

Prophylaxe vor Therapie

Adäquate Supportivtherapie macht eine gute Tumortherapie erst möglich

München, 7. Juli 2011 – „Prophylaxe geht vor Therapie“ – unter dieser Maxime sollte heute die supportivtherapeutische Begleitung onkologischer Therapien erfolgen, sagt Professor Dr. med. Petra Feyer, Direktorin der Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie und Nuklearmedizin am Vivantes-Klinikum Neukölln/Berlin und Moderatorin des 17. Münchner Fachpresse-Workshops Supportivtherapie in der Onkologie. Ohne adäquate supportive Strategien, die sowohl die Prophylaxe und Therapie von Nebenwirkungen der Therapie als auch die Rehabilitation und zudem palliative Maßnahmen in inkurablen Situationen umfassen, sind die modernen onkologischen Therapiekonzepte nicht durchführbar.



Prof. Petra Feyer

Dies verdeutlichen beispielhaft die in diesem Workshop behandelten Themen aus der Supportivmedizin: Die konsequente antiemetische Prophylaxe ist eine wesentliche Voraussetzung für die Akzeptanz onkologischer Konzepte, die mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert sind. Obwohl hier große Verbesserungen erreicht wurden, bestand bei den antiemetischen Schemata Optimierungsbedarf. Weiterentwicklungen, wie der nur einmalig pro Zyklus zu verabreichende NK1- Rezeptorantagonist Fosaprepitant, tragen deutlich zu weiteren Fortschritten in der Antiemese bei. Darüber hinaus verlangen viele Behandlungsansätze in der Onkologie per se oder zumindest bei Vorliegen zusätzlicher

Risikofaktoren nach einer Primärprophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF, da ansonsten tödliche Komplikationen drohen. Als besonders wirkungsvoll hat sich in diesem Zusammenhang das Pegfilgrastim erwiesen, das nicht nur einmal pro Zyklus gegeben werden muss, sondern auch durch höhere Effektivität überzeugt. Ebenso ist die Schmerztherapie ein wichtiger Pfeiler der onkologischen Supportivtherapie, denn eine ausreichende Schmerztherapie ist die Voraussetzung für einen weitgehend selbstbestimmten Alltag von Tumorpatienten und sichert Lebensqualität. Hier spielt die rechtzeitige Gabe von starken Opioiden eine zentrale Rolle. Mit der Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon steht heute ein stark wirksames und zugleich sehr gut verträgliches Opioid zur Verfügung.

Emesisprophylaxe: Mit „all on day 1“ ist ein neuer Standard entstanden

„Wie wesentlich eine effektive Emesisprophylaxe für die gute Durchführung einer Therapie ist, wird immer noch unterschätzt“, erläuterte Prof. Feyer. Studien zufolge leidet fast ein Drittel aller Patienten, die eine hochemetogene Cisplatin-Therapie (HEC) oder eine moderat emetogene Chemotherapie (MEC) mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid (AC) erhalten, trotz Prophylaxe mit einem Setron plus Dexamethason an akutem Erbrechen. Noch schlechter ist die Kontrolle der verzögerten Emesis und der Übelkeit an den darauffolgenden Therapietagen.

Um eine bessere Kontrolle sowohl bei HEC als auch MEC-Regimen zu gewährleisten, sollte zusätzlich zu einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ein NK1-Rezeptorantagonist wie Aprepitant (EMEND®) eingesetzt werden. Feyer führte aus, dass diese Vorgehensweise durch alle nationalen und internationalen Leitlinien wie die gerade aktualisierten MASCC/ESMO-Leitlinien (www.mascc.org) empfohlen wird.

