestaltung).

Die ICF setzt mit ihrem bio-psycho-sozialen Modell von Gesundheit und Behinderung folgende Komponenten zueinander in Beziehung:

- Körperfunktionen und Körperstrukturen
- Aktivitäten und Partizipation
- Kontext- und Umweltfaktoren

Im Unterschied zur Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) kennt die ICF Schweregrade in der Ausprägung eines Problems: von null für unerheblich bis vier für komplett.

Mit der Itemliste können vielfältige Aspekte von Einflussfaktoren auf die Gesundheit und Folgen von gesundheitlichen Einschränkungen eindeutig dokumentiert und auch klassifikatorisch kodiert

werden. Da diese Kodierliste sehr umfangreich ist, gibt es verschiedene Ansätze, Kurzlisten für spezielle Anwendungszwecke zu erstellen. Diese gibt es zum Beispiel im Bereich des Mammakarzinoms. „Dieses Item-System hat sich in der Rehabilitation bewährt und kann im Sinn einer Checkliste benutzt werden“, führte Lübke aus. Die ICF-Klassifikation dient auch dazu, indikationsübergreifend die Transparenz funktionsbezogener diagnostischer Ergebnisse und therapeutischer Strategien zu verbessern. Rehabilitation, Palliation und Sekundärprävention greifen ineinander, so dass die ICF zunehmend integriert werden sollte.

Implementierung von Reha-Therapiestandards in der onkologischen Rehabilitation

„Die Deutsche Rentenversicherung hat die Bedeutung von evidenzbasierten Therapievorgaben und Leitlinien in der Versorgung chronisch Kranker frühzeitig erkannt“, berichtete Eva Volke von der Deutschen Rentenversicherung Bund. Seit 2009 heißen die früheren Reha-Leitlinien nun Reha-Therapiestandards. Diese werden in Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Instituten entwickelt. Sie sind als Entscheidungshilfen für die rehabilitative Versorgung nach dem jeweils aktuellen Wissensstand zu verstehen. Als Bestandteil der Qualitätssicherung leisten sie einen Beitrag zur Vermeidung von Versorgungsdefiziten und erhöhen die Transparenz von Gesundheitsleistungen. Anhand der Klassifikation therapeutischer Leistungen kann mit Hilfe der Reha-Therapiestandards empirisch überprüft werden, ob eine den Anforderungen entsprechende Behandlung stattgefunden hat. Den Reha-Einrichtungen werden entsprechende Auswertungen regelmäßig im Rahmen der Berichterstattung zur Qualitätssicherung zur Verfügung gestellt. Diese Informationen können als Material für das interne Qualitätsmanagement genutzt werden.

Seit Mitte des Jahres 2009 gibt es einen Reha-Therapiestandard Brustkrebs mit dem Ziel, die rehabilitative Behandlung bei Brustkrebs auf eine wissenschaftliche, evidenzbasierte Grundlage zu stellen und die Qualität der rehabilitativen Versorgung zu verbessern. Zusätzlich ergibt sich die Notwendigkeit für weitere Therapieleistungen wie die klinische Sozialarbeit oder die Nachsorge aus dem gesetzlichen Auftrag der Rentenversicherung als Reha-Träger. Basierend auf einer Literaturrecherche und der Befragung von 57 onkologischen Rehabilitationseinrichtungen /-fachabteilungen wurden für die Reha-Therapiestandards Brustkrebs evidenzbasierte Therapiemodule (ETM) für eine qualitativ hochwertige Versorgung formuliert.

Um zukünftig eine evidenzbasierte Versorgung mit therapeutischen Leistungen in der Rehabilitation sicherzustellen, enthalten alle evidenzbasierten Therapiemodule Mindestanforderungen an die formale Ausgestaltung (Dauer und Häufigkeit) und den Prozentanteil zu behandelnder Rehabilitanden. Dieser Leistungskorridor sollte nicht unterschritten werden. Das Spektrum der therapeutischen Leistungen in den ETM wird über die KTL-Codes der KTL 2007 abgebildet. Reha-Therapiestandards geben dem therapeutischen Team Entscheidungshilfen für die Ausgestaltung von Therapien für definierte Rehabilitandengruppen. Die evidenzbasierten Therapiemodule in ihrer Gesamtheit bilden den Rahmen, innerhalb dessen sich eine evidenzbasierte Rehabilitation abspielen sollte. Die Auswahl der jeweiligen Leistung(en) aus dem ETM orientiert sich dann am individuellen Bedarf der Rehabilitanden und dem gemeinsam vereinbarten Rehabilitationsziel. „Wir versuchen über die Reha-Therapiestandards mehr Qualität im Sinn der Patientin zu erfüllen“, betonte Volke abschließend.

