

WS I: Aktuelle Herausforderungen in der supportiven Onkologie

Autorin: Dr. Petra Ortner

Aktuelle Aspekte und Empfehlungen bei Knochenmetastasen

Drei wichtige Einflussfaktoren regulieren die Knochendichte, erklärte Professor Ingo Diel, Mannheim, und zwar die Verfügbarkeit von Kalzium, die Sexualhormone, die durch Menopause oder hormonablativen Therapien reduziert werden können, und mechanische Belastung und Gewicht. Immobilisierung und ein bewegungsarmer Lebensstil haben eine Verringerung der Knochendichte zur Folge. Bei Knochenerkrankungen tritt als primärer Pathomechanismus eine erhöhte Osteoklastenaktivität auf, d. h. die ansonsten vorherrschende Balance aus Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität ist gestört. Auch Tumorzellen aktivieren Osteoklasten, was zu einem verstärkten Abbau von Knochensubstanz führt. 90% aller Knochenmetastasen sind auf die fünf Tumorentitäten Mamma-, Prostata-, Schilddrüsen-, Bronchial- und Nierenzellkarzinom zurückzuführen. Seit kurzem weiß man, dass ein bestimmtes Zytokinsystem die Vorgänge um den Osteoklasten steuert: das RANK-Liganden-System. Der RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand) fungiert als Signalüberträger. Das von knochenaufbauenden Osteoblasten sezernierte Signalmolekül RANKL bindet an seinen Rezeptor RANK und aktiviert durch diesen Vorgang alle Stadien für die Bildung, Aktivierung und Überleben der Osteoklasten. Dieses Zytokin setzt also die Abbauprozesse in Gang. Gegenspieler von RANKL ist das Protein Osteoprotegerin (OPG), das an RANKL bindet und damit dessen Interaktion mit RANK inhibiert. Die Tumorzelle nutzt den Knochen für ihr eigenes Wachstum, indem sie mit dem RANKL kommuniziert.

Antiosteolytische Therapie mit Bisphosphonaten

Infolge der osteoklastischen Umbauprozesse kann es zu Osteolyse, Frakturen und tumorbedingter Hyperkalzämie kommen. Knochenmetastasen sind außerdem ausgesprochen schmerzhaft, so Diel. Neben der symptomorientierten Schmerztherapie, Radiotherapie und der chirurgischen Intervention bei lokaler Begrenzung und Frakturgefahr stehen zur antiosteolytischen Therapie die ursprünglich aus der Waschmittelindustrie stammenden Bisphosphonate zur Verfügung. Durch ihren Einsatz seien Hypercalcaemien heute eine Rarität, so Diel, bereits mit 2 mg Ibandronat erreiche man stabile Kalziumspiegel. Die intravenös und oral zur Verfügung stehenden Bisphosphonate reduzieren außerdem effektiv Knochenschmerzen und erhöhen die Lebensqualität der Patienten. Diel betonte,

dass orale Bisphosphonate nicht unwirksam seien, nur bei akuten Knochenschmerzen solle i.v. therapiert werden.

Metastasenprävention: Bisphosphonate in der adjuvanten Therapie von Mammakarzinompatientinnen

Eine adjuvante Bisphosphonattherapie reduziert das Auftreten von Metastasen und zwar sowohl der Knochen- als auch viszeraler Metastasen, und verbessert das Überleben (Diel IJ et al. N Engl J med 1998;339:357-363). Eine Analyse aus dem Jahr 2008 bestätigte nun, dass die Effektivität über 9 Jahre erhalten blieb: In der mit Clodronat behandelten Gruppe zeigte sich ein langfristig verbessertes Gesamtüberleben ($p=0,049$). Die ABCSG-12-Studie konnte zeigen, dass Zoledronsäure bei Mammakarzinompatientinnen das Auftreten von Metastasen reduziert und das Überleben verbessert (Gnant MF et al. J Clin Oncol 2007; 25:820-828). Damit haben Bisphosphonate nicht nur einen palliativen Effekt, sondern vielleicht auch einen lebensrettenden, kommentierte Diel. Derzeit läuft noch eine Reihe adjuvanter Bisphosphonatstudien. Noch gibt es keine Zulassung für Bisphosphonate zur Prophylaxe von Knochenmetastasen, aber Empfehlungen der AGO für den adjuvanten Einsatz von Clodronat und Zoledronat beim primären Mammakarzinom. Das Risiko von Kieferosteonekrosen sei in den verwendeten geringen Dosierungen nicht nachweisbar bzw. gering bis sehr gering, erklärte Diel.

