

22.1 Richtlinien zur antiemetischen Therapie

J. Casper, M. S. Apro, H.-J. Schmoll

1 Einleitung

Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen stellen für den Patienten die gefürchtesten Nebenwirkungen der modernen Polychemotherapie dar (Coates 1983). Neben der Chemotherapie können aber auch Ganzkörperbestrahlungen oder Bestrahlungen insbesondere im Bereich des Abdomens ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen hervorrufen. Längeres Erbrechen führt zu Anorexie, Dehydratation, Elektrolystörungen und Gewichtsabnahme. Gleichzeitige zytotoxische Schädigung der Darmepithelien und Störung der Verdauungsfunktion verstärken den Gewichtsverlust. Zudem führen psychologische Faktoren, sind erst einmal Übelkeit und Erbrechen bei einem Chemotherapiekurs entstanden, zu der Bahnung einer schwer behandelbaren antizipatorischen Übelkeit bzw. Erbrechen. Eine optimale antiemetische Therapie ist deshalb eine Grundvoraussetzung bei der zytotoxischen Tumorbehandlung.

Bei Auftreten des sog. ANE-Syndroms [Anorexie, Nausea (Übelkeit) und Erbrechen] sollte zwischen

- nichtmedikamentös bedingter Übelkeit und Erbrechen (s. Übersicht) und
- zytostatikainduzierter Übelkeit und Erbrechen unterschieden werden.

Differentialdiagnose des ANE-Syndroms (Anorexie, Nausea und Erbrechen) bei Tumorkranken, das nicht durch zytotoxische Therapie induziert ist

Organische Ursachen:

- Gastrointestinaltrakt:
 - Stenose,
 - mechanischer Ileus,
 - paralytischer Ileus,
 - Abflußbehinderung der Gallenwege,
 - bakterielle, durch Toxine bedingte Enteritis;
- ZNS
 - Hirnödem (toxisch, entzündlich, durch Tumoren),
 - Hirnmetastasen,
 - zentraler und peripherer Schwindel.

Metabolische Ursachen:

- Elektrolytstörungen, besonders Hyperkalzämie, Hypokaliämie,
- Störungen des Säure-Basen-Haushaltes,
- Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Urämie,
- Leberinsuffizienz,
- paraneoplastische „anorexigene Metaboliten“.

Funktionelle Ursachen:

- sensorische Irritationen,
- psychische Faktoren (chronische Erschöpfung, Depressionen etc.).

Bei zytostatikainduzierter Übelkeit und Erbrechen werden 3 verschiedene Formen definiert:

- *akut-toxische Übelkeit und Erbrechen:*
abhängig vom benutzten Zytostatikum, patientenbedingten Faktoren sowie eingesetzten Antiemetika; tritt innerhalb der ersten 24 h nach Applikation auf;
- *verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen:*
Übelkeit und Erbrechen, die später als 24 h nach Chemotherapieende auftreten;
- *antizipatorisches Erbrechen:*
Folge klassischer Konditionierung nach vorangegangener Übelkeit und Erbrechen bei früheren Chemotherapiekursen (Jacobsen 1988).

2 Pathophysiologie

2.1 Chemotherapiebedingtes akutes Erbrechen

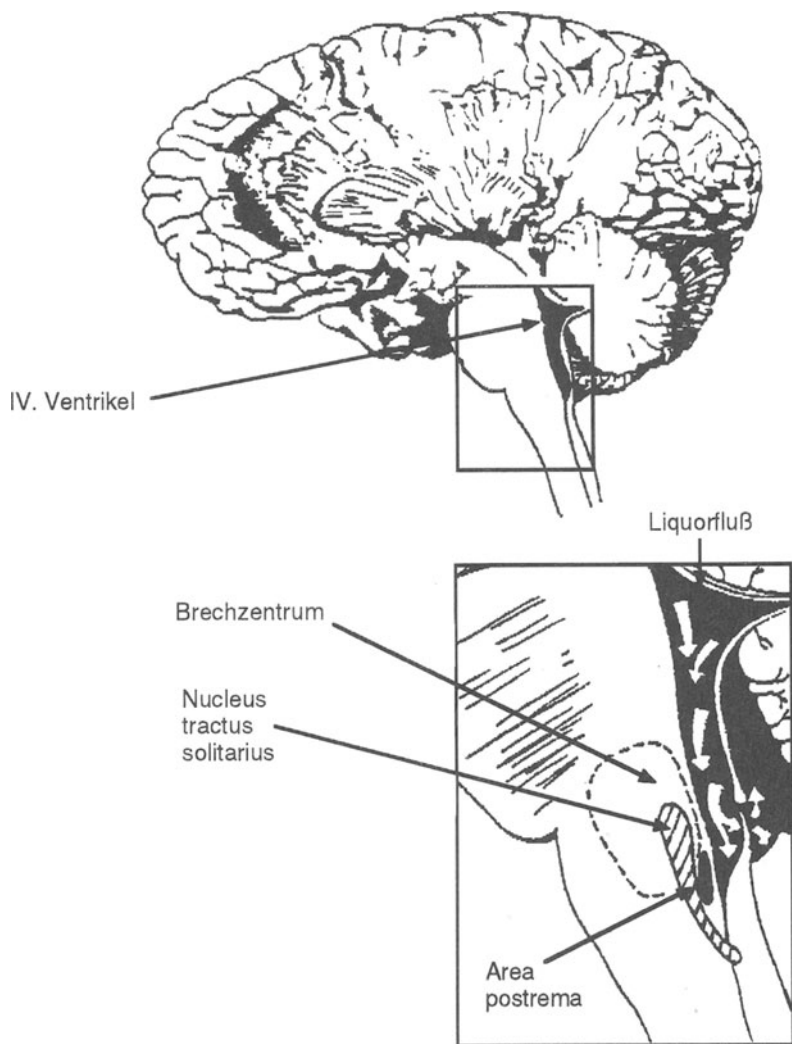
Der Brechreflex hat die Funktion, den Organismus zu schützen, sei es als Abwehrreflex oder um den Organismus von einmal inkorporierten Schadstoffen zu befreien. Erbrechen kann durch verschiedene Stimuli wie Bewegung und Schwindel, psychischen Stress, Medikamente, Giftstoffe, gesteigerten intrakraniellen Druck oder durch Bestrahlung ausgelöst werden. Die Pathophysiologie von akut auftretendem Erbrechen ist bisher am besten untersucht; ein vollständiges Konzept für die bei chemotherapiebedingter Übelkeit und Erbrechen beteiligten Komponenten und Abläufe liegt jedoch nicht vor (Andrews 1988; Edwards, 1988; Cubeddu, 1992).

Der endgültige Befehl für Erbrechen scheint vom Brechzentrum, einer Region im Bereich der Medulla oblongata, auszugehen (Abb. 1 und 2). Das Brechzentrum wird entweder von viszeralen, afferenten Nervenfasern direkt oder über die in der Nähe liegende Chemorezeptorentiggerzone in der Area postrema angesteuert. Im Bereich der Medulla oblongata konnte eine Reihe von Neurorezeptoren z. B. für Serotonin, Dopamin oder Opiate nachgewiesen werden, die indirekt über die entsprechenden Substanzen oder direkt durch Zytostatikaeinwirkung (bei durchlässiger/unvollständiger Blut-Hirn-Schranke in der Area postrema) aktiviert werden können.

Eine zentrale Rolle bei der Aktivierung des Erbrechens selbst scheint dem Gastrointestinaltrakt zuzukommen. Aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms wird bei Zytostatikagabe Serotonin freigesetzt, das über spezifische Serotonin-(5-HT₃-)Rezeptoren den Brechvorgang aktivieren kann. Serotoninrezeptoren finden sich auch in der Area postrema und im Nucleus tractus solitarius. Die neuronalen Aktivitäten von Serotonin können sowohl durch Acetylcholin als auch durch Substanz-P-Freisetzung übertragen werden. Substanz P gehört zu einer Familie biologisch aktiver Peptide, die als Tachykinine bekannt sind. Substanz-P-Rezeptorantagonisten können im Tierversuch Erbrechen verschiedenster Genese komplett verhindern (Tattersall 1994).

Dopamin-D₂-Rezeptoren sind ebenfalls bei der Übertragung des Brechreflexes involviert. Dopamin-D₂-Rezeptoren finden sich in größerer Zahl im Bereich der Area postrema. Die Blockade dopaminerger Übertragungen kann Erbrechen verhindern.

Opiatrezeptoren können völlig gegensätzliche Wirkungen vermitteln. Morphin kann z. B. sowohl Erbrechen induzieren als auch verhindern.



Die Chemorezeptortriggerzone ist in der Area postrema lokalisiert

Abb. 1. Anatomische Lokalisation der Area postrema und des Brechzentrums

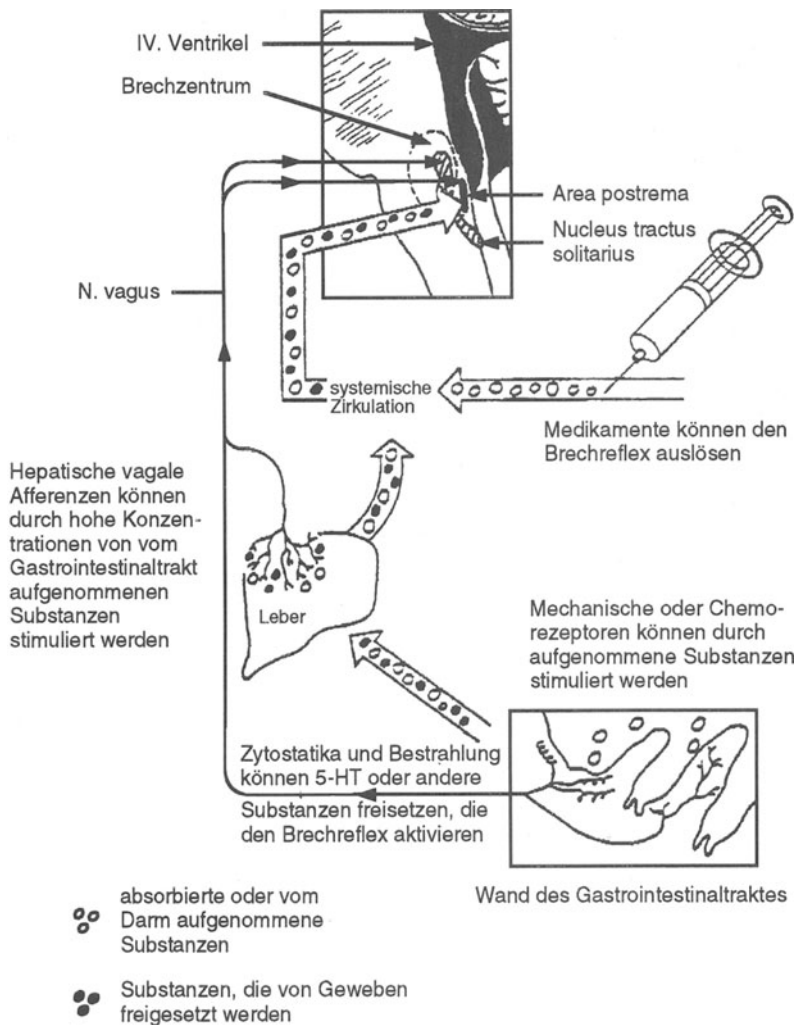


Abb. 2. Möglicher Ablauf des durch Zytostatika und Bestrahlung ausgelösten Brechreflexes

Diese Wirkung wird auf eine Vermittlung durch unterschiedliche Opiatrezeptoren zurückgeführt, von denen die δ - und κ -Rezeptoren Erbrechen auslösen und die sog. μ -Rezeptoren einen antiemetischen Effekt erzeugen können.

Wenig direkten Einfluß auf die Entstehung eines Zytostatika- oder bestrahlungsinduzierten Erbrechens scheinen Histamin- H_1 und Muscarin-Cholin-Rezeptoren zu haben. Histamin- H_1 und Muscarin-Cholin-Rezeptoren konnten im Nucleus tractus solitarius identifiziert werden. Blockade durch Histamin- und Acetylcholinantagonisten kann allerdings mit Reisekrankheit assoziierte Beschwerden vermindern.

2.2 Bestrahlungsinduziertes akutes Erbrechen

Strahlentherapeutische Behandlungen werden in ca. 50% aller Tumorpatienten notwendig. Das Erbrechen ist dabei üblicherweise nicht so stark ausgeprägt wie z. B. nach Cisplatin. Übelkeit und Erbrechen können jedoch ein signifikantes Problem insbesondere bei wiederholten Bestrahlungen des Abdomens, Halbkörper- oder Ganzkörperbestrahlung darstellen. Vorstellungen zum Pathomechanismus gehen davon aus, daß es durch Bestrahlung zur Freisetzung von Serotonin kommt; die Serotoninfreisetzung wird entweder auf eine direkte Schädigung der enterochromaffinen Zellen zurückgeführt oder durch toxische Substanzen indirekt ausgelöst.


2.3 Verzögert auftretendes Erbrechen

Verzögert auftretende Übelkeit oder Erbrechen ist definiert als mindestens 24 h nach Chemotherapie beginnende Übelkeit oder Erbrechen. Bisherige Untersuchungen konzentrieren sich auf den Effekt von Cisplatin, ohne jedoch den Pathomechanismus erklären zu können. Möglicherweise müssen auch nichtpharmakologische Ursachen (wie bei antizipatorischer Übelkeit oder Erbrechen) in Betracht gezogen werden.

2.4 Antizipatorisches Erbrechen

Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen treten besonders dann auf, wenn es in vorausgegangenen Chemotherapiekursen zu Übelkeit und/oder Erbrechen gekommen ist. Eine klassische Konditionierung wird gegenwärtig als wahrscheinlichster Mechanismus für die Entstehung von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen angesehen. In multivariaten Analysen zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit von der Ausprägung des Erbrechens bei vorausgegangener Chemotherapie, von der Anzahl der

Tabelle 1. Graduierung des emetogenen Potentials von Zytostatika. (Nach Seynaeve 1991)

Emetogenes Potential	Medikament	Erbrechen,		
		Beginn (h)	Dauer (h)	Häufigkeit (% der Patienten)
Hoch  ↓ Niedrig	Cisplatin	1-6	24-72	> 90
	DTIC	1-3	12-24	> 90
	Dactinomycin	2-6	12-24	60-90
	Cyclophosphamid	6-12	24-48	60-90
	Doxorubicin	4-6	24-26	60-90
	Daunorubicin	2-6	24-36	60-90
	Epirubicin	4-6	12-24	60-90
	Carboplatin	6-14	24-48	60-90
	Cytarabin	6-12	3-5	60-90
	Procarbazin	24-27	variabel	60-90
	Etoposid	3-8	?	30-60
	Mitoxantron	2-6	< 24	30-60
	Mitomycin	1-4	48-72	30-60
	Methotrexat	4-12	3-12	30-60
	5-Fluoruracil	3-6	?	30-60
	Vinblastin	4-8	?	10-30
	Bleomycin	3-6	?	10-30
	Vincristin	4-8	?	10

Chemotherapiecourse (mehr als 3 Kurse – erhöhtes Risiko) und vom Lebensalter der Patienten (unter 45 Jahren erhöhtes Risiko).

3 Klinik von durch Chemotherapie und/oder Bestrahlung ausgelöster Übelkeit und Erbrechen

3.1 Emetogene Potenz verschiedener Zytostatika

Die Einteilung der Zytostatika nach ihrem relativen emetogenen Potential ist im wesentlichen empirisch. Die meisten Erfahrungen liegen bei Zytostatika hoher Emetogenität vor. Ein relativ hohes emetogenes Potential, wie z. B. bei Cisplatin, bedeutet, daß mehr als 90% der mit Cisplatin behandelten Patienten ohne antiemetischen Schutz Erbrechen erleiden, während z. B. nach Vincristingabe die Rate unter 10% liegt (Tabelle 1).

Tabelle 2. Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen beeinflussen können. (Mod. nach Gralla 1988)

<i>Zytostatikum</i>	Emetogene Potenz des Zytostatikums Dosierung Applikationsweg Applikationszeitpunkt Applikationsgeschwindigkeit
<i>Patient</i>	Vorausgegangene Chemotherapie → Emesesteigerung Alter < 35 Jahre → Emesesteigerung Alkoholabusus → Emeseverringering Geschlecht – Frauen → Emesesteigerung Reisekrankheit → Emesesteigerung
<i>Antiemetika</i>	Dosierung und Zeitablauf Applikationsweg Kombination

Allgemein gilt, daß Frequenz und Intensität von zytostatikainduzierter Übelkeit und Erbrechen miteinander korrelieren. Ein akutes Erbrechen kann sofort nach Applikation beginnen und erreicht meist ein Maximum nach 4–10 h.

Während der größte Teil der Zytostatika fast ausschließlich zu akutem Erbrechen führt, ist bei Cisplatin, Cyclophosphamid, Daunorubicin, Carboplatin und Mitomycin zunächst mit akutem und in der Folge mit verzögertem Erbrechen zu rechnen. Nach Cisplatingabe schwankt die Inzidenz von verzögert auftretendem Erbrechen zwischen 20 und 93% mit einer Dauer von bis zu 120 h nach Chemotherapieende. Bei nicht cisplatinhaltigen Chemotherapieprotokollen liegt die Inzidenz bei 15–20% mit einem hauptsächlichlichen Auftreten 24–42 h nach Therapieende.

3.2 Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen beeinflussen

Die Potenz von Zytostatika, Übelkeit und Erbrechen auszulösen, ist unterschiedlich stark ausgeprägt. Verantwortlich dafür sind individuell unterschiedlich ausgeprägte Mechanismen, wie z. B. die unterschiedliche Hemmung von Enzymsystemen, die den Abbau der im Brechreflex involvierten Neurotransmitter steuern. Applikationsweg, Geschwindigkeit und Zeitpunkt (zirkadiane Einflüsse) sind, ebenso wie die Dosierung oder patientengebundene Parameter, wichtige Faktoren, die Einfluß auf Frequenz und Intensität von Übelkeit und Erbrechen haben können (Tabelle 2).

Bei Patienten mit schlechten Erfahrungen bei vorausgegangenen Chemotherapien, einem Alter unter 35 Jahren oder mit bekannter Reisekrankheit muß eher mit dem Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen gerechnet werden. Frauen leiden eher als Männer unter Übelkeit und Erbrechen. Patienten mit einem Alkoholabusus in der Vorgeschichte sind seltener betroffen.

4 Antiemetische Therapie

Für die antiemetische Therapie stehen Medikamente verschiedener Substanzklassen zur Verfügung:

- 5-HT₃-Rezeptorantagonisten,
- substituierte Benzamide,
- Kortikosteroide,
- Antihistaminika,
- Neuroleptika vom Typ der Phenothiazine,
- Neuroleptika vom Typ der Butyrophenone,
- Benzodiazepine,
- Cannabinoide.

4.1 Antiemetika – Wirkungsmechanismen

Die einzelnen Substanzklassen greifen an unterschiedlichen Stellen in den Pathomechanismus der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen ein (Tabelle 3). Die antiemetische Potenz der einzelnen Antiemetikaklassen ist unterschiedlich (Tabelle 4). Während 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder Benzamide eine hohe antiemetogene Potenz besitzen, ist von einer nur

Tabelle 3. Angriffspunkte einzelner Antiemetikaklassen

Substanzgruppe	Angriffspunkte
5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten	5-HT ₃ -Rezeptoren
Substituierte Benzamide	Chemorezeptorenttriggerzone
Kortikosteroide	Chemorezeptorenttriggerzone (Membranstabilisierung?)
Antihistaminika	Brechzentrum
Neuroleptika	Chemorezeptorenttriggerzone
Benzodiazepine	Limbisches System

Tabelle 4. Wirksamkeit von antiemetischen Substanzen. (Nach Grunberg 1993)

Wirksamkeit	Substanztyp
Hohe antiemetische Wirksamkeit	5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten, substituierte Benzamide (Hochdosis)
Mittlere antiemetische Wirksamkeit	Phenothiazine, Butyrophenone, Kortikosteroide
Geringe eigene antiemetische Wirksamkeit	Antihistaminika, Anticholinergika, Benzodiazepine

Tabelle 5. Antiemetikakombinationen mit synergistischer Wirkung. (Mod. nach Grunberg 1993)

Primäres Antiemetikum	Sekundäres Antiemetikum
5-HT ₃ -Rezeptorantagonist	Kortikosteroid, Phenothiazin, Butyrophenon, Benzodiazepin
Substituiertes Benzamid	Kortikosteroid
Phenothiazin	Kortikosteroid
Butyrophenon	Kortikosteroid
Kortikosteroid	Benzodiazepin

Tabelle 6. Antiemetikakombinationen mit Verringerung von Nebenwirkungen. (Nach Grunberg 1993)

Primäres Antiemetikum	Sekundäres Antiemetikum
Substituiertes Benzamid	Antihistaminikum, Kortikosteroid, Benzodiazepin
Phenothiazin	Antihistaminikum
Butyrophenon	Antihistaminikum

Tabelle 7. Vergleich von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Substanz	Applika- tionsform	Äquieffektive Dosierung (mg)	Gaben pro 24 h
Ondansetron	p.o., i.v.	8 (24?) mg	Maximal 3mal 8 mg
Tropisetron	i.v.	5 mg	Einmal
Granisetron	i.v.	3 mg	Maximal 3mal 3 mg

minimalen antiemetischen Aktivität bei Antihistaminika oder Benzodiazepinen auszugehen. Das Einsatzgebiet dieser Substanzen ergibt sich aus einer Wirkungssteigerung in Kombination mit hochantiemetogen wirksamen Substanzen (Tabelle 5) bzw. durch eine Verminderung der Nebenwirkungen der primär als Antiemetika eingesetzten Medikamente (Tabelle 6).

4.2 Einsatz von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Der Einsatz von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten hat in den letzten Jahren zu einer entscheidenden Verbesserung der antiemetischen Therapie geführt. Oral und intravenös wirksame Applikationsformen stehen zur Verfügung (Tabelle 7). Für Ondansetron konnte gezeigt werden, daß die orale Gabe direkt vor Chemotherapiebeginn der intravenösen Gabe ebenbürtig ist. Grundsätzlich ist die Bolusgabe der Dauerinfusion vorzuziehen, da so gewährleistet ist, daß Tachyphylaxieeffekte reduziert werden. Die einmalige Gabe ist bei allen derzeit zugelassenen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten möglich, bei nicht ausreichendem Schutz können jedoch wiederholte Injektionen vorgenommen werden. Die unterschiedlich hohen Dosierungen der einzelnen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist auf die unterschiedliche Stärke der Rezeptorbindung zurückzuführen. Die höchste Rezeptorbindung weist Granisetron, gefolgt von Tropisetron und Ondansetron, auf. Zum Erreichen äquieffektiver Dosierungen sind deshalb geringere Mengen von Granisetron als von Tropisetron oder Ondansetron notwendig (Tabelle 7). Dabei sind die Tagestherapiekosten aller 3 Substanzen vergleichbar.

4.3 Therapiekosten

Kosten und Effektivität antiemetischer Therapieformen wurden in letzter Zeit wiederholt diskutiert. Dabei sind die direkten Kosten einer 5-HT₃-Rezeptorantagonistherapie (Mono- oder Kombinationstherapie) hö-

Tabelle 8. Medikamente zur antiemetischen Therapie

Generika (INN)	Beispiele für Handelsnamen	Applikationsart	Handelsform	Empfohlene Dosis
1. 5-HT₃-Rezeptorantagonisten				
Ondansetron	Zofran	oral i.v.	Tbl. 4, 8 mg Amp. à 4, 8 mg	8 mg alle 8 h 8 mg Loading-dose, dann alle 8 h oder 1 mg/h Dauerinfusion
Tropisetron	Navoban	oral i.v.	Tbl. 5 mg Amp. à 5 mg	5 mg alle 24 h 5 mg alle 24 h
Granisetron	Keratriil	i.v.	Amp. à 3 mg	3 mg Loading-dose, dann bei Bedarf 2mal 3 mg zusätzlich pro 24 h
2. Dopaminrezeptorantagonisten/substituierte Benzamide				
Metoclopramid-Hydrochlorid	Paspertin	oral	Tbl. à 10 mg Retardkaps. à 20 mg Saft 5 ml à 5 mg Trpf. 1 ml à 4 mg Supp. à 20 mg Amp. à 10, 50 mg (für die „Hochdosisbehandlung“)	10–20 mg alle 4 h
Alizaprid (Benzquinamid-Hydrochlorid)	Vergentan	rektal i.v. (2 ml)	Tbl. à 50 mg Amp. à 50 mg	20 mg alle 4 h Hochdosis: 2 mg/kg KG alle 2 h (5mal) 50–100 mg alle 4 h

3. Glukokortikoide

Dexamethason	Decadron-Phosphat	i.v.	Amp. à 4, 8, 20 mg	10-20 mg vor Beginn der Chemotherapie
Methylprednisolon	Fortecortin Mono Urbason Urbason sol. forte	i.v., i.m. oral i.v.	Amp. à 4, 8 mg Tbl. à 4, 16, 40 mg Amp. à 250 mg	40-250 mg vor Beginn der Chemotherapie

4. Benzodiazepine

Diazepam (u.a. aus der Reihe der Transquilizer)	Valium etc. (bei Anwendung von anderen Benzodiazepinen entsprechende Dosierung beachten)	oral rektal i.v.	Tbl. à 2, 5, 10 mg Supp. à 10 mg Amp. à 10 mg	2,5-5 mg alle 8 h 30 min vor Beginn der Chemotherapie
Lorazepam	Tavor Tavor pro injectione	oral i.v.	Tbl. à 0,5, 1, 2,5 mg Amp. à 2 mg	1-2 mg alle 12 h

5. Antihistaminika (H₁-Rezeptorantagonisten)

Dimenhydrinat	Vomex	oral Sirup rektal i.v. i.m. oral rektal	Depot Drag. à 200 mg 330 mg in 100 ml Supp à 150 mg Amp. à 62 mg Amp. à 100 mg Tbl. à 25 mg Supp à 50 mg	1-2 Depot Drag. im Abstand von 8-10 h 2- bis 3mal tgl. 1/3-3 Teelöffel Sirup 3- bis 4mal tgl. 1 Supp 1-2 Amp. i.v. oder i.m. pro Dosis 1-2 Tbl. alle 12 h 1-2 Supp alle 12 h
Meclozin	Bonamine Peremesin	oral rektal		

Tabelle 8 (Fortsetzung)

Generika (INN)	Beispiele für Handelsnamen	Applikationsart	Handelsform	Empfohlene Dosis
6. Neuroleptika vom Typ der Phenothiazine				
Levomepromazin	Neurocil	oral	Tbl. à 25, 100 mg Trpf. à 10 ml (1 Trpf. = 1 mg) Amp. à 25 mg	10-25 mg alle 6 h
Perphenazin	Decentan	i.v., i.m. oral	Drag. à 4, 8 mg Trpf. à 15 ml (1 Trpf. = 0,2 mg) Amp. à 76 mg	4-8 mg alle 6 h
Promethazin	Atosil	i.m. oral	Drag. à 25 mg Sirup à 100 ml (1 ml = 1 mg) Trpf. à 10, 50, 100 ml (1 ml = 20 mg)	25 mg alle 6 h
Thiäthylperazin	Torecan	oral	Drag. à 6,5 mg	6,5 mg alle 8 h
Triflupromazin	Psyquil	oral rektal i.v., i.m.	Drag. à 10, 25, 50 mg Supp à 70 mg Amp. à 10, 20 mg	10-30 mg alle 6-8 h 70 mg alle 12-24 h 20 mg vor Beginn der Chemotherapie; 5-10 mg i.v. alle 6-8 h

7. Neuroleptika vom Typ der Butyrophenone

Domperidon	Motilium	oral	Filmtbl. à 10 mg Trpf. (1 ml = 10 mg)	10-20 mg alle 8 h
Haloperidol	Haldol „Jansen“	oral	Tbl. à 1, 2, 5, 10, 20 mg Trpf. (1 ml = 2 mg) Trpf. forte (1 ml = 10 mg) Amp. à 5 mg (1 ml) Amp. à 5 mg (1 ml)	1-2 mg alle 8-12 h
Droperidol (nicht gegen Übelkeit und Erbrechen zugelassen)	Dehydrobenzperidol	i.v. i.m. i.v., i.m.	Amp. à 5 mg	0,5-1 mg alle 4 h

her als z. B. die einer Metoclopramid- oder Metroclopramidkombinationstherapie. Bei hoch emetogenen Zytostatikatherapien und unter bestimmten Bedingungen auch bereits bei mäßig emetogenen Behandlungsformen (junge und/oder ambulante Patienten, bekanntes antizipatorisches Erbrechen) ist jedoch unter Berücksichtigung von Folgekosten und nicht zuletzt auch aus ethischen Gesichtspunkten einer 5-HT₃-Rezeptorantagonistherapie der Vorzug zu geben.

4.4 Zusammenstellung derzeit verfügbarer Antiemetika

Antiemetika, geordnet nach einzelnen Substanzgruppen, und ihre Generika, Handelsnamen, mögliche Wirkmechanismen und Dosierungen sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

4.5 Nebenwirkungen der Antiemetika

Die Nebenwirkungen von Antiemetika unterscheiden sich in den einzelnen Substanzklassen (Tabelle 9). Dabei ist zu beachten, daß das Risiko für einzelne Nebenwirkungen durch verschiedene Faktoren beeinflußt werden kann. Extrapiramidale Nebenwirkungen, ein Hauptproblem beim Einsatz von Benzamiden oder Neuroleptika, treten z. B. besonders häufig bei jüngeren Patienten auf. Eine Obstipation, besonders ein Problem für ältere Patienten und Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, sollte bei Verwendung von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bereits prophylaktisch mit Laxanzien behandelt werden.

Auch innerhalb einer Substanzklasse muß mit unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen gerechnet werden, wie z. B. bei den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (Hypertonie nur nach Tropisetron). Perianale Irritationen, die nach Gabe von Kortikosteroiden beschrieben wurden, lassen sich durch Herabsetzen der Injektionsgeschwindigkeit bzw. Verdünnung der Kortikosteroide verhindern.

4.6 Grundsätze antiemetischer Therapie und Therapiekonzepte

Ziel einer antiemetischen Therapie ist es, Übelkeit und Erbrechen vollständig zu verhindern. Gleichzeitig sollte das Risiko von Antiemetikanebenwirkungen möglichst gering gehalten werden. Je nach therapeutischer Erfordernis kann eine Monotherapie oder eine Kombination aus 2, 3 oder mehr antiemetischen Substanzen bestehen. Bei der Kombination von Antiemetika sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

Tabelle 9. Nebenwirkungen einzelner Antiemetikaklassen (Beispiele)

Substanzgruppe	Mögliche Nebenwirkungen
5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten	Müdigkeit, Kopfschmerz, Obstipation, Hypertonus (Tropisetron)
Substituierte Benzamide	Extrapyramidale Symptomatik, Sedierung, Hypertonie, agitierte Depression
Kortikosteroide	Sedierung, perianale Irritationen, Kopfschmerz, Gesichtsflush, Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellaage
Antihistaminika	Sedierung
Neuroleptika	Extrapyramidale Symptomatik, Sedierung, Kopfschmerz
Benzodiazepine	Sedierung

- Prophylaxe geht *vor* Therapie! *Ziel:* Übelkeit oder gar Erbrechen dürfen auf keinen Fall auftreten bzw. müssen so gut wie möglich durch prophylaktische Antiemetikagabe vermieden werden (sonst: zusätzliches antizipatorisches Erbrechen, Verminderung der Lebensqualität);
- Kombination wirksamer Einzelsubstanzen, deren optimale Einzeldosis, zeitgerechte Verabreichung und wirksamste Applikationsform bekannt sind;
- Ausnutzung sinnvoller Kombinationen mit synergistischer Wirkung (Tabelle 5) und/oder Reduktion der Nebenwirkungen der Monosubstanzen (Tabelle 6)
- keine überlappenden (sich verstärkenden) Nebenwirkungen/Toxizitäten der Monosubstanzen (Tabelle 9)

Die im folgenden angeführten Therapievorschläge sind als Richtlinien gedacht und können (sollten) nach Bedarf modifiziert werden. Angeführte Substanzen können in äquieffektiven Dosierungen (Tabellen 7 und 8) durch andere Generika ausgetauscht werden.

4.6.1 Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen

Beginn der antiemetischen Therapie: vor dem ersten Therapiezyklus Applikation des Antiemetikums 10–30 min vor Zytostatikagabe; bei Risikopatienten (z. B. schlechte Vorerfahrung mit Erbrechen): Gabe eines Sedativums (Benzodiazepin – z. B. Lorazepam) am Abend vor Therapiebeginn.

Dauer: Gabe in fixierten Intervallen bis zu 3 Tagen über die Beendigung der Chemotherapie hinaus (bei cisplatinhaltiger Therapie evtl. auch länger – 5 Tage).

Ambulante Therapie: bei ambulanten Patienten Anweisungen für Salvagemedikation mitgeben.

Nebenwirkungen: Beachtung der potentiellen Nebenwirkungen der Antiemetika und gegebenenfalls Prophylaxe:

- bei längerer Gabe von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Patienten mit gastrointestinalen Tumoren oder älteren Patienten: Gefahr der Obstipation: Patienten Hinweis und Laxanzien prophylaktisch geben;
- wegen der dosisunabhängigen Dyskinesie bei Benzamidderivaten (besonders hochdosierte Metoclopramidtherapie und junge Patienten): Biperiden (Akineton) bereithalten.

4.6.2 Behandlung des strahleninduzierten Erbrechens

Metoclopramid, Prochlorperazin oder Domperidon haben eine Effektivität bei ca. 50% der Patienten gezeigt. Im Vergleich mit diesen Substanzen kann durch einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wie Ondansetron eine signifikant bessere Kontrolle von Erbrechen erreicht werden (Scarantino 1994; Priestman 1993).

4.6.3 Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen

Verzögerte Übelkeit und/oder Erbrechen wurde besonders bei Cisplatin oder Cyclophosphamid bis zu 5 Tagen nach Chemotherapieende beschrieben. Erste therapeutische Ansätze zeigten die Überlegenheit von Metoclopramid mit Dexamethason gegenüber den beiden Einzelsubstanzen oder Placebo. Statt Metoclopramid kann auch ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist und Dexamethason mit vergleichbarem Erfolg kombiniert werden (Tabelle 10). Der Vergleich beider Therapiekonzepte fällt bezüglich der Kosten zwar zugunsten der Metoclopramidkombination aus, die Praktikabilität (Fortsetzung einer bereits mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten begon-

Tabelle 10. Behandlung verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen. (Mod. nach Kris 1989)

Metoclopramid plus	0,5 mg/mg KG p.o.	4mal täglich	Tag 1–4
Dexamethason	8 mg	2mal täglich	Tag 1–2
	4 mg	2mal täglich	Tag 3–4
<i>alternativ</i>			
Ondansetron plus	4–8 mg p.o.	2mal täglich	Tag 1–4
Dexamethason	8 mg	2mal täglich	Tag 1–2
	4 mg	2mal täglich	Tag 3–4

nenen Therapie bei gleichzeitiger Vermeidung eventueller extrapyramidaler Nebenwirkungen) kann jedoch den Ausschlag für die 5-HT₃-Rezeptorantagonistenkombination geben.

4.6.4 Antizipatorisches Erbrechen

Es ist therapeutisch sehr schwer beeinflussbar. Prophylaktisch und wohl am besten wirksam ist eine suffiziente antiemetische Therapie vom ersten Chemotherapiekurs an. Zur Behandlung werden verhaltenstherapeutische Ansätze und/oder eine medikamentöse Therapie mit Lorazepam empfohlen. Lorazepam kann am Abend vor Therapiebeginn (1–2 mg) und erneut 1- bis 2mal täglich an jedem Therapietag gegeben werden.

4.7 Wahl der antiemetischen Therapie

Mit den z. Z. zur Verfügung stehenden Antiemetika bietet sich ein an der emetischen Potenz der Zytostatika ausgerichteter Stufenplan an:

Bei *gering emetogenen Zytostatika* bzw. einer Monotherapie kann ein ausreichender Schutz durch ein Benzamid erreicht werden (Tabelle 11). Jüngeren Patienten mit einem höheren Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen durch Metoclopramid oder ambulanten Patienten mit schlechter Chemotherapievorerfahrung kann durch einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ein wirksames, einfach zu applizierendes (oral) Medikament angeboten werden. Ein Benzodiazepin, 12 h vor Chemotherapie gegeben, kann zusätzliche Entlastung bieten. Bei Übelkeit oder Erbrechen trotz antiemetischer Initialtherapie empfiehlt sich die wiederholte Gabe des Benzamides oder eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Bei Folgekursen

Tabelle 11. Antiemetische Therapie bei gering emetogenen Chemotherapien (Beispiele)

Chemotherapie (Beispiel)	Antiemese am Tag der Chemotherapie Prophylaxe	Bei Übelkeit oder Erbrechen nach intravenöser Einmalapplikation (Prophylaxe)	Bei Übelkeit oder Erbrechen im vorherigen Chemotherapiezyklus
Mitomycin C Chorambucil Melphalan 5-Fluoruracil +/- Folsäure Doxorubicin/ Epirubicin wöchentlich Mitoxantron	Monotherapie ^a (p.o. oder i.v.) Benzamid - Metoclopramid 3mal 10-20 mg - Alizaprid 1- bis 2mal 50 mg	Zusätzlich 1mal 20 mg p.o. 1mal 50 mg p.o.	Plus Kortikosteroid - Dexamethason 1- bis 2mal 4 mg p.o. - Methylprednisolon 1- bis 2mal 16 mg p.o. Bei nicht ausreichendem Ansprechen: Wechsel auf 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten +/- Kortikosteroid

^a Bei erster Gabe des Antiemetikums oder Einmalapplikation auch i.v. möglich.

nach vorausgegangener Übelkeit und/oder Erbrechen sollte gleich ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist evtl. in Kombination mit einem Kortikosteroid appliziert werden. Eine Therapie von verzögerter Übelkeit und/oder Erbrechen ist in der Regel nicht notwendig.