Internet-gestütztes Nachsorgekonzept

Die onkologische Rehabilitation ist die zweithäufigste Indikationsgruppe in der psychonkologischen Behandlung“, erklärte Dr. phil. Birgit Watzke, Hamburg. Im Bereich der ambulanten psychosozialen Nachsorge nach stationärer onkologischer Rehabilitation geht die Hamburger Arbeitsgruppe neue Wege und nutzt das Internet. In dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt soll im Rahmen einer sektorenübergreifenden integrierten Versorgung der Nutzen des Internets für den Bereich der psychosozialen Nachsorge nach stationärer onkologischer Rehabilitation wissenschaftlich untersucht werden. Hierzu wurde ein ambulantes, wohnortunabhängiges und zeitnahes Internetangebot in Form von Chatgruppen für Patientinnen mit Brustkrebs sowie für Patienten mit Prostatakrebs entwickelt und hinsichtlich seiner Effektivität überprüft. Die E-Nachsorge findet unter Anleitung eines Psychotherapeuten mit zwölf Sitzungen über drei Monate statt. Als mögliche Vorteile dieses zukunftsweisenden E-Health-Moduls sieht Watzke die Erhöhung der Behandlungskontinuität durch räumliche Unabhängigkeit, gezielte Unterstützung beim Alltagstransfer sowie die Reduktion der Wartezeiten auf die Anschlussbehandlung. Als Hemmschwellen gelten die technische Realisierbarkeit, der Datenschutz sowie das relativ hohe Durchschnittsalter bei den meisten onkologischen Diagnosegruppen, die dementsprechend Schwierigkeiten mit dem Medium haben könnten.

Insgesamt gibt es vier Studienstandorte: „Paracelsus Klinik am See“ Bad Gandersheim (Pilotklinik, seit 2008), „Nordfrieslandklinik“ St. Peter-Ording (seit Juni 2009), „Klinik am Kurpark“ Bad Kissingen (seit Sep. 2009) und die „Klinik für Tumorbilogie“ Freiburg (seit Sep. 2009). Im Rahmen der 12 wöchentlich stattfindenden Termine sollten 8 bis 10 Patienten pro Gruppe integriert werden.

Laut momentanem Stand waren 6 Chatgruppen aktiv, wobei 3 ihr Programm bereits abgeschlossen haben. Optimiert werden sollte der Weg der Patientenrekrutierung. Bereits jetzt kann gesagt werden, so Watzke weiter, dass die teilnehmenden Patienten diese Möglichkeit sehr gut fanden. Der Austausch mit anderen Patienten auf diesem Weg wurde von den Teilnehmern als positiv bewertet.

Hauptthema IIa: Supportivtherapie I

Supportivtherapie - verbesserte Lebensqualität in jeder Therapiephase

„Supportive care makes excellent cancer care possible“. Dieser Leitsatz der MASCC unterstreicht laut Professorin Petra Feyer die Bedeutung der supportiven Therapie in der Onkologie. Die Supportivtherapie umfasst die Prävention und das Management von unerwünschten Wirkungen einer Tumorerkrankung und der onkologischen Therapie über den gesamten Zeitraum der Erkrankung hinweg und bedeutet auch die Verbesserung der Rehabilitation und des Überlebens. Von Beginn der Erkrankung an sollte der Patient durch alle Phasen hindurch supportiv begleitet werden, damit soll für den Patienten die bestmögliche Lebensqualität auch bei aggressiven Therapien sichergestellt werden.

Der supportive Ansatz unterscheidet sich je nachdem, ob es sich um eine kurative oder eine palliative Situation handelt. Neue Entwicklungen gibt es auf dem Gebiet der Antiemese (5-HT3-Antagonisten, NK1-Antagonisten), bei den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, EPO), dem Keratozyten Growth Factor (KGF), der Prophylaxe toxischer Nebenwirkungen (Amifostin, Dexrazoxan, Gabapentin), den Bisphosphonaten und auf dem Gebiet der RANK Liganden.