Gute Verträglichkeit der Bisphosphonate bei richtiger Substanzwahl

Zur Prävention der Tumorthherapie-induzierten Osteoporose, z.B. bei Brustkrebspatientinnen unter Aromatasehemmertherapie, sollten bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren zusätzlich zu Kalzium und Vitamin D Bisphosphonate verabreicht werden (Hadjil et al. Ann Oncol 2008 und Leitlinien der AGO 2009). Da Bisphosphonate vor allem in der palliativen Situation genutzt werden, sollte die optimale Verträglichkeit der gewählten Substanz im Vordergrund stehen. Bei Aminobisphosphonaten wie Ibandronat können vor allem bei der ersten Infusion akute Phase Reaktionen und grippeartige Beschwerden auftreten. Diel entkräftigte erneut das weit verbreitete Vorurteil, orale Bisphosphonate seien nicht patientenfreundlich, nicht wirksam und nebenwirkungsreich. Die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen sei sehr gering, so Diel. Zur renalen Sicherheit der intravenösen Bisphosphonate merkte er an, dass 4 mg Zoledronsäure i.v ein vergleichbares Sicherheitsprofil habe wie Pamidronat, in der Dosierung von 8 mg aber steigen die Patienten mit Serumkreatininanstieg auf mehr als das doppelte. Die Häufigkeit renaler Nebenwirkungen unter Ibandronat i.v. ist mit der von

Placebo-Gabe vergleichbar. Um Kieferosteonekrosen vorzubeugen empfahl Diel die Patienten mit dem Laufzettel der ASORS vor Beginn einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten zum Zahnarzt oder Kieferchirurgen zur Sanierung des Zahnstatus zu überweisen. Noch gibt es kaum zugelassene Alternativen zu Bisphosphonaten, um den malignen Dialog zwischen Tumorzelle und Knochen zu unterbinden, sagte Diel, verwies aber auf den Kathepsin K Hemmer Odanacatib, der sich derzeit in der klinischen Prüfung der Phase I und II befindet und vor allen auf den RANK-Ligand Antikörper Denosumab, der derzeit in Zulassungsstudien geprüft wird.

Thromboembolische Komplikationen in der Onkologie

Besonders häufige thrombotische Komplikationen bei Krebspatienten sind tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Ursächlich für die Thrombophilie sind drei Punkte, erklärte Prof. Erhard Hiller, München, die sogenannte Virchow'sche Trias: Die Stase, also die Immobilität des Patienten und die Gefäßkompression durch den Tumor, die Blutkomponenten mit vermehrten Prokoagulanzen und erniedrigten Inhibitorenspiegeln, und die Integrität der Gefäßwand, beeinflusst durch die Tumordinvasion, die Chemotherapie und zentrale Venenkatheter. Zu den krankheitsspezifischen thrombophilen Faktoren gehören Bettruhe, große Tumormassen, venöse Verweilkatheter, Tumoren des Beckens und Bestrahlung dieser Tumoren sowie eine Induktionschemotherapie. Am höchsten liegt die Inzidenz von Thrombosen beim Bronchialkarzinom. Eine Studie von Sallah et al. aus dem Jahr 2002 zeigte, dass von 1041 Patienten mit soliden Tumoren 7,8% eine tiefe Venenthrombose (TVT) oder eine Lungenembolie erlitten. Die Inzidenz von Thromboembolien bei Tumorpatienten bei Autopsien liegt mit 41,9% um ein Vielfaches höher wie schon eine Studie aus dem Jahr 1964 zeigte (Thiess, 1964). Krebspatienten mit TVT weisen ein schlechteres Überleben auf als Krebspatienten ohne TVT, erläuterte Hiller weiter.

Operationen: Jeder Tumorpatient ist ein Hochrisikopatient

Bei chirurgischen Interventionen bei Tumorpatienten ist zu beachten, dass hier das Thromboserisiko doppelt so hoch ist wie bei vergleichbaren Operationen ohne Tumor. Damit muss zur Thromboseprophylaxe Heparin für den Hochrisikobereich eingesetzt werden. Mittel der Wahl ist niedermolekulares Heparin (NMH), dabei bietet nur die Dosierung von 5000 IE Dalteparin ausreichenden Schutz, betonte Hiller. Die Dauer der Prophylaxe bei Tumorpatienten sollte mindestens 21 Tage betragen, bei Operationen 28 Tage. Die Frage, ob bei allen Patienten mit Hickman-Kathetern, ZVKs und venösen Port Systemen eine Thromboseprophylaxe erfolgen sollte,

beantwortete Hiller mit Nein, nur bei Komplikationen wie vorangegangenen Thrombosen. Zur Thromboseprophylaxe bei Chemotherapie gib es nur wenige Studiendaten und diese v.a. bei Mammakarzinompatientinnen. Bei Chemotherapie im metastastierten Stadium finden sich dort bei bis zu 15% VTEs. Die derzeitige Empfehlung bei nichtchirurgischen Krebspatienten lautet, dass nur akut erkrankte, bettlägerige Patienten eine adäquate Prophylaxe erhalten sollen. Bei den sogenannten neuen Substanzen ist zu beachten, dass laut Fachinformation bei Thalidomid für die ersten 5 Monate einer Thalidomid-haltigen Chemotherapie eine Prophylaxe mit NMH empfohlen wird. Auch bei einer Strahlentherapie bei immobilisierten Patienten ist eine Thromboseprophylaxe eindeutig indiziert, ebenso bei Strahlentherapie von Tumoren des kleinen Beckens.