„Aber Untersuchungen zeigen, dass diese Leitlinien in der Praxis von einem Großteil der Ärzte nicht konsequent befolgt werden“, bemängelte Feyer. Dabei demonstrieren Studien überzeugend, dass sowohl die Emesis als auch die Nausea signifikant durch die Einhaltung der MASCC-Leitlinie vermindert werden könnten (O’Kane et al. MASCC 2009). Neben der Einhaltung der Leitlinien und den daraus resultierenden Strategien lag der Expertin ebenfalls am Herzen, dass die effektive Prophylaxe von Anfang an gegeben wird. Für das AC-Schema heißt dies, dass Aprepitant in Kombination mit Setron und Dexamethason vom ersten Zyklus an eingesetzt wird. Manchmal wird davon abgewichen, und Aprepitant erst als so genannte Salvage-Therapie verwendet. Diese Vorgehensweise wurde in einer Studie untersucht und es ließ sich feststellen, dass bei diesem Ansatz unnötig viele Patientinnen an Erbrechen leiden müssen (Hesketh P et al. Supp Care Cancer 2009; 17: 1065-1070).

In letzter Zeit ist die antiemetische Prophylaxe laut Feyer zudem noch einmal deutlich optimiert worden: Mit Fosaprepitant (IVEMEND® 150mg) steht ein NK1-RA zu Verfügung, der nicht an drei aufeinanderfolgenden Tage gegeben werden muss, sondern am Tag 1 bereits in Einmalgabe die darauffolgenden Tage abdeckt („all on day one“). Die Vergleichsstudie zwischen dem oralem NK1-Antagonisten Aprepitant, der als Drei-Tage-Schema gegeben wird, mit dem als Einmaldosierung verabreichten NK1-Antagonisten Fosaprepitant zeigt, dass beide Formulierungen gleichwertig in ihrer Effektivität sind (Grunberg S et al. JCO 2011; 29, 11: 1495-1501). Die Auswertung der Daten von 2.247 Patienten belegte hinsichtlich des primären Studienend-

punktes komplettes Ansprechen, definiert als kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation während der gesamten Chemotherapie, keinen Unterschied zwischen dem Fosaprepitant- und dem Aprepitant-Arm (71,9 % vs. 72,3 %).

In der verzögerten Phase (25 bis 120 Stunden nach Beginn der Cisplatin-haltigen Chemotherapie) erreichten unter dem Schema mit der 150 mg-Einzeldosis von Fosaprepitant 74,3 % der Patienten ein komplettes Ansprechen, unter dem Drei-Tage-Therapieschema mit Aprepitant betrug die Rate 74,2 %. Demnach schützt die Einzeldosis von 150 mg Fosaprepitant Patienten, die erstmals eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhielten, ähnlich gut wie ein Drei-Tage-Schema mit oralem Aprepitant vor Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Beide NK1-Antagonisten erwiesen sich als gut verträglich. „Die Therapie ist durch Fosaprepitant noch einmal deutlich vereinfacht. Damit entsteht ein neuer Standard - nämlich „all on day one“, betonte Feyer abschließend.

Febrile Neutropenie (FN) – Lebensbedrohliches Risiko kann mit Pegfilgrastim vermindert werden



Prof. Hartmut Link

Die febrile Neutropenie (FN) ist ein Risikofaktor für tödlich verlaufende Komplikationen bei einer myelo-suppressiven Chemotherapie. „Bei febriler Neutropenie kann es brutalste Verläufe geben, die innerhalb kürzester Zeit zum Tod führen“, bestätigte Professor Dr. med. Hartmut Link, Kaiserslautern. Zudem kann die FN den Therapieablauf sowie den Erfolg einer Behandlung beeinträchtigen, da bei Auftreten dieser schwerwiegenden Komplikation Dosiskompromisse oder Zyklusverschiebungen nötig werden. Die Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften empfehlen daher bei einem Risiko für das Auftreten einer FN von ≥ 20 % oder einem Risiko von ≥ 10 % mit zusätz-

lichen Risikofaktoren die primäre Prophylaxe mit Granulozyten-koloniestimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF). Diese können die Dauer sowie die infektionsassoziierten Risiken einer schweren Neutropenie vermindern oder sogar verhindern.

In diesem Zusammenhang bietet sich laut Link insbesondere Pegfilgrastim (Neulasta[®]) an, da es signifikant wirksamer ist als täglich appliziertes G-CSF, wie mehrere Untersuchungen und eine aktuelle retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie gezeigt haben (Almenar D et al. J Clin Oncol 2011; 29: suppl abstr. E 19526).