Eine Studie aus dem Berliner Tumorzentrum zeigt, wie Patienten die Nebenwirkungen ihrer Therapie und die Belastung hierdurch einschätzen. Nach Auswertung von 272 Fragebögen mit 25 Fragen steht die Fatigue an erster Stelle auf der Belastungsskala der Patienten. 70% der Patienten nannte Fatigue an erster Stelle. Darüber hinaus spielten unter anderem Luftnot, Schmerzen aber auch Übelkeit bei 30% der Patienten eine Rolle. „Solch ein Fragebogen ist gut geeignet, die

Kommunikation zwischen Arzt und Patienten zu verbessern und den Umgang mit Nebenwirkungen effektiver zu gestalten“, schlussfolgerte Feyer. Mit Hilfe von Leitlinien in der Supportivtherapie und einem aufmerksamen Eingehen auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten lässt sich die Lebensqualität des Patienten verbessern. Leitlinien zur Supportivtherapie sind verfügbar unter www.asors.de, www.mascc.org, www.nw-suppo.de.

Update der Leitlinien Wachstumsfaktoren und Anämie

Etwa 20-60% der Patienten sind schon bei Diagnosestellung anämisch. Trotzdem wird bei einem Großteil der Patienten die Anämie nicht erkannt, so Professor Hartmut Link, Kaiserlautern. Die Indikation zur Korrektur der Anämie besteht bei Patienten mit Symptomen. Dabei sind insbesondere auch das Alter und Begleitkrankheiten wie z. B. eine koronare Herzerkrankung zu beachten. Auch belegen mehrere Studien, dass die Lebensqualität der Krebspatienten mit der Anämie korreliert und die besten Ergebnisse bei Hb-Werten zwischen 10 und 12 g/dl erreicht werden (Crawford J et al. Cancer. 2002; 95,4: 888-895). Als Therapieoptionen kommen Erythrozyten-Transfusionen, Erythropoetin und intravenöses Eisen in Betracht. Als Transfusionsindikation gilt – über Tumorerkrankungen hinaus – eine Hb-Konzentration < 8 g/dl oder ein klinisch nicht tolerierter Hb-Wert < 10 g/dl, insbesondere bei Patienten mit kardialen oder pulmonalen Begleiterkrankungen. Der Blutzellersatz weist allerdings bestimmte Risiken wie Infektionen und Alloimmunisierungen auf, über die der Patient aufgeklärt werden sollte. Eine aktuelle Studie (Vamvakas E C et al. Blood 2009;113:3406-3417) zeigt die Anzahl schwerer Nebenwirkungen bei der Infusion auf.

Die Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agentien (ESA) ist effektiv, steigert den Hb-Wert, reduziert die Transfusionsbedürftigkeit und verbessert die Lebensqualität der Patienten. Verschiedene Studien weisen allerdings auf einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hin. Jedoch, so Link weiter, haben alle diese Studien erhebliche Mängel und Fehler im Studiendesign oder untersuchten klinische Situationen und Hämoglobinwerte, die nicht durch die aktuellen Leitlinien der EORTC, ASCO und ASH gedeckt werden. Daher fasste der Kaiserlauterner Experte zusammen: „Die ESA-Therapie ist insgesamt innerhalb der zugelassenen Indikation als sinnvoll und risikoarm einzuschätzen“. EORTC, ASCO und ASH haben Leitlinien zur Anämietherapie mit ESA bei Tumorpatienten mit Chemotherapie entwickelt. Demnach können ESA bei chemotherapierten Patienten mit symptomatischer Anämie und einem Hb-Wert zwischen 9–11

g/dl eingesetzt werden. Ein Hb-Wert-Anstieg über 12 g/dl soll vermieden werden, um Komplikationen zu verhindern.

Aktuelle Studien belegen, dass die Wirksamkeit der ESA signifikant gesteigert werden kann, wenn eine zusätzliche intravenöse Eisensubstitution erfolgt, auch wenn primär kein absoluter Eisenmangel vorliegt. Die intravenöse Therapie mit Eisen ist auch bei Eisenmangel effektiv, wenn keine Chemotherapie durchgeführt wurde. Allerdings bemängelte Link, dass Placebo-kontrollierte Studien mit intravenösem Eisen alleine sowie vergleichende Studien von i.v. Eisen, Transfusionen, ESA und Kombinationen fehlen.

