

## **Konferenzbericht**

Fachpresse-Workshop Supportivtherapie am 8. November 2012 in München

### ***Adäquate, supportive Unterstützung ist unerlässlich für eine erfolgreiche Tumortherapie***

„Nur durch die Unterstützung supportiver Therapien ist es heute möglich, moderne Tumorbehandlungen durchzuführen und so die Heilungschancen zu erhöhen“, betonte die Moderatorin des Workshops Professorin Dr. med. Petra Feyer, Direktorin der Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie, Nuklearmedizin am Vivantes-Klinikum Neukölln/Berlin. Ihre eigenen Erfahrungen bestätigen, dass die Therapie-assoziierten Toxizitäten einer Tumorbehandlung die Patienten sehr belasten. Umfragen und Untersuchungen zeigen jedoch, dass verfügbare supportive Maßnahmen immer noch ungenügend umgesetzt werden. Um diesem Umstand entgegenzuwirken, wurden im Fachpresse-Workshop drei wichtige Themenkomplexe behandelt. Dazu gehört die Primärprophylaxe der febrilen Neutropenie, die zur Sicherung des Therapieerfolgs bei vielen modernen Tumorbehandlungen zwingend notwendig ist. In diesem Zusammenhang hat sich der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) Pegfilgrastim (Neulasta®), der nur einmal pro Zyklus zu verabreichen ist, bewährt. Ein ebenso wesentlicher Bestandteil onkologischer Konzepte ist eine konsequente antiemetische Prophylaxe. Palonosetron (Aloxi®) wird in den wichtigsten internationalen Antiemese-Leitlinien, den aktuellen Guidelines von ASCO- und MASCC, als bevorzugter 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist (5-HT<sub>3</sub>-RA) bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) empfohlen. Einen wesentlichen Einschnitt in ihre Lebensqualität bedeutet für die Patienten auch das Hand-Fuß-Syndrom, das sowohl unter einigen Chemotherapeutika als auch unter zielgerichteten Substanzen auftritt. Durch die konsequente Anwendung der medizinischen Salbe Mapisal® besteht nun die Möglichkeit der Prävention und der Behandlung milder Ausprägungen dieser schmerzhaften Nebenwirkung.

#### **Febrile Neutropenie – klinische Vorteile durch Pegfilgrastim**

Normalerweise sorgen die neutrophilen Granulozyten dafür, dass im menschlichen Körper drohende Infektionen abgewendet werden können, erläuterte Professor Dr. Hartmut Link vom Westpfalz-Klinikum in Kaiserslautern. Viele zytotoxische Chemotherapien beeinträchtigen jedoch die Funktion und Bildung von Granulozyten. Kommt es zu einem drastischen Abfall der neutrophilen Granulozyten und zu Fieber, so sind dies die typischen Anzeichen einer febrilen Neutropenie (FN). „Dann müssen wir Ärzte sofort reagieren, um das

Leben der Patienten zu retten“. Mit diesen Worten beschrieb Link den Ernst der Lage beim Auftreten dieser lebensbedrohlichen Komplikation. Eine Studie mit mehr als 40.000 Patienten, die wegen einer FN während einer Chemotherapie stationär behandelt wurden, zeigte eine Mortalitätsrate von 9,5 % (Kuderer NM et al. *Cancer*. 2006;106:2258-66). Lagen zusätzliche Komorbiditäten vor, starb jeder fünfte Patient. Da eine Reduktion der geplanten Dosis und/oder die Verschiebung des darauf folgenden Chemotherapiezyklus zu einer Gefährdung des Therapieziels führen, sollten sie unbedingt vermieden werden.

Daher empfehlen die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien übereinstimmend den primärprophylaktischen Einsatz von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF), wenn das Risiko für eine FN bei mehr als 20% liegt sowie bei einem Risiko zwischen 10 und 20% bei Vorliegen zusätzlicher patientenindividueller Risikofaktoren. Bei der Prophylaxeplanung sollten Faktoren wie beispielsweise ein Alter über 65 Jahre, eine fortgeschrittene Erkrankung oder ein schlechter Allgemeinzustand unbedingt berücksichtigt werden. Link verwies darauf, dass von Beginn der Chemotherapie an eine effektive Prophylaxe erfolgen sollte, da das Risiko für eine FN im ersten Zyklus am größten ist (Lyman GH et al. *Cancer*. 2011;117(9):1917-27). „Die Primärprophylaxe mit täglichem G-CSF sollte am ersten Tag nach der Chemotherapie beginnen und mindestens zehn Tage dauern“, so Link. Um Kosten zu sparen, werde G-CSF jedoch manchmal nur über wenige Tage gegeben. „Das ergibt medizinisch überhaupt keinen Sinn“, unterstrich Link. Stattdessen sollte das nur einmal pro Zyklus zu verabreichende G-CSF Pegfilgrastim (Neulasta®) verwendet werden.