Zudem ermöglicht Pegfilgrastim durch seine innovative pegylierte Formulierung eine patientenfreundliche Einmalgabe pro Zyklus. Link wies zudem darauf hin, dass einer der Gründe für die Aktualisierung der EORTC-Leitlinien zum Einsatz von G-CSF war, dass der tägliche Einsatz dieser Substanzen sowohl in Studien als auch in der Praxis mit einer suboptimalen Effektivität verknüpft war, da diese aus Gründen der Patientencompliance häufig nicht empfehlungsgemäß angewendet werden. Dies kann durch den Einsatz des nur einmal pro Zyklus zu applizierenden Pegfilgrastim umgangen werden kann (Aapro MS et al. Eur J Cancer 2011; 47: 8-32). Welchen hohen Stellenwert das lang wirksame Pegfilgrastim einnimmt, belegt eine prospektive Beobachtungsstudie bei 4.458 Patienten (Lyman GH et al. J Clin Oncol 2008; May 20 suppl: 6552).

Durch den konsequenten primärprophylaktischen Einsatz dieses G-CSF kann die Prognose der Patientinnen positiv beeinflusst und ein signifikant verlängertes progressionsfreies sowie ein signifikant erhöhtes Gesamtüberleben bewirkt werden. Zudem konnte im Vergleich zu täglich verabreichtem G-CSF das FN-Risiko um 87 % gesenkt werden. Darüber hinaus können Hospitalisierungen und die Häufigkeit von mehr als 15%igen Dosisreduktionen im Vergleich zu täglichem G-CSF signifikant vermindert werden (Von Minckwitz G et al. Ann Oncol 2008; (19 (2): 292-298). Auf Grund dieser Vorteile verwundert es auch nicht, dass eine aktuelle Untersuchung zeigt, dass die primäre Vermeidung einer FN erhebliche Kosten einspart (Ihbe-Heffinger A et al. Onkologie 2011; 34: 241-246).

Der Kaiserslauterner Experte gibt zudem zu bedenken, dass verschiedene moderne Therapieregimes wie die etablierte dosisdichte Therapie beim Mammakarzinom sich nur mit einem angemessenen G-CSF-Support durchführen lassen. Aber auch beim Lungenkarzinom muss ein erhöhtes FN-Risiko bei einigen Regimen unbedingt Beachtung finden, denn die Art der Chemotherapie stellt den wichtigsten Risikofaktor für eine FN dar. Außerdem sind mehr als zwei Drittel aller Patienten mit einem NSCLC älter als 65 Jahre und weisen damit einen zusätzlichen Risikofaktor auf. Zusätzlich trägt ein bereits vorliegender schlechter Gesundheitszustand zu einem erhöhten Risiko für FN bei.

Daher empfehlen auch die S3-Leitlinien zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms bei älteren Patienten, die ein Chemotherapieregime mit mittlerem oder hohem FN-Risiko erhalten, eine prophylaktische G-CSF-Gabe (Goeckenjan G et al. Pneumologie 2010; 64, Suppl 2: e1-164). Ebenso weisen Patienten mit einem Prostatakarzinom ein hohes Alterslevel auf, so Link weiter, und angesichts neuer Substanzen in dieser Indikation wie Cabazitaxel mit einem ausgeprägtem Profil in Richtung Neutropenien, sollte auch bei diesen urologischen Patienten an eine entsprechende Primär-Prophylaxe gedacht werden. „Eine unterlassene FN-Prophylaxe bei vorliegendem hohem Risiko ist angesichts der Lebensbedrohung ein deutlicher Behandlungsfehler“ mahnte Link abschließend.

Adäquate Schmerztherapie mit retardiertem Oxycodon/ Naloxon: Lebensqualität ist das Ziel



Dr. Uwe Richter

„In der schmerz- und palliativtherapeutischen Betreuung von Tumorpatienten müssen wir uns vor allem mit den Bedürfnissen und Wünschen der Patienten auseinandersetzen. Für die Patienten ist es wichtig, dass ihre zum Teil sehr starken Schmerzen frühzeitig, nachhaltig und besonders verträglich gelindert werden“, berichtete Dr. Uwe Richter, Leiter des ambulanten und stationären Schmerz- und Palliativzentrums am DRK-Krankenhaus Chemnitz-Rabenstein.