Neben der Anämie ist die febrile Neutropenie (FN) ein großes Problem bei Tumorthherapie. Sie gilt als signifikanter Risikofaktor für infektionsassoziierte Morbidität und Mortalität und kann erhebliche Folgekosten induzieren. Außerdem ist sie einer der häufigsten Gründe für Verschiebungen des folgenden Chemotherapiezyklus oder Reduktionen der geplanten Dosisintensität, was den Erfolg einer Chemotherapie beeinträchtigen oder sogar in Frage stellen kann (Bonneterre et al. J Clin Oncol 2005;23:2686–2693). Die FN ist definiert durch eine erhöhte Temperatur von $>38^{\circ}\text{C}$ bei erniedrigten Leukozyten $<1.000/\mu\text{l}$ bzw. neutrophilen Granulozyten $<500/\mu\text{l}$. Wie hoch die Mortalität wirklich ist, zeigte die Analyse von Kuderer et al. (Kuderer NM, et al. Cancer 2006;106:2258-2266). Bei den insgesamt 41.779 Patienten unter Chemotherapie konnte eine generelle Mortalität von 9,5% belegt werden. Vorliegende Komorbiditäten wie Sepsis, Lungenentzündungen, Leukämien oder Lungenembolien verschärften das Problem zusätzlich: Bei keiner Komorbidität lag die Mortalität bei 2,6%, stieg aber auf 10,3% im Falle einer und auf 21,4% bei Vorliegen von mehr als einer Komorbidität.

Granulozyten-Koloniestimulierende Faktoren (G-CSF) können nach Links Erfahrung neben der Reduktion des Risikos für eine FN auch die Schwere und Dauer einer Neutropenie verringern, was nicht nur die Komplikationsrate erheblich senkt, sondern auch die Lebensqualität der Patienten erhöht. Demzufolge empfehlen alle relevanten Fachorganisationen – neben EORTC auch ASCO und NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – übereinstimmend den primärprophylaktischen Einsatz von G-CSF, wenn das durch die Intensität des Chemotherapieregimes bedingte Risiko für eine FN bei mehr als 20% liegt. Darüber hinaus wird von allen diesen Fachgesellschaften der primärprophylaktische Einsatz befürwortet, wenn der Erhalt der Dosisintensität der Chemotherapie

gewährleistet werden soll. Dies gilt insbesondere, wenn das verabreichte Regime in kurativer Absicht gegeben wird oder um eine Verlängerung des Überlebens zu bewirken. Ebenso sprechen sich die aktualisierten Leitlinien von DGK/ASORS und DGHO für eine Primärprophylaxe aus. Hinsichtlich der Sekundärprophylaxe legen die Leitlinien fest, dass eine G-CSF-Gabe nach Fieber in der neutropenischen Phase im zuvor durchgeführten Chemotherapiezyklus erfolgen sollte. Desgleichen sollte eine solche Gabe erfolgen, wenn die Erhaltung der Dosisintensität sowie die zeitgerechte Gabe der Chemotherapie für den Behandlungserfolg entscheidend ist (Empfehlungsgrad B).

Update der Leitlinien Antiemese

Für eine optimale Prävention von Übelkeit und Erbrechen sollte eine an den Leitlinien orientierte antiemetische Prophylaxe durchgeführt werden. Bereits 2008 wurde die antiemetische Prophylaxe in das Leitlinienbuch der Deutschen Krebsgesellschaft aufgenommen (S. 348-353). Allerdings gibt es 2009 noch einige Ergänzungen, da anlässlich der Konsensus-Konferenz in Perugia im Frühsommer dieses Jahres über offene Fragen diskutiert wurde. Im Mittelpunkt stand dabei die emetogene Klassifikation neuer Substanzen, Fragen insbesondere zur moderat emetogenen Chemotherapie (MEC) sowie die Frage nach einem bevorzugten 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-RA), erläuterte Dr. Karin Jordan, Halle. So wurden Azacitidin und Bendamustin hinsichtlich ihres emetogenen Potenzials als moderat emetogen eingestuft, während moderne Antikörper wie Alemtuzumab, Catumaxomab und Panitumumab in die Klasse gering emetogen eingestuft wurden. Orale Zytostatika wurden folgendermaßen unterteilt:

| | |
|-----------------------|---|
| Hoch (>90%) | Hexamethylmelamin, Procarbazin |
| Moderat (30 – 90%) | Cyclophosphamid, Temozolomid, Vinorelbin, Imatinib |
| Gering (10 – 30%) | Capecitabin, Fludarabin, Etoposid, Everolimus, Lapatinib, Lenalidomid, Sunitinib, Thalidomid |
| Minimal (<10%) | Chlorambucil, Hydroxyurea, L-Phenylalanine mustard, 6-Thioguanine, Methotrexat, Gefitinib, Erlotinib, Sorafenib |

Allerdings muss die antiemetische Therapie bei oralen Zytostatika individualisiert werden.

Laut aktuellen Leitlinien (www.mascc.org) sollte bei hochemetogener Chemotherapie (HEC) an Tag 1 vor der Chemotherapie ein Dreierregime bestehend aus Aprepitant plus Setron/Dexamethason gegeben werden. Dabei wurde die Steroiddosis auf 12 mg heruntergesetzt. In der verzögerten Phase wird ein Steroid (Dexamethason 8 mg 2x tgl.) +NK1-RA (Aprepitant 80 mg) gegeben. Bei MEC (Anthrazyklin/Cyclophosphamid basiert) ist in der akuten Phase ebenfalls eine Dreierkombination einzusetzen (5-HT3-RA + Dexamethason 8 mg) + NK1-RA (Aprepitant 125 mg) und in der verzögerten Phase Aprepitant 80 mg. Allerdings scheint nach den Ergebnissen einer aktuellen Studie (Hesketh et al. JCO 2003; 21:4115-4119, Warr et al. JCO 2005; 23: 2822-2830) Dexamethason auch in der verzögerten Phase sinnvoll zu sein, diese Änderungen wurden aber noch nicht aufgenommen. Bei allen anderen MEC-Therapien gilt in der akuten Phase 5-HT3-RA+Steroid (Dexamethason 8 mg 1x tgl.). In Abänderung des vorherigen Konsensus ist Palonosetron als 5-HT3-RA zu bevorzugen. Die MASCC empfiehlt Palonosetron plus Dexamethason zur Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen bei MEC ohne AC in der akuten und Dexamethason der verzögerten Phase. Wurde nicht Palonosetron als 5-HT3-RA gewählt, so soll in der verzögerten Phase ein Steroid (Dexamethason 8 mg 1x tgl.) gegeben, alternativ, aber nicht als erste Wahl kann erneut ein 5-HT3-RA gegeben werden. „Da es zu Aprepitant erst eine positive Studie bei anderen MEC-Regimen gibt, wurde diese Substanz jetzt hier nicht berücksichtigt“, erklärte Jordan.

Update Leitlinien Mukositis – intensivierete Mundhygiene hat eine zentrale Stellung im Supportivkonzept

Die orale Mukositis ist eine der häufigsten Nebenwirkungen einer Strahlen- und/oder Hochdosis-Chemotherapie, die die Patienten sehr belastet. Nahezu jeder Patient mit Kopf-Hals-Tumoren und Bestrahlung entwickelt mindestens eine Mukositis Grad 2 bis 3. Risikofaktoren für eine Mukositis sind vor allem eine zeitgleiche Chemotherapie mit Substanzen, die an der Schleimhaut angreifen, wie z.B. 5-FU. Als patientenseitige Risikofaktoren erweisen sich schlechte Mundhygiene, Rauchen und Alkohol. „Bei Mukositis muss immer im Gedächtnis behalten werden, dass nicht nur von der Schleimhaut gesprochen wird, sondern von der gesamten Mundhöhle. Daher sollte auch der Zahnarzt in das Therapiekonzept einbezogen werden“, erläuterte Professor Wolfgang Dörr. Eine adäquate Behandlung oder noch besser eine Prophylaxe der Mukositis sollte das Ziel sein. In den Leitlinien der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) und der ASORS nehmen Zahn- und Mundhygiene eine zentrale Stellung ein. Die aktuellen Leitlinien der MASCC zum Management

der oralen Mukositis (www.mascc.org) stellen explizit die Möglichkeit der Prävention heraus. So besitzt eine gründliche Zahnsanierung vor Beginn der Behandlung einen hohen Stellenwert. Darüber hinaus ist die professionelle Mundpflege zusammen mit regelmäßigen Mundspülungen ein guter Ansatz für die Mukositis-Prävention. Es gilt folgender Grundsatz, betonte Dörr: „Spülen, spülen, spülen, damit sich eine Mukositis gar nicht erst entwickelt.“