In der klinischen Praxis hat sich dieses Vorgehen laut Link bereits seit 10 Jahren bewährt. Denn das lang wirksame Pegfilgrastim hat nicht nur den Vorteil, dass die Prophylaxe über den notwendigen Zeitraum gesichert ist, sondern bietet zudem Effektivitätsvorteile gegenüber herkömmlichem, täglich zu verabreichendem G-CSF. Im Rahmen einer Studie erwies sich Pegfilgrastim als signifikant effektiver zur FN-Prävention als tägliches G-CSF über sechs Tage (Von Minckwitz G et al. *Ann Oncol* 2008;19(2):292-8). Dieser Effekt zeigte sich bereits ab dem ersten Zyklus (FN-Inzidenz: 2% vs. 9%,  $p < 0,001$ ) und setzte sich über alle Zyklen hinweg fort (7% vs. 18%,  $p < 0,001$ ). Zudem senkte Pegfilgrastim das Risiko von neutropeniebedingten Hospitalisierungen. Weitere Untersuchungen zeigen laut Link ebenfalls, dass Pegfilgrastim bei der Unterstützung der planmäßigen Chemotherapie-Verabreichung wirksamer ist als die suboptimale tägliche G-CSF-Gabe. Eine 2011 publizierte Metaanalyse unterstreicht noch einmal, dass die FN-Inzidenz unter Pegfilgrastim im Vergleich zu täglich verabreichtem G-CSF signifikant geringer ist (Cooper KL et al. *BMC Cancer* 2011;11:404). „Durch den konsequenten, primärprophylaktischen Einsatz dieses G-CSF kann das Risiko einer FN verringert, aber auch die Schwere und Dauer einer

Neutropenie vermindert werden, was nicht nur die Komplikationsrate erheblich senkt, sondern auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten erhöht“, resümierte Link abschließend.

### **Hand-Fuß-Syndrom: Innovatives Therapiekonzept hilft bei regelmäßigem Einsatz**

Eine der häufigsten mit Tumortherapien assoziierten unerwünschten Hautreaktionen ist das Hand-Fuß-Syndrom (HFS, palmo-plantare Erythrodyssäthese, PPE), berichtete Professor Dr. Leonhard Zastrow vom Center of Applied Cutaneous Physiology der Charité in Berlin. Dieses Syndrom, das sich durch schmerzhafte Erytheme mit ödematöser Schwellung an Fußsohlen und Handflächen äußert, hat großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Rosenbaum S.E. et al. Support Care Cancer; 2008.16(6):557–66). Es geht zudem häufig mit Hautrissen, Blasenbildung sowie Sensitivitätsstörungen, Taubheitsgefühl und Kribbeln einher. „Nicht nur die Lebensqualität der Patienten leidet, sondern auch die Therapie wird häufig beeinträchtigt und muss in schweren Fällen sogar unterbrochen werden“, berichtete Zastrow. Die belastende kutane Nebenwirkung tritt insbesondere nach der Applikation von Zytostatika wie pegyliertem liposomalem Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Cytarabin, Methotrexat und Capecitabin auf, aber auch moderne Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Sunitinib können ein HFS verursachen.

Das HFS wird klinisch in drei Schweregrade unterteilt: Bei Grad 1 kommt es zwar zu Rötungen, Dysästhesien und Parästhesien, der Alltag der Patienten ist jedoch zumeist noch nicht beeinträchtigt. Bei Grad 2 sind die Rötungen schmerzhaft und es treten auch Erytheme und Schwellungen auf, so dass alltägliche Aktivitäten nur eingeschränkt möglich sind. Bei Grad 3 liegt eine flächige Blasenbildung vor, zudem nässen die Wunden oft. Neben starken Schmerzen werden großlamelläre Desquamationen und Ulzerationen beobachtet. Dadurch sind selbst einfache Vorgänge wie Laufen oder Händewaschen nicht mehr möglich.