Bei *mäßig emetogener Chemotherapie* ist bereits die Kombination von Metoclopramid bzw. eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit einem Kortikosteroid zu empfehlen (Tabelle 12). Bei Versagen der initialen antiemetischen Therapie kann die Gabe des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder des Benzamides wiederholt und zusätzlich durch Kombination mit einem Kortikosteroid ergänzt werden. Treten trotzdem weiter Übelkeit und/oder Erbrechen auf, sollte nach der Kombination von Benzamid und Kortikosteroid auf eine 5-HT₃-Rezeptorantagonistentherapie gewechselt werden. Im Folgekurs sollte eine 5-HT₃-Rezeptorantagonistenkombination mit einem Kortikosteroid durchgeführt und zusätzlich eine Kombination mit einem Antihistaminikum und/oder einem Benzodiazepin erwogen werden. Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach

Tabelle 12. Antiemetische Therapie bei mäßig emetogenen Chemotherapien (Beispiele)

Chemotherapie (Beispiel)	Antiemese am Tag der Chemotherapie – Prophylaxe	Bei Übelkeit oder Erbrechen nach Einmalapplikation (Prophylaxe)	Bei Übelkeit oder Erbrechen im vorherigen Chemotherapiezyklus
ELF	Kombination (p.o./i.v.) A+C ^a	Kombination (p.o./i.v.) A+C → A+/-C	Kombination (p.o./i.v.) A+C+D+/-E
Etoposid	B+C ^a	B+C → B → A+/-C	B+C → A+C → A+C+D+/-E
Ifosfamid	A. 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist		D. Antihistaminikum
AC/EC+/-5-FU	– Ondansetron 1mal 8 mg	2mal 4–8 mg	– Dimenhydrinat 2mal 62 mg
COP ^a	– Tropisetron 1mal 5 mg	1mal 5 mg	E. Benzodiazepin
CHOP ^a	– Granisetron 1mal 3 mg	1- bis 2mal 3 mg	– Lorazepam 2mal 1–2 mg
Fludarabin	B. Benzamid		
CMF	– Metoclopramid 1mal 30–70 mg	1mal 30–50 mg	
ACE	– Alizaprid 1mal 100–150 mg	1mal 100–150 mg	
ACO	C. Kortikosteroid		
	– Dexamethason 1mal 8 mg	1- bis 2mal 4 mg	
	– Methylprednisolon 1mal 40–120 mg	1- bis 2mal 16–32 mg	

^a Kortikosteroidkombination entfällt bei allen kortikosteroidhaltigen Chemotherapieprotokollen.

Tabelle 13. Antiemetische Regime bei hoch emetogenen Chemotherapien (Beispiele)

Chemotherapie (Beispiel)	Antiemese am Tag der Chemotherapie – Prophylaxe	Bei Übelkeit oder Erbrechen trotz Prophylaxe	Bei Übelkeit oder Erbrechen im vor-herigen Chemotherapiezyklus
Cisplatin/ Carboplatin Kombination, DTIC-haltige Protokolle (z. B. ABVD), Ifosfamid- haltige Protokolle	Kombination (i. v.) A+C A. 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist - Ondansetron 8–(24) mg - Tropisetron 1mal 5 mg - Granisetron 1mal 3–(3mal 3) mg C. Kortikosteroid - Dexamethason 1mal 20 mg - Methylprednisolon 1mal 120–250 mg	Kombination (i. v.) A+C → D A+C → D+E	Kombination (i. v.) A+C+D+E
Alle Hochdosis- protokolle (z. B. CEI, BEAM, BuCy, Hochdosis- melphalan oder -alexan)	Kombination (i. v.) A+C+D A. 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist - Ondansetron 24 mg - Tropisetron 1mal 5 mg - Granisetron 1mal 3 mg C. Kortikosteroid - Dexamethason 1mal 20 mg - Methylprednisolon 1mal 120–250 mg	Kombination (i. v.) A+C+D+E D. Antihistaminikum - Dimenhydrinat 2 bis 4mal 62 mg E. Benzodiazepin - Lorazepam 2mal 1–2 mg	Kombination (i. v.) A+C+D+E Kombination (i. v.) A+C+D+E 1mal 5 mg (zusätzlich) 1- bis 2mal 3 mg (zusätzlich) D. Antihistaminikum - Dimenhydrinat 2 bis 4mal 62 mg E. Benzodiazepin - Lorazepam 2mal 1–2 mg

Chemotherapieende empfiehlt sich die Fortsetzung der antiemetischen Therapie in reduzierter Form mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder Benzamid, gegebenenfalls wieder in Kombination mit einem Kortikosteroidpräparat.

Stark emetogene Chemotherapieprotokolle erfordern den intensivierten Einsatz der Antiemetika (Tabelle 13). Zur Zeit bietet die Kombination eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit einem Kortikosteroid die zuverlässigste Therapiemöglichkeit ohne besonders belastende Nebenwirkungen. Treten trotzdem Übelkeit oder Erbrechen auf, kann eine zusätzliche Steigerung des antiemetischen Schutzes durch weitere Kombination von 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason mit Dimenhydrinat und/oder in einer weiteren Stufe mit einem Benzodiazepin erreicht werden.

Hochdosischemotherapieprotokolle sollten grundsätzlich nur unter einem optimalen, intensiven antiemetischen Schutz durchgeführt werden. Die Kombination eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit einem Kortikosteroid sollte bei besonders hoch emetogenen Chemotherapieregimen von Anfang an durch ein Antihistaminikum und Lorazepam ergänzt werden. Denkbar ist auch die zusätzliche Gabe von Antiemetika des Phenotiazintyps oder Benzamidtyps. Nach Chemotherapieende sollte eine Fortsetzung der antiemetischen Therapie mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder Benzamid in Kombination mit einem Kortikosteroid erfolgen. Bei anhaltender Übelkeit und insbesondere Erbrechen kann besonders nach cisplatinhaltigen Chemotherapieprotokollen eine erneute stationäre Behandlung indiziert sein.

Literatur

- Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ (1988) Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 9:334–341
- Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, Tattersall MHN (1983) On the receiving end – patient perception of the side effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19:203–208
- Cubeddu LX (1992) Mechanisms by Which Cancer Chemotherapeutic Drugs Induce Emesis. *Semin Oncol* 19 [Suppl 6]:2–13
- Edwards CM (1988) Chemotherapy induced emesis – mechanisms and treatment: a review. *J R Soc Med* 81:658–662
- Gralla RJ, Kris MG, Tyson LB, Clark RA (1988) Controlling emesis in patients receiving cancer chemotherapy. *Recent Results Cancer Res* 108:89–101
- Grunberg SM, Hesketh PJ (1993) Drug Therapy – Control of Chemotherapy-Induced Emesis. *N Engl J Med* 329:1790–1796
- Jacobsen PB, Redd WH (1988) The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. *Cancer Invest* 6:329–336

- Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirrincione C, Groshen S (1989) Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 7:108-114
- Priestman TJ, Roberts JT, Upadhyaya BK (1993) A prospective randomized double-blind trial comparing ondansetron versus prochlorperazine for the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol* 5:358-363
- Scarantino CW, Ornitz RD, Hoffman LG, Anderson RF (1994) On the mechanism of radiation-induced emesis: The role of serotonin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:825-830
- Seynaeve C, de-Mulder PH, Verweij J, Gralla RJ (1991) Controlling cancer chemotherapy-induced emesis. An update. *Pharm Weekbl [Sci]* 13:189-197
- Tattersall FD, Rycroft W, Hargreaves RJ, Hill RG (1994) The tachykinin NK1 receptor antagonist CP-99,994 attenuates cisplatin induced emesis in the ferret. *Eur J Pharmacol* (in Press)

22.2 Richtlinien zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen

H. Link

1 Einleitung

Verschiedene Faktoren führen bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen oder soliden Tumoren zu einer erhöhten Infektanfälligkeit. Das Risiko einer Infektion hängt entscheidend von der Art und Intensität der zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie ab und wird andererseits durch die zugrunde liegende Erkrankung bestimmt. Die erhöhte Infektanfälligkeit gegenüber pathogenen Keimen und opportunistischen Krankheitserregern ist unterschiedlich stark ausgeprägt, je nachdem, welches Abwehrsystem betroffen ist. Im Vordergrund steht die Granulozytopenie, und erst in zweiter Linie ist eine Reduktion der Anzahl oder Funktion von Lymphozyten oder Antikörpern bedeutsam. Die wichtigsten Faktoren sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Das Risiko für eine Infektion nimmt mit einer Häufung der Faktoren stark zu. Diese Risikofaktoren beeinflussen auch das Ergebnis der antiinfektiösen Therapie.

2 Risikofaktoren

Verminderung der zellulären oder humoralen Immunität

Eine verminderte zelluläre oder humorale Immunität findet man v. a. bei *lymphatischen Systemerkrankungen* wie M. Hodgkin, malignen Non-Hodgkin-Lymphomen und Plasmozytom. Auch intensive und *wiederholte zytostatische Chemotherapien* wie z. B. bei akuten Leukämien oder malignen Lymphomen können zur ausgeprägten Schwächung immunologischer Abwehrfunktionen führen. Die Immundefizienz variiert daher erheblich. Sie kann gering ausgeprägt sein und nur kürzere Zeit anhalten bei Patienten mit Standarddosischemotherapie und malignem Tumor, bis zur maximal ausgeprägten und nur langsam abnehmenden Immundefizienz bei Patienten nach autologer und insbesondere allogener Stammzelltransplantation. Bei der *Standardchemotherapie*, wie sie häufig bei soliden Tumoren verwendet wird, besteht *nur kurzfristig*

Tabelle 1. Risikofaktoren für Infektionen bei antineoplastischer Therapie

Risikofaktor	gering	hoch
Grundkrankheit	solider Tumor	akute Leukämie, hochmalignes Lymphom; chronisch lymphatische Leukämie mit Antikörpermangel
Alter	< 60 Jahre	> 60 Jahre
Tumorlast	klein	groß
Komorbidität	mäßig	ausgeprägt
Allgemeinzustand	gut	reduziert
Chemotherapiezyklus	Folgezyklus	1. Zyklus
Zyklusintervalle	> 4–5 Wochen, und vollständige Erholung der Hämatopoese	< 4 Wochen
Zytostatikadosis pro Zyklus	Standard	hoch, myeloablativ
Art der Zytostatika	gering myelotoxisch	stark myelotoxisch
Regime	Monotherapie	Kombinationstherapie
Schleimhauttoxizität	gering	hoch
Strahlentherapie	zeitlich versetzt	parallel zur Chemotherapie
Krankheitsstatus	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Therapieziel	palliativ ohne Lebensverlängerung	kurativ, adjuvant, palliativ mit Lebensverlängerung

Individuelle Faktoren: Pharmakokinetik der Zytostatika, Knochenmarkreserve (z. B. bei Seminom höhere Toxizität), stationäre versus ambulante Behandlung, Kompetenz der behandelnden Ärzte, weitere zelluläre Immundefekte (B- und T-Zellen), Prognose, kumulative Toxizität, Begleittherapie, sonstige Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), persistierende oder latente Infektionen nach Chemotherapie

eine Phase der Immundefizienz. Granulozytopenien werden meist durch zytostatische Behandlung oder Strahlentherapie hervorgerufen oder sie entstehen als Folge einer Infiltration des Knochenmarks durch maligne Zellen. Die Kombination von beiden Faktoren verstärkt die Granulozytopenie wesentlich. Granulozytenfunktionsstörungen können im Rahmen der Grundkrankheit, z. B. bei der akuten myeloischen Leukämie oder als Folge einer Steroidtherapie, auftreten.

Die zelluläre oder humorale Immunität ist oft auch schon *im Rahmen der Grundkrankheit* z. B. bei M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom oder Plasmozytom *reduziert*. Außerdem kann sie als Folge einer langandauernden oder myeloablativen Chemotherapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation vermindert sein.

Schädigung lokaler Keimbarrieren

Die Zerstörung von Abwehrbarrieren der Haut und Schleimhäute durch Tumorwachstum erleichtert die Penetration von Infektionserregern aus dem Magen-Darm-Trakt. Bei der intensiven und myeloablativen Chemo- und/oder Strahlentherapie stellt die Schädigung der Schleimhaut im Mund und Magen-Darm-Trakt einen wesentlichen Risikofaktor dar. Insbesondere nach myeloablativer Therapie besteht für eine Zeit von 7–10 Tagen eine schwere Mukositis mit der Möglichkeit massiver Keimeinschwemmung und Blutungsgefahr. Das zeitgleiche Auftreten von Granulozytopenie, Lymphozytopenie und Schleimhautschädigung erhöht das Risiko der schweren Infektion um ein Vielfaches.

Weitere infektionsbegünstigende Faktoren

Lokale Obstruktionen von Hohlorganen, Luftwegen etc. können zusätzliche Risikofaktoren darstellen. *Fehl- oder Unterernährung* des Patienten reduzieren den Allgemeinzustand und führen zur negativen Stickstoffbilanz. Diese negativen Risikofaktoren dürfen nicht unterschätzt werden. Es sollte daher rechtzeitig eine totale parenterale Ernährung begonnen werden.

Iatrogene und nosokomiale Faktoren, wie operative Eingriffe, venöse Zugänge, Zentralvenenkatheter, Bluttransfusionen, Übertragung resistenter Krankenhauskeime und Keimübertragung durch das Personal, tragen wesentlich zur Infektionsmorbidity bei diesen Patienten bei.

Keimherkunft

Etwa die Hälfte der Infektionen resultiert aus der endogenen Mikroflora, die der Patient bei der stationären Aufnahme bereits mitbrachte. Die übrigen Infektionserreger wurden während des Krankenhausaufenthaltes erworben. Letztere Erreger besiedeln die verschiedenen Schleimhäute und die Haut und sind häufig virulenter und resistenter gegenüber antimikrobiellen Substanzen als die Erreger bei der stationären Aufnahme. Die Erreger, die für eine Bakteriämie bei neutropenischen Patienten verantwortlich sind, können häufig in der körpereigenen Flora des Patienten vor Ausbruch der Infektion nachgewiesen werden. Die Besiedlung des Nasopharynx mit potentiell pathogenen gramnegativen Erregern korre-

Tabelle 2. Häufige Erreger bei Patienten mit Abwehrschwäche und malignen Erkrankungen; nach myeloablativer Therapie sind die meisten der aufgeführten Bedingungen gleichzeitig erfüllt, mit dem entsprechend hohen Infektionsrisiko

Voraussetzung	Erreger
Hautverletzungen	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Schädigung der Mundschleimhaut	Streptococci
Nasopharynxkarzinom	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococcus) <i>Haemophilus</i> species Anaerobier
Gastrointestinale Ulzera	<i>Actinomyces</i> species Gramnegative Stäbchen
Bronchialobstruktion	Anaerobier Streptococci Gramnegative Stäbchen
Intestinale Obstruktion	<i>Bacteroides fragilis</i> u. a.
Verminderte T-Zellfunktion	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
M. Hodgkin	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>
Akute lymphatische Leukämie	<i>Listeria monocytogenes</i>
Non-Hodgkin-Lymphom	<i>Salmonella</i> species
Myeloablative Therapie	<i>Cryptococcus neoformans</i>
HIV-Infektion	<i>Nocardia asteroides</i> <i>Candida</i> species <i>Candida glabrata</i> <i>Aspergillus</i> species <i>Mucor</i> species <i>Trichosporon</i> species <i>Fusarium</i> species andere Pilze <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> Zytomegalovirus Herpes-simplex-Virus Humanes Herpes-Virus 6 <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Isospora belli</i>
Splenektomie	<i>S. pneumoniae</i>
Verminderte B-Zellfunktion	<i>Haemophilus influenzae</i>
Plasmozytom	<i>Neisseria meningitidis</i>
Morbus Waldenström	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Niedrigmalignes Non-Hodgkin-Lymphom	
Myeloablative Therapie	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Voraussetzung	Erreger
Neutropenie	<i>S. aureus</i>
Akute Leukämie	<i>Viridans streptococci</i>
Hochmalignes NHL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Neutropenie nach intensivierter, hochdosierter oder myeloablativer Therapie	<i>S. epidermidis</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>K. pneumoniae</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Candida species</i>
	<i>Aspergillus species</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR)
	<i>Trypanosoma cruzii</i>
	<i>Strongyloides stercoralis</i>

liert direkt mit der Schwere der Erkrankung. Die Besiedlung mit *Candida tropicalis*, aber nicht mit *Candida albicans*, kündigt eine nachfolgende invasive Pilzinfektion an. Neuerdings gibt es auch Berichte über opportunistische Infektionen mit *Trichosporon* und *Geotrichum*spezies als Hinweis darauf, daß diese und andere Hautkeime bei immunsupprimierten Patienten eine zunehmende Rolle spielen.

In Tabelle 2 sind häufige Erreger in Korrelation zu begünstigenden Voraussetzungen dargestellt.

3 Diagnostik

3.1 Mikrobiologische Diagnostik

Für die optimale Behandlung der immunsupprimierten Patienten ist eine adäquate Diagnostik unerlässlich (s. Tabellen 3 und 4). Beim neutropenischen Patienten besteht ein sehr hohes Risiko, daß Bakterien und andere Erreger in die Blutbahn eindringen. Der Ausgangsherd der Infektion wird häufig klinisch nicht bemerkt, weil die klassischen Entzündungszeichen fehlen.

Blutkulturen sind daher oft das einzige Mittel, einen Infektionserreger nachzuweisen. Obwohl nur bei 16–33% der Patienten diese Blutkulturen positiv sind, muß bei Fieber von einer Infektion ausgegangen werden. Wenn eine lokale Infektion auftritt, sollte eine Aspiration von diesen Stellen zur mikrobiologischen Diagnostik versucht werden.

Tabelle 3. Typische Infektionsmanifestationen bei Granulozytopenie

- Fieber (oral), ohne erkennbare Ursache $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, oder $3 \times$ in 24h $> 38,0^{\circ}\text{C}$
 - Bakteriämie, Fungämie
 - Sepsis, septischer Schock
 - Pneumonie
 - Haut: Punktionsstellen, venöse Zugänge
 - Zellulitis
 - Orale Mukositis
 - Parodontitis
 - Pharyngitis
 - Sinusitis
 - Ösophagitis
 - Enterokolitis
 - Perianale Läsionen
 - Harnwegsinfektion
 - Enzephalitis
-

Tabelle 4. Obligatorische Diagnostik bei granulozytopenischen Patienten mit Fieber

Klinische Untersuchungen von

- Schleimhäuten, Nasennebenhöhlen
- Haut, Perianalregion, Genitalbereich
- Einstichstellen, Kathetertunnel
- Lunge
- Abdomen

Diagnostik

- Röntgenuntersuchung des Thorax, evtl. HR-CT; Rö-NNH
 - Probenentnahme für die mikrobiologische Untersuchung
 - Blutkulturen (im Fieberanstieg!)
 - Lokalabstriche, Punktionen
 - Urinkultur
 - Eventuell invasive bronchoalveoläre Lavage und gezielter Erregernachweis
-

Viele Körperregionen sind durch Pilze und Bakterien kolonisiert. Häufig sind lokale Abstriche der Haut und der Mundschleimhaut kontaminiert. Trotzdem müssen die gefundenen Erreger bei der Auswahl der Antibiotika bedacht werden, da sie auch ohne direkten Nachweis aus der Blutkultur für die Infektion verantwortlich sein können.

3.2 Diagnostik mit bildgebenden Verfahren

Bei jedem unklarem Fieber müssen grundsätzlich *Thoraxröntgenaufnahmen* in 2 Ebenen angefertigt werden, da bei granulozytopenischen Patienten und bei interstitiellen Pneumonien der Auskultationsbefund unauffällig sein kann. Dies gilt auch für die Neubeurteilung der Therapie nach 3–4 Tagen, wenn über eine Modifikation der Initialtherapie entschieden werden muß. In diesen Fällen soll eine hochauflösende *Computertomographie (HR-CT) des Thorax* erfolgen, um diskrete Infiltrate durch Pilze diagnostizieren zu können.

Andere röntgenologische Untersuchungen (z. B. Nasennebenhöhlen, Zahnstatus) sollten bei entsprechendem Verdacht auf eine Infektionslokalisation durchgeführt werden. Bei Patienten mit abdominellen Beschwerden oder persistierendem Fieber trotz Regeneration aus der Granulozytopenie sind Untersuchungen der Abdominalorgane mittels Computertomographie oder Abdomensonographie angezeigt. Nicht selten können dann residuelle Infiltrate in Leber oder Milz nachgewiesen werden, die höchstwahrscheinlich durch Pilze bedingt sind.

3.3 Invasive Diagnostik

Bei zahlreichen atypischen Infektionen können Erreger durch histologische oder zytologische Untersuchungen mit den entsprechenden Spezialfärbungen nachgewiesen werden. Dies trifft v. a. für *Infektionen mit Pilzen* (Candida, Aspergillus, Mucor), Viren (CMV, HSV, VZV, Papova-Viren) *Pneumocystis carinii* und *Toxoplasmose* zu. Wenn Lungeninfiltrate bei neutropenischen Patienten nachgewiesen werden, ist die Wahrscheinlichkeit einer Pilzinfektion über 50%. Trotzdem sollte eine invasive Diagnostik zum Erregernachweis angestrebt werden.

Die schonendste Maßnahme ist eine gezielte bronchoalveoläre Lavage (BAL). Diese sollte frühzeitig erfolgen, um möglichst gezielt behandeln zu können. Besondere diagnostische Probleme bereiten bei Malignompatienten *interstitielle Lungeninfiltrate*, bei denen differentialdiagnostisch neben den verschiedenen Infektionen auch Infiltrate durch das Malignom (z. B. Lymphangiosis carcinomatosa) und Reaktionen auf Zytostatika (z. B. interstitielle Lungenfibrose durch Bleomycin) in Betracht gezogen werden müssen.

Insbesondere die Diagnostik von *Pneumocystis carinii* und Zytomegalievirus sollte mit zytologischen Methoden kurzfristig möglich sein. Eine interstitielle, diffus infiltrierende Pilzinfektion der Lunge kann jedoch durch BAL nicht ausgeschlossen werden.

Kontraindikationen gegen eine BAL sind Thrombozyten $< 20000/\mu\text{l}$ trotz Substitution, Quick-Wert $< 30\%$ oder eine ausgeprägte alveoläre Hypoventilation.

Mehr als 10^5 Keime/ml in der Lavageflüssigkeit gelten als signifikant für eine Infektion, während mehr als 1% Schleimhautepithelien im Zytozentrifugenpräparat als Hinweis auf eine Kontamination durch oropharyngeales Material anzusehen sind. Ein positiver Amylasenachweis in der Spülflüssigkeit ist ebenfalls als Hinweis auf Verunreinigung durch oropharyngeale Sekrete anzusehen.

3.4 Serologische Diagnostik

Aufgrund der verminderten Immunantwort ist die serologische Diagnostik häufig unzuverlässig. Sie kann daher nicht zum Ausschluß von Infektionen verwendet werden. Folgende Untersuchungen sollten trotzdem bei Fieber und bei Nichtansprechen auf die Therapie durchgeführt werden:

- Candidaantigen;
- Titerbestimmungen:
 - Candida,
 - Aspergillus;
- Zytomegalievirus (CMV);
- Varizella zoster, Herpes-simplex-Virus;
- Legionellen;
- Mycoplasma pneumoniae (bei Lungeninfiltraten).

4 Granulozytopenie

Die zytostatische Chemotherapie bösartiger Erkrankungen führt fast immer zur Granulozytopenie. Dadurch steigt das Risiko von Infektionen, die daher zu den häufigsten Komplikationen der zytostatischen Chemotherapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen zählen.

Die Granulozyten haben die Funktion, den Organismus vor mikrobiellen Infektionen zu schützen. Dies geschieht durch die Kontrolle der Keimbesiedlung im Respirations- und Gastrointestinaltrakt. Bereits eingedrungene Infektionserreger werden durch die verschiedenen Funktionen der Granulozyten abgewehrt. Die Granulozytopenie ist oft begleitet von einer ausgeprägten chemotherapieinduzierten Schädigung der Schleimhäute. Bestimmte Körperregionen sind bei der Granulozytopenie besonders infektgefährdet (s. Tabelle 4). Das Risiko einer lebensbedroh-

Tabelle 5. Typisches Erregerspektrum der Infektionen bei Granulozytopenie

-
- A. Grampositive Bakterien**
- Koagulase-negative Staphylokokken
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Streptococcus species*
 - Corynebakterien
- B. Gramnegative Erreger**
- *Pseudomonas*
 - *E. Coli*
 - *Proteus*
 - *Klebsiella*
 - andere *Enterobacteriaceae*
- C. Anaerobier**
- *Clostridium difficile*
- D. Pilze**
- *Candida species*
 - *Aspergillus species*
 - *Mucor species*
-

lichen Infektion korreliert mit dem Ausmaß und der Zeitdauer der Granulozytopenie (Bodey et al. 1966). Bei einem Granulozytenabfall unter 500/ μ l bzw. 100/ μ l steigt die Wahrscheinlichkeit einer bedrohlichen Infektion drastisch an. Das Risiko des tödlichen Infektionsverlaufes ist signifikant erhöht, wenn die Leukozyten während der antiinfektiösen Behandlung nicht über 500/ μ l ansteigen (Link et al. 1994). Je länger die Granulozytopenie anhält, um so größer ist das Risiko, daß neben einer initialen bakteriellen Infektion unter der Therapie zusätzliche Erreger wie Pilze, Viren, opportunistische Erreger oder sekundär resistente Bakterien eine Superinfektion hervorrufen.

Über 80% der Infektionserreger stammen aus der körpereigenen mikrobiellen endogenen Flora. Fast die Hälfte dieser Erreger wurde erst während der Hospitalisierung erworben. Die wichtigsten bakteriellen Infektionserreger bei Granulozytopenie sind in Tabelle 5 dargestellt. Bei granulozytopenischen Patienten müssen die meisten aeroben und einige anaerobe Bakterien der normalen Körperflora als potentiell pathogen betrachtet werden. Die Infektionsprophylaxe soll daher die Besiedlung des Patienten mit neuen Keimen vermeiden und die körpereigenen Erreger reduzieren (s. Abschn. „Infektionsprophylaxe“).

5 Therapie bei Fieber in der Neutropenie

Bei Patienten mit Granulozytopenie und Fieber über 38°C, das nicht durch äußere Einflüsse bedingt ist, muß von einer bakteriellen Infektion ausgegangen werden. Diese muß *so rasch wie möglich* behandelt werden, da sich aufgrund der Abwehrschwäche eine Infektion innerhalb von wenigen Stunden lebensbedrohlich ausbreiten kann. Nur bei etwa 30% der Patienten gelingt der mikrobielle Erregernachweis, bei 20% der Patienten besteht eine klinisch nachgewiesene Infektion, und bei 50% kann nie ein kausaler Erreger nachgewiesen werden. Das wird als Fieber unklarer mikrobieller Ursache bezeichnet.

Diese Patienten müssen innerhalb von 4 h nach Auftreten des Fiebers mit Antibiotika behandelt werden, bei denen die in Tabelle 5 unter A, insbesondere aber unter B aufgeführten Erreger erfaßt werden. Das bedeutet eine breite empirische „antibiotische Therapie“ (Hughes et al. 1990), die nicht – wie beim konventionellen Konzept der antibakteriellen Therapie bei Patienten mit normalen Granulozyten – nach dem Erregernachweis eingengt werden kann. Sie muß auch bei bekanntem Erreger in dieser Breite des Wirkspektrums aufrecht erhalten werden, da häufig auch unerkannt weitere Erreger die Infektion verursacht haben können (s. Tabelle 6). Mit diesem Konzept der Fortführung der Breitspektrumtherapie muß die Therapie seltener ergänzt oder modifiziert werden. (Hughes et al. 1990; Link et al. 1994, Pizzo 1993). Fieber darf nicht bagatellisiert werden. *Eine Monotherapie mit schmalem Wirkspektrum darf nicht verwendet werden.*

Bei Erregern, die auf die initiale Therapie resistent sind, muß das Spektrum der antibiotischen Therapie um diese Erreger erweitert werden. Keinesfalls darf die Therapie nur auf diese Erreger gezielt eingengt werden, da andernfalls Doppelinfectionen oder Zweitinfektionen den Patienten gefährden können. Obwohl mit einer empirischen antibiotischen Therapie die Rate der Früh Todesfälle reduziert werden kann, besteht bei persistierender Neutropenie das Risiko des letalen Verlaufs. Dieses Problem kann durch eine verlängerte Antibiotikatherapie bis

Tabelle 6. Konzept der initialen antibiotischen Therapie bei Patienten mit Neutropenie

Empirische Therapie bei Neutropenie

- breites Spektrum
- vor Erregernachweis
- bei Erregernachweis keine gezielte Therapieeinengung

zur Regeneration der Neutrophilen vermindert werden. Die Antibiotikatherapie sollte daher bei neutropenischen Patienten ohne Infektionslokalisation mindestens 7 Tage über die Entfieberung hinaus fortgeführt werden. Bei regenerierten Neutrophilen ($> 500/\mu\text{l}$) kann die Behandlung nach 2–5 Tagen abgesetzt werden.

Die Patienten mit persistierender Neutropenie haben ein *hohes Risiko der Zweit- und Mehrfachinfektion*. Die wichtigsten Erreger sind invasive Pilze, insbesondere Candidaspecies und Aspergilluspecies. Diese Infektionen sind nicht leicht zu diagnostizieren. Sie sind oft schon weit fortgeschritten, wenn sie lokalisierbar werden und daher schwierig zu behandeln. Es hat sich gezeigt, daß eine zusätzliche *empirische* antimykotische Therapie effektiv ist, wenn neutropenische Patienten trotz einer empirischen Antibiotikatherapie nicht entfiebern oder nach initialem Therapieerfolg erneut Fieber bekommen.

Die Therapieregeln für neutropenische Patienten mit unklarem Fieber sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Allgemeine Richtlinien für die Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber. (Mod. nach Pizzo 1993)

1. Patienteninformation über Notwendigkeit der medizinischen Versorgung bei Fieber und niedrigen oder fallenden Neutrophilen.
2. Tägliche Untersuchung und Beurteilung des Patienten.
3. Fieber häufig einziges Infektionszeichen.
4. Bei Fieber über $38,0^{\circ}\text{C}$ (oral gemessen) sofortige Diagnostik, Kulturen aus Blut, Urin, verdächtigen Stellen, Katheterlumina.
5. Sofortige empirische Therapie mit Breitspektrumantibiotika bei Neutropenie ($< 500/\mu\text{l}$) und Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (einmalig) oder 3mal $> 38^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 24 h (oral gemessen).
6. Resistenzlage der Klinikkeime beachten.
7. Ergänzung der Therapie nach Kulturergebnis und -befund, keine Einengung des Spektrums.
8. Ergänzung der Therapie bei fehlendem Ansprechen nach 72 h.
9. Empirische antimykotische Therapie bei persistierendem Fieber nach 7 Tagen und bei erneutem Fieber nach initialem Ansprechen.
10. Zweit- und Mehrfachinfektionen ausschließen.
11. Fortsetzung der empirischen antibiotischen und antimykotischen Therapie, bei persistierender Neutropenie (> 1 Woche) insbesondere bei persistierendem Fieber.
12. Absetzen der Therapie bei Niedrigrisikopatienten, wenn die Neutrophilen $> 500/\mu\text{l}$ ansteigen, bei Hochrisikopatienten bei vollständiger Regeneration der Neutrophilen.
13. Langzeittherapie bei persistierenden Infektionsherden (z.B. Candidiasis von Leber oder Milz).

Tabelle 8. Stufenplan und Kombinationstherapie bei Neutropenie unter $1000/\mu\text{l}$ und Fieber $> 38,5^\circ\text{C}$ nach zytostatischer Chemotherapie bei akuter Leukämie oder malignem Lymphom: Patienten mit Fieber unklarer mikrobieller Ursache oder dokumentierter Infektion (außer Pneumonie)

Stufe I	Carboxy- oder Ureido-Penicillin und Aminoglykosid	oder	Drittgenerations-Cephalosporin und Aminoglykosid
---------	---	------	--

Primäre oder sekundäre Therapieversager^a

Stufe II	Carbapenem, Glykopeptid	oder	Carbapenem Glykopeptid, Amphotericin B (+5-Fluorcytosin)	oder	Carbapenem Glykopeptid, Fluconazol
----------	----------------------------	------	---	------	--

Therapieversager der Stufe II

Stufe III	Fluorchinolon, Aminoglykosid, Amphotericin B (+5-Fluorcytosin), (+ Glykopeptid)
-----------	--

^a Erneutes Fieber bis 7 Tage nach initialem Ansprechen.

Die Kombinationen zur Therapie aus 2 Medikamenten der Klasse der Acylureidopenicilline, der Cephalosporine der 3. Generation oder der Aminoglykoside sind gleichwertig, wie in der multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie gezeigt werden konnte (Link et al. 1994). Die Ansprechquote für alle Kombinationen lag initial bei Patienten mit unklarem Fieber bei 72,5%. Durch die weitere Behandlung des Patienten ohne Ansprechen auf die Primärtherapie konnte durch die Gabe von Vancomycin oder Aminoglykosiden in Kombination mit Acylureidopenicillin und Cephalosporin der 3. Generation die Erfolgsquote auf 82% gesteigert werden. In einem letzten Schritt wurde bei persistierendem Fieber durch die Gabe von Imipenem oder Acylureidopenicillin mit Cephalosporin der dritten Generation in Kombination mit Amphotericin B und 5-Fluorcytosin die Ansprechrate auf insgesamt 91,3% gesteigert.

Es ist offen, ob eine frühzeitigere Therapie mit Vancomycin und Imipenem rascher zum Erfolg führt oder ob eine zusätzliche antimykotische Therapie bereits nach Versagen der Initialtherapie nötig ist. Ebenso ist unklar, ob Vancomycin bereits in die empirische Initialtherapie integriert sein soll. In Kliniken mit Problemen durch methicillinresistente *S. aureus* oder *S. mitis* sollte Vancomycin initial eingesetzt werden. Auch

Tabelle 9. Therapieschema bei Neutropenie unter 1000/ μ l und Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$ nach zytostatischer Chemotherapie bei akuter Leukämie oder malignem Lymphom; Patienten mit Lungeninfiltrat

Stufe I	Carboxy- oder Ureido-Penizillin und Aminoglykosid oder Drittgenerations-Cephalosporin und Aminoglykosid kombiniert mit Amphotericin B (+ 5-Fluorcytosin)
---------	--

Primäre oder sekundäre Therapieversager

Stufe II	Carbapenem, Glykopeptid, Amphotericin B, (+ 5-Fluorcytosin)
----------	---

Therapieversager der Stufe II

Stufe III	Fluorchinolon, Aminoglykosid, Amphotericin B, (-5-Fluorcytosin), Clarithromycin
-----------	---

bei Patienten nach myeloablativer Therapie und einem höheren Risiko kann die initiale Kombination mit Vancomycin sinnvoll sein.

Unabhängig von der Primärtherapie muß *bei fehlendem Ansprechen die Therapie ergänzt oder modifiziert werden*. Die Primärtherapie ist möglicherweise nicht wirksam gegen alle relevanten Infektionserreger oder diese wurden resistent. Außerdem können nichtbakterielle Erreger, wie Pilze und Herpesviren, große diagnostische und therapeutische Probleme aufwerfen.

Die Therapie ist meistens empirisch und sollte sich daher an einem etablierten Stufenschema zur Modifikation und Ergänzung orientieren. In den Tabellen 8 und 9 sind Stufenschemata dargestellt, die auf den Erfahrungen der Interventionstherapiestudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie basieren (Link et al. 1994; Meyer et al. 1992). Wichtige klinische Befunde, die eine Therapieänderung verlangen, sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Therapie von Virusinfektionen ist in Abschn. 10.5.3 beschrieben.

6 Lungeninfiltrate

Lungeninfiltrate bereits bei Fieberbeginn sind *in mehr als 50 % der Fälle durch Pilze* bedingt. Außerdem sprechen Pneumonien nur zu 61,3% auf die empirische Therapie an, verglichen mit 84,8% bei anderen klinischen oder 82,1% bei klinisch und mikrobiologisch nachgewiesenen Infektionen (Link et al. 1994; Maschmeyer et al. 1994). Daher sollte bei diesen

Patienten bereits bei der klinischen Diagnosestellung der Pneumonie zusätzlich eine empirische antimykotische Therapie durchgeführt werden (Tabelle 9). Eine Pilzinfiltration der Lunge kann durch eine hochauflösende *Computertomographie* (HR-CT) besser als mit der konventionellen Röntgendiagnostik erfaßt werden. Bei persistierendem Fieber unter der empirischen Primärtherapie ist daher ein solches CT des Thorax indiziert. Ein *Erregernachweis* sollte ebenfalls angestrebt werden, mit gezielter bronchoalveolärer Lavage oder evtl. einer offenen Lungenbiopsie.

Lokalisierte Lungeninfiltrate können wie in der normalen Bevölkerung durch Viren (RSV, HSV, Parainfluenza-, Adenovirus), Mykoplasma oder Bakterien (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) hervorgerufen werden. In manchen Krankenhäusern spielen Legionellen (*L. pneumophila*) eine wichtige Rolle ebenso wie Chlamydien. Mykobakterien müssen als Ursache ebenfalls bedacht werden (*M. tuberculosis* und atypische Mykobakterien).

Bei *Patienten mit hochdosierter myeloablativer Therapie* ist das Risiko der Pilz- oder Viruspneumonie (Zytomegalievirus) höher als nach Standardtherapie (Link 1986). Interstitielle Lungeninfiltrate können durch Bakterien, Viren, Pilze oder Protozoen entstehen.

7 Therapiemodifikationen und Behandlung dokumentierter Infektionen

Tabelle 10. Standardmodifikationen oder Ergänzungen der empirischen Primärtherapie bei Patienten mit Neutropenie und Fieber nach Pizzo (1993) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. (Nach Link et al. 1994; Maschmeyer et al. 1994; Meyer et al. 1992)

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<i>Fieber > 7 Tage</i>	Zusätzlich empirische antimykotische Therapie mit Amphotericin B Hochauflösendes CT der Lunge zur Mykosedagnostik
Erneutes Fieber nach 7 Tagen oder später bei persistierender Neutropenie	Zusätzlich empirische antimykotische Therapie, hochauflösendes CT der Lunge
Persistierendes oder erneutes Fieber bei Regeneration der Neutrophilen	V. a. hepatolienale Candidiasis: CT oder MRT; Indikation zur antimykotischen Therapie klären
<i>Blut</i>	
<i>Kulturen vor Antibiotikatherapie</i>	
Grampositive Erreger	Zusätzlich Vancomycin oder Teicoplanin
Gramnegative Erreger	Therapie beibehalten, wenn Patient stabil und Erreger sensibel; bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Ceftazidim), <i>Enterobacter</i> oder <i>Citrobacter</i> , zusätzlich Aminoglykosid oder β -Lactam-Antibiotikum
<i>Erreger isoliert während Antibiotikatherapie</i>	
Grampositive Erreger	Zusätzlich Vancomycin oder Teicoplanin
Gramnegative Erreger	Änderung der Therapie: Carbapenem plus Gentamicin oder Vancomycin
<i>Sepsis</i>	Ceftazidim oder Carbapenem, Vancomycin, Aminoglykosid, nach 48 h ohne Erfolg auch Amphotericin B
<i>Kopf, Augen, Ohren, Nase, Rachen</i>	
Nekrotisierende oder Randsaumgingivitis, Parodontitis	Zusätzlich spezifische anaerobierwirksame Substanzen (Clindamycin, Metronidazol, Carbapenem)
Bläschen oder Ulzera	V. a. Herpes-simplex-Infektion; Kultur abnehmen, zusätzlich empirische Acyclovirtherapie
Nasennebenhöhlenbefund oder nasale Ulzera	V. a. Pilzinfektion mit <i>Aspergillus</i> oder <i>Mucor</i>

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	
Retrosternale Schmerzen	V. a. Candida, Herpes simplex oder beides; zusätzlich Antimykotikum, wenn erfolglos, dann Acyclovir; bakterielle Ösophagitis möglich; nach 48 h Endoskopie erwägen
Akute abdominelle Schmerzen	V. a. Typhlitis, Appendizitis, zusätzlich anaerobierwirksame Substanzen (Metronidazol, Clindamycin, Carbapenem); engmaschige Überwachung wegen möglicher Operationsindikation (!)
Perianale Schmerzen	Zusätzlich anaerobierwirksame Substanzen (s. oben), häufige Überwachung wegen möglicher Operationsindikation, besonders bei Regeneration der Neutrophilen
<i>Respirationstrakt</i>	
Frisches Lungeninfiltrat bei Neutrophilenanstieg	Strenge Überwachung, mögliche Entzündungsreaktion bei Neutrophilenanstieg (cave ARDS); bronchoalveoläre Lavage (gezielt)
Frisches Lungeninfiltrat bei Neutropenie	Pilzpneumonie größtes Risiko; insbesondere Aspergillus initial, bronchoalveoläre Lavage; zusätzlich Amphotericin B, evtl. hochdosiert (1,5 mg/kg KG)
Frische interstitielle Pneumonie	Diagnostik: induziertes Sputum oder bronchoalveoläre Lavage; falls nicht möglich: Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Pentamidin; Herpesvirusgruppe bedenken (HSV, CMV)
<i>Zentrale Venenkatheter</i>	
Positive Kultur für Erreger außer aeroben Sporenbildnern (<i>Bacillus</i> sp.) oder Candida	Therapieversuch; Rotation der i.v.-Gabe bei Mehrlumenkatheter; häufig gram positive Erreger
Positive Kultur mit <i>Bacillus</i> sp. oder Candida	Katheter entfernen, gezielte Therapie
Klinische Infektion der Austrittsstelle	Empirische Therapie mit Vancomycin oder Teicoplanin
Infektion der Austrittsstelle mit Mykobakterien oder Aspergillus	Katheter entfernen, gezielte Therapie
Tunnelinfektion	Katheter entfernen, gezielte Therapie

8 Dosierungen häufig verwendeter Antibiotika und Antimykotika

Piperacillin (Pipril): 100–300 mg/kg KG/Tag; 2–4 Einzeldosen/Tag.