Prophylaxe und Therapie von Schmerzen bei Tumorerkrankungen und -therapie

Sind die Prinzipien des WHO-Stufenschemas durchgedrungen? fragte Dr. Heinrich E. Fiechtner, Stuttgart. Das Stufenschema sei eigentlich kalter Kaffee, meinte der Onkologe, aber obwohl dieses Konzept, an dem sich Mediziner orientieren können, nun seit 2 Jahrzehnten bestehe, sei das leider immer noch keineswegs überall der Fall, beantwortete er seine anfängliche Frage selbst. Schmerz sei per se ein unerwartetes Ereignis, so dass vor allem ein kontinuierliche Gabe von Schmerzmitteln notwendig sei, erinnerte Fiechtner und stellte moderne Applikationswege der Opiate wie die transdermalen Systeme und Matrixpflaster, andere Molekülformen der Opiate und verschiedene Freisetzungformen von normaler, relativ schnell wirkender Freisetzung über retardierte bis hin zu osmotischen Systemen vor. Eine wichtige schmerztherapeutische Komponente ist die Behandlung von Durchbruchschmerzen, wozu sich unretardierte, transmukosale und transnasale Opiate eignen. Zwar sei Schmerz ein unberechenbares Phänomen, aber bei voraussehbaren Beschwerden sei eine Schmerzprophylaxe notwendig, zu der Fiechtner auch die Bisphosphonattherapie bei Knochenmetastasen und die Analgetikagabe bei zu erwartender Mukositis zählte. Bei vorhandenen Schmerzen sei vor allem die kontinuierliche Gabe wichtig, betonte Fiechtner.

Management von Toxizitäten in der pädiatrischen Onkologie

Während Haarverlust bei kleinen Kindern häufig als nicht so schlimm empfunden wird wie bei Erwachsenen oder Teenagern, gehören Mukositiden, Übelkeit und Erbrechen, Blutbildveränderungen und Schmerzen zu den wichtigsten Akuttoxizitäten bei Kindern. Bei den Langzeitfolgen sind vor allem die Kardiotoxizität, Osteoporose und Zweitmalignoem zu beachten. Zu den Besonderheiten in der pädiatrischen Onkologie gehört die schwierige Wahrnehmung von

Problemen, erläuterte Schrey und nannte als Beispiel die Frage, wie man erkennt, dass einem Säugling übel sei oder wie bei einem Kleinkind der Grad von Schmerzen erfasst werden kann.

Kindliche Entwicklung berücksichtigen

Somit ist ein sehr wichtiger Faktor beim Management von Toxizitäten in der pädiatrischen Onkologie die kindliche Entwicklung, sowohl auf sozialer, kognitiver und emotionaler Ebene als auch die physiologische Organentwicklung, die auch bei Fragen der Dosierung von Medikamenten berücksichtigt werden muss. Eine weitere Besonderheit der pädiatrischen Onkologie liegt im zwangsläufigen Off-label Use von Medikamenten, die Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation, Dosierung oder Altersgruppe. So gehört zu den von der EMEA festgestellten unmet medical needs im Bereich der pädiatrischen Chemotherapie beispielsweise die Indikationserweiterung von Epoetin alfa zu Therapie der symptomatischen Anämie bei Kindern unter Chemotherapie. Antiemetika wie Ondansetron sollten als für Kinder unter 2 Jahren geeignetes Zäpfchen vorliegen. Gerade die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen stellt in der pädiatrischen Onkologie ein großes Problem dar, sagte Schrey. Trotz antiemetischer Therapie kommt es je nach Emetogenitätsrisiko bei 50-65% der Kinder zu Erbrechen, vor allem bei hochemetogener Chemotherapie sei die Kontrolle sehr schwierig. Es gibt nur wenige prospektive, Placebo-kontrollierte Studien und damit keine gute Evidenzgrundlage. Neu eingeführte Substanzen finden zwar Einzug in die pädiatrische Onkologie, aber nur als individueller, nicht Evidenz-generierender Einsatz. Schrey stellte Dexamethason als Antiemetikum bei Kindern zur Diskussion, da es - obwohl in Kombination mit Ondansetron bei Kindern wirksam – zu einer hohen kumulativen Steroiddosis führt und damit das Risiko für aseptische Knochennekrosen birgt. Das verzögerte Erbrechen sei bei Kindern weniger ein Problem als bei Erwachsenen erläuterte Schrey, da Kinder während der Therapie stationär aufgenommen sind, dafür kommt es aber häufig zu einer Überlappung von akutem und verzögertem Erbrechen. Schrey plädierte für einen individuellen, an den Entwicklungsstand des Kindes angepassten, aber evidenzbasierten Einsatz von Supportiva mit sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung, da auch Supportiva Langzeitfolgen hervorrufen könnten.