Ursache für das HFS ist das verabreichte Chemotherapeutikum, das über die Schweißdrüsen nach außen gelangt, sich auf der Haut verteilt und dann von außen wieder in die Haut eindringt. An Handinnenflächen und Fußsohlen, wo die Hornschicht besonders dick ist, lagert sich das Chemotherapeutikum dauerhaft an und schädigt durch Bildung freier Radikale das Gewebe. Basierend auf diesen Erkenntnissen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin wurde eine Salbe gegen das HFS entwickelt: „Diese Innovation beim HFS ist ein Paradebeispiel dafür, wie erfolgreich eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Dermatologen und Naturwissenschaftlern sein kann“, unterstrich Zastrow. Die medizinische Salbe Mapisal® weist eine doppelte Wirksamkeit auf: Einerseits bildet ihre Hautschutzkomponente auf der Hautoberfläche einen effektiven Schutzfilm und verhindert so das Eindringen des Chemotherapeutikums, andererseits besitzt die Salbe ein

außerordentlich hohes antioxidatives Potenzial und fängt damit die entstehenden freien Radikale ab, wodurch die Schädigung der Haut verhindert wird. Wie überzeugend dieses Prinzip auch in der alltäglichen Praxis funktioniert, demonstriert eine aktuelle, auf dem Amerikanischen Krebskongress ASCO vorgestellte Studie (Kluschke F. et al. J Clin Oncol 2012;30(suppl; abstr 5064)). Im Rahmen dieser Studie trugen 20 Patientinnen, die eine Therapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin erhielten, jeweils beginnend 2 Tage vor Therapiebeginn zweimal täglich die antioxidative Salbe auf gefährdete Stellen auf. Alle Patientinnen, die sich regelmäßig eincremten, entwickelten kein HFS. Auch bei Frauen, die die Applikation zwischenzeitlich unterbrochen hatten und dann ein HFS bekamen, verhinderte darauf folgendes, vermehrtes Eincremen eine Verstärkung der Symptome oder diese verschwanden vollständig. Zurzeit laufen noch weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Creme bei HFS nach Gabe anderer Zytostatika. Zastrow betonte abschließend: „Da eine gute Compliance unerlässlich für den Erfolg dieses Medizinproduktes ist, sollten alle medizinischen Fachkräfte die Patienten entsprechend aufklären und an das regelmäßige Auftragen erinnern.“

### **Emesis bei gastrointestinalen Tumoren: Palonosetron wirkt akut und verzögert**

Trotz relevanter Fortschritte in den letzten 20 Jahren sind Übelkeit und Erbrechen immer noch sehr belastende Nebenwirkungen vieler onkologischer Therapien. „Die beste Strategie gegen Übelkeit und Erbrechen besteht in der optimalen, entsprechend den Leitlinien ausgeführten Prophylaxe“, erläuterte PD. Dr. med. Sylvie Lorenzen, München. Dabei basiert die Therapieentscheidung auf der Einschätzung des emetogenen Risikos für den jeweiligen Patienten, d. h. sowohl substanzspezifische als auch personenspezifische Risikofaktoren müssen laut der Onkologin berücksichtigt werden. Die antiemetische Prophylaxe wird in der Praxis noch immer nicht ausreichend angewendet. „Dabei wird insbesondere das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit/Erbrechen (Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV)) in der verzögerten Phase von den Fachkräften unterschätzt (Grunberg S. et al. Cancer 2004;100:2261-8). Demnach leiden bei moderat-emetogenen Therapien (MEC) ca. 50% der Patienten unter verzögerter Emesis, während bei hoch-emetogenen Chemotherapien (HEC) die Zahl sogar auf 60% ansteigt.

Eigentlich stehen wirksame Antiemetika zur Verfügung, um diese für die Patienten sehr belastende Situation zu vermeiden. Als Stützpfiler dienen die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (Setrone). In diesem Zusammenhang hebt Lorenzen Palonosetron hervor, denn dies ist das einzige Setron, das sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase wirkt. Dies liegt laut der Expertin an den besonderen Eigenschaften der Substanz: Palonosetron hat die größte Rezeptorbindungsaffinität und die längste Halbwertszeit unter den Setronen. Es bindet allosterisch an den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor und setzt dadurch eine Internalisierung des