Standard: $3 \times 4,0$ g pro Tag.

Ceftazidim (Fortum): $2-3 \times 1-2$ g pro Tag.

Standard 3×2 g pro Tag.

Ceftriaxon (Rocephin): $1-2 \times 2$ g pro Tag.

Cefotaxim (Claforan): 3×2 g pro Tag.

Imipenem (Zienam): $3-4 \times 0,5-1$ g pro Tag oder maximal 50 mg/kg KG/Tag (4 g/Tag nicht überschreiten!).

Standard: $3 \times 1,0$ g pro Tag.

Meropenem (Meronem): 3×1 g pro Tag.

Vancomycin (Vancomycin CP Lilly): 4×500 mg oder 2×1000 mg pro Tag i. v. Wichtig: Spiegelbestimmungen.

Teicoplanin (Targocid): 1×800 mg i. v. am 1. Tag, ab dem 2. Tag 1×400 mg i. v.

Ciprofloxacin (Ciprobay): 2×400 mg i. v.; Infusion über 20 min.

Clarithromycin (Klacid): 2×1 Tbl. p. o.

Cotrimoxazol (Cotrim, Bactrim Eusaprim): Bei einem 70 kg schweren Erwachsenen zur Therapie der Pneumocystis-carinii-Pneumonie:

Trimethoprim (TMP) 15–20 mg/kg KG/Sulfamethoxazol (SMX) 75–100 mg/kg KG i. v. (p. o.), pro Tag aufgeteilt in 3 Tagesdosen; Dauer 21 Tage, entsprechend 1050–1400 mg TMP/5250–7000 mg SMX, eine Ampulle enthält 80 mg TMP und 400 mg SMX, die Tagesdosis entspricht dann 13–18 Ampullen pro Tag; zusätzlich Prednisolon 2 mg/kg KG pro Tag i. v.;

bei Problemen mit Cotrimoxazol: Alternativtherapie mit Pentamidin 4 mg/kg KG i. v.

Flucloxacillin (Staphylex): $3-4 \times 1$ g/Tag i. v.

Tobramycin (Gernebcin): 3–5 mg/kg KG/Tag i. v. aufgeteilt in 3 Einzeldosen, jeweils über 30 min oder

1×5 mg/kg KG/Tag i. v. über 30 min. Wichtig: Spiegelbestimmungen.

Amikacin (Biklin): 15 mg/kg KG/Tag; 2–3 Einzeldosen /Tag i. v.

Standard: 2×500 mg/Tag. Wichtig: Spiegelbestimmungen.

Metronidazol (Clont): $3 \times 7,5$ mg/kg KG/Tag i. v.

Standard: 3×500 mg pro Tag; Infusionslösung 100 ml über 30 min infundieren. Die Therapiedauer sollte 10 Tage nicht überschreiten.

Amphotericin B:

- Testdosis: 0,1 mg (absolut) in 50 ml Glucose 5% über 1 h.
- Am 1. Tag zunächst 0,1 mg/kg KG über 1–2 h, bei tolerabler Toxizität am selben Tag anschließend zusätzlich 0,4 mg/kg KG über 1–4 h. Ab dem Folgetag dann die Standarddosis 0,7–1,0 mg/kg KG über 1–4 h.
- Bei ausgeprägter Mykose und bei Aspergillose kann die Dosis auf 1,5 mg/kg KG/Tag gesteigert werden.
- Gegebenenfalls kann nach längerer Behandlung das Therapieintervall auf jeden 2. Tag verlängert werden.
- Die Tagesdosis wird in 500 ml Glukose 5% gelöst und über 1 h über eine getrennte Katheterleitung infundiert. Bei Unverträglichkeit kann die Infusionsdauer verlängert werden. Eine lichtgeschützte Infusionsflasche ist nicht erforderlich.
- Es muß eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr über eine separate Leitung erfolgen, um die Nephrotoxizität zu mindern.
- Bei Nebenwirkungen (in der Folge auch prophylaktisch) bei Erwachsenen entweder Tavegil 1–2 Amp. i.v., oder Novaminsulfon (1000 mg in 2 ml) i. v.; *keine Steroide*.
- *Zur Minderung der Nephrotoxizität* sollen mindestens 9 g Natriumchlorid täglich infundiert werden. Diese Menge wird meist mit dem täglichen Infusionsprogramm erreicht.
- Auf eine ausreichende Kaliumzufuhr ist zu achten. Ein Serumkalium von 3,8 mmol/l sollte nicht unterschritten werden.

Bei intolerabler Toxizität oder Progreß der Infektion unter maximaler Amphotericin-B-Dosierung kann liposomales Amphotericin B (AmBisome) verwendet werden. Die AmBisomedosis soll dann mindestens 2 mg/kg KG/Tag betragen. Sie kann bis auf 5 mg/kg/Tag gesteigert werden.

5-Fluorcytosin (Ancotil): 150 mg/kg KG/Tag; 4 Einzeldosen /Tag i. v.; in der Regel Kombinationsbehandlung mit Amphotericin B.
Standard: 4 × 2,5 g pro Tag, 250 ml Lösung, Infusionsdauer 30 min.
Es ist bisher jedoch nicht belegt, daß die zusätzliche Therapie mit 5-Fluorcytosin effektiver ist als die Monotherapie mit Amphotericin B.

9 Neuere Antibiotika

Aztreonam (Azactam) gehört zu der neuen Gruppe der Monobactame. Empfindlich sind die meisten gramnegativen Darmkeime und *P. aeruginosa*. Aztreonam ist nicht gegen die klinisch relevanten grampositiven

aeroben Organismen oder Anaerobier wirksam. Ein besonders wichtiger Aspekt von Aztreonam ist die fehlende Kreuzreaktivität gegenüber anderen β -Lactam-Antibiotika.

β -Lactam-Antibiotika können mit β -Lactamaseinhibitoren kombiniert werden, z. B. Tazobactam/Piperacillin (Tazobac) oder Sulbactam/Ampicillin (Unacid). Die klinischen Erfahrungen mit diesen Kombinationen sind bei neutropenischen Patienten noch limitiert. Eine Inhibition der β -Lactamase I von *P. aeruginosa* erfolgt jedoch nicht.

10 Infektionsprophylaxe

10.1 Reduktion der mikrobiellen Kolonisierung der Patienten

Die Patienten werden aus verschiedenen Quellen mit Keimen besiedelt, wie durch direkte Übertragung der Keime von der Umgebung, körperlichen Kontakt, Nahrungsmittel, Toilettenkontakt, Inhalation von Sporen und parenterale Wege. Immunsupprimierte Patienten sind auch anfälliger für die Kolonisation aus den erwähnten Reservoiren direkt in der Patientenumgebung. Die direkte Patientenumgebung – Waschbecken, Toiletten etc. – stellt zwar ein Reservoir der Mikroorganismen dar, jedoch hat sich gezeigt, daß die meisten nosokomialen Infektionen von Mensch zu Mensch übertragen werden. Die Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe sind in der Übersicht zusammengefaßt.

Infektionsprophylaxe bei Granulozytopenie

Verminderung der Exposition

- Hygienische Belehrung und Überwachung von Ärzten, Pflegepersonal und übrigen Personal
 - Ambulante anstelle der stationären Therapie
 - Vermeidung schleimhauttoxischer Therapie
 - Vermeidung invasiver Eingriffe
 - Sorgfältige Auswahl von Blutspendern
 - Geschulter Umgang mit venösen Zugängen
 - Selektive Darmdekontamination
 - Umkehrisolation in Sterileinheiten mit totaler topischer und enteraler Dekontamination (bei allogener Stammzelltransplantation)
 - Filterung der Raumluft mit Hochleistungsschwebstofffiltern
-

10.2 Expositionsprophylaxe

Mit einigen einfachen Maßnahmen kann die Neubesiedlung vermindert werden. Dazu zählt in allererster Linie die Händedesinfektion von Patient und insbesondere von Personal und Besuchern. Durch Nahrungsmittel, die nicht gekocht, ultrahocherhitzt oder mindestens pasteurisiert sind, können während der Granulozytopeniephase Keime wie *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* und Listerien übertragen werden. Es ist daher empfehlenswert, bei neutropenischen Patienten auf ungekochtes Obst, rohes Gemüse und andere Keimträger zu verzichten. Auf das Risiko der aerogenen Übertragung von Aspergillussporen muß besonders geachtet werden (Baumaßnahmen!).

10.3 Umkehrisolation

Es ist üblich, Patienten mit einer Granulozytopenie unter $500/\mu\text{l}$ in einem Einzelzimmer zu isolieren und Personal und Besuchern vorzuschreiben, die Hände zu desinfizieren, einen Mundschutz zu tragen und einen Einmalkittel anzuziehen. Diese Maßnahmen allein ohne eine zusätzliche antibiotische Prophylaxe reichen jedoch nicht aus, die Neubesiedlung durch Bakterien und die Häufigkeit von Infektionen zu vermindern.

Mit strenger Umkehrisolation und totaler Dekontamination kann versucht werden, sämtliche körpereigene Keime zu vernichten bzw. auf ein sehr niedriges Niveau zu reduzieren. Die Besiedlung des Darmes mit pathogenen Keimen kann mit (teilweise nichtresorbierbaren) Antibiotika und Antimykotika durchgeführt werden – wie z. B. Gentamicin, Vancomycin oder Neomycin, Polymyxin B oder Ciprofloxacin, Cotrimoxazol in Kombination mit Nystatin, Fluconazol oder Amphotericin B. Außerdem können Haut und sämtliche Orifizien regelmäßig desinfiziert und dekontaminiert werden. Um diese Maßnahmen effektiv zu gestalten, müssen auch sämtliche Gegenstände, die Nahrung, der Raum und auch die Raumluft keimfrei gehalten werden. Diese Technik erfordert einen sehr großen Personal- und Medikamentenaufwand, so daß sie in der Regel nur bei Patienten im Rahmen der allogenen Stammzell- bzw. Knochenmarkstransplantation oder Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt wird.

10.4 Selektive orale antibiotische Prophylaxe (SOAP)

Während der beiden letzten Jahrzehnte wurden viele Versuche unternommen, Infektionen mit oral aufgenommenen Antibiotika zu vermindern.

Tabelle 11. Medikamente zur selektiven oralen antimikrobiellen Prophylaxe (SOAP)

Medikamente	Tagesdosis (bei 70 kg Körpergewicht)	Resorbierbarkeit im Darm
Antibakterielle Substanzen		
Cotrimoxazol forte (Trimethoprim 160 mg Sulfamethoxazol 800 mg)	3 × 1 Tabl.	-
Colistin (24 mg Tabl.)	4 × 6 Tabl. oder <i>speziell zubereitete Lösungen mit der entsprechenden Tagesdosis</i>	-
Polymyxin B Tabl. (25 mg)	4 × 6 Tabl.	-
Ciprofloxacin 500 mg Tabl.	2 × 1	-
Antimykotische Substanzen		
Amphotericin B (100 mg/ml)	4 × 6 ml p.o.	-
Nystatin (100000 E/ml)	4 × 6 ml	-
Fluconazol ^a (100 mg Tabl.)	1 × 1 Tabl.	-
Mögliche Kombinationen		
Cotrimoxazol, Colistin, Amphotericin B oder Nystatin		
Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Fluconazol ^a		
Prophylaxe gegen Pneumocystis carinii		
Cotrimoxazol forte an 2–3 Tagen pro Woche	3 × 1 Tabl.	-
Inhalationen mit Pentamidin 300 mg	Aufsättigung 3 Tage à 300 mg, dann alle 4 Wochen 1 × 300 mg	-

^a C. krusei, C. glabrata und Aspergillus sp. sind resistent

Eine selektive oder partielle Dekontamination der Darmflora ist das Ziel der Prophylaxe. In kontrollierten Studien wurde gezeigt, daß danach die Häufigkeit der Bakteriämien und auch in einigen Fällen die Anzahl der tödlichen Komplikationen vermindert werden kann (Slejfer et al. 1980). Mit der selektiven Darmdekontamination wurde ver-

sucht, nur die aerobe Darmflora zu unterdrücken, während die Anaerobier im Darm intakt bleiben sollen. Nach tierexperimentellen Untersuchungen soll die anaerobe Flora in der Lage sein, die Neubesiedlung des Darmes durch aerobe gramnegative Stäbchen zu vermindern. Dadurch sollen vom Darm ausgehende Infektionen vermieden werden (Rekolonisationsresistenz). Dazu können Substanzen wie Cotrimoxazol, Polymyxin B und Colistin in Kombination mit Nystatin, Amphotericin B oder Fluconazol verwendet werden (Tabelle 11). Es können auch die Chinolone Ciprofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin verwendet werden. Oft verbleiben grampositive Erreger, die in zunehmendem Maße für Infektionen bei Granulozytopenie relevant werden.

10.5 Prophylaxe gegen nichtbakterielle Infektionen

10.5.1 Pilzinfektionen

Die Verhütung von Pilzinfektionen wurde bisher nur mit begrenztem Erfolg durchgeführt. Meistens wurden Nystatin (Moronal) oder Amphotericin B (Ampho-Moronal) verwendet. Fluconazol (Diflucan) kann ebenfalls eingesetzt werden, gegen das *C. krusei*, *C. glabrata* und *Aspergillus* resistent sind. Alternativ kann hier Itraconazol (Sempera) verwendet werden.

Die antimykotische Prophylaxe ist insbesondere bei längerdauernder Granulozytopenie erforderlich, da nach 5 Tagen febriler Neuropenie bereits 50% der dann nachgewiesenen Infektionen durch Pilze bedingt sind (Link et al. 1994).

10.5.2 *Pneumocystis carinii*

Durch die Prophylaxe der *Pneumocystis-carinii*-Infektion ist die Inzidenz dieser schweren interstitiellen Lungenentzündung bei Patienten mit akuter Leukämie zurückgegangen. Patienten mit einer längerdauernden Immunsuppression sollten deshalb prophylaktisch mit Cotrimoxazol oder mit Pentamidinhalationen behandelt werden (Hughes et al. 1987; Link et al. 1993). Nach myeloablativer Therapie und autologer oder allogener Stammzelltransplantation muß immer eine Prophylaxe durchgeführt werden.

10.5.3 Virusinfektionen

Die Verhütung von Infektionen durch Herpes-simplex-, Varizella-zoster- und Zytomegalie-Viren (CMV) muß durch eine adäquate Expositionsprophylaxe und die Verwendung von CMV-negativen Blutkonserven erreicht werden. Zur Vermeidung einer Infektion durch das Zytomegalievirus kann ein Hyperimmunglobulin prophylaktisch gegeben werden. Das Risiko der CMV-Übertragung kann durch die Anwendung spezieller Leukozytenfilter bei der Transfusion von Erythrozyten und Leukozyten reduziert werden (De Graan-Hentzen et al. 1989). Bei sehr stark immunsupprimierten Patienten ist jedoch auch die prophylaktische Gabe von Acyclovir oder Ganciclovir wirkungsvoll.

10.6 Substitution von Immunglobulinen

Intravenöse Immunglobuline sollen verwendet werden, wenn ein klinisch relevantes Antikörpermangelsyndrom vorliegt. Das bedeutet bei subnormalen Immunglobulinserumspiegeln das Auftreten von mindestens drei schweren, eine antibiotische Therapie erfordernden (bakteriellen) Infektionen des Respirations-, Verdauungs- und/oder Harntraktes pro Jahr. Eine prospektive regelmäßige Substitution eines nur im Serum festgestellten Antikörpermangels ohne klinisches Korrelat ist nicht indiziert. Die häufigsten Erkrankungen mit Antikörpermangelsyndromen sind maligne Lymphome, multiple Myelome und Erkrankungen von Patienten nach myeloablativer Therapie.

Dosierungen

- Patienten mit malignem Lymphom oder multiplem Myelom: polyspezifisches intravenöses Immunglobulin G: 400–500 mg/kg KG, ein- bis mehrmalig, je nach klinischer Situation; bei prophylaktischer Mehrfachgabe alle 3–4 Wochen.
- Patienten nach myeloablativer Therapie und allogener Stammzelltransplantation:
Polyspezifisches intravenöses Immunglobulin: 500 mg/kg KG/Woche. Von Tag 14 bis Tag 120 möglichst mit garantiertem Titer gegen Cytomegalievirus (CMV); ab Tag 120 mit CMV-spezifischem Hyperimmunglobulin; 1–2 ml/kg KG alle 14 Tage bis Tag 180.
- Nach myeloablativer Therapie und autologer Stammzelltransplantation ist eine Prophylaxe nur bei Patienten mit malignem Lymphom erforderlich und nur bis Tag 100.

10.7 Allgemeine Maßnahmen

Bei abwehrgeschwächten Patienten besteht auch bei kleinen Haut- oder Schleimhautverletzungen ein erhöhtes Infektionsrisiko. Es muß deswegen besonders darauf geachtet werden, daß intravenöse, besonders zentralvenöse Zugänge von geschultem Personal gepflegt werden. Die Anzahl der Hautverletzungen durch Eingriffe muß möglichst gering gehalten werden. Die Körpertemperatur sollte nicht rektal, sondern oral gemessen werden, um Schleimhautverletzungen im Analbereich zu vermeiden. Zur Schonung der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches sind nur weiche Zahnbürsten angezeigt. Die Mundhöhle und der Rachen sollten mit Chlorhexetidinlösung 0,2% regelmäßig desinfiziert werden. Zur Kariesprophylaxe sollte die Chlorhexetidinlösung mit 0,05% Natriumfluorid versetzt sein (kann von der Klinikapotheke hergestellt werden). Durch eine regelmäßige Hautdesinfektion mit Chlorhexetidinlösung oder Polyvidoniod kann die Rate an Hautinfektionen vermindert werden. *Die Patienten müssen täglich und beim kleinsten Verdacht auf eine Infektion gründlich untersucht werden*, damit eine sich möglicherweise rasch ausbreitende Infektion rechtzeitig und damit mit größerer Erfolgsaussicht behandelt werden kann.

10.8 Stimulation der körpereigenen Abwehr mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren

Die Proliferation und die Differenzierung der hämatopoetischen Zellen werden durch spezifische Wachstumsfaktoren kontrolliert, die als „colony stimulating factors“ (CSF) bekannt sind. Der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) stimuliert die Vorläuferzellen der Granulozyten und Makrophagen. Der granulozytenkolonienstimulierende Faktor (G-CSF) stimuliert die Vorläuferzellen der Granulopoese. Es gelingt mit diesen Faktoren, die Regeneration der Granulozytopoese aktiv zu stimulieren und das Risiko einer Infektion durch die Granulozytopenie deutlich zu vermindern. Die Indikationen zur Therapie sind in Kap. 22.3 ausführlich dargestellt.

Literatur

Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ (1966) Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328–340

- De Graan-Hentzen YCE, Gratama JW, Mudde GC et al. (1989) Prevention of primary cytomegalovirus infection in patients with hematologic malignancies by intensive white blood cell depletion of blood products. *Transfusion* 29:757-760.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. (1990) Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 161:381-396
- Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L (1987) Successful intermittent chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 316:1627-1632
- Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D (1994) Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients for the study group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 69:231-243
- Link H, Reinhard U, Walter E et al. (1986) Lung diseases after bone marrow transplantation. A study of clinic, radiology, histology, lung function and immunology. *Klin Wochenschr* 64:595-614
- Link H, Vöhringer HF, Wingen F, Brägas B, Schwardt A, Ehninger G (1993) Pentamidine aerosol for prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 11:403-406
- Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, Schmitt J, Adam D (1994) Pulmonary infiltrations in febrile neutropenic patients. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 73:2296-2304
- Meyer P, Adam D, Hiddemann W, Link H, Maschmeyer G, Helmerking M (1992) Interventionstherapie von Infektionen und Fieber unklarer Genese bei neutropenischen Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen. *Z Antimikrob Chemother* 10:1-28
- Pizzo PA (1993) Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323-1332
- Sleijfer DT, Mulder NH, de Vries-Hospers HG et al. (1980) Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Cancer* 16:859-869

22.3 Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF

H. Link

1 Einleitung

Die Blutzellen stammen von den pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark ab. Über verschiedene Differenzierungsstufen entstehen vielfältige Zellarten wie Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten, Monozyten, natürliche Killerzellen, T- und B-Lymphozyten und Plasmazellen. Die Bildung sämtlicher Blutzellen wird über verschiedene hämatopoetische Wachstumsfaktoren reguliert. Die unterschiedlichen Wachstumsfaktoren steigern die Proliferation der Hämatopoese und in vielen Fällen auch die Funktion der reifen Endzellen. Viele dieser Faktoren sind biologisch untersucht und können gentechnologisch, d. h. rekombinant, hergestellt werden. Sie entsprechen nahezu vollständig den humanen Molekülen; einige dieser Faktoren können in großer Menge produziert und für die Therapie verwendet werden. Derzeit sind der Granulozytenkoloniestimulierende Faktor (G-CSF), der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) und Erythropoetin (EPO) verfügbar und für die Behandlung zugelassen. Weitere Wachstumsfaktoren, wie der Stammzellfaktor (SCF) und die Interleukine IL-1, IL-3, IL-4, IL-6 und IL-11, werden zur Zeit klinisch geprüft.

Prinzipien der Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren

Eine der wichtigsten Aufgaben der weißen Blutzellen ist die körpereigene Abwehr; diese und die Blutbildung werden durch die Therapie bei bösartigen Erkrankungen häufig beeinträchtigt: Zytostatika, Strahlentherapie und immunsuppressive Therapie greifen an unterschiedlichen Stellen in die Neubildung oder Funktion der Blutzellen ein; daraus resultieren entsprechende Defizite wie z. B. Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie mit entsprechenden klinischen Konsequenzen der erhöhten Infektanfälligkeit und verstärkter Blutungsneigung. Diese Symptome können um so ausgeprägter sein, je intensiver die vorangegangene Therapie war und je ausgeprägter die vorbestehende Knochenmarkinsuffizienz durch die maligne Grundkrankheit selbst ist. Dementsprechend

gibt es unterschiedliche Risikokategorien für die beschriebenen klinischen Probleme.

Bei einem Mangel an Granulozyten reagiert der Organismus mit einem Anstieg der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, wie z. B. G-CSF. Trotzdem können in dieser Situation therapeutisch in hoher unphysiologischer Dosis zugeführte Wachstumsfaktoren (G-CSF oder GM-CSF) die Proliferation der Granulopoese verstärken und ihre Regeneration beschleunigen. Bei der Erythropoese ist der Effekt von therapeutisch zugeführtem Erythropoetin (EPO) nach myelosuppressiver Therapie weniger klar.

Nachfolgend werden Richtlinien für den Einsatz von G-CSF und GM-CSF angegeben.

2 Wirkungen von G-CSF und GM-CSF

Die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF fördern die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulopoese bzw. der Granulo- und Monozytopoese. Die Faktoren wurden entsprechend ihrer stimulierenden Wirkung auf das Wachstum von spezifischen Zellkolonien des Knochenmarks *in vitro* bezeichnet: G-CSF und GM-CSF. Knochenmarkstromazellen, T-Lymphozyten, Monozyten, Endothelzellen und Fibroblasten können diese Regulatorproteine produzieren (Lieschke 1992 a, b). Nach Isolierung ihrer Gene erlaubte die rekombinante DNS-Technik die biotechnologische Herstellung dieser Faktoren in *E. coli*-Bakterien und eukaryontischen Zellen, die dann rekombinanter humaner (rh) G-CSF und rekombinanter humaner (rh) GM-CSF genannt wurden. Im Gegensatz zur physiologischen Form sind die in *E. coli* hergestellten Moleküle nicht glykosyliert, jedoch ist dies für die biologische Wirkung im Gegensatz zum rekombinanten Erythropoetin wenig relevant. In Hefe- oder Säugetierzellen hergestellte Faktoren sind glykosyliert, wodurch die Wirkungsstärke *in vitro* und *in vivo* im Vergleich zu Molekülen aus *E. coli* verändert sein kann. Zur Zeit sind rhG-CSF (nichtglykosyliert, Filgrastim: Neupogen, Fa. Amgen-Roche; glykosyliert Lenograstim: Granocyte; Fa. Rhône-Poulenc-Rorer) und rhGM-CSF (nichtglykosyliert, Molgramostim: Leucomax Fa. Sandoz-Essex; glykosyliert, Sargramostim: Fa. Behringwerke; Immunex) verfügbar oder kurz vor der Zulassung.

G-CSF

Durch G-CSF werden die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulozyten im Knochenmark stimuliert. G-CSF wirkt in

vivo durch eine ausgeprägte Erhöhung der Neutrophilen und – in sehr geringem Ausmaß – der Monozyten und Lymphozyten. Die Generationszeit für die Neutrophilenvorstufen im Knochenmark wird verkürzt. Die Zellen bewegen sich schneller durch den Reifungs- und postmitotischen Pool im Knochenmark. Die Freisetzung der Neutrophilen aus der Knochenmarkreserve in das Blut erfolgt rascher. *G-CSF steigert die folgenden Granulozytenfunktionen*: Chemotaxis, Phagozytose, Superoxidproduktion und antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC). Hämatopoetische Progenitorzellen werden durch G-CSF aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschwemmt.

GM-CSF

GM-CSF fördert die Bildung von Neutrophilen, Eosinophilen und Monozyten. Die Funktion dieser Zellen wird wesentlich durch GM-CSF beeinflusst (z. B. Aktivierung, Bakterienabtötung). Insbesondere die Freisetzung sekundärer Zytokine, wie Tumornekrosefaktor (TNF) und die Monozyten-Makrophagen-Aktivierung, führt in vivo zu einem vielfältigen Bild an Wirkungen und Nebenwirkungen.

Im Knochenmark zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Zellularität bereits einige Tage nach der Behandlung. GM-CSF wirkt hauptsächlich auf die frühen Phasen der myeloischen Differenzierung und auf frühe Vorläuferzellen durch Verkürzung der Zellzykluszeit und der S-Phase. Die Produktionsrate reifer Neutrophiler wird verdoppelt. Darüber hinaus wird die *Überlebenszeit* der neutrophilen Granulozyten durch GM-CSF durch Hemmung der Apoptose *verlängert*, und ihre Zirkulationshalbwertszeit von 8 auf 48 h gesteigert. Dadurch kommt es zum Leukozytenanstieg im Blut. Neutrophile dieser Patienten haben normale Funktionen und scheinen ihre metabolische Aktivität zu steigern. Es gibt jedoch deutliche Hinweise, daß die *Migration* der Neutrophilen unter GM-CSF in Richtung einer lokalen Entzündung *reduziert* ist. Wie G-CSF bewirkt auch GM-CSF die Ausschüttung von hämatopoetischen Stammzellen aller Zellreihen in das Blut.

3 Klinische Anwendung

Die Wirkung der hämatopoetischen Zytokine auf Blutzellbildung und Funktion der ausgereiften Zellen ergibt eine Reihe von potentiellen klinischen Anwendungsmöglichkeiten. Einige Indikationen sind gut belegt und akzeptiert (Lieschke 1992 a, b; Link 1994 b). Für weitere mögliche Anwendungen gibt es erste Daten. Der Stellenwert vieler

klinisch möglicher Indikationen muß allerdings weiterhin untersucht werden.

3.1 Aktuelle Empfehlungen für die Behandlung mit G-CSF und GM-CSF

3.1.1 Zulassung und Zulassungsbeschränkungen nach Herstellerangaben

G-CSF

Indikationen: G-CSF (Neupogen, Fa. Amgen-Roche; Granocyte, Fa. Rhône Poulenc Rorer) ist zugelassen für die Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer nichtmyeloischen malignen Erkrankung mit üblicher myelosuppressiver Chemotherapie behandelt werden. Neupogen ist auch indiziert zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und ihrer klinischen Folgen bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten. Weitere Indikationen sind schwere kongenitale, zyklische und idiopathische Neutropenien mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten von $\leq 500/\mu\text{l}$ sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen.

Gegenanzeigen: Andere Ursachen einer eingeschränkten Knochenmarkfunktion als eine myelosuppressive Zytostatikatherapie in Standarddosierungen oder als eine Knochenmarktransplantation. Da keine ausreichenden Kenntnisse zur Dosierung, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von G-CSF vorliegen, stellen solche Erkrankungen und Zustände Gegenanzeigen für die Anwendung von G-CSF außerhalb von klinischen Studien dar. Gleiches gilt für die Anwendung, um die Wirksamkeit einer Zytostatikatherapie durch Dosiserhöhungen zu steigern. G-CSF sollte bei malignen Erkrankungen myeloischen Ursprungs nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da die Möglichkeit eines myeloischen Tumorstwachstums z. Z. nicht ausgeschlossen werden kann (akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom).

GM-CSF

Indikation: GM-CSF (Leukomax, Fa. Sandoz, Essex) ist zugelassen zur Reduktion des Infektionsrisikos durch Verringerung des Schweregrades von Neutropenien bei Patienten, die mit üblichen Dosen einer myelotoxischen Therapie behandelt werden.

Gegenanzeigen: Maligne myeloische Grundkrankheit; Erhöhung der Dosisintensität zytotoxischer Arzneimittel, da GM-CSF die Myelotoxizität, nicht jedoch die Gesamttoxizität reduzieren kann.

3.1.2 Anwendungsempfehlungen

Die aufgeführten Zulassungen der Arzneimittel sind für die klinische Therapieentscheidung zu allgemein und teilweise zu restriktiv. Der Versuch, die Indikationsstellung zu präzisieren und den klinischen Problemen anzupassen, führt zu einer Fülle offener Fragen. Dies motivierte eine Arbeitsgruppe der Sektion Immunologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, differenzierte Empfehlungen für den klinischen Alltag zu formulieren, die aus der eigenen wissenschaftlichen Erfahrung und der Kenntnis der Literatur resultieren (Link 1994 b). Diese Richtlinien stellen nur der Momentaufnahmen einer rasch fortschreitenden Entwicklung dar, die zu einem späteren Zeitpunkt aktualisiert werden müssen.

Diese Empfehlungen können nach klinischer Beurteilung und individuellem Bedarf des Patienten modifiziert werden. Bei bisher nicht zugelassenen Indikationen müssen potentieller Nutzen und Risiken sorgfältig gegeneinander abgewogen und die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes eingehalten werden.

3.2 Begründung für die Verwendung von G-CSF oder GM-CSF bei Neutropenie

Die Neutropenie nach einer zytostatischen Chemotherapie geht mit einem kontinuierlich steigenden Risiko einer schweren Infektion einher (Bodey et al. 1966). Tritt während der Neutropenie eine Infektion auf, besteht ein signifikant höheres Risiko für einen letalen Ausgang, wenn die Granulozyten nicht ansteigen. Bei Patienten mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion und weniger als 1000 Granulozyten pro μl beträgt das Risiko des tödlichen Verlaufes 20,5%, wenn die Granulozyten nicht ansteigen oder noch weiter abfallen. Bei steigenden Granulozyten nach Beginn der Infektion beträgt die Rate an Todesfällen 7,0% ($p < 0,001$). Dies wurde in der ersten Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zur Interventionstherapie bei neutropenischen Patienten mit akuter Leukämie oder hochmalignem Lymphom nach intensiver Chemotherapie gezeigt (Link et al. 1994 a).

Es kann daher angenommen werden, daß G-CSF oder GM-CSF nach einer myelosuppressiven Chemotherapie die Infektionsraten durch Vermeidung einer Neutropenie oder zumindest durch Verkürzung der Neutropenedauer senken können.

1. Ziel: Reduktion der Morbidität und Mortalität durch Infektionen bei Neutropenie

Die prophylaktische Verwendung von G-CSF und GM-CSF zur Verkürzung der zytostatikainduzierten Neutropenie ist die wichtigste Indikation. Individuelle Risikofaktoren für die Indikationsstellung zur Prophylaxe und Therapie müssen mit bedacht werden (Tabelle 1; Lyman et al. 1993). Ausmaß und Dauer der Neutropenie werden durch Grundkrankheit und Art der Chemotherapie bestimmt. Dementsprechend können Erfahrungen mit G-CSF oder GM-CSF bei einem bestimmten Tumor nur dann auf andere Erkrankungen übertragen werden, wenn die Intensität der Chemotherapie und die Grundkrankheit vergleichbar sind. Für die wichtigsten großen Tumorgruppen und Chemotherapieschemata sind jeweils eigene kontrollierte Studien wünschenswert.

Ein allgemein akzeptierter unterster Wert der noch tolerablen Neutropenie sind 500 Neutrophile pro μl , allerdings besteht bereits zwischen 500 und 1000 Neutrophilen/ μl ein erhöhtes Infektionsrisiko (Bodey et al. 1966).

Bei 211 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde in einer multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit G-CSF gezeigt, daß die Rate an Infektionen reduziert werden kann (Crawford et al. 1991). Nach Abschluß der zytostatischen Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid wurden $230 \mu\text{g G-CSF}/\text{m}^2$ täglich als subkutane Injektion über 14 Tage gegeben. Dadurch konnte die Rate an Infektionen während der Neutropenie ($< 500/\mu\text{l}$), die sich mit Fieber $> 38,1^\circ\text{C}$ manifestierten, signifikant reduziert werden. Dieser Effekt war im ersten Chemotherapiezyklus am ausgeprägtesten, in dem die Häufigkeit der febrilen Neutropenie von 57% auf 28% ($p < 0,001$) zurückging. In den folgenden Kursen war der Unterschied wesentlich geringer. Die Dauer der Episoden mit febriler Neutropenie konnte durch G-CSF ebenfalls signifikant verkürzt werden. Mit GM-CSF konnten ähnliche Effekte auf die Reduktion der Neutropenedauer und der Anzahl der Infektionen erzielt werden.

In weiteren Studien wurde neben der Frage der beschleunigten *Granulozytenregeneration* nach Chemotherapie auch der Einfluß auf *Fieber*, *Infektionsrate*, *Antibiotika* und *Hospitalisierung* untersucht. In Tabelle 1 sind mehrere Studien mit G-CSF oder GM-CSF in bezug auf diese Parameter dargestellt. Die Tabelle enthält Studien, in welchen G-CSF oder GM-CSF bei chemotherapieinduzierter Neutropenie unter Einschluß einer unbehandelten Kontrollgruppe prophylaktisch gegeben wurde und in denen Daten über Infektionen enthalten waren. Diese Studien waren bis auf wenige allerdings nicht für das Studienziel

Tabelle 1. Prophylaktische Therapie mit G-CSF oder GM-CSF zur Reduktion der Neutropenie nach zytostatischer Chemotherapie; Studienergebnisse

Grundkrankheit	Behandelt/ Kontrolle [n]	Chemotherapie	Dosis [µg]	Effekte auf:		Hospitalisierung
				Fieber- episoden	Anti- biotika- verbrauch	
GM-CSF						
NHL Ho et al. (1990)	23/14	HD	GM-CSF 250/m ² Tag 6 bis Neutrophile > 3000/µl	?	- ?	?
Mammakarzinom NHL Gianni et al. (1989)	15/21	HD	GM-CSF 5,5/kg KG Tag 1-14	+	? ?	?
Refraktäre ALL Kantarjian et al. (1992)	34/29 historische Kontrollen	HD	GM-CSF 125/m ² Tag 4 bis Neutrophile > 2000/µl	-	- ?	?
SCLC Gurney et al. (1992)	17 alternierend	Std	GM-CSF 50- 500/m ² Tag 1-10	-	? ?	?
G-CSF						
Urothelkarzinom Gabrilove et al. (1988)	18/6	Std	G-CSF 1-60/kg KG Tag 1-10	-	? -	?

Diverse Neidhard et al. (1984)	10/11	HD	G-CSF 20-60/kg KG Tag 1-20	-	-	+>40/kg KG
SCLC Crawford et al. (1991)	95/100	Std	G-CSF 230/m ² Tag 1-17	+	+	+
Resistente/ rezidierte/ sekundäre AML, ALL, CML-BC Ohno et al. (1990)	48/50	Std	G-CSF 200/m ² Neutrophile > 1500/ μ l	+	+	?
NHL Pettengel et al. (1992)	39/41	(HD)	G-CSF, 230/m ²	+	?	-
SCLC Trillet-Lenoir et al. (1993)	66/64	Std	G-CSF 230/m ² Tag 4-14	+	+	?
NSCLC Mori et al. (1993)	30/31	Std	G-CSF 2-5/kg KG, Tag 6-21	-	?	?
ALL Kantarjian et al. (1993)	14/14 historische Kontrollen	HD	G-CSF 5/kg KG Tag 4 bis Neutrophile > 2000/ μ l	-	?	?
ALL Ohno et al. (1993)	20/21		G-CSF 2-10/kg KG Tag 4 bis Neutrophile > 2000/ μ l	+	+	?

Infektionsinzidenz oder Infektionsmorbidity konzipiert, was die Bewertung hinsichtlich der Infektionen beeinträchtigt. Insgesamt ergibt sich für G-CSF eine geringere Inzidenz febriler Episoden bei 5 der 9 untersuchten Studien, von dokumentierten Infektionen bei 3 Studien sowie eine kürzere Gabe von Antibiotika und kürzere Hospitalisierung bei 2 Studien.