Hauptthema IIb: Supportivtherapie

Supportivtherapie von der Haut bis zum Herz

„Paravasate kommen leider immer wieder vor“, berichtete Professor Meike de Wit, Berlin. Zytostatika-Paravasate entstehen, wenn Zytostatika entweder neben ein Blutgefäß gelangen oder durch ein Blutgefäß hindurch in das umliegende Gewebe austreten. Das kann direkt bei der Injektion, aber auch beim Verlegen des Zugangs während einer Infusion geschehen. Da dann schnelles Handeln gefordert ist, hat eine Arbeitsgruppe der ASORS eine Leitlinie zur Paravasation von Zytostatika entwickelt, welche die Risikofaktoren berücksichtigt und Handlungsempfehlungen gibt. Zytostatikaparavasate gehören zu den Paravasaten mit den schwersten Gewebeschädigungen, ihre Häufigkeit betrug in verschiedenen Serien zwischen 0,1% und 5%, so die Referentin. Sie verursachen verschiedene, meist unspezifische Beschwerden, die in ihrer Ausprägung erheblich variieren können. Auch komplett asymptomatische Verläufe sind bekannt. Die Symptome können sowohl während der Infusion als auch erst mit erheblicher Verzögerung eintreten. „Mittels des MRT wird im Zweifelsfall ein Zytostatika-Paravasat gesichert“, betonte de Wit. Als Differenzialdiagnosen gelten eine Thrombophlebitis, lokale kutane Hypersensibilitätsreaktionen, Recall Phänomene und die Photosensibilisierung.

Es gibt sehr viele verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von Paravasaten. Die Schäden können durch das Verhalten des Patienten, das verwendete Arzneimittel, den Arzt oder die Art des venösen Zugangs verursacht werden. Faktoren, die das Risiko einer solchen Komplikation erhöhen, seien ungünstige Injektionsorte (Ellenbogen, Handrücken, Unterarm), ein zu geringes Applikationstraining, Sorglosigkeit, unzureichende Patienteninformation beziehungsweise Ignorieren von Patientenmeldungen über Missempfindungen während der Infusion sowie eine schlechte Kontrolle des Zugangs. Des Weiteren begünstigen eine hohe Gefäßbrüchigkeit im Alter, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, eine große Zahl bereits durchgeführter Gefäßpunktionen sowie allgemein schlechte Venenverhältnisse zum Beispiel bei Adipositas das Entstehen von Paravasaten.

Darüber hinaus haben auch die einzelnen Zytostatika ein unterschiedliches Potenzial zur Paravasatbildung: Ein hohes ulzeratives Risiko weisen beispielsweise Aclarubicin, Amsacrin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin C, Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin auf.

Prophylaxe ist das beste Mittel

De Wit betonte, dass die Prophylaxe entscheidend sei. Dazu gehöre nicht nur, dass der Patient gut aufgeklärt ist, auch das Personal sollte versiert sein. Die beste Stelle für eine Zytostatika-Injektion ist demnach eine möglichst dicke Vene in der Unterarmmitte. Nach Ende der Applikation sollte der Zugang noch einmal gespült werden, um den Eintritt von Zytostatikarückständen in das Gewebe zu vermeiden. Ist ein Paravasat eingetreten, lassen sich Antidota einsetzen. Als Substanzen von gesichertem Wert bei der Behandlung von Paravasaten nannte de Wit Dexrazoxane (zugelassen bei Paravasaten ist nur Savene®), Dimethylsulfoxid und Hyaluronidase. Diese Antidota seien innerhalb des klassischen Paravasateset als Notfallausrüstung bereit zu halten. Die Leitlinien werden als S2-Leitlinie bei der deutschen Krebsgesellschaft eingereicht und nach Abstimmung mit der DKG veröffentlicht.