Rezeptors in die Zelle in Gang, die seine antagonistische Wirkung über längere Zeit unterstützt (Rojas C et al. Anesth Analg 2008;107:469-78). Dadurch wird wahrscheinlich ein Cross-Talk zwischen den NK<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren modifiziert. Diese indirekte Beeinflussung des NK<sub>1</sub>-Rezeptors erklärt zusätzlich die substanzspezifische besondere Wirksamkeit in der verzögerten Phase. Palonosetron ist nach Erfahrungen von Lorenzen aus der eigenen klinischen Praxis sehr gut verträglich, eine Aggravierung der Nebenwirkungen bleibt aus. Die Anwendung ist ebenso einfach wie effektiv: Eine Einmalgabe vor dem Chemotherapiezyklus reicht aus, wobei zwischen einer i.v. Injektionslösung und einer Weichkapsel zur oralen Anwendung gewählt werden kann. In den aktuellen praxisbezogenen NCCN-Guidelines 2012 ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) ist Palonosetron der bevorzugte 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist sowohl bei MEC als auch bei HEC (in Kombination mit einem NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist).

„Nicht nur aufgrund der eingesetzten Zytostatika, auch aufgrund der Grunderkrankung neigen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren verstärkt zu Emesis“, führte Lorenzen weiter aus. Bei der Chemotherapie von gastrointestinalen Tumoren ist daher bei zusätzlicher tumorbedingter Symptomatik die adäquate antiemetische Prophylaxe vom ersten Therapietag an von entscheidender Bedeutung. Die Standard-Chemotherapien beim häufigsten gastrointestinalen Tumor, dem kolorektalen Karzinom (CRC), sind moderat emetogen. Das bedeutet aber auch, dass bis zu 90% der Patienten an CINV leiden können und eine ausgeprägte verzögerte CINV am Therapietag 2 bis 5 vorliegen kann, erinnerte Lorenzen. Mehrere aktuelle Studien haben belegt, dass Palonosetron der überlegene Rezeptorantagonist beim CRC unter Verwendung des moderat-emetogenen FOLFIRI-Schemas ist (Hesketh P et al. Supp Care Cancer 2011;19:2063-6; Hesketh P et al. Supp Care Cancer 2012;20:1043-7). Eine weitere Studie mit dem ebenfalls sehr gebräuchlichen FOLFOX-Schema demonstriert, dass sich mit der Einmalgabe von Palonosetron in Kombination mit Dexamethason bei 96% der Patienten ein komplettes Ansprechen (keine Emesis und Nausea) an den Therapietagen 1 bis 5 erzielen lässt (Giuliani F et al. Eur J Cancer 2008;6(14):102-6). Dementsprechend empfehlen alle aktuellen Leitlinien der international führenden Fachgesellschaften ASCO, MASCC und NCCN zur antiemetischen Prophylaxe bei CRC Palonosetron in Kombination mit Dexamethason am Therapietag 1. „Nur indem wir unsere Patienten adäquat supportiv versorgen, ermöglichen wir ihnen während der Tumortherapie eine gute Lebensqualität“, bekräftigte Lorenzen abschließend.

### **Neutropenieprophylaxe in der Praxis – ein Projekt der ASORS**

Die Arbeitsgemeinschaft "Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin" der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) hat unter der wissenschaftlichen

Leitung von Professor Dr. med. Hartmut Link eine Patientendokumentation durchgeführt, die erfasst, wie die Neutropenieprophylaxe im „therapeutischen Alltag“ durchgeführt wird und inwieweit die Leitlinien in der Praxis befolgt werden. In dieser retrospektiven epidemiologischen Erhebung bei den Indikationen Mammakarzinom, Bronchialkarzinom und maligne Lymphome wurden insgesamt die Daten von knapp 2000 Patienten aus Kliniken und Praxen erfasst. „Es zeigte sich, dass viele Patienten, die laut Leitlinien unbedingt eine Primärprophylaxe mit G-CSF erhalten sollten“, diese nicht bekommen“, kommentierte Link die ersten ausgewerteten Ergebnisse. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom. Im weiteren Verlauf der Auswertung soll nun auch nach den Gründen für die mangelhafte Befolgung der Leitlinien gesucht werden. Die endgültigen Ergebnisse dieser interessanten Untersuchung werden beim ASORS-Jahreskongress am 12./13.04.2013 in Berlin vorgestellt.

\* Dieser Workshop wurde freundlicherweise unterstützt von:

Amgen GmbH

Medac GmbH

Riemser Arzneimittel AG