Ein weniger deutlicher Einfluß fand sich bei den 4 Studien mit GM-CSF. Die Inzidenz febriler Episoden und die Hospitalisierungsdauer war in einer Studie niedriger, für die Inzidenz dokumentierter Infektionen und Antibiotikaverbrauch war kein Effekt von GM-CSF nachzuweisen. Für die Beurteilung der Infektionsinzidenz und Infektionsmorbidity bei chemotherapieinduzierter Neutropenie sind also die bisher publizierten Daten für die Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF sicher nicht ausreichend. Weitere Studien mit entsprechendem Design müssen den endgültigen Stellenwert für diese Indikation noch definieren.

2. Ziel: Einhaltung der geplanten Chemotherapiedosierung und Therapieintervalle durch Verminderung der Knochenmarktoxizität

Die zytostatische Standardchemotherapie besteht aus einer Kombination wirksamer, nicht kreuzresistenter Zytostatika, die in effektiver Dosierung verwendet werden. Die Ansprechquote der malignen Erkrankung kann deutlich abnehmen, wenn nicht die optimale Wirkdosis verwendet wird. Im klinischen Alltag wird die Chemotherapie oft verzögert oder die Dosis reduziert, um die meist myelotoxischen Folgen der Therapie zu vermeiden. Dosisreduzierungen führen oft jedoch nur zu einem geringen Rückgang der Toxizität, aber einer deutlichen Abnahme des Therapieerfolges. Wenn die Hämatopoese nach Chemotherapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren stimuliert und dadurch die Neutropeniedauer verkürzt wird, können möglicherweise Therapiemodifikationen vermieden werden (Gianni et al. 1990). Dies sollte dann zu einem besseren Ansprechen des Malignoms führen. Bisher liegt jedoch noch keine kontrollierte prospektive Studie vor, die einen solchen indirekten Effekt von G-CSF oder GM-CSF belegt.

3.3 Klassifikation der Anwendungsempfehlungen

Für die Empfehlungen wurde eine Einteilung in 4 Klassen festgelegt (s. Tabelle 2). Die möglichen Indikationen von G-CSF oder GM-CSF wurden diesen Klassen zugeordnet und nachfolgend beschrieben. Die Klassifikationen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 2. Klassifikation der möglichen Therapieindikationen von G-CSF oder GM-CSF. (Aus Link et al. 1994b)

Klasse	Indikationen zur Verwendung von G-CSF oder GM-CSF
I	Eindeutige Indikation; allgemein akzeptiert, als nützlich und effektiv gewertet; Anwendung empfohlen
II	Mögliche Indikation; Wirksamkeit noch nicht ausreichend belegt und noch uneinheitliche Bewertung
IIa	Daten sprechen eher für Nutzen und Wirksamkeit
IIb	Durch Daten nicht ausreichend belegt, kann hilfreich sein und ist wahrscheinlich nicht nachteilig
III	Bisher nicht klinisch untersucht, keine Aussage möglich
IV	Keine Indikation, kann nachteilig sein

3.3.1 Initiale Prophylaxe der chemotherapieinduzierten Neutropenie

Die Patientenkollektive können nach der Intensität der zytostatischen Chemotherapie unterschieden werden.

Intensive myelotoxische Chemotherapie (Klasse I)

G-CSF oder GM-CSF sollten nach primärer und intensiver zytostatischer Chemotherapie mit einer erwarteten längeren Neutropeniedauer (weniger als 500 Neutrophile pro μl) von mindestens 7 Tagen gegeben werden. Dies gilt bei hoch malignem Lymphom, akuter lymphoblastischer Leukämie, Plasmozytom, kleinzelligem Bronchialkarzinom. Nur bei intensiver Therapie oder reduzierter Knochenmarkreserve gilt dies auch für Hodenkarzinom, Sarkom, Mammakarzinom, Blasenkarzinom, Ovarialkarzinom.

Mäßig myelotoxische Chemotherapie (Klasse IIa)

Bei einer relativ kurzen Neutropeniedauer von 5–7 Tagen kann nach den bisherigen Erfahrungen mit G-CSF oder GM-CSF die Neutropenie um 2–3 Tage verkürzt werden. Es ist nicht sicher, ob diese Verkürzung klinisch relevant ist. Allerdings ist zu bedenken, daß möglicherweise die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verkürzt werden kann. Im günstigsten Falle könnte eine zytostatische Chemotherapie ambulant erfolgen und ein Krankenhausaufenthalt vermieden werden. Dadurch könnte die Bettenkapazität der hämatologischen und onkologischen Abteilungen besser genutzt werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (s. Tabelle 1 in Kap. 29.2 „Richtlinien zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen“) ist eine Prophylaxe zu erwägen.

3.3.2 Sekundäre Prophylaxe nach zytostatischer Chemotherapie

Durch Risikofaktoren kann das Ausmaß einer zytostatikainduzierten Neutropenie individuell sehr stark variieren. Wenn eine Neutropenie ($< 500/\mu\text{l}$) für weniger als 7 Tage erwartet wird, kann die Prophylaxe mit G-CSF oder GM-CSF auch erst im Anschluß an den 2. Chemotherapiekurs begonnen werden, falls nach dem 1. Kurs eine längere Neutropenie aufgetreten ist. Dies gilt insbesondere bei der Standardchemotherapie von Hodentumoren, Mammakarzinomen, Ovarialkarzinomen, Sarkomen und Blasenkarzinomen. Allerdings ist zu bedenken, daß die neutropenie-assoziierte Morbidität nach dem ersten Chemotherapiekurs oft am höchsten ist.

3.3.3 Therapie der chemotherapieinduzierten febrilen Neutropenie mit G-CSF oder GM-CSF

Mikrobiologisch oder klinisch dokumentierte Infektion: Klasse IIa
Fieber ohne nachgewiesene Ursache: Klasse IIb

In einer kontrollierten Studie wurde untersucht, ob G-CSF die Infektionsdauer und Neutropenedauer beeinflussen kann, wenn es erst bei Auftreten von neutropenischem Fieber verwendet wird. Die Neutropenedauer ($< 500/\mu\text{l}$) und die Tage mit neutropenischem Fieber konnten signifikant von 4,3 auf 3,3 Tage bzw. von 6,3 auf 4,8 Tage reduziert werden. Diese Unterschiede sind klinisch kaum relevant. Der positive Effekt war stärker ausgeprägt bei Patienten mit solidem Tumor, d. h. bei weniger aggressiven Therapien als bei malignem Lymphom oder akuter lymphoblastischer Leukämie. Außerdem konnte eher ein positiver Effekt bei mikrobiologisch oder klinisch nachgewiesener Infektion nachgewiesen werden als bei Fieber als einzigem Zeichen einer möglichen Infektion.

Der therapeutische Stellenwert von G-CSF und auch GM-CSF muß bei nachgewiesener Infektion und chemotherapieinduzierter Neutropenie daher noch weiter untersucht werden. Außerdem sollten chronisch-neutropenische Patienten wie z. B. mit chronisch-lymphatischer Leukämie gesondert untersucht werden.

3.3.4 Therapie der Neutropenie bei Strahlentherapie

Nach Radiotherapie, kombiniert mit Chemotherapie, und bei Knochenmarkinsuffizienz durch maligne Markinfiltration können ausgeprägte Neutropenien auftreten. Hier sollte die Indikationstellung von Schweregrad und Dauer der Neutropenie abhängig gemacht werden. Zur Infek-

tionsprophylaxe können G-CSF und GM-CSF verwendet werden (Klasse IIa).

Zu bedenken sind unerwartete Wirkungen wie Thrombozytopenie und Dyspnoe bei gleichzeitiger Mediastinalbestrahlung und G-CSF- bzw. GM-CSF-Therapie. Von einer dreifach parallelen Therapie mit Strahlentherapie, Chemotherapie und Zytokinen wird daher abgeraten (Klasse III).

3.3.5 Aplastische Anämie (Klasse IIb)

Bei der aplastischen Anämie ist das Knochenmark hypoplastisch mit einem Mangel an hämatopoetischen Progenitorzellen. In einigen Studien konnte bei mittelschwerer aplastischer Anämie gezeigt werden, daß G-CSF oder GM-CSF die Granulozytenzahl erhöhen können. Dieser Effekt ist jedoch nur passager. Bei schwerer Neutropenie ist keine Wirkung zu erwarten. Es gibt jedoch Berichte, daß G-CSF oder GM-CSF nach der üblichen Immunsuppression mit Cyclosporin A, Antilymphozytenserum und Prednisolon die Granulopoese und auch andere Zellreihen stimulieren können.

Zur Zeit können G-CSF und GM-CSF als Therapieversuch bis zur allogenen Knochenmarktransplantation oder Immunsuppression empfohlen werden. Die prophylaktische Gabe mit der Intention, die Granulozytenzahl zu erhöhen, sollte nur bei Granulozytenwerten unter 500/ μ l erfolgen.

3.3.6 Akute Agranulozytose (Klasse I)

In schweren Fällen mit Verminderung oder Fehlen der Vorstufen der Granulopoese im Knochenmark kann diese Erkrankung wie die Neutropenie nach Chemotherapie ausgeprägte und lebensbedrohliche Infektionen zur Folge haben. Der Therapieversuch mit G-CSF oder GM-CSF ist daher indiziert.

3.3.7 Myeloische Erkrankungen

G-CSF und GM-CSF sind Wachstumsfaktoren der myeloischen Zellen, die über entsprechende Rezeptoren verfügen. Die malignen myeloischen Zellen bei akuter myeloischer Leukämie (AML), chronischer myeloischer Leukämie (CML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS) verfügen ebenfalls über diese Rezeptoren. Sie proliferieren in vitro mit G-CSF und GM-CSF und können u. U. zur Differenzierung angeregt werden. G-CSF

und GM-CSF könnten daher auch zur möglichen Ausdifferenzierung der Blasten oder zur Sensibilisierung der Blasten gegenüber Chemotherapeutika durch Anregung des Zellzyklus angewendet werden. Als möglicher negativer Effekt muß die unkontrollierbare Stimulation maligner Blasten bedacht werden.

Akute myeloische Leukämie

Prophylaxe: Klasse IIa

Stimulation der Blasten vor Chemotherapie: Klasse III

Es gibt eine ganze Reihe von klinischen Studien, die zeigen, daß in vivo G-CSF oder GM-CSF bei der Therapie der AML ohne erhöhtes Risiko der Blastenstimulation eingesetzt werden können (Ohno et al. 1990, 1994). Bisher gibt es keine überzeugenden Daten, die einen klinisch vorteilhaften Effekt der Blastenmobilisation mit GM-CSF vor einer zytostatischen Chemotherapie belegen. Mit G-CSF konnte auch nach der AML-Therapie die Rate an schweren Infektionen deutlich reduziert werden. Mit GM-CSF konnte bei 55–70 Jahre alten AML-Patienten die Rate schwerer Infektionen signifikant vermindert, der Anteil der Vollremission erhöht und die mediane Überlebenszeit verlängert werden. Nach allogener Knochenmarktransplantation kann bei einem AML-Rezidiv bei einigen Patienten mit G-CSF allein eine erneute Remission erzielt werden (Giralt et al. 1993).

Myelodysplastisches Syndrom (Klasse IIb)

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß bei 90% der Patienten nach Gabe von G-CSF oder GM-CSF die neutrophilen Granulozyten anstiegen. Allerdings vermehrten sich die myeloischen Blasten ebenfalls bei 10–25% der Patienten. Die neutropeniebedingte Frühmortalität nach aggressiver Chemotherapie konnte mit einer G-CSF-Prophylaxe vermindert werden.

3.3.8 Neutropenie als Folge der Therapie von HIV-assoziierten Tumoren mit Polychemotherapie, Bestrahlung oder Interferon (Klasse IIb)

In der zytostatischen Therapie der HIV-assoziierten Tumoren ist bei Auftreten einer Neutropenie eine Therapie mit G-CSF wie bei der Chemotherapie anderer maligner Erkrankungen gerechtfertigt.

Die verfügbaren Studien zu In-vitro-Daten und zur HIV-Replikation bei behandelten Patienten (meist anhand der p24Ag-Titer) zeigen, daß es durch GM-CSF zu einer Erhöhung des p24Ag-Titers kommen kann. Allerdings ist dieser Effekt unter AZT-Therapie nicht zu beobachten.

GM-CSF sollte daher nur zusammen mit AZT gegeben werden. Für G-CSF sind klinische oder In-vitro-Daten, die eine Erhöhung des p24-Ag zeigen, bislang nicht berichtet worden. Es zeigten sich rückläufige oder unveränderte p24-Ag-Werte.

3.3.9 Erhöhung der Dosisintensität der zytostatischen Chemotherapie (Klasse III)

Bei vielen bösartigen Erkrankungen besteht eine steile Kurve der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Zytostatika und Effekt auf die Zielzellen, wie z. B. bei malignem Lymphom, akuter Leukämie, Hodentumor, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom (Samson et al. 1984; Neidhart 1983). Es ist ein Ziel der zytostatischen Chemotherapie, diesen Effekt auszunutzen und Tumorzellen möglichst vollständig zu eliminieren. Häufig wird die Zytostatikadosierung durch die Nebenwirkung der Knochenmarkinsuffizienz limitiert. Durch die Verwendung von G-CSF und GM-CSF nach Chemotherapie könnte trotz einer höheren Zytostatikadosierung die Neutropeniedauer auf noch tolerable Werte limitiert werden. Bei einigen Erkrankungen könnte dann möglicherweise eine bessere Ansprechquote und höhere Heilungsrate erzielt werden. Insbesondere in der Primärtherapie und bei minimaler residualer Erkrankung könnte dieser Ansatz zu verbesserten Therapieergebnissen bei chemotherapiesensiblen Tumoren führen. Allerdings nimmt mit der Dosierung die Toxizität auf andere Organsysteme zu, normalerweise auf Thrombozytopoese, Erythropoese, Immunsystem, Schleimhäute des Oropharynx und Gastrointestinaltraktes, Haut, Leber, Lunge, Nieren, Herz und andere Organe. Diese Toxizität wird durch G-CSF oder GM-CSF nicht vermindert. Das Konzept der intensivierten konventionellen zytostatischen Chemotherapie ohne Stammzellersatz darf daher nur in sorgfältig geplanten Studien von erfahrenen Hämatologen und Onkologen geprüft werden. Es können folgende Aspekte dieses Konzepts untersucht werden:

- a) kürzere Intervalle zwischen den Therapiezyklen,
- b) Erhöhung der Dosisintensität pro Therapiezyklus,
- c) Kombination aus a) und b).

3.3.10 Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nach hochdosierter myeloablativer Therapie (MAT)

Im Gegensatz zur intensivierten konventionellen zytotoxischen Therapie ist diese hochdosierte Therapie so myelotoxisch, daß ohne Ersatz der

hämatopoetischen Knochenmarkstammzellen die hämatopoetische Regeneration unwahrscheinlich ist oder erst nach mehreren Monaten zu erwarten wäre, d. h. diese Therapie ist „myeloablativ“. Neben der Myeloablation besteht meist auch eine ausgeprägte systemische Toxizität. Diese Therapie wird daher auch myeloablativ toxische Therapie (MAT) genannt. Sie kann nur durchgeführt werden, wenn autologe oder allogene Stammzellen der Hämatopoese aus Knochenmark oder Blut zur Regeneration der Hämatopoese und des Immunsystems eingesetzt werden. Wenn allogene Stammzellen übertragen werden, muß durch die MAT auch das Immunsystem des Empfängers ausgelöscht werden, damit die transplantierten Zellen nicht abgestoßen werden und anwachsen können (Konditionierung).

Allogene Knochenmarktransplantation

Die Mortalität innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation beträgt 5%–20% und hängt vom Alter des Patienten, Krankheitsstatus und Art der Konditionierung ab. Die frühe Morbidität und Mortalität sind bedingt durch Komplikationen während der 2- bis 4wöchigen Panzytopeniephase nach Transplantation. Die Stimulation der hämatopoetischen Regeneration mit G-CSF und GM-CSF wurde daher nach der Knochenmarktransplantation (KMT) sehr früh in Studien untersucht.

G-CSF: Nach der allogenen KMT konnte mit G-CSF die Neutropeniedauer ($< 500/\mu\text{l}$) von 20 Tagen signifikant auf 14 Tage reduziert werden (Gisselbrecht et al. 1994). Die Rate der akuten Graft-versus-host-(GvH-) Reaktion wurde nicht beeinflusst (Klasse I).

GM-CSF: Die Neutropeniedauer und Anzahl an Infektionen konnten mit GM-CSF nur in einigen Studien reduziert werden. Jedoch wurde GM-CSF teilweise nur 14 Tage, d. h. wahrscheinlich für zu kurze Zeit gegeben. Die Inzidenz der Graft-versus-host-Reaktion wurde nicht beeinflusst. Der theoretisch günstige Effekt auf die Regeneration der Thrombozyto- und Erythrozytopoese wurde nicht beobachtet. Die möglichen Nebenwirkungen (Fieber, Capillary-leak-Syndrom) können differentialdiagnostische Probleme zur Sepsis und Graft-versus-host-Reaktion bereiten (Klasse IIa).

Autologe Knochenmarktransplantation (Klasse I)

Im Anschluß an eine hochdosierte myeloablativ Therapie und autologe KMT regeneriert die Hämatopoese nach 2–4 Wochen. Die Phase der Panzytopenie ist durch eine hohe Rate an fieberhaften Episoden, Bakte-

riämien, Pilzinfektionen und klinisch dokumentierte Infektionen gekennzeichnet. Bei einem kleinen, aber bedeutsamen Anteil der Patienten verlaufen diese Infektionen tödlich. G-CSF und GM-CSF können nach der autologen KMT die Regeneration der Myelopoese signifikant beschleunigen.

G-CSF: Mit G-CSF konnte die Dauer der Neutropenie unter $500/\mu\text{l}$ auf weniger als 14 Tage reduziert werden. Die Häufigkeit der febrilen Neutropenie wurde nicht vermindert, jedoch die Anzahl der Tage mit Fieber und Antibiotikatherapie (Gisselbrecht et al. 1994; Sheridan et al. 1989). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes kann signifikant verkürzt werden.

GM-CSF: Die biologische Wirkung von GM-CSF wurde in mehreren, darunter auch placebokontrollierten Studien belegt (Link et al. 1992). Die Dauer der Neutropenie wurde signifikant verkürzt und die Anzahl der bakteriellen oder nachgewiesenen Infektionen in einigen Studien vermindert.

Hämatopoetische Progenitorzellen aus peripherem Blut

Seit mehreren Jahren werden im Blut zirkulierende Stamm- und Progenitorzellen der Hämatopoese zum Stammzellersatz nach myeloablativer Therapie als Alternative zu autologen Knochenmarkzellen verwendet (Sheridan et al. 1992). Sie werden durch ihr Wachstumsverhalten in der Knochenmarkkultur und die Expression des CD34-Antigens charakterisiert. Mit der Verwendung von G-CSF und GM-CSF konnte gezeigt werden, daß die myeloischen und andere Progenitorzellen im Blut deutlich ansteigen (Gianni et al. 1989). Darunter sind auch die pluripotenten Stammzellen der Hämatopoese. Diese Zellen werden unter G-CSF oder GM-CSF aus dem Knochenmark in das Blut mobilisiert. Dies gelingt am besten in der Regenerationsphase nach myelosuppressiver Therapie, jedoch ist eine vorherige Myelosuppression nicht unbedingt erforderlich. Diese Progenitorzellen können mit Zellseparationen (Leukapherese) aus dem Blut problemlos angereichert, entnommen und dann in Flüssigstickstoff gelagert werden. Mit 1–3 Zellseparationen können ausreichende Progenitorzellmengen gewonnen werden (2- bis 4mal 10^6 CD34+-Zellen/kg KG), die auch nach einer myeloablativen Therapie zur dauerhaften hämatopoetischen Regeneration führen. Mit dieser Technik kann die Knochenmarkentnahme und die damit verbundene Belastung durch die Vollnarkose vermieden werden. Die Kontaminationsgefahr dieser Progenitorzellen durch maligne Zellen ist wahrscheinlich geringer als die des Knochenmarks bei Patienten mit Markbefall. Die Progenitorzellen kön-

nen außerdem durch positive Selektion angereichert werden, wodurch es gleichzeitig zu einer Verminderung unerwünschter Zellen kommt.

Mit G-CSF mobilisierte periphere Blutprogenitorzellen („peripheral blood progenitor cells“: PBPC) wurden zusammen mit autologen Knochenmarkzellen nach myeloablativer Therapie zurückgegeben, gefolgt von einer G-CSF-Therapie. Die Neutropeniedauer betrug mit und ohne PBPC 9 bzw. 10 Tage, die Dauer der Thrombozytopenie unter $50000/\mu\text{l}$ betrug 15 bzw. 39 Tage ($p < 0,0005$) (Sheridan et al. 1992). Vergleichbare Ergebnisse wurden nach einer Kombination von Knochenmark, GM-CSF und GM-CSF-mobilisierten PBPC gefunden.

Die Entwicklung bei der autologen und auch der allogenen Stammzelltransplantation geht in die Richtung PBPC, da diese technisch einfacher und risikoärmer zu gewinnen sind als Knochenmarkstammzellen. Außerdem regeneriert die Thrombozytopoese mit PBPC allein schneller als bei der ausschließlichen Verwendung von Knochenmarkstammzellen.

Klassifikation

Mobilisation von peripheren Blutprogenitorzellen mit G-CSF oder GM-CSF: Klasse I.

Stimulation der Myelopoese mit G-CSF oder GM-CSF nach Transplantation von PBPC: Klasse IIb.

Therapie des Transplantatversagens nach allogener und autologer Knochenmarktransplantation

GM-CSF (Klasse IIa)

Der Effekt von GM-CSF wurde bei 15 Patienten nach allogener KMT, 21 Patienten nach autologer KMT und einem Patienten nach syngener KMT untersucht. Das Knochenmarkversagen wurde wie folgt definiert: weniger als 1000 Neutrophile/ μl 28 Tage nach KMT oder 21 Tage nach KMT bei lebensbedrohlicher Infektion oder erneuter Abfall der Neutrophilen unter $500/\mu\text{l}$ für 1 Woche, nachdem bereits für 1 Woche Werte über $500/\mu\text{l}$ vorgelegen hatten. 21 von 37 Patienten sprachen innerhalb von 2 Wochen auf die Therapie mit GM-CSF an. Nach 100 Tagen und 1 Jahr betrug die Quote an überlebenden Patienten 59% und 50%, verglichen mit 32% und 23% in der historischen Kontrollgruppe mit 155 Patienten. Ein Anstieg der Thrombozyten oder Retikulozyten wurde unter GM-CSF-Therapie nicht beobachtet, jedoch nahm die Knochenmarkzellularität bei einigen Patienten zu. Eine Zunahme der GvH-Reaktion wurde nicht berichtet.

G-CSF (Klasse IIb)

Für G-CSF liegt keine größere Studie zur Therapie des Transplantatversagens vor. Aufgrund des Wirkprofils ist bei ausgeprägter Neutropenie ein günstiger Effekt auf die Granulopoese zu erwarten.

Tabelle 3. Indikationen zur Therapie mit G-CSF oder GM-CSF und entsprechende Klassifikationen. (Aus Link et al. 1994)

Klasse I: eindeutige Indikation

Initiale Prophylaxe nach intensiver myelotoxischer zytostatischer Chemotherapie: erwartete Neutropeniedauer < 500 Neutrophile/ μ l von mindestens 7 Tagen

Autologe Knochenmarktransplantation

Allogene Knochenmarktransplantation: G-CSF

Mobilisation hämatopoetischer Progenitorzellen aus peripherem Blut

Akute Agranulozytose

Schwere chronische Neutropenie: G-CSF oder GM-CSF

Schwere kongenitale oder zyklische Neutropenie ohne Chromosomenaberrationen: G-CSF

Klasse IIa: akzeptable Indikation

Initiale Prophylaxe nach mäßig myelotoxischer zytostatischer Chemotherapie:

Erwartete Neutropeniedauer < 500 Neutrophile/ μ l von 5–7 Tagen und Vorliegen von Risikofaktoren (Tabelle 1, Kap. 22.2)

Sekundäre Prophylaxe nach zytostatischer Chemotherapie, wenn nach dem ersten Kurs eine Neutropenie (< 500/ μ l) länger als 5 Tage aufgetreten ist

Chemotherapieinduzierte Neutropenie bei akuter myeloischer Leukämie

Therapie der chemotherapieinduzierten febrilen Neutropenie bei mikrobiologisch oder klinisch dokumentierter Infektion (cave ARDS)

Prophylaxe oder Therapie der Neutropenie unter Strahlentherapie

Allogene Knochenmarktransplantation: GM-CSF

Transplantatversagen nach allogener und autologer Knochenmarktransplantation: Therapie mit GM-CSF

Klasse IIb: möglicherweise sinnvolle Indikation

Neutropenie und Fieber ohne dokumentierte infektiöse Ursache, soweit nicht unter IIa fallend

Aplastische Anämie

Neutropenie bei Felty-Syndrom und bei T- γ -lymphoproliferativem Syndrom, Haarzelleukämie, M. Gaucher, Autoimmunneutropenie

Neutropenie beim myelodysplastischem Syndrom (nicht prophylaktisch)

HIV-Infektion: medikamentös bedingte Neutropenie, z. B. Azidothymidin (AZT) oder Ganciclovir

Neutropenie bei Therapie HIV-assoziiertes Tumoren (Polychemotherapie, Bestrahlung, Interferon)

G-CSF zur Therapie des Knochenmarktransplantatversagens

Nach Transplantation von peripheren Blutprogenitorzellen (PBPC)

Tabelle 3 (Fortsetzung)**Klasse III: theoretische, nicht ausreichend untersuchte Indikation**

Dosiserhöhung der zytostatischen Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation
 Prophylaxe der Neutropenie während der Strahlentherapie
 Chronische primär HIV-assoziierte Neutropenie
 Neutropenie durch HIV-assoziierte opportunistische Infektionen
 Schwere nichtneutropenische Infektion, z. B. in der Frühphase oder Prophylaxe der Sepsis
 Schwere Infektionen in der Chirurgie
 Stimulation myeloischer Blasten vor zytostatischer Chemotherapie
 Neugeborene; Verbrennung
 Alte Patienten mit rezidivierenden Infektionen
 Inadäquate endogene G-CSF-Produktion bei Infektion
 Listerieninfektion

Klasse IV: keine Indikation

Generell für G-CSF und GM-CSF: erwarteter Neutrophilenwert nach Chemotherapie über 1500/ μ l
 Neutropeniedauer im Krankenhaus < 5–7 Tage
 GM-CSF bei schwerer kongenitaler Neutropenie; GM-CSF bei zyklischer Neutropenie
 Sepsis ohne Neutropenie, ARDS

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sind normalerweise akzeptabel. Es ist jedoch denkbar, daß eine suffiziente Stimulation der Granulopoese mit niedrigeren Dosierungen erreicht werden kann. Zur optimalen Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen in das Blut ohne vorherige Chemotherapie können höhere Dosen erforderlich sein als zur Stimulation der hämatopoetischen Regeneration (Sheridan et al. 1992; Arseniev et al. 1993; Link et al. 1993).

3.4 Zeitpunkt des Beginns der Prophylaxe nach Chemotherapie

In den meisten Studien zur Neutropenieprophylaxe beginnt die G-CSF/GM-CSF-Therapie 24 h nach dem Ende der Chemotherapie. Es muß noch geprüft werden, ob die Therapieergebnisse gleichwertig sind, wenn die Prophylaxe nicht am 1., sondern am 4.–6. Tag nach Chemotherapieende beginnt. Nach der autologen KMT gibt es erste Hinweise, daß eine G-CSF Prophylaxe, die erst am 8. Tag nach der Transplantation beginnt, die Dauer der Neutropenie (< 500/ μ l) auf 14 Tage begrenzen kann (Kwaja et al. 1993).

3.5 Therapiedauer

Nach myelotoxischer Therapie kann die Stimulation der Granulopoese mit G-CSF oder GM-CSF abgesetzt werden, wenn an 2 aufeinanderfolgenden Tagen mindestens 500 Neutrophile/ μl erreicht sind und keine schwere Infektion vorliegt. Wenn der Patient an einer Infektion leidet, sollten 1500 Neutrophile/ μl erreicht werden, bevor der Wachstumsfaktor abgesetzt wird.

Literatur

- Arseniev L, Andres J, Battmer K et al. (1993) Recruitment of peripheral blood stem cells after mobilization with G-CSF alone or following high dose chemotherapy. European Bone Marrow Transplantation Meeting, Garmisch-Partenkirchen 102. Abstract
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ (1966) Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64:328–340
- Crawford J, Ozer H, Stoller R et al. (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164–170
- Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H et al. (1988) Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318:1414–1422
- Gianni AM, Siena S, Bregni M, Tarella C, Stern AC, Pileri A, Bonadonna G (1989) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* II:580–585
- Gianni AM, Bregni M, Siena S, Orazi A, Stern AC, Gandola L, Bonadonna G (1990) Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reduces hematologic toxicity and widens clinical applicability of high-dose cyclophosphamide treatment in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *J Clin Oncol* 8:768–778
- Giralt S, Escudier S, Kantarjian H et al. (1993) Preliminary results of treatment with filgrastim for relapse of leukemia and myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 329:757–761
- Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A et al. (1994) Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. *Lancet* 343:696–700
- Gurney H, Anderson H, Radford J et al. (1992) Infection risk in patients with small cell lung cancer receiving intensive chemotherapy and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Eur J Cancer* 28:105–112
- Ho AD, del Valle F, Engelhard M et al. (1990) Mitoxantrone/high-dose Ara-C and recombinant human GM-CSF in the treatment of refractory non-Hodgkin's lymphoma. A pilot study. *Cancer* 66:423–430

- Kantarjian HM, Estey EH, O'Brien S et al. (1992) Intensive chemotherapy with mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside followed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 79:876-881
- Kantarjian HM, Estey E, O'Brien S et al. (1993) Granulocyte colony-stimulating factor supportive treatment following intensive chemotherapy in acute lymphocytic leukemia in first remission. *Cancer* 72:2950-2955
- Khwaja A, Mills W, Leveridge K, Goldstone A H, Linch D C (1993) Efficacy of delayed granulocyte colony-stimulating factor after autologous BMT. *Bone Marrow Transplant* 11:479-482
- Lieschke GJ, Burgess AW (1992a) Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (1). *N Engl J Med* 327:28-35
- Lieschke GJ, Burgess AW (1992b) Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (2). *N Engl J Med* 327:99-106
- Link H, Boogaerts MA, Carella AM et al. (1992) A controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor after total body irradiation, high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia or malignant lymphoma. *Blood* 80:2188-2195
- Link H, Arseniev L, Könneke A, Andres J, Battmer K, Südmeyer I, Poliwoda H (1993) Kinetic of hematopoietic reconstitution after multiple consecutive courses of intensive chemotherapy supported with granulocyte-colony stimulating factor and peripheral blood progenitor cells. *Ann Hematol* 67 [Suppl A75] (Abstract)
- Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D for the study group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (1994 a) Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 69:231
- Link H, Herrmann F, Welte K et al. (1994) Rationale Therapie mit G-CSF und GM-CSF. *Med Klin* 89:429-441
- Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, Balducci L (1993) Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 85:488-493
- Mori K, Saitoh Y, Tominaga K (1993) Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 29A:677-680
- Neidhart J, Mangalik A, Kohler W et al. (1989) Granulocyte colony-stimulating factor stimulates recovery of granulocytes in patients receiving dose-intensive chemotherapy without bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 7:1685-1692
- Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T et al. (1990) Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 323:871-877
- Ohno R, Tomonaga M, Ohshima T et al. (1993) A randomized controlled study of granulocyte colony stimulating factor after intensive induction and consolida-

- tion therapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 58:73–81
- Ohno R, Naoe T, Kanamaru A et al. (1994) A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 83:2086–2092
- Pettengell R, Gurney H, Radford JA et al. (1992) Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 80:1430–1436
- Samson MK, Rivkin SE, Jones SE et al. (1984) Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 53:1029–1035
- Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M et al. (1989) Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* II:891–895
- Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA et al. (1992) Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 339:640–644
- Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C et al. (1993) Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29A:319–324

22.4 Pathogenese und Therapie der therapie- und tumorbedingten Anämie*

H. Ludwig, E. Fritz

1 Merkmale der tumorbedingten Anämien

Tumorbedingte Anämien werden heute mit den sog. „chronischen Anämien bei entzündlichen Erkrankungen“ zur Krankheitsgruppe der Anämien chronischer Erkrankungen zusammengefaßt (Spivak 1994). Diese chronischen Anämien besitzen folgende charakteristische Merkmale:

- 1) verminderte Eisenutilisation,
- 2) reduzierte Empfindlichkeit des Erythrons gegenüber Erythropoietin,
- 3) relativer Erythropoietinmangel,
- 4) verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten.

In der Regel sind sie normozytisch und normochrom bis geringfügig hypochrom mit Hämoglobinwerten zwischen 7 und 11 g/dl, wobei diese leichten bis mittelschweren Anämien bei Tumorpatienten mit herabgesetztem Allgemeinzustand mit beträchtlicher Symptomatik einhergehen können. Typisch ist der gestörte Eisenmetabolismus, der sich in verminderter Konzentration des Serumeisens bei gleichzeitig normalem oder überfülltem Eisendepot im Knochenmark manifestiert. Die Lebensdauer der Erythrozyten ist etwas verkürzt, doch die kompensatorische Erhöhung der Erythrozytenproduktion bleibt unzureichend. Zwar ist der Erythropoietinserumspiegel gegenüber dem Normalwert erhöht, aber gemessen am Grad der Anämie ist der Anstieg meist zu geringfügig. Zusätzlich zur ungenügend angehobenen Erythropoietinsynthese (Miller et al. 1990) ist auch die Reaktion der erythropoietischen Zellen auf den Proliferationsstimulus durch Erythropoietin herabgesetzt.

* Mit Unterstützung des Wilhelminen-Krebsforschungsinstituts des Österreichischen Forums gegen Krebs.

2 Pathogenese der tumorbedingten Anämie

Die oben angeführten Störungen auf so verschiedenen Ebenen wie Eisenmetabolismus, Lebensdauer der Erythrozyten, Erythropoietinsynthese und Reaktionsfähigkeit der erythropoietischen Zellen im Knochenmark sind schwer auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, und es ist derzeit weitgehend ungeklärt, auf welche Weise die chronische Tumoranämie im Rahmen der neoplastischen Prozesse ausgelöst und aufrechterhalten wird. Von zentraler Bedeutung dürfte jedoch die Aktivierung der Makrophagen und lymphatischen Zellen sein. Offensichtlich ist die Rolle der Makrophagen beim funktionalen Eisenmangel.

Während beim gesunden Menschen das durch Erythrozytensequestrierung und Hämoglobinabbau gewonnene Eisen zu einem hohen Prozentsatz erneut der Hämoglobinsynthese zugeführt wird, ist diese Wiederverwertung bei der chronischen Tumoranämie stark eingeschränkt. Die verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten läßt sich ebenfalls auf aktivierte Makrophagen zurückführen, die bereits minimal geschädigte, noch funktionstüchtige Erythrozyten phagozytieren und abbauen. Einige der von aktivierten Lymphozyten und teilweise auch von Makrophagen produzierten Zytokine tragen ebenfalls wesentlich zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Tumoranämie bei. Von Interleukin-1 (IL-1), Tumornekrosefaktor (TNF) und Interferon- γ ist bekannt, daß sie sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Erythropoiese hemmen. Zusätzlich hemmen IL-1 und TNF die Erythropoietinsynthese. Die genannten Zytokine wirken synergistisch und verstärken wechselseitig ihre Ausschüttung. *In vitro* konnte die zytokininduzierte Hemmung des Wachstums erythroider Vorläuferzellen durch eine Erhöhung des Erythropoietinspiegels überwunden werden.

In der Regel spielt eine Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks durch massive Invasion von Tumorzellen keine wesentliche Rolle bei der Entstehung tumorbedingter Anämien. Bei Patienten mit Myelofibrose oder ausgedehnten osteosklerotischen Veränderungen wirkt sich jedoch eine massive Schädigung des Knochenmarkstromas zweifellos negativ auf die Proliferation und v. a. auf die Reifung der erythropoietischen Zellen aus.

3 Therapiebedingte Anämien

Teilweise sind chronische Anämien bei Tumorpatienten ausschließlich Folge der spezifischen Behandlung, teilweise verstärken therapiebedingte Anämien bereits bestehende tumorbedingte chronische Anämien. Zytosta-

tische Chemotherapie und Strahlentherapie führen in vielen Fällen zur direkten Schädigung der erythroiden Vorläuferzellen, die sich in einer Proliferationshemmung manifestiert. Außerdem können bestimmte Zytostatika die endogene Erythropoietinproduktion deutlich einschränken und somit zu inadäquaten Erythropoietinserumspiegeln führen.

4 Häufigkeit tumorbedingter Anämien

Die Häufigkeit der Manifestation tumorbedingter Anämien beträgt in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorerkrankung, dem Krankheitsstadium und der Krankheitsdauer bis zu 60%. Im allgemeinen treten in späten Stadien der malignen Erkrankung chronische Tumoranämien häufiger auf und erreichen schwerere Ausprägungen. Die Inzidenz therapieinduzierter Anämien im Rahmen der Behandlung von Tumorerkrankungen schwankt stark und beträgt bei bestimmten Behandlungsmaßnahmen, wie z. B. der Knochenmarktransplantation nach Hochdosistherapie, 100% der Fälle.

5 Differentialdiagnose

Die Diagnose der chronischen Tumoranämie erfolgt durch Ausschluß anderer bekannter Anämieursachen, welche natürlich auch bei bestehender maligner Grundkrankheit für die Anämie verantwortlich sein könnten. Zu diesen Ursachen zählen Vitamin-B₁₂-, Folsäure- und Eisenmangel, Blutungen und gastrointestinaler Blutverlust, Hämolyse, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), akute und chronische Infektionen, „pure red cell anemia“, aplastische Anämie, myelodysplastisches Syndrom und die seltenen Fälle erblicher oder erworbener Hämoglobinopathien. Die Diagnose einer durch Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierten Anämie kann ebenfalls nur nach Ausschluß der oben angeführten Anämieursache erfolgen.