Herzschutz gehört auch in die Onkologie

In Anbetracht der Tatsache, dass die Menschen nach onkologischen Behandlungen immer länger leben, rücken auch Spätfolgen immer weiter in den Fokus der supportiven Therapien. Zu den chronischen Nebenwirkungen und Spättoxizitäten gehören kardiale Schäden, erläuterte der Münchner Kardiologe Dr. Michael Muscholl. Anthrazykline können auch akut kardiotoxisch sein. Während der Therapie oder kurz danach können Sinustachykardien oder ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien auftreten. Häufiger und wesentlich gefährlicher ist allerdings die chronische, kumulative dosisabhängige Kardiotoxizität, die sich Monate bis Jahre oder sogar noch Jahrzehnte nach Abschluss der Behandlung als Herzversagen manifestiert und auf Schädigungen des Myokards zurückgeführt wird. Diese ist nicht reversibel. Auch einige der neuen Biologicals wie Trastuzumab, Lapatanib und Bevacizumab besitzen ein erhöhtes kardiotoxisches Risiko-Potenzial. Muscholl betonte, dass die beste Therapie in der Prävention im Sinne der Beachtung der Risikofaktoren für Kardiotoxizität und wenn möglich einer Modifikation des Therapieschemas besteht. „60% der Frauen über 65 Jahren haben eine kardiale Vorschädigung oder Risikofaktoren“, führte der Kardiologe an. Daher gehört die Abschätzung des kardialen Risikos zur Anamnese. 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, Betablockern oder Digitalis behandelt werden.

Muscholl wies darauf hin, dass viele Kardiotoxizitäten reversibel sind, trotzdem aber einer engmaschigen Überwachung bedürfen. Für die Therapie mit Bevacizumab-haltigen Therapieschemata gibt es einen Diagnostikleitfaden. Da der Angiogenesehemmer Hypertonie verursachen kann, muss unbedingt vor der Therapie abgeklärt werden, ob bereits eine solche vorliegt. Die Bevacizumab-Therapie darf erst eingeleitet werden, wenn der Blutdruck auf Werte unter 150/90mmHg abgesunken ist. Auch unter der Therapie sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Steigt er über den oben genannten Grenzwert, ist sofort eine Intensivierung der hypertensiven Therapie vorzunehmen. Abschließend sprach der Kardiologe ein weiteres kardiales Problem an: Manche Medikamente wie Tyrosinkinaseinhibitoren verlängern die QT-Zeit. Damit verbunden ist eine erhöhte Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen. Die QT-Zeit kann mit einem normalen EKG gemessen werden. Da insbesondere auch häufig verwendete Medikamente wie Antibiotika und Antimykotika die QT-Zeit verlängern, sollte auf eventuelle die Kardiotoxizität potenzierende Komedikationen ganz besonders geachtet werden.

Komplementäre und alternative Behandlungsmethoden (CAM)

Immer häufiger möchten Krebspatienten auch komplementäre und alternative Behandlungsmethoden anwenden. PD Dr. Markus Horneber, Nürnberg, verwies in diesem Zusammenhang auf eine Studie, die belegt, dass 88% (90 von 102) der in der Studie eingeschlossenen Patienten mindestens ein CAM-Verfahren während der Studienbehandlung angewendet haben (Dy GK et al. J Clin Oncol 2004; 22(23):4758-63). Dies hat seinen Grund nach seiner Ansicht in der Angst der Patienten vor der bedrohlichen Krankheit. Die Suche nach weiteren „alternativen“ Behandlungen beginnt, um selbst im Kampf gegen die Krebserkrankung aktiv werden zu können. Beagle et al. veröffentlichten 2004 eine Arbeit, in der es heißt: „Nutzer unkonventioneller Verfahren hielten ihre Erkrankung häufiger für heilbar, besonders dann, wenn sie sich erinnerten, dass die Ärzte von „unheilbar“ gesprochen hatten, und hatten ein hohes Bedürfnis, an Therapieentscheidungen beteiligt zu werden.“ Daher ist

laut Horneber eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation unerlässlich, um den Wert von CAM wie z. B. Akupunktur für den einzelnen Patienten abschätzen zu können.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Dermatologen und Onkologen gewinnt zunehmend an Bedeutung