Das vordringlichste Ziel einer jeglichen Schmerztherapie bei Tumorpatienten sei der Erhalt oder die Erreichung von mehr Lebensqualität. Erfahrungsgemäß haben Schmerzen einen überaus großen Einfluss auf das Leben von Tumorpatienten.

Bei Umfragen, wovor die Erkrankten am meisten Angst hätten, wird oft der Schmerz zuerst genannt. „Der Schmerz herrscht über die Menschen schrecklicher als der Tod“, erkannte schon der Arzt Albert Schweitzer. Rund 50 Prozent der Tumorpatienten leiden an chronischen Schmerzen, davon 30 bis 40 Prozent bereits in Frühstadien der Erkrankung. In fortgeschrittenen Stadien haben 70 bis 90 Prozent der Patienten Schmerzen. (Doyle D et al. Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd ed Oxford university press Oxford 298-316).

68 % der Schmerzen sind dabei tumorbedingt, insbesondere durch Tumorkompression oder Metastasen, und 19 % sind verursacht durch die Tumortherapie, zum Beispiel durch Zytostatika oder Strahlenfibrose. Es ist entscheidend, frühzeitig in dieses Schmerzgeschehen einzugreifen. „Stark wirksame und sehr gut verträgliche Opioide spielen bei Tumorschmerzen eine zentrale Rolle“, erläuterte der Schmerzexperte. Richter schätzt die starken Opioide nicht nur für ihre analgetische Wirksamkeit, sondern auch aufgrund der fehlenden Organtoxizität. Von den Opioiden ist aber auch bekannt, dass sie neben den vorübergehenden Nebenwirkungen Müdigkeit und Übelkeit in der Regel auch die Darmfunktion beeinträchtigen. Mit der Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon steht heute ein stark wirksames und zugleich sehr gut verträgliches Opioid zur Verfügung, das zugleich die Darmfunktion erhält.

Wie gut die Oxycodon/Naloxon-Kombination auf die Bedürfnisse der Tumorpatienten ausgerichtet ist, zeigen eigene Erfahrungen von Richter bei verschiedenen Patienten. Durch die effektive und verträgliche Schmerzlinderung bekommen die Patienten mehr Lebensqualität, können zu Hause leben und brauchen nicht in das Krankenhaus aufgenommen zu werden. Er berichtet von einer 70-jährigen Patientin mit einem Chondrosarkom im rechten Becken. Nach einer Beckenteilresektion traten erneut Schmerzen an der Lendenwirbelsäule, im Becken und im rechten Bein auf, ohne dass ein Rezidiv vorlag. Zudem lag eine Beeinträchtigung der Darmfunktion vor und schwache Opioide oder NSAR zeigten keine ausreichende Wirkung. Durch die Gabe von zweimal täglich 20 mg/10 mg Oxycodon/Naloxon reduzierte sich die mediane Schmerzstärke von NRS 7 auf NRS 1. Schwindel, Atemnot und die Darmfunktion der Patientin verbesserten sich deutlich. Selbst nach einem mittlerweile erfolgten Lokalrezidiv konnten die Schmerzen durch eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich 40 mg/20 mg Oxycodon/Naloxon (Targin®) sowie zweimal täglich 75 mg Pregabalin in erträglichem Rahmen und auf NRS 1-Niveau gehalten werden. „Die Patientin kann trotz der starken Einschränkungen durch die eigentliche Tumorkrankheit gut leben. Bis heute sind die Schmerzen wirksam und verträglich gelindert“, betonte Richter abschließend.

*** Der Workshop wurde freundlicherweise unterstützt von:**

Amgen GmbH

MSD Sharp & Dohme GmbH

Mundipharma GmbH

Quelle:

17. Münchner Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie“, 07. Juli 2011, München;
Veranstalter: pomme-med GmbH München.

[+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++](#)