6 Blutbild und Laborwerte

Das Blutbild von Patienten mit chronischer Tumoranämie zeigt in der Regel eine normozelluläre, normochrome Anämie, allerdings gibt es auch Abweichungen bezüglich dieser beiden Parameter. Die korrigierten Werte für Retikulozyten (Standardisierung auf 45% Hämatokrit: Retikulozyten-

zahl $\cdot 0,45$ /Hämatokrit) sind im Verhältnis zum Schweregrad der Anämie meist zu niedrig. Typisch sind reduzierte Serumeisenspiegel, herabgesetzte Transferrinwerte und die eingeschränkte Eisenbindungskapazität. Gleichzeitig ist die Transferrinsättigung erhöht, was ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Eisenmangelanämie darstellt. Die v. a. bei transfusionspflichtigen Patienten überladenen Eisenspeicher werden durch erhöhte Serumferritinspiegel angezeigt, während bei nicht transfusionsbedürftigen Patienten die Ferritinkonzentration im Serum durchaus im Normbereich liegen kann. Allerdings ist zu beachten, daß das Ferritin als Akutphaseprotein infolge der Grundkrankheit erhöht sein kann und sogar als unspezifischer Tumormarker anzusehen ist. Bei Tumorpatienten ist die Serumkonzentration des Ferritins daher oft ein unzuverlässiger Maßstab für den Körpereisengehalt.

7 Symptome der Tumoranämien

Tumorerkrankungen treten meistens im höheren Lebensalter auf, wodurch bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit malignen Erkrankungen eine eingeschränkte Kapazität des Herz-Kreislauf-Systems vorliegt. Aus diesem Grund führen oft schon geringgradige bis mäßige Anämien, die von Jugendlichen symptomlos toleriert werden, bei Tumorpatienten zu ausgeprägten klinischen Symptomen, die von Müdigkeit, Leistungsabfall, depressiver Verstimmung und Libidoverlust bis zu schwerer kardialer Dekompensation und respiratorischer Insuffizienz reichen können. Dennoch werden die Auswirkungen einer Anämie auf die Funktionskapazität verschiedener Organe (s. Übersicht), aber auch auf die physische Leistungsfähigkeit und psychische Befindlichkeit des Patienten vielfach grob unterschätzt und der anämische Zustand deshalb oft nicht adäquat behandelt.

Anämiebedingte Funktionseinschränkung verschiedener Organe

- Herz: Hypertonie, Tachykardie, Erhöhung der Auswurf-fraktion,
- Lunge: Verminderung der O₂-Diffusion,
- Muskeln: Herabsetzung der O₂-Versorgung,
- ZNS: Reduktion der kognitiven Aktivität,
- Haut: Reduktion der Perfusion,
- Genitaltrakt: Reduktion der Tuminszenz, Beeinträchtigung der Menstruation,
- Immunsystem: Reduktion der Immunreaktivität.

8 Therapiestrategien

Für die Korrektur der chronischen Tumoranämie bzw. der therapieinduzierten Anämie bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen stehen klinisch in der Regel 2 Therapieansätze zur Verfügung, nämlich einerseits die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten und andererseits die Substitution des wichtigsten Hormons der Erythropoese, des Erythropoietins (Eschbach et al. 1987). Die Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten ist allerdings mit zahlreichen Problemen belastet (Wallerstein u. Deisseroth 1993), die ihre Anwendung einschränken: Blutkonserven sind nur begrenzt verfügbar, für ihre Verabreichung ist ein beträchtlicher organisatorischer Aufwand nötig, und Blutkonserven müssen in Krankenhäusern bzw. Tageskliniken verabreicht werden, was die Patienten zusätzlich belastet. Außerdem verursacht diese Therapie beträchtliche Kosten und ist mit schwerwiegenden medizinischen Risiken, die sogar zu tödlichen Komplikationen bzw. tödlichen Folgeerscheinungen führen können, verbunden.

Medizinische Risiken bei Bluttransfusionen

1) *Immunologische Risiken:*

- Transfusion von Alloantikörpern,
- Induktion von Alloantikörpern,
- allergische Reaktionen gegen Serumkomponenten und gegen zelluläre Antigene,
- Graft-versus-host-Disease,
- Immunsuppression (negativer Einfluß auf Prognose der malignen Erkrankung);

2) *Kreislaufbelastung:*

- Volumenüberlastung (bis zur kardialen Dekompensation);

3) *Eisenüberladung* (bis zur sekundären Hämochromatose);

4) *Infektionsrisiko:*

Übertragung von

- Viren (Hepatitis, CMV, HIV, EBV, HTLV1),
- Bakterien,
- Plasmodien,
- anderen Krankheitserregern.

Aufgrund der medizinischen Risiken lehnen gegenwärtig immer mehr Patienten die Verabreichung von Bluttransfusionen nach entsprechender Information ab, da sie v. a. das Risiko einer Virusübertragung fürchten. Ebenfalls zu erwähnen sind Personen, die aus religiöser Überzeugung Bluttransfusionen ablehnen.

Aufgrund der oben genannten Probleme und Risiken gewinnt die Behandlung mit Erythropoietin, dem wichtigsten natürlichen Wachstumshormon der Erythropoese, zunehmend an Bedeutung, eine Entwicklung, zu der auch die ausgezeichnete Therapietoleranz beiträgt. Erythropoietin induziert die Proliferation, Differenzierung und Ausreifung der erythroiden Vorläuferzellen und amplifiziert die Bildung von Erythrozyten durch Verzögerung des genetisch vorprogrammierten Zelltodes (Apoptose) erythroider Stammzellen. Die Synthese von Erythropoietin, die vorwiegend in peritubulären Zellen des Niereninterstitiums stattfindet, wird in erster Linie durch unzureichende O_2 -Spannung im Gewebe stimuliert.

9 Erythropoietinapplikation

Als Richtlinie für die Behandlung der chronischen Tumoranämie mit Erythropoietin empfiehlt sich folgendes Dosisschema:

- Initial wird rekombinantes Erythropoietin, 150 IE/kg KG, 3mal/ Woche, s. c. eingesetzt. Ist nach 3 Wochen kein deutlicher Behandlungserfolg zu beobachten, dann ist eine umgehende Dosissteigerung auf 300 IE/kg KG empfehlenswert.
- Erythropoietin sollte s. c. appliziert werden, da bei dieser Applikationsform günstigere pharmakokinetische Verhältnisse und damit eine bessere biologische Wirkung als bei intravenöser Anwendung erreicht werden kann.
- Häufig kann im Verlauf der Behandlung die Erythropoietindosis zurückgenommen werden.
- Der Therapieerfolg kann in der Regel so lange perpetuiert werden, wie die Krankheitssituation des individuellen Patienten stabil bleibt.
- Bei Tumorprogression bzw. beim Auftreten von Komplikationen, wie Infektionen oder chirurgischen Eingriffen, kommt es meist zu einem raschen Verlust der Erythropoietinempfindlichkeit und – trotz fortgesetzter Erythropoietingabe – zu einem Abfall des Hämoglobinwertes. Wird die Komplikation überwunden, so läßt sich durch die fortgesetzte bzw. neu eingeleitete Erythropoietinbehandlung die Anämie des Patienten wieder korrigieren.

10 Erythropoietin während Chemotherapie

Auch die therapiebedingte Anämie bei Krebspatienten kann durch die Erythropoietinbehandlung normalisiert bzw. gebessert werden. Bei manchen Formen der Tumorbehandlung empfiehlt sich der prophylaktische Einsatz von Erythropoietin, um einer erfahrungsgemäß drohenden Anämie vorzubeugen. Gegenwärtig wird empfohlen, mit der Erythropoietintherapie an den Tagen der Zytostatikaverabreichung zu pausieren, um einem negativen Einfluß der Chemotherapie auf die stimulierte Erythropoese vorzubeugen.

11 Therapieerfolg

Im Schnitt liegt die Ansprechrate der chronischen Tumoranämie auf diese Therapieform bei 50%, wobei einzelne Malignome (z. B. multiples Myelom, solide Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Ösophaguskarzinom, Bronchialkarzinom) Erfolgsquoten zwischen 70 und 90% aufweisen. Die niedrigste Ansprechrate findet sich bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, von denen nur 10–15% einen deutlichen Anstieg des Hämoglobinwertes ($> 2 \text{ g/dl}$) zeigen (Tabelle 1). In der Literatur schwanken die angegebenen Erfolgsraten allerdings stark, da uneinheitliche Erfolgskriterien angewendet werden und in einzelnen Studien bereits

Tabelle 1. Erfolgsraten der Erythropoietin-Behandlung bei verschiedenen Neoplasien

Erkrankung	Häufigkeit [%]
Karzinome im Kopf- und Halsbereich	86
Multiples Myelom	76
Ösophaguskarzinom	75
Bronchialkarzinom	67
Kolorektale Karzinome	50
Ovarialkarzinom	50
CLL	50
Non-Hodgkin-Lymphome	44
Mammakarzinom	42
Prostatakarzinom	40
M. Hodgkin	25
Myelodysplastisches Syndrom	8

eine Verringerung der Transfusionsbedürftigkeit als Behandlungserfolg gewertet wird. Insgesamt legen die unterschiedlichen Ansprechraten bei den verschiedenen Tumorerkrankungen die Vermutung nahe, daß bei den einzelnen Malignomen verschiedene Pathomechanismen für die Entstehung der Anämie verantwortlich sein könnten. Der Behandlungserfolg stellt sich bei der Hälfte der Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen ein, doch kann das Ansprechen in seltenen Fällen auch verzögert sein und erst nach 12 Wochen oder noch später eintreten.

Auch bei der therapiebedingten Anämie schwanken die Therapieerfolge deutlich in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung und der durchgeführten Tumorbehandlung. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten, die einer allogenen oder autologen Knochenmarktransplantation unterzogen werden. Nach allogener Knochenmarktransplantation führt die Behandlung mit Erythropoietin zur signifikanten Verkürzung der Anämiedauer und damit zur einer Reduktion der Transfusionsabhängigkeit. In manchen Fällen wird durch die Erythropoietingabe sogar der Bedarf an Thrombozytentransfusionen herabgesetzt. Bei Patienten, die sich einer autologen Knochenmarktransplantation unterziehen, konnte bisher kein wesentlicher Vorteil der Erythropoietintherapie nachgewiesen werden.

Ein wesentlicher Erfolg der Erythropoietintherapie besteht darin, daß sich mit dem Rückgang der Anämiesymptomatik die Lebensqualität der Patienten verbessert. Der Anstieg der physischen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erweitert den Aktionsradius sowohl im Arbeits- als auch im Freizeitbereich und weckt oft neuen Lebensmut, was nicht hoch genug eingeschätzt werden kann.

12 Nebenwirkungen der Erythropoietintherapie

Die Behandlung mit Erythropoietin wird von den meisten Patienten hervorragend toleriert. Nebenwirkungen werden nur selten beobachtet und sind i. allg. geringfügig. Am häufigsten (bei etwa 15% der behandelten Patienten) wird über eine Schmerzempfindung bzw. ein Erythem im Bereich der Injektionsstelle geklagt. In einer Studie wurde ein erhöhtes Auftreten von Durchfällen sowie eine verstärkte Ödemneigung beobachtet, während andere Untersuchungen keinerlei Unterschiede zwischen den mit Erythropoietin behandelten Patienten und der Placebogruppe feststellen konnten (Henry u. Abels 1994). Schwere Nebenwirkungen, wie sie in der Anfangsphase der Erythropoientherapie ausschließlich bei Patienten mit chronischer Anämie aufgrund einer renalen Insuffizienz auftraten,

wurden bei Patienten mit chronischer Tumoranämie bzw. chemotherapie-induzierter Anämie nicht beobachtet.

13 Vorhersage des Ansprechens auf Erythropoietin

Da die Erythropoietintherapie nicht bei allen Patienten mit chronischer Tumoranämie zu einer Normalisierung des Hämoglobinwertes führt, ist eine möglichst rasche Identifizierung jener Patienten, die nicht von der Behandlung profitieren, von großem Interesse. Dabei kann folgender Algorithmus angewendet werden: Patienten, bei denen nach 2wöchiger Therapie der Serumspiegel an Erythropoietin über 100 IE/ml liegt und bei denen gleichzeitig der Anstieg des Hämoglobins weniger als 0,5 g/dl beträgt, werden auch bei fortgesetzter Behandlung mit mehr als 90%iger Wahrscheinlichkeit nicht auf die Therapie ansprechen. Für alle anderen Patienten besteht eine 80%ige Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche Behandlung. Die Aussichten auf einen Therapieerfolg sind noch höher bei Patienten, die nach 2 Wochen Erythropoietinspiegel unter 100 IE/ml und gleichzeitig einen Anstieg des Hämoglobins um mehr als 0,5 g/dl aufweisen. In diesen Fällen ist mit mehr als 95%iger Wahrscheinlichkeit mit einem Ansprechen auf die Therapie zu rechnen. Mit Hilfe dieses kürzlich entwickelten Algorithmus (Ludwig et al. 1994) können die Erfolgs- bzw. Mißerfolgchancen nach 2wöchiger Behandlung erkannt und Patienten mit geringer Erfolgchance die Weiterführung eines kostenintensiven, aber nutzlosen Behandlungsversuchs erspart werden. Möglicherweise kann aber bei einem Teil der nicht ansprechenden Patienten durch eine intravenöse Behandlung mit Eisenpräparaten oder durch eine Modifizierung der Erythropoietintherapie, d. h. durch optimale Dosierung bzw. durch Kombination mit zusätzlichen aktiven Substanzen, doch noch ein Behandlungserfolg erzielt werden.

14 Zukunftsperspektiven

In der Behandlung der tumor- und therapiebedingten chronischen Anämie von Krebspatienten mittels Erythropoietin konnten bereits gute Erfolge erzielt werden. In Zukunft sollten jedoch verstärkte Anstrengungen unternommen werden, um die an den Anämien chronischer Erkrankungen beteiligten Pathomechanismen aufzuklären. Anhand dieser Erkenntnisse sollten neue Therapievarianten entwickelt werden mit dem Ziel, den Anteil jener Patienten, die von der Therapie profitieren, noch wesentlich zu steigern.

Literatur

- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW (1987) Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316:73–78
- Henry DH, Abels RI (1994) Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy-induced anemia: results of double-blind and open-label follow-up studies. *Semin Oncol* 21:21–28
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J (1994) Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 84:1056–1063
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL (1990) Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322:1689–1692
- Spivak JL (1994) Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 84:997–1004
- Wallerstein RO Jr, Deisseroth AB (1993) Use of blood and blood products. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: principles and practice of oncology*, 4th edn. Lippincott, Philadelphia, pp 2262–2275

22.5 Prävention der Harnsäurenephropathie

C. Bokemeyer, H. Sauer, H.-J. Schmoll

1 Einleitung und Pathophysiologie

Harnsäure wird in den Glomeruli der Niere filtriert und im tubulären Abschnitt reabsorbiert und aktiv sezerniert. Als Endprodukt des Purinmetabolismus kann die Ausscheidung von Harnsäure bei Patienten mit Tumoren mit raschem Zellumsatz oder als Folge einer zytostatischen Tumorzellerstörung stark ansteigen. Die höchste Konzentration von Harnsäure besteht im distalen Tubulus, wo der Urin seinen niedrigsten pH-Wert aufweist. Die akute Harnsäurenephropathie entwickelt sich, wenn die Harnsäureproduktion und -exkretion die Löslichkeit im Urin im distalen Tubulus übersteigt.

Eine spontane Hyperurikämie mit Nephropathie tritt v. a. bei Patienten mit *hämatologischen Neoplasien* auf, insbesondere *malignen Lymphomen* und *akuten Leukämien*. Bei *myeloproliferativen Syndromen* gibt es zusätzlich eine chronische Form der Hyperurikämie mit Nierenveränderungen.

Häufiger ist die Entwicklung einer akuten Harnsäurenephropathie als Folge einer effektiven Chemo- oder Strahlentherapie bei Patienten mit aggressiven Tumoren und hohem Zellumsatz. Typischerweise sind hier *kleinzellige Bronchialkarzinome*, *akute Leukämien*, *Non-Hodgkin-Lymphome* und *Thymome mit hohem Lymphozytenanteil* zu nennen.

Bei großer Tumormasse *testikulärer Karzinome* tritt eine Uratnephropathie selten auf, möglicherweise aufgrund der im Rahmen der Chemotherapie prophylaktisch durchgeführten Hyperhydratation.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uratnephropathie sind Hypovolämie, vorbestehende Niereninsuffizienz, diuretische Therapie mit Thiaziden und Applikation zusätzlicher nephrotoxischer Substanzen.

2 Klinische Präsentation und Diagnose

Zur klinischen Präsentation der akuten Uratnephropathie gehören die Zeichen der Urämie mit Übelkeit, Lethargie und Oligo- oder Anurie.

Flankenschmerzen, Hämaturie und Nephrolithiasis sind selten. Andere Ursachen eines akuten Nierenversagens müssen ausgeschlossen werden (v. a. obstruktive Nephropathie durch abdominelle Tumormassen). Die Applikation intravenöser Röntgenkontrastmittel im Rahmen der Diagnostik des Nierenversagens sollte wegen zusätzlicher Nephrotoxizität vermieden werden. Kreatinin-, Harnstoff- und Harnsäurespiegel im Serum sind differentialdiagnostisch nicht hilfreich. Harnsäurekristalle im Urin sind hinweisgebend, ihr Fehlen schließt aber eine Uratnephropathie nicht aus. Ein Urinharnsäure-Kreatinin-Quotient > 1 soll als spezifisch für die Diagnose der Uratnephropathie gelten.

3 Therapie der Uratnephropathie

3.1 Prophylaxe

Die Prävention der hyperurikämischen Nephropathie für Patienten mit hohem Risiko ist sinnvoll. Folgende Maßnahmen sind indiziert:

- Hydratation, um das Urinflußvolumen bei 3 l täglich zu halten,
- Alkalisierung des Urins mit Acetazolamid oder intravenösem Natriumbikarbonat (Ziel: Urin-pH 7–8)
- Allopurinol (600 mg p. o. pro Tag, beginnend 2 Tage vor Therapie).
Cave: Die Dosierung von 6-Mercaptopurin (Purinethol) und von Azathioprin (Immurek) muß bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol auf 1/3 bis 1/4 der sonst üblichen Dosis reduziert werden.
- Meiden von Medikamenten, die die Harnsäurereabsorption hemmen (Aspirin, Probenecid, Thiaziddiuretika).

3.2 Therapie der manifesten Harnsäurenephropathie

Bei mäßiger Ausprägung mit Harnsäurewerten bis 12 mg/dl bzw. 700 $\mu\text{mol/l}$ ohne Kreatininerhöhung sollte die antineoplastische Therapie fortgeführt werden und die unter Prophylaxe geschilderten Maßnahmen konsequent eingehalten werden.

Bei Harnsäurewerten über 12 mg/mdl bzw. 700 $\mu\text{mol/l}$ und ansteigenden Kreatininwerten sollte die Chemotherapie, falls klinisch möglich, unterbrochen und weitere Maßnahmen eingeleitet werden:

- Allopurinol 900 mg/Tag p. o. oder i. v., alle 8 h,
- intravenöse Hyperhydratation mit 2–3 l unter Berücksichtigung der Kreislaufverhältnisse,

- Alkalisierung des Urins (s. oben),
- intravenöse Applikation von Furosemid in steigender Dosierung bis 250 mg.

Sollte sich die Diurese nicht innerhalb weniger Stunden erreichen lassen, so ist eine Dialysebehandlung indiziert. Dabei ist die Hämodialyse der Peritonealdialyse überlegen. Ein Abfall der Harnsäurespiegel um 50% nach der ersten Hämodialyse sollte angestrebt sein. Die durchschnittliche Hämodialysedauer bis zur Beseitigung der Hyperurikämie beträgt 6 Tage. Da bei den meisten Patienten mit Hyperurikämie unter Hämodialyse das Kalziumphosphatprodukt erhöht ist, wird ein Dialysat mit niedrigem Kalziumgehalt bevorzugt.

Das Nierenversagen bei akuter Uratnephropathie ist generell reversibel und unter Beachtung der genannten Maßnahmen heute nur noch mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität assoziiert.

Literatur

- Kelton J, Lelley WN, Holmes EW (1978) A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 138:612–615
- Robinson RR, Yarger WE (1977) Acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 137:839–840

22.6 Begleittherapie bei Cisplatin

C. Bokemeyer, H. Sauer, H.-J. Schmoll

1 Einleitung

Neben der Ototoxizität und Neurotoxizität gehört die Nephrotoxizität von Cisplatin zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen. Etwa 25% des applizierten Cisplatins werden renal ausgeschieden, die Hälfte davon in den ersten 4 h nach Applikation. Eine Reihe von Mechanismen werden als Ursache der durch Cisplatin induzierten Nephrotoxizität diskutiert: reduzierte mitochondriale Funktion, reduzierte ATPase-Aktivität und Reduktion des renalen Blutflusses, die sich in einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR), Anstieg des Serumkreatinins und des Serumharnstoffes manifestieren können. Als wesentliche Ausgangsläsion wird die Interaktion von Cisplatin mit mitochondrialer DNS vermutet. Geringgradige bis mäßige, reversible Nierenfunktionsstörungen mit meist noch im Normbereich bleibenden Serumwerten für Kreatinin, Harnstoff und die Kreatininclearance treten bei etwa 25% der Patienten nach Cisplatinapplikation auf. Detailliertere Untersuchungen (Bestimmung von Bürstensaumenzymen im Urin, Mikroproteinurie) lassen subklinische Schädigungen in einem deutlich höheren Prozentsatz vermuten. Bei einer kumulativen Gesamtdosis von $> 300 \text{ mg/m}^2$ nimmt die Häufigkeit der Tubulusschädigungen zu, wobei zunehmend Folgen einer irreversiblen Schädigung mit persistierender Hypomagnesiämie und Hypokalzämie gefunden werden.

Die ausreichende Hydratation mit forcierter Diurese (Furosemid oder Mannit) und bilanzadaptierter bzw. prophylaktischer Elektrolytsubstitution kann diese Nebenwirkungen wesentlich reduzieren und gilt als obligat. Heute übliche Cisplatinapplikationsschemata verwenden Einzeldosen von $40\text{--}120 \text{ mg/m}^2$ an einem Tag oder $20\text{--}40 \text{ mg/m}^2$ über 3–5 Tage, vorwiegend appliziert als Kurzinfusion (1 h), etwas seltener als kontinuierliche Infusion über 4–24 h.

2 Voraussetzungen für Cisplatintherapie

Eine Cisplatintherapie sollte nur durchgeführt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Serumkreatinin im Normbereich, Kreatininclearance > 60 ml/min,
- Normwerte für Elektrolyte im Serum (Kalzium, Magnesium),
- keine manifeste Harnabflußbehinderung (gegebenenfalls Pigtail- oder Nierenfistelanlage),
- keine Begleiterkrankungen, die Hydratation mit $2\text{--}3\text{l/m}^2/\text{Tag}$ verhindern,
- ausreichende Urinproduktion ($100\text{--}200$ ml/h).

3 Maßnahmen zur Senkung der Nephrotoxizität

Prähydratation: Eine Prähydratation ist intravenös oder oral möglich. Intravenös mindestens 1l/m^2 über minimal $2\text{--}3$ h; oral $2\text{--}3\text{l}$ über 8 h, am ehesten Mineralwasser, keine die Diurese fördernden alkoholischen oder koffeinhaltigen Getränke.

Forcierte Diurese: Bei Cisplatinosen < 20 mg/m² kann die prophylaktische Gabe von Diuretika durch Bilanzierung und Gewichtskontrolle ersetzt werden, allerdings bei Retention von über 1l (> 1 kg Gewichtszunahme) muß Mannit oder Furosemid i.v. gegeben werden. Bei Cisplatinosen über 20 mg/m² gilt die Gabe von Mannit (8 g/m²) oder Furosemid (20 mg) vor der ersten Cisplatingabe als obligat. Eine zweite prophylaktische Mannit- oder Furosemidapplikation 4 h nach Ende der Cisplatintherapie wird häufig durchgeführt, sie kann gegebenenfalls bedarfsadaptiert bei Retention von über 1000 ml Flüssigkeit oder Abfall der Urinproduktion auf < 100 ml/h erfolgen. Der ausreichende Urinfluß muß für 24 h nach Cisplatinapplikation erhalten werden.

Ein Vor- oder Nachteil der Furosemidapplikation gegenüber Mannit läßt sich in der Literatur nicht belegen.

Posthydratation: Cisplatin wird in $0,9\%$ iger NaCl-Lösung gegeben, wobei eine Konzentration von $0,1$ bis maximal 1 mg Cisplatin pro ml NaCl angestrebt werden sollte. Die klinischen Daten für eine Reduktion der Nephrotoxizität bei Applikation in 3% iger NaCl-Lösung, die eine verstärkte Elektrolytkontrolle notwendig macht, sind bisher nicht überzeugend, um dieses Vorgehen generell zu empfehlen.

Die Posthydratation ist bei Einzeldosen > 20 mg/m² notwendig und sollte 2 bis maximal 24 h nach Therapie mit $2\text{--}3\text{l/m}^2$ durchgeführt wer-

den. Die Flüssigkeitsmenge kann auch oral gegeben werden, falls der Patient nicht erbricht und die Elektrolyte im Serum ausgeglichen sind.

Beispiele für Infusionsschemata

Die Cisplatintherapie mit Hyperhydratation wird weitgehend unter stationären Bedingungen durchgeführt, nur in Ausnahmefällen und in spezialisierten Zentren ist eine ambulante Therapie vertretbar. Die folgenden Durchführungsschemata sind als Vorschläge zu verstehen, sie beruhen auf Erfahrungen einzelner Arbeitsgruppen. Grundsätzlich ist die Durchführung der Cisplatintherapie in spezialisierten Abteilungen zu erwägen.

Cisplatindosis 20 mg/m ² ; Tag 1 oder 1-5		
8-10 Uhr	10-10.15 Uhr	10-13 Uhr
1000 ml NaCl 0,9%*	DDP gelöst in 100 ml NaCl 0,9%	1000 ml NaCl 0,9%*
500 ml Glukose 5%*	20 mg Furosemid i.v.	500 ml Glukose 5%*
* Zusatz: - je 10 mmol KCl pro Liter Infusionslösung, - je 3 mmol Magnesium ²⁺ pro 500 ml Infusionslösung (z. B. 6 ml Magnorbin 20%).		

Cisplatindosis bis 50-90 mg/m ² ; Tag 1 (oder auf 3 Tage verteilt)			
Optional 20-8 Uhr	Obligat 8-10 Uhr	10-10.15 Uhr	10-13 Uhr**
500 ml NaCl 0,9%*	700 ml NaCl 0,9%* 250 ml NaCl 3%	DDP gelöst in 250 ml NaCl 0,9%	700 ml NaCl 0,9%*
1000 ml Glukose 5%*	1300 ml Glukose 5%*	20 mg Furosemid i.v.	1300 ml Glukose 5%*
* Zusatz: - je 10 mmol KCl pro Liter Infusionslösung, - je 3 mmol Mg ²⁺ pro 500 ml Infusionslösung (z. B. 6 ml Magnorbin 20%).			
** Anschließend fakultativ intravenöse Posthydratation mit NaCl 0,9% und Glukose 5% (1:1,5) 2-3l/m ² in 24 h oder entsprechende Menge mineralhaltiger Getränke (Tee, Mineralwasser) oral.			
<i>Anmerkung:</i> Bei Retention > 1000 ml bzw. Gewichtszunahme > 1 kg oder einem Abfall der Urinproduktion auf < 150 ml/h: zusätzlich Diuretika → Mannit 20% oder Furosemid (20-40 mg) i.v.			

Cisplatinindosis 90–150 mg/m² (Tag 1)

20.00–8.00 Uhr	500 ml NaCl 0,9%* 1000 ml Glukose 5%* alternativ 2–3 l Flüssigkeit abends p.o.
8.00–10.00 Uhr	700 ml NaCl 0,9%* 1300 ml Glukose 5%*
10.00–10.30 Uhr	Mannit 20%ig 40 ml/m ² oder Furosemid 40 mg (Bolus) i.v.
10.30–11.30 Uhr	Cisplatin 90–120 mg/m ² gelöst in 250 ml NaCl 3%
10.00–18.00 Uhr (–20.00 Uhr)	1000 ml NaCl 0,9%* 2000 ml Glukose 5%*
anschließend Posthydratation (optional)	

- * Zusatz:
- je 10 mmol KCl pro 500 ml Infusionslösung,
 - je 3 mmol Mg²⁺ pro 500 ml Infusionslösung
(z. B. 6 ml Magnorbin 20%ig),
 - je 6 mmol Kalziumglukonat pro 500 ml Infusionslösung
(13,2 ml Kalziumglukonat 10%ig).
- Orale Magnesiumsubstitution über die gesamte Therapiedauer. 180 mg/m²/Tag p.o. (z. B. Magnesium-Verla-Dragees zu 40 mg).
 - Bei Flüssigkeitsretention > 1000 ml bzw. Gewichtszunahme > 1 kg oder Abfall der Urinproduktion < 150 ml/h: zusätzlich diuretische Maßnahmen: Mannit 20%ig (40 ml/m²) oder Furosemid (20–40 mg) i.v.

Während der Cisplatinapplikation ist auf Flüssigkeitsbilanzierung und Gewichtskontrolle mindestens 2mal am Tag zu achten sowie auf die tägliche Bestimmung von Serumkreatinin, Serumharnstoff, Elektrolyten inklusive Kalzium und Magnesium.

Eine fortlaufende orale Magnesiumsubstitution während der Cisplatintherapie mit 160 mg/Tag p.o. (z. B. 4 Dragees Magnesium-Verla à 40 mg) wird dringend empfohlen und sollte noch für einige Tage nach Ende der Cisplatinapplikation fortgesetzt werden.

4 Neuere Aspekte zur Begleittherapie bei Cisplatin

Aufgrund des hohen emetogenen Potentials von Cisplatin gilt eine prophylaktische adäquate Antiemese mit Serotoninantagonisten, zusätz-

lich Dexamethason, heute als obligat. Diese Maßnahme muß prophylaktisch erfolgen und nicht erst therapeutisch bei manifestem schwerem Erbrechen (s. auch Kap. 29.1 „Richtlinien zur antiemetischen Therapie“).

Zunehmend werden präklinische und klinische Daten zum Einsatz von Thiolderivaten und anderen prophylaktischen Substanzen zur Verhinderung der für Cisplatin typischen Nebenwirkungen publiziert. Für WR-2721 (Amifostin), ein organisches Thiophosphatpräparat, wird ein protektiver Effekt gegenüber Neurotoxizität und Myelosuppression beschrieben. Diese Substanz wurde im Frühjahr 1995 in Deutschland als „Protektium“ bei Chemotherapie zugelassen. Für Diethyldithiocarbamat (DDTC), die aktive Substanz von Disulfiram, die ebenfalls als Sulfhydrylgruppenspende dient, wurde ein protektiver Effekt für die Nephrotoxizität und die durch Cisplatin induzierte Übelkeit berichtet. ORG2766, ein 4–9-Analog des ACTH, konnte in einer randomisierten Studie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Verminderung der Neurotoxizität erzielen.

Keine der genannten Substanzen wird bisher standardmäßig im Rahmen der cisplatinhaltigen Therapie eingesetzt, und noch ist nicht für alle Tumortypen ausreichend dokumentiert, daß die prophylaktische Applikation dieser Substanzen keine mögliche Reduktion der zytotoxischen Aktivität von Cisplatin bewirkt.

Literatur

- Berry JM, Jacobs CJ, Sikic B, Halsey J, Borch RF (1990) Modification of cisplatin toxicity with diethyldithiocarbamate. *J Clin Oncol* 8:1585–1590
- Bokemeyer C (1993) Peripheral neuropathy following cancer chemotherapy. *Tumordiagn Ther* 14:232–237
- Cohen MH, Krasnow SH et al. (1985) Factors other than patients and drugs affect chemotherapy response rates. *Proc ASCO* 4:187
- Corden BJ, Hill JB et al. (1983) High dose cisplatin (HDP) in hypertonic saline: Absence of nephrotoxicity and pharmacokinetics of 40 mg/m² × 5 schedule of administration. *Proc ASCO* 2:C-132
- Cornelison TL, Reed E (1993) Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 50:147–158
- Gandara DR, Perez EA, Wiebe V, DeGregorio MW (1991) Cisplatin Chemoprotection and Rescue: Pharmacologic modulation of toxicity. *Semin Oncol* 18:49–55
- Giaccone G, Donadio M et al. (1985) Disorders of serum electrolytes and renal function in patients treated with cis-platinum on an outpatient basis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21:433–437

- Macaulay VM, Begent RH et al. (1982) Prophylaxis against hypomagnesaemia induced by cis-platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 9:179-181
- Nirenberg A et al. (1981) Amulatory high-dose cisplatinum (HD-DDP) with mannitol diureses: A treatment system without renal, auditory or biochemical toxicity. *Proc Am Assoc Cancer Res* 22:528
- Ostrow S et al. (1981) High-dose cisplatin therapy using mannitol versus furosemide diuresis: Comparative pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Treat Rep* 65:73-78
- Sauer H, Nüsser V (1992) Antineoplastische Chemotherapie. *Chemother J* 1:135-145
- Schweitzer VG (1993) Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 26:759-789

22.7 Begleittherapie bei Methotrexat

C. Bokemeyer, H. Sauer, H.-J. Schmoll

1 Einleitung

Als Mittelhochdosistherapie wird die Verabreichung von Methotrexat in einer Dosierung zwischen 100 und 1500 mg/m² definiert, als Hochdosistherapie (HD-MTX) eine Dosierung über 1500 mg/m². Die Applikation erfolgt als i.v.-Bolusinjektion, häufiger jedoch als i.v.-Infusion über 0,5–36 h. Die Mittelhochdosis- und HD-MTX-Therapie kann mit erheblicher Toxizität verbunden sein (Myelosuppression, Mukositis, Nephrotoxizität), so daß eine adäquate Begleittherapie obligat erforderlich ist.

2 Voraussetzungen für HD-MTX-Therapie

Eine HD-MTX-Therapie darf nur durchgeführt werden bei folgenden Voraussetzungen:

- Serumkreatinin im Normbereich und Kreatininclearance > 60 ml/min,
- Leukozyten > 1000 μ l, Thrombozyten > 100000/ μ l und keine Mukositis,
- normales Serumbilirubin (Ausschluß Leberzirrhose),
- keine Harnabflußbehinderung,
- möglichst kein „3. Raum“ (Pleuraerguß, Aszites, größerer Gelenkerguß), da sonst eine bis zu 4fach verlängerte Halbwertszeit möglich ist.

Interaktion mit folgenden Pharmaka ist möglich:

- Wirkungsverstärkung von MTX durch: nichtsteroidale Antiphlogistika, Salizylate, Probenecid, Phenytoin, Barbiturate, Omeprazol und einige Antibiotika (Tetrazyklin, Chloramphenicol, Erythromycin, Cotrimoxazol),
- Verminderung der MTX-Wirkung durch Asparaginase vor MTX, gleichzeitige Thymidylatinfusion.

3 Maßnahmen zur Senkung der HD-MTX-Toxizität

3.1 Forcierte Diurese

Hydratation beginnend 12 h vor MTX-Therapie, fortgeführt bis mindestens 36 h nach MTX, maximal 72 h (in verschiedenen Protokollen unterschiedlich gehandhabt). Infusionsmenge ca. $31\text{ l/m}^2/24\text{ h}$; Urinfluß von 100 ml/h soll erreicht werden. Beispiel für adäquate Hydratationslösung gibt Tabelle 1.

3.2 Alkalisierung des Urins

Zur Vermeidung des Ausfalls von Methotrexatkristallen in der Niere ist eine Alkalisierung des Urins notwendig. Die HD-MTX-Therapie darf erst starten, wenn der Urin-pH-Wert über 7,5 liegt. Dazu primäre Alkalisierung mit NaHCO_3 vor Therapie, dann während MTX-Infusion bis 24 h nach MTX-Gabe Urin-pH-Wert Kontrolle bei jedem Urinieren (Lackmusstreifen). Falls Urin-pH-Wert $<7,5$, erneute Substitution mit NaHCO_3 als Kurzinfusion. Ab 2. Tag nach MTX-Therapie kann orale Zitratgabe (z. B. Uralyt-U) durchgeführt werden (Durchführung s. Tabelle 1).

3.3 MTX-Serumspiegel

Obligate Bestimmung bei Gabe von $>100\text{ mg/m}^2$ MTX, mindestens zum Zeitpunkt 24 und 48 h nach MTX-Infusion.

Fakultativ bei Risikokonstellation zusätzlich vor MTX-Applikation sowie 12 und 72 h nach MTX-Gabe.

3.4 Folsäurerescue

Methotrexat hemmt die Dihydrofolatreduktase und damit die Purinsynthese. Dieser Effekt ist durch die Gabe von Tetrahydrofolsäure antagonisierbar. Die Basis für ein partiell-selektives Rescue der normalen Körperzellen im Vergleich zur Tumorzelle ist nicht eindeutig geklärt. Die wirksame Rescuesubstanz ist das L-Derivat der Folsäure.

3.4.1 Rescue bei normaler MTX-Elimination

Beginn frühestens 6–8 h, spätestens 24 h nach MTX-Infusionsende. Sicher notwendig, wenn 24-h-MTX-Spiegel $>10^{-6}\text{ mol/l}$.

Tabelle 1. Infusionsschemata bei Hochdosismethotrexattherapie (HD-MTX-Therapie)

Alkalisierung	MTX-Infusion ($\frac{1}{2}$ -6 h)	Forcierte Diurese
NaHCO ₃ 60 mmol/m ² in 125 ml Glukose 5% bis Urin-pH ≥7,5 (Kurzinfusion)	MTX bis 12 g/m ² in Glukose 5% (10 g MTX/500 ml Glukose 5%)	Infusion i.v.: 2,5-3 l/m ² /24 h Glukose 5% und NaCl 0,9% im Verhältnis 1:1
Bei pH < 7,5 unter MTX bis 24 h nach MTX: 30-50 mmol NaHCO ₃ in 100 ml Glukose 5% (Kurzinfusion) Kontinuierliche Kontrolle jedes Urins für pH-Wert (Lackmuspstreifen)	Zusätzlich NaHCO ₃ 40 mmol/ 500 ml Infusionslösung (Dauer abhängig von Protokoll)	Zusätzlich KCl 15 mmol/ 500 ml Infusionslösung, NaHCO ₃ 30 mmol/ 500 ml Infusionslösung, bei Plusbilanz > 1000 ml bzw. Gewichtszunahme > 1 kg: 20 mg Furosemid i.v.
		<i>Leucovorinrescue</i> Dosis: 15 mg/m ² p.o./i.v. Beginn: 24 h nach MTX Dauer: 72 h nach MTX - p.o. 6stündlich - i.v. 3stündlich - ggf. Erhöhung und Verlängerung entspre- chend der Serumspiegel
		<i>Methotrexatspiegel-</i> <i>bestimmung</i> - obligat: + 24 h ^a , - 48 h ^a - fakultativ: zusätzlich vor MTX, 0 ^a , + 12 h ^a , - 72 h ^a Cave: bei MTX-Spiegeln > 3 · 10 ⁻⁷ mmol nach 48 h: Leucovorin- rescueintensivierung entsprechend Berechnung

^a Stunde 0: Ende der MTX-Infusion.