Zielgerichtete Therapien wie Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder Tyrosinkinaseinhibitoren gehören inzwischen zum häufig eingesetzten Armentarium einer onkologischen Therapie. Bei einem hohen therapeutischen Index und insgesamt guter Verträglichkeit sind jedoch gerade die akuten Hautnebenwirkungen für den Patienten einschneidend. Die dermatologische Behandlung dieser Hautreaktionen ermöglicht eine erfolgreiche Weiterführung der Therapie. „Der EGF-Rezeptor findet sich nicht nur in proliferierenden Karzinomen, sondern auch in der normalen Epidermis der Haut. Daher ist es nicht verwunderlich, dass es bei der Mehrzahl der mit EGFR-Hemmern behandelten Patienten zu Nebenwirkungen auf der Haut und am häufigsten zu akneartigen Hautveränderungen kommt“, begründete Dr. Katharina Kähler, Kiel, die Hautveränderungen unter EGFR-Inhibitoren. Je nach EGFR-Hemmer (Cetuximab, Gefitinib, Erlotinib, Panitumumab) kommt es bei 40-90% aller Patienten zu den akneartigen Hautausschlägen, dem so genannten Rash, und bei bis zu 60% der Patienten zu Pruritus und trockener Haut. Daneben können die Substanzen zu Nagelentzündungen sowie trockener Haut führen. Tendenziell kommt es bei den monoklonalen Antikörpern zu häufigeren und schwereren Symptomen, wobei aber insgesamt schwerere Nebenwirkungen als Grad 3 selten sind. Charakteristisch ist laut der Dermatologin die chronologische Reihenfolge der dermatologischen Nebenwirkungen: Zuerst zeigt sich der Rash, nach 4 bis 5 Wochen treten Fissuren sowie eine trockene Haut auf. Zu Nagelbettveränderungen kommt es – wenn überhaupt - erst nach 8 bis 10 Wochen.

Bereits beim ersten Anzeichen behandeln und gut vorbeugen

Von vornherein empfiehlt sich eine gute und ausreichende Hautpflege durch die tägliche Verwendung von Emollienzien, insbesondere ureahaltige Externa sind zu empfehlen. Ebenfalls zur Prävention gehört das richtige Schuhwerk, so dass keine Schwielen oder Druckstellen an den Füßen provoziert werden. Vor Therapiebeginn sollten vorbestehende Nagelerkrankungen wie Onychomykosen saniert sowie über die intensive Nagelpflege und adäquates Schuhwerk aufgeklärt werden. Die lokale Behandlung erfolgt mit topischen Kortikoiden oder Antibiotika, eventuell mit beiden in Kombination. Gute Erfahrungen haben die Kieler Dermatologen mit Metronidazol-

haltigen (z.B. Metrocreme®) oder Erythromycin-haltigen Cremes (z.B. Erythromycin 2% Creme) gemacht. „Wichtig ist, bereits bei den ersten Anzeichen eines Rash zu behandeln“, fügte Kähler an. In der Spätphase der akneähnlichen Hauterscheinungen hat sich die Gabe von Antibiotika-haltigen Cremes zur Vermeidung einer Superinfektion bewährt.

Die häufigste Hautreaktion im Zusammenhang mit der Einnahme von Sunitinib oder Sorafinib ist das Hand-Fuß-Syndrom (PPE, palmo-plantares Erythrodysästhesiesyndrom). Dieses Syndrom, welches sich durch schmerzhafte Erytheme mit ödematöser Schwellung an Fußsohlen und Handflächen äußert, hat großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Das Syndrom geht häufig mit Hautrissen, Blasenbildung sowie mit Sensitivitätsstörungen, Taubheitsgefühl und Kribbeln einher. Auch unter bestimmten Zytostatika wie Capecitabin oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin und bei Dauerinfusion von Fluoropyrimidinen wird häufig eine PPE beobachtet. Als supportive Therapie bieten sich kühlende Hand-/Fußbäder, Druckentlastung, harnstoffhaltige Externa, glucocorticoidhaltige Externa Klasse III-IV sowie gegebenenfalls eine Folienokklusion an.