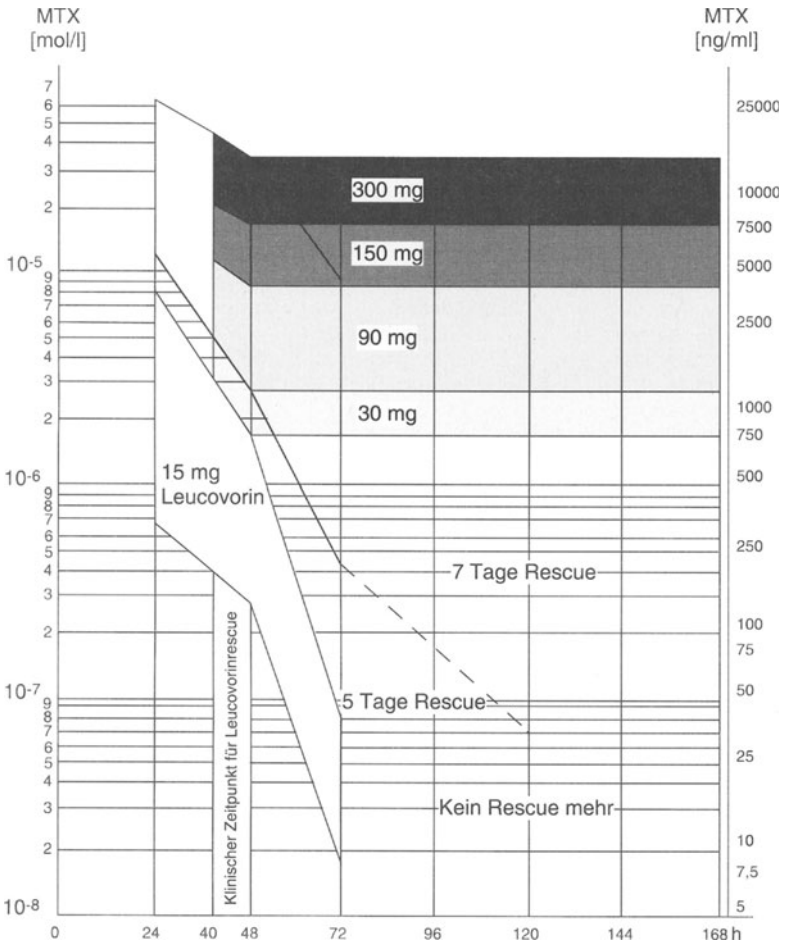


Abb. 1. Folsäuredosierung in Abhängigkeit vom Methotrexatserumspiegel bei verzögerter Methotrexatausscheidung im Rahmen der Osteosarkomtherapie. Folsäuredosen >40 mg sind oral nicht ausreichend bioverfügbar und müssen i.v. appliziert werden. (Nach Kotz u. Kirsch)

Dosis: Folsäure (z. B. Leucovorin, Rescovolin) 15 mg/m² p.o. alle 6 h für 48 h; bei Erbrechen 15 mg/m² i.v. alle 3 h für 48 h.

Dauer bis 72 h nach Ende der MTX-Infusion. Kann auch aus Abb. 1 ermittelt werden.

3.4.2 Rescue bei verzögerter MTX-Elimination

Ein erhöhtes Toxizitätsrisiko besteht bei einer MTX-Serumkonzentration

- nach 24 h von: $\geq 10^{-5}$ mol/l,
- nach 48 h von: $\geq 10^{-6}$ mol/l,
- nach 72 h von: $\geq 10^{-7}$ mol/l.

Bei einem Serumwert von $> 3 \cdot 10^{-7}$ mol/l nach 48 h ist eine Intensivierung des Leucovorinrescues unbedingt erforderlich.

Die benötigte Leucovorindosis kann berechnet werden (Berechnung nach Sauer u. Nüssler 1992):

$$\text{Leucovorin [mg]} = 10 \cdot \text{MTX [mg/l]} \cdot 0,76 \times \text{kg KG.}$$

Formel zur Umrechnung von MTX [mg/l] aus MTX [mol/l]:

$$\text{MTX [mg/l]} = \frac{\text{MTX im Serum [mol/l]}}{10^{-6} \text{ [mol/l]}} \cdot 0,5.$$

Die berechnete Leucovorindosis wird als Kurzinfusion 4mal im Abstand von 6 h verabreicht; danach erfolgt die Neubestimmung des MTX-Spiegels und die Berechnung der erforderlichen Leucovorindosis bis zum Abfall unter die kritische Grenze von 3×10^{-8} mol/l Methotrexat.

Die Leucovorindosierung – in Abhängigkeit vom Methotrexatserumspiegel bei verzögerter Methotrexatausscheidung – kann auch aus Abb. 1 ermittelt werden.

Bei Serumspiegeln $> 10^{-5}$ mol/l nach 48 h ist auch die hochdosierte i.v.-Leucovorinapplikation nicht immer ausreichend erfolgreich. In diesen Fällen sollte eine Hämo-perfusion mit Kohlefilter sowie die orale Gabe von Cholestyramin oder Kohle zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erwogen werden.

Tabelle 2 faßt einige mögliche Nebenwirkungen nach Hochdosis-MTX-Therapie zusammen sowie den Zeitpunkt des Auftretens und Maßnahmen zur Therapie.

Tabelle 2. Mögliche Nebenwirkungen nach HD-MTX-Therapie

Nebenwirkungen	Zeitpunkt des Auftretens nach HD-MTX-Gabe in Tagen	Maßnahmen
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	1–3	Antiemetika; vermehrte i.v.-Flüssigkeitszufuhr Kontrolle von Ein- und Ausfuhr; Leucovorin parenteral plus Elektrolytersatz
Makulopapulöses Exanthem: – diskret, perifollikulär, besonders an Brust und Extremitäten	1–5	keine Sofortmaßnahmen erforderlich
– diffus erythematös, ähnlich einem Sonnenbrand, mit petechialen Hautblutungen	1–5	Oft Vorläufer schwerer Toxizität! Intensivierter Leucovorinrescue
Mundulzeration (leicht)	2–3	Oft Vorläufer schwerer Toxizität! Eventuell intensivierter Leucovorinrescue, Leucovorinsalbe/Mundspülung
Stomatitis mit mäßiger Mundulzeration	5–6	Lutschen von anästhesierenden Tabletten, antiseptischen Lösungen und Soorprophylaxe lokal Parenterale Ernährung und Leucovorinsalbe/Mundspülung
Schwere Mundulzeration	5 und mehr	Wiederaufnahme des Leucovorinrescue (?)
Erhöhte Transaminasen	1–10	Wiederaufnahme des Leucovorinrescue (?)
Enzephalopathie	Verzögert, gehäuft bei Schädelbestrahlung	Eventuell Gabe von L-DOPA (?)

Literatur

- Bertino JR (1981) Clinical use of methotrexate with emphasis on use of high doses. *Cancer Treat Rep* 65 [Suppl 1]:131–135
- Bleyer WA (1983) Clinical pharmacology: Guidelines for the clinical use of methotrexate. In: Hall RR (ed) *Pharmamannual: Methotrexate in bladder cancer*. Pharmalibri, Chicago, pp 51–69
- Dorr RT (1991) Chemoprotectants for cancer chemotherapy. *Sem Oncol* 18:48–58
- Janka GE, Wiesner H, Bidlingmaier F, Haas RJ (1979) Hochdosierte Methotrexattherapie beim osteogenen Sarkom: Plasmapharmakokinetik zur Vorhersage der Toxizität. *Klin Wochenschr* 57:411–416
- Kotz R, Leber H, Ramach W, Arbes H, Wolf A (1977) Erfahrungen mit der Durchführung der hochdosierten Methotrexatbehandlung bei Osteosarkom. *Wien Klin Wochenschr* 89:474–479
- Sauer HJ, Schalhorn A (1980) Rationale Grundlagen und Praxis des Citrovorumfaktor (LEUKOVORIN)-Schutzes nach hochdosierter Methotrexate Therapie. *Onkologie* 3:64–71
- Sauer HJ, Nüssler V (1992) Antineoplastische Chemotherapie. *Chemother J* 4:135–145
- Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA (1977) Use of pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med* 297:630–634

22.8 Begleittherapie bei Ifosfamid und Cyclophosphamid

T. Cerny

1 Einleitung

Die beiden in der Klinik am häufigsten eingesetzten Oxazaphosphorine sind die Alkylantien *Ifosfamid* und *Cyclophosphamid*. Ihre Anwendung ist von einigen unerwünschten Wirkungen begleitet.

2 Urotoxizität

Wir unterscheiden klinisch eine akute und eine chronische Urotoxizität. Es wird angenommen, daß vor allem die Aldehyde *Acrolein* und *Chloracetaldehyd*, weniger die nur in geringen Konzentrationen vorhandenen 4-OH-Metaboliten, für die Urothelschädigung verantwortlich sind.

Unter der *akuten Urotoxizität* verstehen wir eine häufig bereits während oder gegen Ende der Zytostatikaverabreichung auftretende hämorrhagische Urothelschädigung, die von einer einfachen asymptomatischen Mikrohämaturie bis im Extremfall zu einer bedrohlichen Blasen-tamponade reichen kann. Sie wird ohne Mesnaprophylaxe bei der Cyclophosphamidtherapie im Dosisbereich $< 1\text{g}/\text{m}^2$ nur selten beobachtet, bei Ifosfamidgabe jedoch wesentlich häufiger (50–100%). Patienten, die im Beckenbereich vorbestrahlt wurden, anamnestisch unter Oxazaphosphorinen eine hämorrhagische Zystitis durchgemacht haben oder aktuell an einer Zystitis erkrankt sind, müssen obligat mit Mesna behandelt werden.

Unter der *chronischen Urothelschädigung* ist eine über einen längeren Zeitraum von Monaten bis Jahren zunehmende Blasenfibrose bis zur Entstehung eines medikamentinduzierten Urothelkarzinoms zu verstehen. Insbesondere bei chronischer Behandlung mit Cyclophosphamid ist bei kumulativen Dosen ab 30 g mit einer zunehmenden Inzidenz von Urothelkarzinomen zu rechnen. Mesna hat sich im Tierexperiment als sehr wirksam zur Verhinderung der Entstehung von Urothelkarzinomen gezeigt.

Zur Prophylaxe der akuten und chronischen Urotoxizität sind eine gute Hydratation (täglich 2l Flüssigkeit) und die konsequente Gabe von Mesna (s. unten) notwendig. Andere Medikamente wie z. B. N-Acetylcystein oder Maßnahmen wie Blasenspülungen oder Urinalkalinisierung sind obsolet.

3 Nephrotoxizität

Neben einer als Folge der hämorrhagischen Urothelschädigung auftretenden Nephrotoxizität ist bei Ifosfamidtherapien auch eine direkte Nephrotoxizität insbesondere bei Kindern zu beobachten. Sie kann sowohl als glomeruläre wie auch als proximal oder distal tubuläre Schädigung klinisch manifest werden. Am häufigsten (mit bis zu 30% Häufigkeit) wird bei Kindern eine proximale tubuläre Schädigung beobachtet (Fanconi-Syndrom). Sie manifestiert sich mit einer erhöhten Ausscheidung von Aminosäuren, Phosphat, Kalium, Glucose und Bikarbonat. Letzteres führt dann zur proximal renal-tubulären Azidose. Klinisch steht die Hypophosphatämie mit einer Rachitis und konsekutiver Wachstumsverzögerung im Vordergrund. Selten wird zusätzlich auch vermehrt Kalzium und Magnesium (dies meist nach Cisplatinvorbehandlung) im Urin gefunden. In leichteren Fällen ist mit einer Rückbildung zu rechnen, bei schweren Fällen jedoch kaum oder nur sehr verzögert. Die Inzidenz und der Schweregrad des Fanconi-Syndroms nimmt mit zunehmender Dosis und Therapiedauer zu und ist ausgeprägter bei sehr jungen oder mit Cisplatin vorbehandelten Kindern. Die Pathogenese dieser Nephrotoxizität bei Kindern ist weiterhin unklar, auch wenn der Metabolit Chloracetaldehyd *in vitro* eine dem Fanconi-Syndrom ähnliche Funktionsstörung in Zelllinien hervorrufen kann. Jedenfalls hat auch die nach heutiger Auffassung korrekte Verabreichung von Mesna, das ja Chloracetaldehyd binden kann, das Auftreten dieser Tubulusschädigung bisher nicht zuverlässig verhindern können. Die Prophylaxe dieser Toxizität ist in der pädiatrischen Onkologie ein vordringliches Problem geworden.

4 Verabreichung von Mesna

Die Verabreichung von Mesna stützt sich auf ältere klinische Daten, und wegen der sehr überzeugenden Wirksamkeit wurde in der Folge kaum an einer weiteren Optimierung des etablierten prophylaktischen Konzeptes gearbeitet.

Nach offizieller Empfehlung wird Mesna bei der Standardtherapie mit Ifosamid als *Bolus-* oder *Kurzinfusion* wie folgt gegeben:

20% (Gewichtsprozente der Ifosamidtagesdosis) werden zum Zeitpunkt Null sowie je nach 4 h und 8 h verabreicht. Bei *kontinuierlicher Infusion* sollen 20% (Gewichtsprozente der Ifosamidtagesdosis) zum Zeitpunkt Null direkt i. v. und weitere 80% vermischt mit Ifosamid in der gleichen Infusion über 24 h kontinuierlich infundiert werden. Danach sollte Mesna noch während weiteren 6–12 h gegeben werden, z. B. nach 4 und 8 h je weitere 20% der Tagesdosis. Während und 1–2 Tagen nach der Therapie sollte auch auf eine gute Hydratation geachtet werden (2 l Flüssigkeit pro Tag). Mesna sollte nicht mit Cisplatin in der gleichen Infusionslösung vermischt verabreicht werden.

Für die hochdosierte ($> 1 \text{ g/m}^2$) Cyclophosphamidgabe wird in analoger Weise Mesna verabreicht wie für Ifosamidtherapien. In vielen Zentren werden aber je nach eigenen klinischen Erfahrungen abweichende Dosierungen und Intervalle eingesetzt.

Verschiedene Überlegungen lassen eine weitere Entwicklung von Mesna als wünschenswert erscheinen: Die optimale Dosis, die Verabreichungsart und Dosisaufteilung sind angesichts der sehr kurzen Halbwertszeit von Mesna (ca. 30 min) im Vergleich zu Ifosamid und Cyclophosphamid (4–6 h) wohl noch zu definieren. Insbesondere die Entwicklung von Mesnatabletten dürfte eine wesentliche Verbesserung bringen, da hier durch eine verzögerte gastrointestinale Aufnahme von Mesna eine pro Dosis um einige Stunden verlängerte Schutzwirkung erzielt werden kann. Auch wird durch die geschmacksneutrale Tablette die Aversion gegen die übelriechende Trinklösung verhindert.

5 Ifosamidenzephalopathie

Vor allem bei höheren Ifosamid dosierungen, wie sie nun seit der Einführung der hämatopoietischen Wachstumsfaktoren möglich sind, wird zunehmend auch eine dosislimitierende, meist reversible Enzephalopathie beobachtet. Die Ursache dieser Enzephalopathie ist noch nicht geklärt. Es wird vermutet, daß Chloracetaldehyd dafür verantwortlich sein könnte. Das klinische Bild der ifosamidassoziierten Enzephalopathie ist sehr vielfältig und kann von leichten mnestischen Störungen bis zu epileptischen Anfällen und schwerem Koma reichen. In der Regel ist die Enzephalopathie nach Absetzen der Therapie voll reversibel. Als Risikofaktoren für das Auftreten der Enzephalopathie sind eine eingeschränkte Nierenfunktion, ein schlechter Allgemeinzustand, tiefes Serumalbumin

und nach unserer Erfahrung auch weibliches Geschlecht zu betrachten. Am wenigsten Enzephalopathien haben wir mit der kontinuierlichen Infusion von Ifosfamid über mehrere Tage gesehen, insbesondere wenn die Infusion mit Glukose verabreicht wurde. Fast obligatorisch tritt die Enzephalopathie bei oraler Verabreichung von Ifosfamid auf, die deshalb als experimentell betrachtet werden muß.

In jüngster Zeit ist es gelungen, die Ifosfamidenzephalopathie erfolgreich zu behandeln und auch prophylaktisch anzugehen. Methylenblau hat sich sowohl in der Prophylaxe wie auch Therapie der Ifosfamidenzephalopathie als wirksam erwiesen. Vorerst liegen aber nur kasuistische Beobachtungen vor, und die Optimierung dieser therapeutischen und prophylaktischen Strategie muß noch erfolgen.

Als vorläufige Empfehlung gilt, Methylenblau beim Auftreten einer Enzephalopathie vorerst in einer Dosis von 50 mg langsam i. v. zu verabreichen, und die Gabe in 2- bis 4stündlichen Abständen zu wiederholen. Klingt die Enzephalopathie ganz ab und wird die Therapie mit Ifosfamid weitergeführt, so kann Methylenblau 3- bis 4mal 50 mg i. v. täglich als Prophylaxe gegen das Wiederauftreten der Enzephalopathie verabreicht werden.

Für die Prophylaxe von Patienten, die bereits eine ifosfamidassoziierte Enzephalopathie durchgemacht haben, empfehlen wir, am Vorabend der Ifosfamidtherapie beginnend, 3- bis 4mal 50 mg Methylenblau oral zu verabreichen. Sowohl für die Therapie wie für die Prophylaxe der Ifosfamidenzephalopathie ist auf eine genügende Glukosezufuhr zu achten (z. B. 21 5% Glukose/24 h).

Literatur

- Hildgard P, Pohl J (1990) Oxazaphosphorine toxicity reduction by mesna. *Cancer Treat Rev* 17:217
- Küpper A, Aeschlimann Ch, Wermuth B, Cerny T (1994) Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet* 343:763-764
- Skinner R, Sharkey IM, Pearson ADJ, Craft AW (1993) Ifosfamide, mesna and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 11:173-190
- Stofer-Vogel B, Cerny Th, Borner M, Lauterburg BH (1993) Oral bioavailability of mesna tablets. *Cancer Chemother Pharmacol* 32:78-81

22.9 Prävention und Therapie der toxischen Zystitis

C. Bokemeyer, R. Schlag, H. Sauer, H.-J. Schmoll

1 Einleitung

Neben der radiogen induzierten Zystitis können verschiedene Substanzen (s. Tabelle 1) zu einer toxischen Zystitis im Rahmen der onkologischen Therapie führen, wovon zahlenmäßig die chemische Zystitis nach Gabe von Oxazaphosphorinderivaten (Ifosfamid, Cyclophosphamid, selten Trofosfamid) am bedeutsamsten ist. Bei der chemischen Zystitis nach Oxazaphosphorinen wird zwischen einer akuten und einer chronischen Urotheltoxizität unterschieden. Die akute Zystitis manifestiert sich als hämorrhagische Urothelschädigung, die neben den klinischen Symptomen der Zystitis (Schmerzen, Spasmen, Harndrang) durch eine Hämaturie gekennzeichnet ist. Diese kann von der häufigen asymptomatischen Mikrohämaturie bis zur Makrohämaturie mit Blasentamponade reichen. Besonders gefährdet sind Patienten nach vorheriger Bestrahlung im Beckenbereich oder bei gleichzeitiger bestehender bakterieller Zystitis. Die chronische Urothelschädigung kann sich in einer über Jahre zunehmenden Blasenfibrose bis zur Entstehung eines Urothelkarzinoms, selten auch eines Urothelsarkoms, manifestieren. Die Häufigkeit von Urothelkarzinomen nach Cyclophosphamidtherapien ohne Mesnaprophylaxe in älteren Serien betrug 3–7%.

Tabelle 1. Mögliche Ursachen der akuten toxischen Zystitis bei onkologischen Patienten

Ursache	Häufigkeit
Chemotherapie mit Oxazaphosphorinderivaten	Dosisabhängig bis zu 50% (im Extremfall bis zu 100%)
Radiogene Zystitis	3–10% nach 30–70 Gy
Antibiotika auf Penicillinbasis	4–8%
Busulfantherapie (orale Langzeitgabe)	1–16%
Thrombopenie (besonders nach KMT)	2–16%

2 Pathophysiologie der toxischen Zystitis

Ifosfamid, Cyclophosphamid und Trofosfamid werden insbesondere in der Leber über eine Hydroxyzwischenform zu den eigentlichen alkylierenden Metaboliten aktiviert. Dabei entstehen auch die zytostatisch unwirksamen Aldehyde Acrolein und Chloracetaldehyd, die für die Urothelschädigung verantwortlich gemacht werden. Die Urothelschäden durch Acrolein sind kumulativ und dosisabhängig. Die Inzidenz der hämorrhagischen Zystitis ist bei Cyclophosphamiddosen $< 1 \text{ g/m}^2$ gering ($< 10\%$). Nach höherdosierter Ifosfamidgabe ist dagegen stets mit einer hämorrhagischen Zystitis zu rechnen. Die bis zu 100%ige Frequenz dieser Nebenwirkung war durch die Anwendung fraktionierter Therapieschemata für Ifosfamid und adäquate Hydrierung auf 16–26% zu senken, blieb jedoch die dosislimitierende Nebenwirkung. Seit der begleitenden Anwendung von Mesna fiel die Inzidenz der Makrohämaturie nach Anwendung auch von hochdosiertem Ifosfamid unter 5%, eine Mikrohämaturie tritt noch bei 5–18% der Patienten auf.

Während der Oxazaphosphorintherapie zeigt die Urinzytologie ausgeprägte Atypien der Epithelien, die sich in der Regel nach Beendigung der Therapie zurückbilden. Zystoskopisch finden sich bei akuter Zystitis eine diffuse hämorrhagische Entzündung und als mögliche Langzeitschäden ein blasser, fibrotischer Umbau der Blasenmukosa mit Teleangiektasien. Die akute Zystitis bildet sich normalerweise innerhalb weniger Tage nach Beendigung der Therapie zurück.

3 Prävention der toxischen Zystitis

Eine Reihe von Substanzen auf Thiolbasis wurden zur Prophylaxe der Oxazaphosphorin-induzierten Zystitis evaluiert. In tierexperimentellen Untersuchungen sowie klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien haben sich N-Acetylcystein, Carboxycystein, Disulfiram, Glutathion, WR2721 (Ethiofos) und Diethyldithiocarbamat (DDTC) als eindeutig unterlegen gegenüber Mesna erwiesen und sind heute für die Zystitisprophylaxe als obsolet zu betrachten. Mesna (Natrium-2-Mercaptoethylsulfonat) geht nach intravenöser Gabe im Serum durch Autooxidation in ein nichtreaktives Dimer (Di-Mesna) über, das aufgrund seiner Hydrophilie rasch renal ausgeschieden wird. Nach glomerulärer Filtration wird etwa $\frac{1}{3}$ des Dimers durch das Glutathionreduktasesystem der Tubuluszellen in die aktive Form zurückgeführt. Die Sulfhydrylgruppen des Mesna binden dann Acrolein zu einem nichttoxischen Thioether. In einem zweiten

Reaktionsweg bildet sich ein temporär stabiles, nicht blasentoxisches Kondensationsprodukt aus dem 4-Hydroxymetaboliten des jeweiligen Oxazaphosphorins und Mesna. Durch diese Stabilisierung verhindert Mesna den Zerfall des 4-Hydroxymetaboliten und damit die weitere Bildung von Acrolein. Die Effektivität von Mesna zur Prophylaxe der akuten toxischen Zystitis konnte experimentell und klinisch eindeutig nachgewiesen werden. In einer klinischen Phase-II-Studie mit Ifosfamidmonotherapie zeigte sich eine Reduktion der hämorrhagischen Zystitis durch Mesna um 85% im Vergleich zu alleiniger adäquater Hydrierung. Darüber hinaus wurde tierexperimentell auch der prophylaktischen Wert von Mesna zur Vermeidung chronischer Toxizität, insbesondere zur Verhinderung des Auftretens von Urothelkarzinomen, belegt.

Eine Inhibition der zytotoxischen Aktivität der Oxazaphosphorine durch Applikation von Mesna gilt nach experimentellen Untersuchungen und klinischen Erfahrungen als weitestgehend ausgeschlossen.

4 Praktisches Vorgehen zur Prävention der toxischen Zystitis

Zur Prävention der toxischen Zystitis wird eine ausreichende Hydratation empfohlen (mindestens 2l Urinproduktion pro Tag). Da die Hochdosisoxazaphosphorintherapie mit Flüssigkeitseinlagerung und Hyponatriämie einhergehen kann, ist eine exakte Flüssigkeitsbilanzierung bzw. Gewichtsüberwachung und der frühzeitige Einsatz von Schleifendiuretika nötig. Der Einsatz von Mesna gilt bei Ifosfamidtherapie generell und bei Cyclophosphamiddosierungen $> 500 \text{ mg/m}^2$ (bzw. $> 10 \text{ mg/kg KG}$) als obligat.

Die Halbwertszeit von Mesna i.v. ist mit ca. 35 min kurz im Vergleich zu den Halbwertszeiten von Cyclophosphamid und Ifosfamid mit je 4–6 h. Hieraus leiten sich je nach Dosis des Zytostatikums und Applikationsdauer unterschiedliche Schemata zur Mesnaapplikation ab (s. Tabelle 2). Generell gilt, daß bei standarddosierter Ifosfamidtherapie ($< 3 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$) und Infusionszeiten von bis zu 1 h Mesnaäquivalente von je 20% der Ifosfamiddosis bei Beginn der Infusion i.v. sowie 4 und 8 h nach Beginn der Ifosfamidinfusion als Bolus appliziert werden (Mesnagesamtäquivalent = 60% der Ifosfamiddosis). Bei hochdosierter zytostatischer Therapie mit Oxazaphosphorinen (z. B. Konditionierung vor KMT) kann die Mesnagesamtdosis auf bis zu 120% der jeweiligen Oxazaphosphorindosis erhöht werden. Bei einer Ifosfamiddauerinfusion hat es sich als zweckmäßig erwiesen, Mesna nach einer Bolusinjektion (20% der IFO-Dosis zum Zeitpunkt 0) in einer Dosierung von bis zu 100% der jeweiligen Ifos-

Tabelle 2. Therapieschemata für die Applikation von Mesna bei Ifosfamidtherapie

Dosierung	Therapie
IFO < 3 g/m ² /Tag Mesna:	Standardschemata mit IFO, i.v. Kurzinfusion 20% der IFO-Dosis (h 0, + 4, + 8; i.v.)
IFO ≥ 3–≤ 5 g/m ² /Tag Mesna:	Mittelhochdosiertes IFO, kontinuierliche Infusion (24 h) 20% der IFO-Dosis (h 0; Bolus i.v.) 50% der IFO-Dosis (h 0 bis + 12 nach IFO kontinuierlich i.v. ^a)
IFO ≥ 5 g/m ² /Tag Mesna:	Hochdosistherapie mit IFO, kontinuierliche Infusion (24 h) 20% der IFO-Dosis (h 0; Bolus i.v.) 100–120% der IFO-Dosis (h 0 bis + 12 nach IFO kontinuierlich i.v. ^a)
Orale Gabe von Mesna (für IFO < 3 g/m ² als Kurzinfusion) Mesna:	20% IFO-Dosis (h 0; Bolus i.v.) 40% IFO-Dosis (h + 2, + 6 p.o.)

^a Für kontinuierliche Infusion kann Mesna zusammen mit Ifosfamid im vorgeschriebenen Konzentrationsbereich in einem Infusionsbeutel appliziert werden.

famiddosis der Dauerinfusion zuzusetzen und den uroprotektiven Schutz nach Beendigung der Ifosfamidinfusion noch bis zu 12 h durch anschließende Gabe von 20–50% Mesna aufrechtzuerhalten, da die urotoxischen Metaboliten bis zu 12 h nach Beendigung der IFO-Gabe renal ausgeschieden werden.

Die früher erhältlichen Mesnatrinkampullen wurden 1991 vom Markt genommen, nachdem bei einigen Patienten mit Immunvaskulitiden (pseudo-)allergische Nebenwirkungen beschrieben wurden. In angelsächsischen Ländern wird die zur i.v.-Applikation zugelassene Mesnaampulle allerdings auch oral eingesetzt, da sie in identischer Galenik zubereitet ist. Die Bioverfügbarkeit von Mesna oral beträgt etwa 50%. Mesnafilmtabletten sind als Verbesserung der oralen Therapieform anzusehen. Ein mögliches Applikationsschema für Mesnafilmtabletten, wie es in den Zulassungstudien Anwendung fand, ist ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt.

5 Therapie der schweren hämorrhagischen Zystitis

Früher beschriebene Versuche der lokalen Applikation mit 1–10%iger Formalinlösung zur Blutstillung sind wegen der erheblichen potentiellen Nebenwirkungen als obsolet einzustufen. Insbesondere über 4%ige Formalinlösungen können zu Blasenfibrosen oder bei vesikoureteralem Reflux zu Papillennekrosen oder zur Entwicklung von Hydroureteren führen. Wie bei der intravesikalen Gabe von Phenollösung oder Spülung mit Kochsalzlösung unter Druck, wobei Blutungen in Analogie zur Anwendung der Senkstakensonde bei Ösophagusvarizenblutungen gestillt werden sollen, besteht die Gefahr der Blasenruptur mit konsekutiver Peritonitis. Wegen der meist generalisierten Läsionen ist die Elektrokoagulation nur in seltenen Fällen wirksam.

Erfolgversprechend erscheint die Gabe von 1–2 mg Prednisonäquivalenten/kg KG oder die temporäre bilaterale Katheterisierung der Ureteren. In schweren Fällen muß die A. iliaca interna ligiert, embolisiert oder eine totale Zystektomie durchgeführt werden. Als Therapie der Wahl anzusehen ist die lokale Instillation von Fibrinklebern mittels Sprühkatheter bzw. die intravesikale Anwendung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$, worunter in einer aktuellen Mitteilung bei 9 von 18 Patienten die Makrohämaturie sistierte und bei 8 Patienten ein partielles Ansprechen mit deutlich reduziertem Transfusionsbedarf zu vermerken war. Diese Therapieform zeichnet sich neben der guten Ansprechrate durch das Fehlen systemischer Komplikationen aus.

Die Anwendung von Antifibrinolytika ist in der Regel wegen der Gefahr der Gerinnelbildung mit möglicher konsekutiver Blasentampnade kontraindiziert.

Literatur

- Benjamin RS, Lagha SS, Patel SR, Nicaise C (1993) Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: The M. D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 31 [Suppl 2]:174–179
- Blomgren H, Hallstrom M, Hillgren H (1991) Antitumor activity of 2-mercaptoethanesulfonate (mesna) in vitro. Its potential use in the treatment of superficial bladder cancer. *Anticancer Res* 11:773–776
- Bokemeyer C, Schmoll H-J, Ludwig E, Harstrick A, Dunn T, Casper J (1994) The anti-tumour activity of ifosfamide on heterotransplanted testicular cancer cell lines remains unaltered by the uroprotector mesna. *Br J Cancer* 69:863–867

- Brock N, Hilgard P, Pohl J, Ormstad K, Orrenius S (1984) Pharmacokinetics and mechanism of action of detoxifying low-molecular-weight thiols. *J Cancer Res Clin Oncol* 108:87-97
- Brock N, Stekar J, Pohl J, Niemeyer U, Scheffler G (1979) Acrolein, the causative factor of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sufosfamide. *Arzneimittelforschung (Drug Res)* 29:659-661
- Bryant BM, Jarman M, Ford HT, Smith IE (1980) Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulfonate sodium (mesna) in patients with advanced carcinoma. *Lancet* II:657-659
- Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP (1979) The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 122:163
- Fukuoka M, Negoro S, Masuda N et al. (1991) Placebo-controlled double-blind comparative study on the preventive efficacy of mesna against ifosfamide-induced urinary disorders. *J Cancer Res Oncol* 117:473-478
- Ishikawa M, Takayanagi Y, Sasaki K (1991) Drug interaction effects on antitumour activity and acute toxicity of alkylating agents in mice. *Pharmacol Toxicol* 68:21-25
- Johnson WW, Meadows DC (1971) Urinary-bladder fibrosis and telangiectasia associated with long-term cyclophosphamide therapy. *New Engl J Med* 11:290-294
- Klein FA, Smith V (1983) Urinary complications of cyclophosphamide therapy: Etiology, prevention, and management. *South Med J* 76:1413-1416
- Lang E, Goos M (1985) Hypersensitivity to Mesna. *Lancet* II, 10:329
- Levine LA, Jarrad DF (1993) Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with intravesical carboprost tromethamine. *J Urol* 149:719-723
- Link H, Neef V, Niethammer D, Wilms K (1981) Prophylaxis of haemorrhagic cystitis due to cyclophosphamide-conditioning for bone marrow transplantation. *Blut* 43:329-330
- Mohr J, Gross WL, Christophers E (1991) Schwere Nebenwirkungen durch Mesna bei der Behandlung von Vaskulitiden. *Dtsch Arztebl* 22:A/1985
- Müller-Mattheis V, Jürgens H, Göbel U, Ackermann R (1988) Humaner Fibrinkleber als neues Therapiekonzept bei Cyclophosphamid-induzierter Zystitis und Makrohämaturie. *Klin Pädiatr* 200:274-278
- Munshi NC, Loehrer PJ, Williams SC et al. (1992) Comparison of N-acetylcysteine and mesna as uroprotectors with ifosfamide combination chemotherapy on refractory germ cell tumors. *Invest New Drugs* 10:159-163
- Pedersen-Bjergaard JP, Ersboll J, Hansen VL et al. (1988) Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodkin's lymphoma. *N Engl J Med* 318:1028-1032
- Scheulen ME, Niederle N, Bremer K, Schütte J, Seeber S (1983) Efficacy of ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna. Results of a clinical phase II-Study with 151 patients. *Cancer Treat Rev* 10 [Suppl A]:93-101
- Stillwell TJ, Benson RC (1988) Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer* 61:451-457

- Stillwell TJ, Benson Jr. RC, DeRemee RA et al. (1988) Cyclophosphamide induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 31:465-470
- Weiss RB (1992) Hypersensitivity reactions. *Sem Oncol* 19:458-477
- Williams DA, Lokich J (1992) A review of stability and compatibility of antineoplastic drugs for multiple-drug infusions. *Cancer Chemother Pharmacol* 31:171-181

22.10 Alopezie nach Chemotherapie

P. Schöffski

Alopezie ist eine der häufigsten unerwünschten Behandlungsfolgen nach Chemo- oder Strahlentherapie. Der Ausfall der Kopfbehaarung geht oft einher mit einer Stigmatisierung des Patienten, beeinflusst in der komplexen Behandlungsphase wichtige zwischenmenschliche Beziehungen, das soziale Netz und beeinträchtigt das „body image“. Alopezie ist die dem Laien bekannteste Nebenwirkung einer Chemotherapie und wird oft als charakteristisches Symptom einer Tumorerkrankung fehlinterpretiert.

Die während einer Chemotherapie potentiell auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere aber die Alopezie, werden geschlechts- und altersabhängig von den Patienten unterschiedlich gewichtet. Die chemotherapieinduzierte Alopezie verläuft *substanz-, dosis- und scheduleabhängig* und wird bei Polychemotherapie häufiger beobachtet als bei Monotherapie (s. Übersicht). Neben der Kopfbehaarung kann seltener (und später) auch die Gesichts-, Axillär- und Schambehaarung betroffen sein. Während Alopezie nach Chemotherapie *immer reversibel* ist, werden nach hochdosierter Bestrahlung im Einzelfall auch irreversible Schädigungen des Haarwachstums im Strahlenfeld beobachtet. Haarausfall nach Chemotherapie beginnt in der Regel 1–2 Wochen, seltener erst 6–8 Wochen nach Therapiedurchführung; die Regeneration setzt 1–2 Monate nach Absetzen der Behandlung ein. Das regenerierende Haar kann sich gegenüber der ursprünglichen Behaarung in Farbe und Struktur geringfügig unterscheiden. Das Haar erscheint anfangs heller oder dunkler, meist auch gewellter.

Alopezie nach Chemotherapie ist pathophysiologisches Korrelat der Störung der Proliferation und Differenzierung von Zellen des Haarfollikels. Die Zellen der Haarmatrix zeichnen sich durch besonders hohe Teilungsaktivität aus; die Generationsdauer der wachstumsaktiven Follikelzellen wird mit 24–36 h angegeben. Das physiologische Haarwachstum verläuft in 3 wesentlichen Schritten von unterschiedlicher Dauer: anagen (Wachstumsphase: 2–6 Jahre), katagen (Übergangsphase: 1 Monat) und telogen (Ruhephase: 3 Monate). Beim Menschen kommen synchron Haarfollikel in allen 3 Phasen vor; das Haarwachstum ist asynchron und kontinuierlich. 85% der Haarfollikel der Kopfbehaarung sind in der

Alopezieinduzierende antineoplastische Substanzen

Actinomycin D	Hydroxyharnstoff
Amsacrin	Ifosfamid
Bleomycin	Mechlorethamin
Carmustin	Methotrexat
Cyclophosphamid	Nitrosoharnstoff
Cytarabin	Taxol
Dacarbazin	Taxotere
Daunorubicin	Thiotepa
Doxorubicin	Vinblastin
Epirubicin	Vincristin
Etoposid	Vindesin
5-Fluoruracil	

mitoseaktiven Wachstumsphase und somit an der Bildung eines neuen Haares beteiligt. 15% der Haarfollikel des Haupthaars sind in der katagenen und in der wachstumsinaktiven Telogenphase. Das wachsende Anagenhaar stößt den Schaft des Telogenhaars aus.

Antineoplastische Substanzen inhibieren die Zellteilungsaktivität des mitoseaktiven Haarfollikels und beeinträchtigen somit im wesentlichen das anagene Haarwachstum; mikroskopisches Korrelat ist eine Verengung des anagenen Haarschafts nach toxischer Schädigung. Klinisch erscheint das Haar instabil und brüchig. Der *anagene Haarausfall* kann durch ein Trichogramm gesichert werden. Im Bereich der Augenbrauen oder der Extremitätenbehaarung ist die Wachstumsphase des Haarfollikels kürzer als im Bereich des Haupthaars. Der Haarausfall manifestiert sich deshalb primär im Bereich der Kopfbehaarung. Vorgeschädigte Haarfollikel treten nach einem therapiefreien Intervall asynchron und spontan wieder in den Wachstumsprozeß ein.

Bei der *kurativ* intentionierten Behandlung maligner Erkrankungen (akute Leukämien, hochmaligne Lymphome, Keimzelltumoren) sollten mögliche reversible Nebenwirkungen wie Alopezie die primäre Therapieentscheidung nicht beeinflussen. Anders ist die Situation bei der *palliativen* Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen (z. B. Mammakarzinom, niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome). Hier kann im Einzelfall die potentielle Beeinträchtigung des Patienten durch eine Alopezie bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden, sofern entsprechende therapeutische Alternativen bestehen. Ein generalisierter Haarausfall kann bei dieser Gruppe von Patienten durch spezifische Therapiewahl oftmals vermieden werden.

Zur Prävention der chemotherapieinduzierten Alopezie sind vielfältige *physikalische (mechanische und thermische) Verfahren* propagiert worden, die durch temporäre Vasokonstriktion und damit Durchblutungsverminderung im Bereich der Kopfhautgefäße zu einer geringeren Exposition der Haarfollikel mit antineoplastisch wirksamen Substanzen führen sollen (lokale Hypothermie: Kältehaube, Kaltluft Helm, Thermozyklon, Eiskappe oder Kryogel; mechanische „Tourniquets“). Theoretisch sinnvoll erscheint der Einsatz solcher Maßnahmen bei der Anwendung von Zytostatika mit kurzer Serumhalbwertszeit und damit rascher Elimination aus dem Blutstrom.

Seit ungefähr 1990 bestehen *wesentliche Bedenken gegenüber dem unkritischen Einsatz* solcher physikalischer Verfahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit der ursprünglich von der Food and Drug Administration der USA für diese Indikation zugelassenen *Kältehauben* wird auf der Basis physiologischer und tumorbiologischer Grundlagen sowie publizierter Studiendaten heute angezweifelt. Aufgrund der künstlich induzierten Hypoämie wird die Zytostatikakonzentration im Kopfbereich vermindert. Als potentielle Risiken werden die mögliche Induktion von Kopfhautmetastasen, die Verminderung der Blutzirkulation des knöchernen Schädels und auch hypoxische Schäden des Gehirns angeführt. In den USA sind Kältehauben für den klinischen Einsatz derzeit nicht mehr zugelassen. Kontraindiziert ist die Anwendung sicher bei allen Leukämien und malignen Erkrankungen, die häufig mit Kopfhautmetastasierung einhergehen, sowie bei Patienten mit Kälteantikörpern.

Die wesentliche ärztliche Aufgabe liegt somit in der frühzeitigen und detaillierten Aufklärung des Patienten über die therapiebedingte Alopezie. Die Mehrzahl der Tumorpatienten begrüßt die Anwendung eines Haarersatzes; sehr verbreitet sind vielfältige Arten von *Kopfbedeckungen* wie Hüte oder Kopftücher. *Haarersatz* sollte möglichst bereits bei Therapiebeginn, d. h. vor Einsetzen des Haarausfalls, verordnet werden. Die Kosten für Kunsthaarperücken werden von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Kunsthaarperücken werden von den meisten Patienten favorisiert, da sie als pflegeleicht gelten. Der kosmetisch meist ansprechendere Echthaarersatz wird nur im Einzelfall von den Krankenkassen finanziert und ist pflegeintensiver.

Literatur

- Callen JP (1992) Cutaneous complications of cancer. In: Calabresi P, Schein PS (eds) *Medical Oncology*, pp 215–223
- Camp-Sorrell D (1991) Scalp hypothermia devices: current status. *ONS News* 7:1
- Cline BW (1984) Prevention of chemotherapy-induced alopecia: a review of the literature. *Cancer Nurs* 17:221–228
- Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, Tattersall MH (1983) On the receiving end – patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19 (2):203–208
- DeSpain JD (1992) Dermatologic toxicity. In: Perry MC (ed) *The chemotherapy source book*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 531–547
- Dunegin WG (1984) Chemotherapy and hair. In: Perry MC, Yarbro JW (eds) *Toxicity of chemotherapy*. Grune & Stratton, New York, p 127
- Haynes HA, Falo LD, Hood AF (1993) Dermatologic complications including alopecia. In: Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR (eds) *Cancer medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 2286–2290
- Keller JF, Blausey LA (1988) Nursing issues and management in chemotherapy-induced alopecia. *Oncol Nurs Forum* 15(5):603–607
- Seipp CA (1993) Hair loss. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott, Philadelphia, pp 2394–2395
- Wagner L, Bye MG (1979) Body image and patients experiencing alopecia as a result of cancer chemotherapy. *Cancer Nurs* 2(5):365–369
- Witman G, Cadman E, Chen M (1981) Misuse of scalp hypothermia. *Cancer Treat Rep* 65:507–508
- Yarbro CH (1992) Nursing implications in the administration of cancer chemotherapy. In: Perry MC (ed) *The chemotherapy source book*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 873–883

22.11 Prävention und Therapie von Mukositis und Stomatitis bei Tumorpatienten

P. Schöffski, C. Schöber

1 Einleitung

Die Mukositis und Stomatitis gehören zu den häufigen und besonders belastenden Nebenwirkungen einer Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie. Sie können zu einer ausgeprägten Beeinträchtigung der Befindlichkeit und Lebensqualität des Patienten führen und verschlechtern die Compliance bei der Tumorbehandlung. Die toxische Schleimhautschädigung trägt wesentlich zur multifaktoriellen Genese von Anorexie und Tumorkachexie bei. Die Mukositis und Stomatitis beeinträchtigen zudem die zeitgerechte Durchführung der antineoplastischen Therapie, vermindern die Dosisintensität und erhöhen so die Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten.

Die Mukositis und Stomatitis treten durch die allgemeine Steigerung der Therapieintensität in der Onkologie (durch verbesserte Supportivmaßnahmen wie Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Stammzellsupport) mit zunehmender Häufigkeit auf und gelten heute als die wichtigsten dosislimitierenden Nebenwirkungen neben Leukopenie, Granulopenie und Thrombopenie.

Besonders häufig kommt es bei der hochdosierten Behandlung von Leukämien und Lymphomen, bei der kombinierten Strahlen-/Chemotherapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und bei der Behandlung gastrointestinaler Tumoren mit 5-Fluoruracil-haltigen Therapieschemata zur Mukositis und Stomatitis (Sonis u. Clark 1991).

Die orale Mukositis gilt bei Knochenmarktransplantation als wichtiger Marker zur Bewertung der Therapietoxizität und als möglicher Prädiktor einer „veno-occlusive disease“ (VOD); bei Patienten mit Stomatitis tritt eine VOD signifikant häufiger auf (Wingard et al. 1991).

2 Pathophysiologische Grundlagen

Die Epithelien oraler und gastrointestinaler Schleimhäute zeichnen sich durch hohe Proliferationsaktivität und kurze Zellzyklusdauer und damit

große Wachstums- und Regenerationskapazität aus (Deschner u. Lipkin 1971). Antineoplastische Substanzen und ionisierende Strahlung haben eine geringe therapeutische Breite und schädigen unspezifisch alle wachstumsaktiven Gewebe, so auch die Schleimhaut im Kopf-Hals-Bereich. Die Chemotherapie und Strahlentherapie beeinträchtigen hierbei synergistisch die physiologische Schleimhautfunktion, -differenzierung und -regeneration. Diese auch als *direkte Stomatotoxizität* bezeichnete Schleimhautschädigung tritt etwa 5–10 Tage nach Beginn der Chemotherapie oder aber ungefähr in der 3.–5. Woche einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie auf. Eine *indirekte Stomatotoxizität* kann in der Phase der Neutropenie nach Chemo- oder Strahlentherapie beobachtet werden. Sie ist gekennzeichnet durch opportunistische virale, mykotische oder seltener bakterielle Superinfektionen der durch direkte Stomatotoxizität vorbelasteten Schleimhaut.

3 Klinik

Schleimhauttoxizität nach Strahlen- oder Chemotherapie manifestiert sich im Kopf-Hals-Bereich als Stomatitis, Gingivitis, Periodontitis, Glossitis, Pharyngitis, Laryngitis oder Ösophagitis. Im klinischen Alltag werden diese entzündlichen Veränderungen bei Tumorpatienten vereinfachend oft mit dem Begriff „Mukositis“ zusammengefaßt, der synonym aber auch für die Enteritis nach Chemotherapie benutzt wird. Besonders häufig betroffen sind im Kopf-Hals-Bereich die Wangenschleimhaut, die Lippen, der weiche Gaumen, die ventrale Oberfläche der Zunge sowie der Mundboden. Seltener tritt eine Mukositis und Stomatitis im Bereich des harten Gaumens, der Gingiva und der dorsalen Fläche der Zunge auf.

Charakteristische Schleimhautveränderungen bei Stomatitis sind Rötung, Ödem, Atrophie, Ulzeration und Blutung. Es kann zur Bildung von Pseudomembranen, lichenoiden Veränderungen und Hyperkeratosen kommen. Die Mukositis geht einher mit Geschmacksstörungen, Appetitlosigkeit, Dysphagie, teils opiatpflichtigem Schmerz, Anorexie und Gewichtsverlust.

Unbehandelte Läsionen heilen in der Regel binnen 2–3 Wochen ohne Narbenbildung ab.

4 Diagnose

Zur sicheren Diagnose einer therapiebedingten Mukositis und Stomatitis muß bereits vor Beginn einer potentiell stomatotoxischen Therapie eine sorgfältige Inspektion der Mundhöhle erfolgen, die dann im Behandlungsverlauf regelmäßig wiederholt wird. Nur so können konsekutiv auftretende Beschwerden im Mundbereich differentialdiagnostisch von chronischen Schleimhautveränderungen wie bei Pemphigoid oder Lichen planus abgegrenzt und vorbestehende mögliche Infektionsherde wie Mundsoor, herpetische Läsionen oder periodontale Schleimhautschäden bereits vor Beginn der Neutropenie und Granulopenie erkannt und saniert werden. Durch dieses Vorgehen wird das Risiko teils fataler Komplikationen der antineoplastischen Therapie signifikant reduziert (Peterson 1990).

Bei Verdacht auf spezifische Infektionen durch *Candidaspecies*, Herpesviren oder Bakterien kann die Inspektion der Mundhöhle durch mikrobiologische und/oder serologische Untersuchungen ergänzt werden. Bei Knochenmarktransplantierten ist die Abgrenzung der toxischen Mukositis und Stomatitis von einer GvHD der Mundschleimhaut differentialdiagnostisch besonders wichtig.

Zur standardisierten Bewertung der Schleimhauttoxizität im Rahmen einer Chemotherapie haben sich die WHO- und CTC-Skalen bewährt. Für spezifische Untersuchungen sind darüber hinaus Tiermodelle (Sonis et al. 1990) und sensitive, detaillierte Mukositisindizes entwickelt worden (z. B. Oral Mucosa Rating Scale; Schubert et al. 1992).

5 Risikofaktoren und Ursachen

Die Inzidenz der Mukositis und Stomatitis bei *Chemotherapie* ist abhängig von der verwendeten antineoplastischen Substanz, dem Therapieregime, der Behandlungsdauer, der Dosisintensität und der Art der Vorbehandlung. Es besteht eine klare Korrelation mit Neutropenie, Granulozytopenie und neutropemem Fieber. Eine besonders schwere Schleimhauttoxizität kann auftreten bei Störungen des DNS-Reparaturmechanismus, Mangel an Folsäure oder Vitamin B₁₂, verzögerter Elimination des Zytostatikums bei Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Wirkungsverstärkung durch unzureichende Gabe spezifischer Antidote (z. B. Folinsäure-rescue bei Methotrexattherapie) oder bei angeborenen Enzymdefekten (z. B. Dihydropyrimidindehydrogenasemangel).

Stomatotoxische antineoplastische Substanzen

Actinomycin D	Interferone
Carmustin	Interleukin-2
Chlorambucil	Irinotecan
Cisplatin	Melphalan
Cytarabin	Mercaptopurin
Dacarbacin	Methotrexat
Daunorubicin	Mithramycin
Docetaxel	Mitomycin
Doxorubicin	Paclitaxel
Etoposid	Procarbazin
5-Fluoruracil	Topotecan
FuDR	Thiotepa
Hydroxyharnstoff	Vinblastin
Idarubicin	Vincristin
Ifosfamid	

Exemplarisch soll die von vielfältigen klinischen Variablen abhängige Schleimhauttoxizität von Methotrexat und 5-Fluoruracil dargestellt werden (Tabelle 1).

Schleimhautschäden bei Behandlung mit *ionisierenden Strahlen* sind abhängig vom Strahlenfeld, der Strahlendosis, der Fraktionierung und der Strahlenquelle (Kaanders et al. 1992). Als ein unabhängiger Risikofaktor für Mukositis und Stomatitis bei der Strahlentherapie gilt Nikotinabusus (Rugg et al. 1990). Neben Mukositis und Stomatitis zählen

Tabelle 1. Mukositis bei Behandlung mit Methotrexat und 5-Fluoruracil

Substanz	Hohe Inzidenz	Niedrige Inzidenz
Methotrexat	Hohe Dosis	Niedrige Dosis
	Tägliche oder kontinuierliche Gabe	Wöchentliche Gabe
	Kein Folsäurerescue	Folsäurerescue
	Pleura-/Perikarderguß, Aszites	Kein „third space“
5-Fluoruracil	Hohe Dosis	Niedrige Dosis
	Bolustherapie	Dauerinfusion
	Intraarterielle Therapie	Intravenöse Therapie
	Dihydropyrimidindehydrogenase-mangel	Kein spezifischer Enzymdefekt
	Konventionelle Therapie	Chronotherapie
	Folsäuremodulation	Keine Folsäuremodulation

Xerostomie, Strahlenkaries, Trismus und Osteoradionekrose zu den weiteren möglichen unerwünschten Folgen einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich.

Besonders schwere Verlaufsformen der Mukositis werden bei Kombination beider Behandlungsmodalitäten im Rahmen einer simultanen *Strahlen-/Chemotherapie* durch Wirksynergismus beobachtet.

Lokale Risikofaktoren, die das Entstehen einer Mukositis begünstigen, sind unzureichender Zahnstatus, schlecht angepaßte Zahnprothesen und chronisch-entzündliche Veränderungen der Mundhöhle.

Unklar ist die pathogenetische Bedeutung der *oralen Keimbeseidlung* für die Entstehung der Mukositis und Stomatitis. Die Mundschleimhaut ist bei Tumorpatienten im wesentlichen mit *grampositiven Kokken* und *Hefen* besiedelt. Die kausale Rolle dieser Keime bei der Entstehung der Mukositis wird kontrovers diskutiert, da die prophylaktische Elimination dieser Erreger in Studien keinen wesentlichen Einfluß auf die Inzidenz der Mukositis gehabt hat. Postuliert wird jedoch eine mögliche Rolle *gramnegativer Bazillen*, die durch Endotoxinfreisetzung zu lokalen Nekrosen, bakteriämischen Episoden und septischen Verlaufsformen führen können (Spijkervet 1989; Spijkervet et al. 1991; Martin u. van Saene 1992). Die selektive Elimination dieser Keime hat in prospektiven Studien die Mukositisrate günstig beeinflußt.

Herpes-simplex-Viren gelten als mögliche Kofaktoren bei der Entstehung der Mukositis unter Chemotherapie. Die Reaktivierungsrate einer latenten Herpesinfektion bei systemischer Chemotherapie wird in der Literatur mit 50–90% angegeben (Redding 1990). Eine Kausalität von HSV bei der Genese der Mukositis ist jedoch nicht gesichert (Woo et al. 1990). HSV-Infektreaktivierung verursacht in der Mundhöhle z. T. schwere ulzerativ-nekrotisierende Entzündungen.

Bei der Mehrzahl der von einer Mukositis und Stomatitis betroffenen Patienten unter Chemo- oder Strahlentherapie liegt eine Kombination mehrerer potentieller Ursachen einer Schleimhautschädigung vor, die Genese ist multifaktoriell.

6 Prophylaxe und Therapie

Strategien zur Prävention und Therapie der Mukositis und Stomatitis unter Strahlen- oder Chemotherapie sind bisher wissenschaftlich nicht hinreichend untersucht und im klinischen Alltag kaum standardisiert worden (Jansma et al. 1992). Publierte Studien zur Prävention und Behandlung der Schleimtoxizität sind in ihrer Aussagekraft durch ihre

Tabelle 2. Prävention und Therapie von Mukositis und Stomatitis und ihren Begleitsymptomen bei Tumorpatienten

Studie (Jahr)	De- sign	Therapie	Patienten (n)	Dosis (Tag)	Rou- te	Verlauf der Mukosi- tis und Stomatitis
Antimikrobielle Therapie						
Benzylamin	Prada u. Chiesa (1987) Epstein et al. (1989)	rd, db rd, db	40 43	6mal 4mal	top. top.	besser als Placebo besser als Placebo
Chlorhexidin	McGaw u. Belch (1985) Ferretti et al. (1988) Spijkervet et al. (1989)	rd, db rd, db rd, db	16 51 30	2mal 0,1% 3mal 0,12% 4mal 0,1%	top. top. top.	besser als Placebo besser als Placebo kein Unterschied zu Placebo
	Weisdorf et al. (1989)	rd, db	100	3mal 0,12%	top.	kein Unterschied zu Placebo
	Ferretti et al. (1990b)	rd, db	40	3mal 0,12%	top.	besser als Placebo
	Ferretti et al. (1990b)	rd, db	30	3mal 0,12%	top.	kein Unterschied zu Placebo
Pyoctanin				z. B. 3mal/Tag	top.	nicht in Studien geprüft
Antiphlogistische Therapie						
Kamillenblütenextrakt	Carl u. Emrich (1991)	nr	98	3mal 15 Trpf.	top.	gute Wirksamkeit
Salbeitee				z. B. 3mal/Tag	top.	nicht in Studien geprüft

Analgetische Therapie									
Benzocain	LeVeque (1993)	nr	CTX	28	keine Angaben	top.	besser als Kontrolle		
Lidocain					z. B. 3mal/Tag	top.	nicht in Studien geprüft		
Biochemische Modulation									
Allopurinol	Clark u. Slevin (1985)	nr	CTX	6	1 mg/ml	top.	besser als Kontrolle		
	Ahmann et al. (1986)	nr	CTX	14	1mal 0,9 g	syst.	kein Effekt		
	Tsavaris et al. (1988)	nr	CTX	16	4mal 16 mg/ml	top.	besser als Kontrolle		
	Weiss et al. (1990)	rd	CTX	52	1mal 0,9 g	syst.	kein Unterschied zu Kontrolle		
	Loprinzi et al. (1990)	rd, db	CTX	77	4mal 20 mg/ml	top.	kein Unterschied zu Placebo		
Folinsäure	Fujimura et al. (1991)	nr	CTX	38	keine Angaben	top.	besser als Kontrolle		
					z. B. 15 mg/Tag	top.	nicht in Studien geprüft		
Zytoprotektive Therapie									
Panthenol					z. B. 4mal 0,1 g	top.	nicht in Studien geprüft		
Pentoxifyllin	Bianco et al. (1991)	nr	KMT	30	1,2-2,0 g	syst.	besser als Kontrolle		
	Attal et al. (1993)	rd	KMT	140	4mal 0,4 g	syst.	kein Unterschied zu Kontrolle		
Silbernitrat	Maciejewski et al. (1991)	nr	RTX	16	3mal 2%	top.	besser als Kontrolle		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Studie (Jahr)	Design	Therapie	Patienten (n)	Dosis (Tag)	Routete	Verlauf der Mukositis und Stomatitis
Sucralfat						
Shenep et al. (1988)	rd, db	CTX	48	4mal 0,1 g	sys.	kein Unterschied zu Placebo
Pfeiffer et al. (1990)	rd, db	CTX	23	4mal 1 g	top.	besser als Placebo
Makkonen et al. (1994)	rd	RTX	40	6mal 1 g	top.	kein Unterschied zu Placebo
Wachstumsfaktoren						
G-CSF						
Gabrilove et al. (1988)	nr	CTX	27	bis 60 µg/kg KG	sys.	besser als Kontrolle
Bronchud et al. (1989)	nr	CTX	17	5-10 µg/kg KG	sys.	kein Effekt
Pettengell et al. (1992)	rd	CTX	80	230 µg/m ²	sys.	kein Unterschied zu Placebo
GM-CSF						
Archimbaud et al. (1993)	nr	CTX	22	5 µg/kg KG	sys.	kein Unterschied zu Kontrolle
TGF-β3						
Gordon et al. (1994)		PBSC			sys.	besser als Kontrolle
Sonis et al. (1994)					top.	bisher nicht in klin. Studien geprüft
Prostaglandine						
Prostaglandin E₂						
Porteder et al. (1988)	nr	RTX/CTX	10	4mal 0,5 g	top.	besser als Kontrolle
Takaku u. Kitani (1990)	rd	CTX	153	3mal 0,5 g	top.	gute Wirksamkeit
Matejka et al. (1990)	nr	CTX/RTX	15	4mal 0,5 g	top.	gute Wirksamkeit
Labar et al. (1993)	rd, db	KMT	60	3mal 0,5 mg	top.	kein Unterschied zu Placebo

Vitamine						
β-Carotin	Mills (1988)	nr	CTX, RTX	10	75–250 mg	sys. besser als Kontrolle
Vitamin-E-Öl	Wadleigh et al. (1992)	rd, db	CTX	18	2mal 0,4 g	top. besser als Placebo
Physikalische Maßnahmen						
Helium-Neon-Laser	Pourreau-Schneider et al. (1992)	nr	CTX	23		top. besser als Kontrolle
Kryotherapie (Eis)	Mahood et al. (1991)	rd	CTX	95	1mal 30 min	top. besser als Kontrolle
	Rocke et al. (1993)	rd	CTX	178	1mal 30/60 min	top. besser als Kontrolle
Antimykotika						
Amphotericin B	Bei Nachweis von <i>Candida</i> oder <i>Aspergillus</i> spp. top. und/oder syst. Therapie (z. B. 4mal 100 mg oral)					
Fluconazol	Bei Nachweis von <i>Candida</i> spp. syst. Therapie (z. B. 1mal 100 mg p.o.)					
Itraconazol	Bei Nachweis von <i>Candida</i> oder <i>Aspergillus</i> spp. syst. Therapie (z. B. 2mal 100 mg p.o.)					
Nystatin	Bei Nachweis von <i>Candida</i> spp. topische Therapie (z. B. 4mal 600000 I.E. oral)					
Virustatika						
Aciclovir	Bei HSV-1/HSV-2-Infektion oder -Reaktivierung syst. Therapie (z. B. 5mal 200 mg p.o.)					
<p>Abkürzungen: <i>nr</i> nichtrandomisierte Studie, interne Kontrolle (Cross-over-Vergleich) oder historische Kontrollgruppe; <i>rd</i> randomisiert; <i>nicht in Studien geprüft</i> Therapieform nicht evaluiert, wird jedoch für die Behandlung von Mukositis und Stomatitis bei Strahlen- oder Chemotherapie empirisch angewandt; <i>db</i> doppelblind; <i>CTX</i> Chemotherapie; <i>RTX</i> Strahlentherapie; <i>KMT</i> Knochenmarktransplantation; <i>PBSC</i> Stammzellreinfusion; <i>z.B.</i> ... vorgeschlagene Dosierung nicht geprüfter Therapien; <i>top.</i> topisch; <i>sys.</i> systemisch.</p>						

teils geringe Fallzahl und fehlende randomisierte Kontrollgruppen noch immer nur beschränkt aussagekräftig. Da eine kausale Behandlung von Schleimhautschäden unter antineoplastischer Therapie in der Regel nicht möglich ist, kommt der Prophylaxe eine ganz besondere Bedeutung zu. Bei manifester Mukositis hat die Therapie lediglich supportiv-palliativen Charakter. Ziel ist hier die Symptomlinderung und Vermeidung von Sekundärkomplikationen, die Verbesserung der Compliance und die Ermöglichung einer zeit- und dosisgerechten Fortführung der Behandlung der Grunderkrankung.

Neben gut wirksamen physikalischen Behandlungsformen wie Kryotherapie (Mahood et al. 1991; Rocke et al. 1993), Softlaserbehandlung (Pourreau-Schneider et al. 1992) und stomatologischen Maßnahmen (Borowski et al. 1994) wird eine ganze Reihe von medikamentösen Substanzen auf meist empirischer Basis präventiv für diese Indikation eingesetzt. Zum Einsatz kommen *antimikrobielle Präparate* wie Benzylamin, Chlorhexidin oder Pyoctanin, *antiphlogistische Substanzen* wie Kamillenblüten- oder Salbeieextrakte, *Lokalanästhetika* wie Benzocain und Lidocain, *biochemische Modulatoren* der Zytostatikawirkung wie Allopurinol oder Folsäure, *zytoprotektive Substanzen* wie Panthenol, Pentoxifyllin, Silbernitrat und Sucralfat, die *Wachstumsfaktoren* G-CSF, GM-CSF und TGF- β 3, *Prostaglandine*, *Vitamine und ihre Vorstufen* wie Vitamin E und β -Carotin, *Antimykotika* wie Amphotericin B, Fluconazol, Itraconazol und Nystatin sowie Aciclovir als *Virostatikum*. *Arzneimittelkombinationen* zur Prävention oder Therapie der Mukositis und Stomatitis sind bezüglich ihrer Wirksamkeit nicht hinreichend geprüft, jedoch im klinischen Einsatz weit verbreitet (s. Beispiele).

Suspension für orale Spülungen

– Moronal (Nystatin)	50 ml
– Maaloxan (Aluminiumhydroxid)	250 ml
– Kamillosan (Kamillenextrakt)	90 ml
– Xylocain viskös (Lidocain)	3 EL

Tepilta® Suspension

– Oxetacain	10 mg
– Aluminiumhydroxid	291 mg
– Magnesiumhydroxid	98 mg

Die teils widersprüchlichen, teils vielversprechenden Ergebnisse klinischer Studien zur Prävention und Behandlung der Mukositis und Stomatitis sind in Tabelle 2 dargestellt. Auf guter empirischer Basis steht die topische Anwendung von Benzylamin, Chlorhexidin und Prostaglandin E₂. Unzu-

reichend geprüft, jedoch erfolgversprechend, erscheint bei vorsichtiger Bewertung die lokale Behandlung mit Kamillenextrakten, Panthenol, Pyoctanin, Silbernitratlösung und Vitamin-E-Öl. Ähnliches gilt für die systemische Gabe von β -Carotin. Die gute palliativ-analgetische Wirksamkeit von Benzocain und Lidocain kann als gegeben betrachtet werden. Ebenso sinnvoll erscheint der Einsatz von Amphotericin B, Fluconazol, Itraconazol und Nystatin zur Behandlung mykotischer Infektionen der Mundschleimhaut sowie die Anwendung von Aciclovir bei Herpes-simplex-Reaktivierung. Die potentielle Bedeutung der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF ist unklar. Vielversprechende tierexperimentelle Daten liegen zur topischen Gabe von TGF- β 3 vor. Als unwirksam erwiesen haben sich in klinischen Studien Pentoxifyllin und Sucralfat. Die Verminderung der Schleimhauttoxizität durch biochemische Modulation der Zytostatikawirkung mit Allopurinol oder Folinsäure ist ein wissenschaftlich attraktives Konzept, geht jedoch potentiell mit einer Verminderung der Wirksamkeit der antineoplastischen Therapie einher und sollte daher dem Rahmen kontrollierter Studien vorbehalten bleiben.

7 Perspektive

Strategien zur effektiven Prävention und Behandlung der Mukositis und Stomatitis setzen eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten durch ein geschultes Team von Onkologen, Strahlentherapeuten, Zahnärzten und spezialisierten Pflegekräften voraus. Dieses Konzept ist bisher nur in ausgewählten Institutionen realisiert und sollte gefördert werden. Die Entwicklung sicherer, ökonomischer und wirksamer medikamentöser Therapiemöglichkeiten muß durch die Durchführung kontrollierter Studien vorangetrieben werden. Bis heute hat keine Therapiemodalität eine einheitliche Wirksamkeit gezeigt und konnte als therapeutischer Standard definiert werden.

Literatur

- Ahmann FR, Garewal H, Greenberg B (1986) Phase II trial of high-dose continuous infusion of 5-fluorouracil with allopurinol modulation in colon cancer. *Oncology* 43:83–85
- Archimbaud E, Fenaux P, Reiffers J et al. (1993) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in association to timed-sequential chemotherapy with

- mitoxantrone, etoposide, and cytarabine for refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 7(3):372-377
- Attal M, Huguet F, Rubie H et al. (1993) Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: a prospective, randomized trial. *Blood* 82 (3):732-736
- Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J et al. (1991) Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 78(5):1205-1211
- Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M (1994) Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone-marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B(2):93-97
- Bronchud MH, Howell A, Crowther D, Hopwood P, Souza L (1989) The use of granulocyte-colony stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicine in patients with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 60: 121-125
- Carl W, Emrich LS (1991) Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent* 66(3):361-368
- Clark PI, Slevin ML (1985) Allopurinol mouthwashes and 5-fluorouracil induced oral toxicity. *Eur J Surg Oncol* 11:267-268
- Deschner C, Lipkin M (1971) Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells in relation to therapy. *Med Clin North Am* 55:601-612
- Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed JH, Spinelli JJ (1989) Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1571-1575
- Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH (1988) Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 3:483-493
- Ferretti GA, Brown AT, Raybould TP, Lillich TT (1990a) Oral antimicrobial agents - chlorhexidine. *NCI Monogr* 9:51-55
- Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT et al. (1990b) Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69:331-338
- Fujimura T, Shima Y, Sawasaki K, Haryo S, Fujita H, Anada E, Shiota S (1991) Prophylactic effect of allopurinol mouthwash against stomatitis induced by the PMUE regimen for gastrointestinal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 18(14):2463-2466
- Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C et al. (1988) Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318: 1414-1422
- Gordon B, Spadinger A, Hodges E, Ruby E, Stanley R, Coccia P (1994) Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 12(9):1917-1922

- Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, 's-Gravenmade EJ (1992) A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes (1992) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(2):359-367
- Jansma J, Vissink A, Spijkervet FKL et al. (1992) Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 70:2171-2180
- Kaanders JH, Daal WA van, Hoogenraad WJ, Kogel AJ van der (1992) Accelerated fractionation radiotherapy for laryngeal cancer, acute and late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(3):497-503
- Labar B, Mrcic M, Pavletic Z et al. (1993) Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 11(5):379-382
- LeVeque FG (1993) Results of an open-labelled sequential study of MGI 209 for control associated with chemotherapy-induced oral mucosal ulcerations. *Top Support Care Oncol* 11(3):6-8
- Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM et al. (1990) A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer* 65(8):1879-1882
- Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki B, Swiatnicka J, Skladowski K et al. (1991) Acute mucositis in the stimulated oral mucosa of patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 22:7-11
- Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL et al. (1991) Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 9(3):449-452
- Makkonen TA, Bostrom P, Vilja P, Joensuu H (1994) Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(1):177-182
- Marmary Y, Shiloni E, Katz J (1992) Oral changes in interleukin-2 treated patients: a preliminary report. *J Oral Pathol Med* 21(5):230-231
- Martin MV, Saene HK van (1992) The role of oral microorganisms in cancer therapy. *Curr Opin Dent* 2:81-84
- Matejka M, Nell A, Kment G et al. (1990) Local benefit of prostaglandin E2 in radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 28(2):89-91
- McGaw WT, Belch A (1985) Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60:275-280
- Miaskowski C (1990) Oral complications of cancer therapies. Management of mucositis during therapy. *NCI Monogr* 9:95-98
- Mills EE (1988) The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer* 57:416-417
- National Institute of Health (1989) Nationale Institute of Health Consensus Development Conference statement: oral complications of cancer therapies. *J Am Dent Assoc* 119:179-183
- Peterson DE (1990) Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *National Cancer Institute Monograph* 9:61-71
- Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R et al. (1992) Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 80:1430-1436

- Pfab R, Proske H, Merte H, Schedler M, Gradmann V (1994) Mukositis nach Strahlentherapie. Die gelben Hefte 34: 165
- Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O (1990) Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncol* 29(2):171-173
- Porteder H, Rausch E, Kment G, Watzek G, Matejka M et al. (1988) Local prostaglandin E₂ in patients with oral malignancies undergoing chemo- and radiotherapy. *J Craniomaxillofac Surg* 16:371-374
- Pourreau-Schneider N, Soudrty M, Franquin JC et al. (1992) Soft-laser therapy for iatrogenic mucositis in cancer patients receiving high-dose fluorouracil: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst* 84(5):358-360
- Prada A, Chiesa F (1987) Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tissue React* 9(2):115-119
- Redding SW (1990) Role of herpes simplex virus reactivation in chemotherapy-induced oral mucositis. *NCI Monogr* 9:103-105
- Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK et al. (1993) A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 72:2234-2238
- Rugg T, Sanders MI, Dische S (1990) Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Br J Radiol* 63 (751):554-556
- Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK (1992) Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 69(10):2469-2477
- Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR et al. (1988) Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr* 113(4):758-763
- Sonis S, Clark J (1991) Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology (Huntingt)* 5(12):11-18
- Sonis ST, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine D (1990) An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Med Oral Pathol* 69(4):437-443
- Sonis ST, Costa JW, Evitts SM, Lindquist LE, Nicolson M (1992) Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74:749-755
- Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A et al. (1994) Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. *Cancer Res* 54(5):1135-1138
- Spijkervet FKL (1989) Irradiation mucositis and oral flora: reduction of mucositis by selective elimination of oral flora. Thesis, University of Groningen
- Spijkervet FKL, Saene HKF van, Panders AK, Vermey A, Saene JJM van et al. (1989) Effect of chlorhexidine rinsing on oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 67:154-161
- Spijkervet FK, Van Saene HK, Van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Mehta DM, Fidler V (1991) Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *J Surg Oncol* 46(3):167-173

- Takaku F, Kitani T (1990) A multicenter clinical study of oral topical administration of G-512 on chemotherapy-associated intraoral mucosal lesions of patients with hematological malignancies. G-512 Therapeutic Study Group for Intraoral Mucosal Lesions. *Gan To Kagaku Ryoho* 17(11):2197-2205
- Tsavaris N, Caragiauris P, Kosmidis P (1988) Reduction of oral toxicity of 5-fluorouracil by allopurinol mouthwashes. *Eur J Surg Oncol* 14:405-406
- Verdi CJ (1993) Cancer therapy and oral mucositis. An appraisal of drug prophylaxis. *Drug Saf* 9 (3):185-195
- Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH (1992) Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 92:481-484
- Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether D, Mattingly M, Walker P et al. (1989) Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant* 4:89-95
- Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA et al. (1990) A phase II trial of cisplatin and 5-fluorouracil with allopurinol for recurrent or metastatic carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 37:354-358
- Wingard JR, Niehaus CS, Peterson DE et al. (1991) Oral mucositis after bone marrow transplantation. A marker of treatment toxicity and predictor of hepatic veno-occlusive disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72(4):419-424
- Woo SB, Sonis ST, Sonis AL (1990) The role of herpes simplex virus in the development of oral mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 66(11):2375-2379

22.12 Prävention und Therapie von Enteritis und Diarrhö bei Tumorpatienten

P. Schöffski

1 Einleitung

Toxisch-entzündliche Veränderungen der Dün- oder Dickdarmschleimhaut bei Tumorpatienten werden als Enteritis bezeichnet; der Begriff „Mukositis“ wird von vielen Autoren synonym gebraucht. Wichtigstes klinisches Korrelat einer entzündlichen Darmschleimhautschädigung ist die Diarrhö, definiert als erhöhte Stuhlfrequenz bei Verminderung der Stuhlkonsistenz. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie die Diarrhö führen oft zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Befindlichkeit und Lebensqualität des Patienten. Diarrhöen verzögern die zeitgerechte Fortführung der Therapie und führen gerade bei Tumorpatienten zu teils lebensbedrohlichen Elektrolytverschiebungen und Dehydratationszuständen mit hoher Mortalität, die frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden müssen. Diarrhöen treten in der Onkologie meist als Folge einer Behandlung mit Antimetaboliten (5-Fluoruracil, Methotrexat), Topoisomerase-I-Inhibitoren (Irinotecan/CPT-11, Topotecan) und Anthrazyklinen (Actinomycin D, Doxorubicin, Daunorubicin) sowie bei abdominalen Bestrahlung und kombinierter Strahlen-/Chemotherapie auf.

2 Pathophysiologische Grundlagen

Täglich gelangen bis zu 10l Flüssigkeit in das Lumen des Dünndarms, in geringerem Maße durch orale Aufnahme, größtenteils aber durch die Sekretion von Speicheldrüsen, Magen, Pankreas, Galle und Darmschleimhaut. Im Normalfall werden 90% dieser Flüssigkeit im Dünndarm, 8% im Kolon rückresorbiert, so daß der tägliche Stuhl nur 100–200 ml Wasser enthält. Der Wassertransport durch das Darmepithel erfolgt passiv entsprechend einem osmotischen Gradienten. Dieser wird ganz wesentlich bestimmt durch den Gehalt des Darminhalts an Elektrolyten und anderen osmotisch wirksamen Substanzen, wie z. B. Kohlenhydraten und Aminosäuren. Natrium wird aktiv rückresorbiert, Chlorid ins Darmlumen sezerniert. Eine Störung der physiologischen Darmschleimhautfunktion, z. B. durch toxische Schädigung im Rahmen einer Strahlen-

oder Chemotherapie, kann die Rückresorption von Flüssigkeit und den Elektrolythaushalt schwer beeinträchtigen.

Die Darmschleimhaut zeichnet sich durch hohe Proliferationsaktivität und Regenerationskapazität aus. Die Generationszeit der Mukosa von Jejunum, Ileum und Kolon wird mit nur 2 Tagen angegeben. Antiproliferative Substanzen und ionisierende Strahlen schädigen unspezifisch wachstumsaktive Gewebe wie die Schleimhaut von Dünn- und Dickdarm. Im Tierversuch vermindert die intravenöse Gabe konventioneller Zytostatika dosisabhängig die Mitoserate in den Darmkrypten und führt zu reversiblen morphologischen Veränderungen im Bereich der Darmzotten. Bei abdominaler Bestrahlung kommt es initial zu einer deutlichen Erhöhung der Darmmotilität mit Verkürzung der oroökalen Transitzeit (Fernandez-Banarez et al. 1991; Erickson et al. 1994), dann zu einem charakteristischen morphologischen Umbau mit einer Abnahme der Mitoserate, einer Verkürzung der Darmzotten, einer Verplumpung epithelialer Zellen und einer Infiltration der Lamina propria mit Entzündungszellen (Sher u. Bauer 1990).

Diarrhöen sind die Folge einer verminderten Flüssigkeitsresorption aus dem Darmlumen, einer vermehrten intestinalen Sekretion oder einer Störung der Darmmotilität. Die nach Strahlen- oder Chemotherapie auftretende Schleimhautschädigung führt in der Regel zur sog. *exsudativen (sekretorischen) Diarrhö*, die durch intestinale Hypersekretion bei gleichzeitig gestörter Rückresorptionskapazität gekennzeichnet ist.

3 Klinik

Die Diarrhö nach Chemotherapie nimmt meist einen hochakuten, in der Regel aber selbstlimitierten Verlauf. Sie ist gekennzeichnet durch häufige, dünnflüssig-ungeformte Stühle mit einem Volumen von mehr als 500 ml/Tag, teils mit Blut- und Schleimabgang. Begleitend können Fieber, Kopfschmerz, allgemeines Krankheitsgefühl, Myalgien, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Druckschmerz oder Inkontinenz auftreten. Die Symptomatik wird typischerweise durch Nahrungskarenz nicht wesentlich gebessert. Toxische Todesfälle durch Hypokaliämie, Bikarbonatverluste, metabolische Azidose und Dehydratation sind keine Seltenheit, besonders bei älteren Patienten oder bei einer Behandlung mit Herzglykosiden. In schweren Fällen kommt es zeitgleich zu einer generalisierten Stoffwechselentgleisung oder Sepsis.

Strahlenschäden am Darm im Sinne einer Strahlenenteritis treten akut oder mit zeitlicher Latenz auf; in seltenen Fällen kommt es zu einer irreversiblen Schädigung der Darmschleimhaut.

4 Diagnose

Da die Stuhlgewohnheiten der Patienten individuell sehr variabel sind, ist zur Diagnose einer therapieassoziierten Enteritis und Diarrhö eine detaillierte Anamnese zum üblichen Stuhlverhalten wichtig. Zur Beschreibung der Diarrhö werden in der Regel folgende Angaben des Patienten erhoben: Stuhlfrequenz, Dauer der Defäkation, Stuhlkonsistenz, Volumen, Farbe, Vorhandensein von Beimengungen wie Blut oder Schleim, begleitende abdominelle Schmerzsymptomatik, Beziehung zur Nahrungsaufnahme. Besonders wichtig ist eine gezielte Arzneimittelanamnese, um mögliche medikamentöse Ursachen einer Diarrhö erkennen zu können.

Klinisch werden folgende Befunde erhoben: Stuhlinnspektion, Hydrationszustand, Abdominalbefund, Körpertemperatur, extraintestinale Symptome. Folgende Laboruntersuchungen können je nach Schwere der Symptomatik indiziert sein: Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, CRP, serologische Erregerdiagnostik, Stuhlbakteriologie, parasitologische Untersuchung, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Nachweis von okkultem Blut. Im Einzelfall können auch weiterführende Spezialuntersuchungen wie z. B. Sonographie, Rektosigmoidoskopie mit Biopsie, Kolonkontrasteinlauf und Nachweis von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin notwendig sein. Zur standardisierten Bewertung einer Enteritis und Diarrhö im Rahmen von klinischen Studien haben sich die WHO- und CTC-Skalen bewährt.

4.1 Differentialdiagnose

Während die Mehrzahl aller therapiebegleitend auftretenden Durchfallerkrankungen bei Tumorpatienten durch die unmittelbare Toxizität der Strahlen- oder Chemotherapie zu erklären sind, müssen differentialdiagnostisch auch vielfältige andere Ursachen für Diarrhöen mit in Erwägung gezogen werden (s. Übersichten).

Differentialdiagnose der Diarrhö bei Tumorpatienten

Bakterielle Infektionen und Toxine	Escherichia coli
	Campylobacter jejuni
	Salmonellen
	Shigellen
	Staphylokokken
	Clostridien (pseudomembranöse Kolitis)
Virale Infektionen	HIV 1, 2
	Rotavirus
	Zytomegalievirus

Protozoen	Entamoeba histolytica Kryptosporidien Giardia lamblia
Medikamente	Antazida Antibiotika Chenodesoxycholsäure Colchicin Glykoside Guanethidin Laxanzien Magnesium Methyldopa Methylxanthine Parenterale Ernährung Zuckerersatzstoffe Zytostatika (s. Übersicht)
Physikalische Ursachen	Strahlenenteritis
Immunologische Ursachen	Graft-versus-host-Disease
Endokrinologische Ursachen	Diabetes mellitus Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom) Hyperthyreose Karzinoidsyndrom Medulläres Schilddrüsenkarzinom Nebenniereninsuffizienz Vipom
Tumoren des Darms	Kaposi-Sarkom Kolonadenome und -karzinome Karzinoid MALT-Lymphome Rektumadenome und -karzinome
Maldigestionssyndrome	Exokrine Pankreasinsuffizienz Gallensäurenverlust Ileumresektion Postgastrektomiesyndrom Postvagotomiesyndrom
Malabsorptionssyndrome	Störungen des enterohepatischen Kreislaufs Laktasemangel M. Whipple Enterale Durchblutungsstörung Sprue Störungen des enteralen Lymphabflusses
Entzündliche Darmerkrankungen	Colitis ulcerosa Divertikulitis M. Crohn
Funktionelle Störungen	Colon irritabile Streß

Diarrhöinduzierende Substanzen, die in der Tumortherapie eingesetzt werden

Aclarubicin	Interferone
Actinomycin D	Irinotecan (CPT-11)
Bleomycin	Lomustin
Carboplatin	Melphalan
Cisplatin	Mesna
Daunorubicin	Methotrexat
Doxorubicin	Mitoxantron
DTIC	Prednimustin
5-Fluoruracil	Procarbazin
Floxuridin	Razoxan
Ftorafur	Semustin
5-Fluordesoxyuridin (5-FUDR)	Streptozotocin
Hydroxyurea	Thioguanin
Ifosfamid	Topotecan

5 Therapie

Eine kausale Behandlung der Schleimhauttoxizität ist derzeit nicht möglich, die Therapie hat lediglich supportiven Charakter. Behandlungsziel ist die subjektive Symptomlinderung, die Abwendung lebensbedrohlicher Störungen des Flüssigkeits- und Salzhaushalts, die Vermeidung von Sekundärkomplikationen, die Verbesserung der Compliance und die Ermöglichung einer zeit- und dosisgerechten Fortführung der Therapie der Grunderkrankung. Die Therapie ist wenig standardisiert und basiert wissenschaftlich auf einer geringen Anzahl kleiner, meist nicht kontrollierter Studien. Eine Übersicht über die allgemeine Pharmakotherapie der therapiebedingten Diarrhö gibt Tabelle 1.

5.1 Ausgleich der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste

Im Vordergrund aller therapeutischen Maßnahmen steht der rasche und bilanzgerechte Ersatz der Wasser- und Elektrolytverluste. Je nach Schwere des Krankheitsbildes erfolgt die Flüssigkeitszufuhr oral oder parenteral. Die orale Substitution bis zur Einleitung einer adäquaten intravenösen Flüssigkeitstherapie ist dann ausreichend, wenn die Elektrolytlösung auch Glukose oder Saccharose enthält. Die Wirkung der Glukose ist darauf zurückzuführen, daß bei abnormer sekretorischer Aktivität des Darmepithels der Natriumtransport vom Darmlumen ins Blut noch funktionstüchtig ist und daß Glukose aufgrund der physiologischen Kopplung ihres Transports mit dem von Natrium den Natriumtransport

und damit sekundär den von Wasser zu aktivieren vermag. Die orale Substitution erfolgt mit Fertigpräparaten (z. B. Elotrans) oder gemäß WHO-Empfehlung.

Orale Flüssigkeitssubstitution bei Durchfallserkrankungen (WHO-Empfehlung)

- NaCl	3,5 g
- NaHCO ₃	2,5 g
- KCl	1,5 g
- Glukose	20,0 g
- Aqua dest.	ad 1000 ml

Die parenterale Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution folgt allgemeinen internistisch-intensivmedizinischen Standards; sie richtet sich individuell nach dem Ausmaß der Dehydratation und Elektrolytentgleisung. Eine grundsätzlich geeignete Lösung zur Substitution ist Ringer-Laktatlösung, der 10–20 mmol K⁻/l zugesetzt werden, oder handelsübliche Vollelektrolytlösungen. Diese Lösungen werden entsprechend dem geschätzten Flüssigkeitsverlust unter Kontrolle des Hämatokrits, der Serumelektrolyte und des Säure-Basen-Haushalts infundiert. Die Infusionsmenge ist abhängig von den enteralen Verlusten und dem oral verabreichten Flüssigkeitsvolumen. Bei ausgeprägter isotoner Dehydratation muß man von einem Flüssigkeitsdefizit ausgehen, das ca. 10% des Körpergewichts (5–8 l) betragen kann. Nach initialer Rehydratation und Ersatz von 25% des geschätzten Korrekturbedarfs wird die Normalisierung der Flüssigkeitsbilanz binnen 2–3 Tagen angestrebt. Bei ausgeprägten Kaliumverlusten muß KCl über einen zentralen Venenkatheter substituiert werden.

5.2 Bedeutung der antibiotischen Therapie

Eine antibiotische Behandlung ist bei chemo- oder strahlentherapieinduzierter Enteritis und Diarrhö nur im Ausnahmefall angezeigt; die orale Antibiose erfolgt dann immer spezifisch nach Erregernachweis gemäß Antibiogramm. Nur im Einzelfall kann bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion die Indikation zu einer empirischen Antibiose gegeben sein; Gyrasehemmer (z. B. Ciprobay[®]) und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (z. B. Bactrim[®] forte) sind bei den meisten bakteriell verursachten Durchfallserkrankungen wirksam.

Besondere Zurückhaltung bei der unkritischen Anwendung von Antibiotika bei dieser Indikation ist nicht zuletzt deshalb geboten, da die Schädigung der physiologischen Darmflora durch ungezielte Antibiotika-

Tabelle 1. Pharmakotherapie der Diarrhö bei Tumorpatienten

Substanzklasse	Substanz, Handelsname, Dosis	Wirkmechanismus	Besondere Hinweise
Absorbentien	Carbo medicinalis (Kohle-Compretten®) (z. B. 4mal 1,0 g p. o.)	Erhöht die Stuhlkonsistenz, vermindert Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, bindet Bakterientoxine	Cave: verringert die resorbierte Menge oral verabreichter Pharmaka durch absorptive Bindung
Anionentauscherharze	Colestyramin (Quantalan®) (z. B. 1- bis 3mal 4,0 g p. o.)	Austausch von Gallensäuren gegen Chloridionen	Indiziert bei chologener Diarrhö. Cave: beeinträchtigt die Resorption von Schilddrüsenhormonen, Herzglykosiden, Eisen, Diuretika, Antikoagulantien; hyperchlorämische Azidose
Antibiotika	Cotrimoxazol (Bactrim® forte) (z. B. 2mal 1 Tbl. p. o.)	Breite antibiotische Wirksamkeit	Therapie der ersten Wahl bei empirischer Antibiose ohne Erregernachweis. Cave: Überwucherung der Mukosa mit Clostridium difficile; Indikation zur Antibiotikatherapie fraglich
	Ciprofloxazin (Ciprobay®) (z. B. 2mal 250 mg p. o.)	Breite antibiotische Wirksamkeit	Therapiealternative bei empirischer Antibiose ohne Erregernachweis. Cave: Überwucherung der Mukosa mit Clostridium difficile; Indikation zur Antibiotikatherapie fraglich

Anticholingergika	<p>Vancomycin (Vancomycin Enterocaps) (z. B. 4mal 250 mg p. o.)</p> <p>N-Butylscopolamin (Buscopan® Drg) (z. B. 4mal 10 mg p. o.)</p> <p>Tanninalbuminat (Tannalbin®) (z. B. 12mal 0,5 g p. o.)</p>	<p>Antibiotische Wirksamkeit v. a. gegen Clostridium difficile</p> <p>Spasmolytische Potenz, Hemmung der Darmmotilität und -sekretion</p> <p>Erhöht die Stuhlkonsistenz, vermindert Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, adstringierende Wirkung</p>	<p>Therapie der ersten Wahl bei pseudomembranöser Kolitis</p> <p>Indiziert bei begleitend auftretendem Bauchschmerz</p>
Obstipanzien	<p>Tanninalbuminat (Tannalbin®) (z. B. 12mal 0,5 g p. o.)</p>	<p>Erhöht die Stuhlkonsistenz, vermindert Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, adstringierende Wirkung</p>	<p>Verringert die resorptive Kapazität der Mukosa. Caution: Interaktion mit oral verabreichten Pharmaka durch chemische Inaktivierung (z. B. Alkaloide)</p>
Opiate	<p>Tinctura opii (z. B. 3 × 15 Tröpf. p. o.)</p>	<p>Verzögert die Darmpassage, vermindert Flüssigkeits- und Elektrolytverluste</p>	<p>Heute durch Opioide weitgehend abgelöst. Caution: ZNS-Nebenwirkungen und Suchtgefahr</p>
Opioide	<p>Loperamid (Imodium®) (z. B. 4mal 2,0 mg p. o.)</p>	<p>Vermehrt die Darmkontraktilität, hemmt Peristaltik, verzögert die Darmpassage, vermindert Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, erhöht den Tonus des Sphincter ani</p>	<p>Lange Halbwertszeit (11–15 h), kein Suchtpotential, kaum systemische Wirkung. Caution: Verlauf bakteriell verursachter Durchfallserkrankungen kann prolongiert werden</p>
Opioide	<p>Diphenoxylat (Reasec®) (z. B. 4mal 5,0 mg p. o.)</p>	<p>Vermehrt die Darmkontraktilität, hemmt die Peristaltik, verzögert die Darmpassage, vermindert Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, erhöht den Tonus des Sphincter ani</p>	<p>Kurze Halbwertszeit (4 h), geringer wirksam als Loperamid. Caution: systemische Wirkung, Suchtpotential. Atemdepression bei Intoxikation, Antidot ist Naloxon; Verlauf bakterieller Durchfallserkrankungen kann prolongiert werden</p>

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Substanzklasse	Substanz, Handelsname, Dosis	Wirkmechanismus	Besondere Hinweise
Quellmittel	Pectin (Diarrhoeosan [®]) Karaya	Erhöht die Stuhl- konsistenz Erhöht die Stuhl- konsistenz	Kein Einfluß auf Frequenz und Wassergehalt der Stühle Kein Einfluß auf Frequenz und Wassergehalt der Stühle
Serotoninantagonisten	Ondansetron (Zofran [®]) (z. B. 3mal 4 mg p. o.) Tropisetron (Navoban [®]) (z. B. 1mal 5 mg p. o.)	Verlängerung der Kolon- transitzeit, Erhöhung der Stuhlkonsistenz Verlängerung der Kolon- transitzeit, Erhöhung der Stuhlkonsistenz	Allenfalls mäßig wirksam bei therapieassoziiierter Diarrhö Allenfalls mäßig wirksam bei therapieassoziiierter Diarrhö
Somatostatinanaloge	Octreotid (Sandostatatin [®]) (Dosierung s. Tabelle 2)	Hemmung der Darmmoti- lilität, Förderung der Resorp- tion von Wasser und Elek- trolyten, Hemmung der Sekretion von Chlorid, Inhibition der Freiset- zung vielfältiger Hormone	Therapie der ersten Wahl bei sekretorischer Diarrhö nach Chemotherapie, im randomi- sierten Vergleich besser als Placebo und Loperamid, wirk- sam auch bei Therapieversagen von Opioiden
Sulfonamide	Sulfasalazin (Azulfidine [®]) (z. B. 1-4mal 0,5 g p. o.)	Antiinflammatorische Potenz bei entzündlichen Darmerkrankungen	In Studien eingesetzt bei Strah- lenenteritis, Stellenwert unklar. Cave: Hämolyse, Anämie, Leu- kopenie, Thrombopenie, Met- hämoglobinbildung, Megalo- blastenanämie, Agranulozyto- se, Verzögerung der Resorption von Herzglykosiden, Folsäure

gabe zu einem Überwuchern der Darmschleimhaut mit *Clostridium difficile* führen kann (Anand u. Glatt 1993). Besonders prädisponiert für die Entstehung der sog. pseudomembranösen Kolitis sind gerade Patienten mit Tumorerkrankungen, schlechtem Allgemeinzustand und gleichzeitiger Zytostatikatherapie. Eine rasche Diagnose durch Rektoskopie, Koloskopie, Toxin- und Erregernachweis und die sofortige Einleitung einer spezifischen Therapie (Vancomycin Enterocaps) ist angezeigt, da die pseudomembranöse Kolitis eine hohe Letalität aufweist.

5.3 Behandlung mit synthetischen Opioiden

Die früher übliche orale Therapie mit *Tinctura opii* ist heute weitgehend durch die Behandlung mit den Phenylpiperidinderivaten Diphenoxylat (Reasec[®]) und Loperamid (Imodium[®]) ersetzt. Die Halbwertszeit von Diphenoxylat liegt bei etwa 4 h. Loperamid, welches stärker wirksam ist, hat eine Halbwertszeit von 11–15 h. Die Wirkung beider Substanzen auf die Darmmotorik entspricht der von Morphin und Codein. Der Vorteil der synthetischen Phenylpiperidinderivate gegenüber den Opiaten beruht darauf, daß sie weitgehend frei sind von unerwünschten Wirkungen am zentralen Nervensystem. Diphenoxylat hat jedoch noch ein geringes Suchtpotential, es wird in der Regel mit Atropin kombiniert verabreicht. Bei Intoxikationen kann es zur Atemdepression kommen, die mit Naloxon antagonisiert werden kann. Die Hemmung der Darmmotilität mit diesen Substanzen ist immer dann problematisch, wenn die Durchfallserkrankung bakteriell mitverursacht ist, da es dann zu einem prolongierten Krankheitsverlauf kommen kann.

5.4 Behandlung mit Serotoninrezeptorantagonisten

Die Serotoninrezeptorantagonisten Ondansetron und Tropisetron werden sehr erfolgreich für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Tumorpatienten angewandt, nicht selten einhergehend mit Obstipation als unerwünschter Nebenwirkung. Folgerichtig werden selektive Serotoninrezeptorantagonisten nun auch beim Reizdarmsyndrom sowie der strahlen- und chemotherapieinduzierten Diarrhö empirisch eingesetzt (Henriksson et al. 1992). In randomisierten, placebokontrollierten Studien ist bei gesunden Probanden und Patienten mit „irritable bowel syndrome“ gezeigt worden, daß Ondansetron die Kolontransitzeit verzögert, die Stuhlfrequenz damit senkt und die Stuhlkonsistenz erhöht (Bailey et al. 1991; Maxton et al. 1991; Steadman et al. 1992; Goldberg et al. 1993). Tropisetron hat sich in klinischen Studien bei strahleninduzierter Diarrhö

als mäßig wirksam erwiesen (Sorbe u. Berglind 1992). Aus den vorliegenden Studiendaten ergibt sich derzeit jedoch keine klare Indikation zum gezielten Einsatz von Serotoninrezeptorantagonisten bei therapiessoziiertter Diarrhö.

5.5 Behandlung mit Somatostatinanaloga

Somatostatin (Somatotropin-release-inhibiting-Faktor, SRIF) ist ein Peptidhormon, das in der Darmschleimhaut und im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden kann. SRIF inhibiert *in vivo* die Sekretion vielfältiger Hormone (u. a. Wachstumshormon, Insulin, Glukagon, Gastrin), vermindert die Freisetzung von Magensäure und Pankreasenzymen und hemmt die gastrointestinale Motilität. Somatostatin fördert die Resorption von Wasser und Elektrolyten aus dem Darmlumen und hemmt die Sekretion von Chlorid. Der therapeutische Einsatz von SRIF ist durch den raschen enzymatischen Abbau und eine kurze Halbwertszeit (< 1 min) limitiert.

Octreotid (Sandostatin[®], SMS 201-995) ist ein Somatostatinanalogon mit einer Halbwertszeit von 1 1/1-2 h. SMS 201-995 hat *in vitro* eine breite Antitumoraktivität bei einer ganzen Reihe von Zelllinien maligner Erkrankungen und wird erfolgreich klinisch angewandt bei der Behandlung von Patienten mit endokrinen Tumoren (Gastrinom, Vipom, Karzinoid) sowie bei Aids-assoziiertter refraktärer Diarrhö (Gagginella et al. 1990; Cello et al. 1991; Weckbecker et al. 1993).

Auch bei chemotherapieinduzierter Diarrhö wird das Peptidhormon erfolgreich eingesetzt (s. Tabelle 2). Die subkutane Gabe von Octreotid ist nach den vorliegenden Studiendaten im randomisierten Vergleich signifikant wirkungsvoller bei der Kontrolle der therapiessoziierten Diarrhö als die orale Gabe von Placebo (Cascinu et al. 1994) oder Loperamid (Cascinu et al. 1993; Gebbia et al. 1993). Bei opioidrefraktärer Diarrhö liegt die Ansprechrate von Octreotiddauerinfusionen noch bei 94% (Petrelli et al. 1993). Octreotid ist damit das Medikament der Wahl bei schwerer sekretorischer Diarrhö im Rahmen einer Chemotherapie.

5.6 Parenterale Substitution von Glutamin

Glutamin ist eine Aminosäure mit zentraler Bedeutung im Proteinstoffwechsel. Insbesondere die Zellen des Gastrointestinaltrakts und des Immunsystems sind spezifisch auf die Zufuhr von Glutamin als Energie und Stickstoffquelle angewiesen. Glutaminverarmung, z. B. im Rahmen kataboler Zustände, führt zu einer funktionellen Störung der Darm-

Tabelle 2. Prophylaxe und Therapie der chemotherapiebedingten Diarrhö mit Octreotid (OCT)

Studie	Tumoren	Chemotherapie	Studiendesign	An-sprech-rate (n)
Cascinu et al. (1993)	Mammakarzinom	FU/FA	OCT 2mal 0,1 mg s. c./Tag, 3 Tage,	19/21
	Kolorektales Karzinom	FU/FA (IFN)	vs.	vs.
	Magenkarzinom	CDDP/FA/EPI	Loperamid 4mal 2,0 mg p. o./Tag, 3 Tage	3/20 ^a
	Pankreaskarzinom	FU/FA/IFN		
Gebbia et al. (1993)	Mammakarzinom	FU/FA/EPI/CYC	OCT 3mal 0,5 mg s. c./Tag, 4-7 Tage,	19/20
	Kolorektales Karzinom	FU/FA/IFN	vs.	vs.
	Magenkarzinom	FU/FA/HU	Loperamid 3mal 4,0 mg p. o./Tag, 4-10 Tage	15/20
	Kopf-Hals-Tumoren	FU/CDDP/VINO		
Petrelli et al. (1993)	Kolorektales Karzinom	FU/FA	Diphenoxylat 2,5-20 mg/Tag p. o., 2 Tage, gefolgt von	
			OCT 0,05-0,15 mg/h.i.v.-Dauerinfusion 4 Tage	15/16
Cascinu et al. (1994)	Ovarialkarzinom	CDDP-haltige	OCT 2mal 0,1 mg s. c./Tag	22/23
	Bronchialkarzinom	Polychemo-	vs.	vs.
	Weichteilsarkom	therapien	Placebo	5/20 ^a
	Kopf-Hals-Tumor			

Abkürzungen: CDDP Cisplatin; CYC Cyclophosphamid; EPI Epi-/Doxorubicin; FA Folsäure; FU 5-Fluoruracil; HU Hydroxymethotrexat; IFN Interferon- α ; OCT Octreotid; VINO Vinorelbine.

^a Signifikanter Unterschied.

schleimhaut. Der parenteralen Substitution von Glutamin in Form des seit kurzer Zeit verfügbaren Alanyl-Glutamins (Dipeptamin) werden protektive Effekte für Darm, Leber, Pankreas, Muskulatur und Immunsystem zugeschrieben. In klinischen Studien bei kachektischen Tumorpatienten konnte eine Gewichtszunahme und verminderte intestinale Keimbeseidlung, bei Knochenmarktransplantierten eine signifikante Verkürzung der Hospitalisationsdauer demonstriert werden. Eine Verminderung der gastrointestinalen Toxizität im Rahmen einer Chemotherapie durch prophylaktische parenterale Gabe von Glutamin ist bisher wissenschaftlich nicht erwiesen, jedoch liegen positive kasuistische Einzelfallerfahrungen vor.

Literatur

- Anand A, Glatt AE (1993) Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 17(1):109–113
- Bailey LD, Stewart WR, McCallum RW (1991) New directions in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 20(2):335–349
- Baughan CA, Canney PA, Buchanan RB, Pickering RM (1993) A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis. *Clin Oncol R Coll Radiol* 5(19):19–24
- Camilleri M (1991) A guide to the treatment of GI motility disorders. *Drug Ther* 21(12):15–28
- Cascinu S, Fedeli A, Luzi Fedeli S, Cataiano G (1993) Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 11(1):148–151
- Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G (1994) Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide. A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin. *Oncology* 51(1):70–73
- Cello JP, Grendell JH, Basuk P (1991) Effect of octreotide on refractory AIDS-associated diarrhea. A prospective, multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 115:705–710
- Deschner C, Lipkin M (1971) Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells in relation to therapy. *Med Clin North Am* 55:601–612
- Donowitz M, Wicks J, Sharp GWG (1986) Drug therapy for diarrheal diseases: a look ahead. *Rev Infect Dis* 8:188–201
- Ericsson CD, Johnson PC (1990) Safety and efficacy of loperamide. *Am J Med* 20 [6a Suppl]:10 S–14 S
- Erickson BA, Otterson MF, Moulder JE, Sarna SK (1994) Altered mobility causes the early gastrointestinal toxicity of irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28(4):905–912
- Fernandez-Banares F, Villa S, Esteve M et al. (1991) Acute effects of abdominopelvic irradiation on the orocecal transit time: its relation to clinical symptoms, and bile salt and lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol* 86(12):1771–1777

- Forth W, Rummel W (1992) Pharmaka zur Beeinflussung der Funktionen von Magen-, Dünn- und Dickdarm. Pharmakotherapie im Gastrointestinaltrakt. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim Leipzig Wien Zürich, S 466–490
- Gagginella TS, O'Dorisio TM, Fassler JE (1990) Clinical applications of somatostatin analogs. *Metabolism* 39:172–175
- Gebbia V, Carreca I, Testa A et al. (1993) Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs* 4(4):443–445
- Goldfinger SE (1991) Constipation and diarrhea. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK (eds) *Harrison's principles of internal medicine*, 12th edn. McGraw-Hill, New York
- Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8th edn. McGraw Hill, New York
- Henriksson R, Lomberg H, Israelsson G, Zackrisson B, Franzen L (1992) The effect of ondansetron on radiation-induced emesis and diarrhoea. *Acta Oncol* 31(7):767–769
- Henrikson R, Franzen L, Littbrand B (1992) Prevention and therapy of radiation-induced bowel discomfort. *Scand J Gastroenterol [Suppl 191]:7–11*
- Maxton DG, Haigh CG, Whorwell PJ (1991) 5HT₃ antagonists: a role in irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 32(10):A 1228
- Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas M, Rustum Y, Herrera L, Creaven P (1993) Bowel rest, intravenous hydration, and continuous high-dose infusion of octreotide acetate for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 72(5):1543–1546
- Read NW (1992) Secretory diarrhea. Sandoz, Basel
- Sher ME, Bauer J (1990) Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol* 85(2):121–128
- Sorbe B, Berglind AM (1992) Tropisetron, a new 5-HT₃-receptor antagonist, in the prevention of radiation-induced nausea, vomiting and diarrhoea. *Drugs* 43 [Suppl 3]:33–39
- Steadman CJ, Talley NJ, Phillips SF, Zinsmeister AR (1992) Selective 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonism with ondansetron as treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 67(8):732–738
- Weckbecker G, Raulf F, Stolz B, Bruns C (1993) Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. *Pharmacol Ther* 60 (2):245–264
- Ziegler TR, Young LS, Benfeld K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, Morrow FD et al. (1992) Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 116:821–828

22.13 Prävention und Therapie der Obstipation bei Tumorpatienten

P. Schöffski

1 Physiologie der Defäkation

Der Transport des Stuhls im Darm ist ein rein reflektorischer, vom autonomen Nervensystem gesteuerter Prozeß, der vom endokrinen System mitreguliert wird. Die physiologische Defäkation, soweit die Funktion des Sphincter ani externus betroffen ist, ist hingegen ein der willkürlichen Beeinflussung unterworfenen Akt. Sie wird durch eine peristaltische Welle im Kolon eingeleitet, durch die der Stuhl ins Rektum transportiert wird. Diese einleitende Peristaltik wird parasympathisch gesteuert, kann aber reflektorisch „konditioniert“ werden, z. B. durch morgendliche Nahrungs- oder Flüssigkeitszufuhr. Die Füllung des Rektums löst das charakteristische Gefühl des Stuhldrangs aus. Der Defäkationsreiz im Rektum läßt sich auch durch externe Stimuli auslösen, z. B. durch Suppositorien oder hypertone Lösungen (Klysmen). Der Defäkationsmechanismus ist vielfältigen psychischen und physischen Störungen unterworfen, die zu einer willkürlichen oder unwillkürlichen Unterdrückung des hier dargestellten Regelkreises führen können.

2 Klinisches Bild der Obstipation bei Tumorpatienten

Obstipation ist ein bei Tumorkranken häufiges, meist multifaktorielles Beschwerdebild, das zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Befindlichkeit des Patienten führen kann. Das klinische Bild ist sehr variabel. Im Vordergrund der Beschwerden stehen meist eine Verminderung der Stuhlfrequenz, eine Verringerung der Stuhlmenge, ein Stuhlverhalt, das Gefühl der unvollständigen Darmentleerung, der Stuhlverhärtung oder ein krampfartiger Unterbauchschmerz. In Einzelfällen kommt es zum Subileus oder kompletten Darmverschluß. Begleitend können Kopfschmerz, Verwirrungszustände, Agitiertheit, Inappetenz, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie oder Harninkontinenz beobachtet werden.

3 Diagnose

Zur Diagnose einer Obstipation ist die anamnestische Erhebung der üblichen Stuhlgewohnheiten des Patienten notwendig, da die normale Defäkation großen individuellen Schwankungen unterliegt. Erhoben werden Angaben zur Häufigkeit des Stuhlganges, zur Konsistenz der Fäzes und zur Stuhlmenge. Besonderer Aufmerksamkeit bedarf jede neu auftretende, längerfristig persistierende Veränderung der Stuhlgewohnheiten. Besonders wichtig ist eine detaillierte Medikamentenanamnese, um einen möglichen Laxanzienabusus oder andere medikamentöse Ursachen einer Obstipation erkennen zu können (s. nachfolgende Übersicht).

Zur Ursachenklärung und differentialdiagnostischen Einordnung einer Obstipation kann es je nach klinischer Situation sinnvoll sein, die folgenden Untersuchungen durchzuführen: perianale Inspektion, rektale Untersuchung, Suchtest nach okkultem Blut, Serumelektrolyte (Kalium, Kalzium), Schilddrüsenfunktionstests (T_3 , T_4 , TSH, TBG), Röntgen-Abdomenübersicht im Stehen oder in Seitenlage, Sonographie des Abdomens oder auch Rektosigmoidoskopie.

Besonders wichtig ist die Abgrenzung einer passageren Obstipation oder Darmatonie von einem möglichen mechanischen Ileus, z. B. als Folge progredienten abdominellen Tumorwachstums oder von Verwachsungen nach Voroperationen. Vor dem sicheren Ausschluß eines mechanischen Darmverschlusses ist die Anwendung von Laxanzien, motilitätsfördernden Medikamenten und Bariumeinläufen in aller Regel kontraindiziert.

4 Ursachen der Obstipation

Die möglichen Ursachen einer Obstipation bei Tumorkranken sind vielfältig (s. Übersicht). Besondere Bedeutung hat im klinischen Alltag die Obstipation durch einen lokalen Tumorprozeß sowie als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Opiattherapie, bei Behandlung mit Vincaalkaloiden und/oder Serotoninrezeptorantagonisten.

Häufige Ursachen der Obstipation bei Tumorpatienten

Physiologisch:	Alter, Inaktivität.
Psychisch:	Depression, gestörtes Defäkationsverhalten.
Nutritiv:	Balaststoffarme Kost, Dehydratation, Ernährungsumstellung.

Medikamentös:	Analgetika (Opiate, Opioide), Antazida, Antiarrhythmika, Anticholinergika, Antidepressiva, Antiemetika (Serotoninrezeptorantagonisten), Antiepileptika, Antihistaminika, Antihypertensiva, Antiparkinsonmittel, Diuretika, Eisenpräparate, Kontrastmittel (Bariumsulfat), Laxanzienabusus, Narkotika, Tranquilizer, Zytostatika (Vincaalkaloide).
Anatomisch-pathologisch:	Anale Raumforderungen, extraluminale Kompression, intraluminale Raumforderungen, M. Hirschsprung.
Metabolisch:	Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hypothyreose.
Reflektorisch:	Analfissuren, Divertikulose, Hämorrhoiden, Verlust des rektalen Dehnungsreflexes.
Neurologisch:	Kompression neuraler Strukturen, M. Parkinson, paraneoplastische Neuropathie (Karzinoid, MEN), vegetative Neuropathie.
Idiopathisch:	Idiopathische Obstipation, „irritable bowel syndrome“.

4.1 Obstipation bei Behandlung mit Opiaten und Opoiden

Obstipation ist die häufigste und hartnäckigste Nebenwirkung der Schmerztherapie mit Opiaten und Narkotika. Dies betrifft Opiumalkaloide (Codein, Dihydrocodein, Morphin), semisynthetische Opioide (Hydromorphon, Buprenorphin, Hydrocodon) und auch synthetische Opioide (Pentazocin, Pethidin, Tilidin, Methadon, Tramadol). Es besteht eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung; bei längerfristiger Behandlung mit starken Opoiden entwickeln alle Patienten eine Obstipation. Im Gegensatz zur analgetischen Wirksamkeit zeigen gastrointestinale Symptome

unter einer Opiattherapie keine Toleranzentwicklung. Die Obstipation beeinträchtigt die Compliance des Patienten bei der Schmerzbehandlung. Sie ist bei Absetzen der Medikation grundsätzlich reversibel.

Opiate und Opioide vermindern die gastrointestinale Sekretion, hemmen die Darmperistaltik, erhöhen die Kontraktilität der glatten Darmmuskulatur und haben zudem eine direkte Wirkung auf zerebrale und spinale Rezeptoren, die an der Regulation der Darmfunktion beteiligt sind. Erstes Symptom der Obstipation bei Opiattherapie ist meist eine ausgeprägte Stuhlverhärtung.

4.2 Obstipation bei Behandlung mit Vincaalkaloiden

Obstipation und paralytischer Ileus sind mögliche Nebenwirkungen der systemischen Therapie mit Vincalalkaloiden wie Vincristin und Vinblastin. Eine Obstipation tritt bei 30–46% der behandelten Patienten auf (Holland et al. 1973). Eine hohe kumulative Dosis der antineoplastischen Substanz und hohes Alter des Patienten prädisponieren für die Entwicklung gastrointestinaler Symptome. Zum paralytischen Ileus kommt es nach älteren Literaturangaben bei bis zu 12% der mit Vincristin behandelten Patienten (Sandler et al. 1969). Auch bei neueren Derivaten, wie z. B. Vinorelbin, wird Obstipation als Nebenwirkung beobachtet (Leonardi et al. 1993). Die Obstipation nach Vincaalkaloidgabe ist grundsätzlich reversibel; die Rückbildung der klinischen Symptome nach Absetzen der Behandlung ist zögerlich, aber in der Regel vollständig.

Pathophysiologisches Korrelat der durch Vincristin oder Vinblastin induzierten Obstipation ist eine Schädigung der autonomen Nervenfunktion im Sinne einer vegetativen Neuropathie (Weiss et al. 1974). Obstipation und abdomineller Schmerz werden auch als Frühsymptome der Entwicklung einer klinisch manifesten peripheren Neuropathie interpretiert.

4.3 Obstipation bei Behandlung mit Serotoninrezeptorantagonisten

Serotoninrezeptorantagonisten wie Ondansetron, Granisetron oder Tropisetron, die erfolgreich zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemo- oder Strahlentherapie eingesetzt werden, können eine Obstipation verursachen. Die Häufigkeit der Obstipation ist hierbei nicht klar definiert; sie wird in der Literatur für Ondansetron mit 7–42% der behandelten Patienten (Byson 1992; Seynaeve et al. 1991), für Granisetron mit 2–26% (Hacking 1992) und für Tropisetron mit etwa 5% angegeben.

Die durch Gabe von Serotoninrezeptorantagonisten verursachte Obstipation neigt jedoch bei der Mehrzahl der Patienten zur spontanen Rückbildung der Symptome binnen 1–3 Tagen ohne spezifische Maßnahmen.

Serotoninrezeptorantagonisten verlängern die Kolontransitzeit und vermindern die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes (Talley et al. 1990). Sie sind deshalb bei Patienten mit vorbestehender schwerer Beeinträchtigung der Darmmotilität oder Darmobstruktion nicht indiziert. Insbesondere bei Kombination mit Vincaalkaloiden kann es zum Subileus kommen.

5 Behandlung der Obstipation bei Tumorpatienten

Die Behandlung der Obstipation bei Tumorpatienten nach Ausschluß eines mechanischen Ileus ist in der Regel konservativ. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der klinischen Gesamtsituation sowie der jeweiligen Ursache der Obstipation (s. folgende Abschnitte). Neben allgemeinen und diätetischen Maßnahmen zur Stuhlregulierung (vermehrte körperliche Aktivität, ballaststoffreiche Kost und ausreichende Flüssigkeitszufuhr) steht eine fast unüberschaubare Vielfalt von chemisch oder pflanzlich definierten Laxanzien sowie spezifisch darmmotilitätsfördernden Substanzen zur Verfügung (s. Tabelle 1).

Nach ihrer Wirkungsweise lassen sich Laxanzien in 4 wesentliche Gruppen einteilen, die in den am Markt befindlichen Präparaten vielfältig miteinander kombiniert sind: Füll- und Quellmittel, Gleitstoffe, salinisch und osmotisch wirksame Abführmittel und antiabsorptiv und sekretagog wirkende Substanzen.

Füllmittel sind z. T. aus Naturprodukten gewonnene Quellstoffe, die nicht verdaut oder resorbiert werden. Unter Aufnahme von Wasser quellen sie auf und vergrößern das Volumen des Darminhalts. Die entsprechende Darmwanddehnung resultiert in einer Aktivierung des Defäkationsmechanismus. *Gleitmittel* (Lubrikanzien) machen den Stuhl durch einen „Schmiereffekt“ leichtgängiger. *Salinische und osmotische Laxanzien* sind Salze, Zuckeralkohole oder Zucker, die aufgrund ihrer Fähigkeit, osmotisch Flüssigkeit im Darmlumen zu binden, zu einer Dehnung der Darmwand und zur reflektorischen Darmentleerung führen. *Antiabsorptiv und sekretagog wirkende Laxanzien* hemmen die Resorption von Flüssigkeit und Natrium aus dem Darm und verursachen zudem einen Einstrom von Natrium, Chlorid, Kalium und Kalzium ins Darmlumen

hinein (sekretagoge Wirkung). Es kommt zu einer Aufweichung des Stuhls und Zunahme der Darmfüllung. *Substanzen zur Beeinflussung der Darmmotilität* sind Dopaminantagonisten, Parasympathikomimetika und intestinal wirksame Peptide.

5.1 Behandlung der Obstipation bei Opiattherapie

Grundsätzlich bedarf jeder Patient, der analgetisch mit Opiaten oder Opioiden behandelt wird, stuhlregulierender Maßnahmen. Laxanzien sollten immer prophylaktisch, d. h. vor Auftreten entsprechender Symptome, verabreicht werden. Kontrollierte, vergleichende Studien zur Begleitmedikation bei der Behandlung mit Opiaten liegen derzeit jedoch noch nicht vor (Portenoy 1987). Theoretisch vorteilhaft erscheint bei der opiatinduzierten Obstipation die Kombination von Gleitmitteln, z. B. Paraffinum subliquidum, und Substanzen, die durch Reizung der Darmschleimhaut ihre Wirkung entfalten, z. B. Bisacodyl oder Natriumpicosulfat (s. Stufenplan zur Begleittherapie bei Opiatanalgesie).

Bei erhaltener analgetischer Wirksamkeit kann die obstipierende Wirkung von oral applizierten Opiaten durch die begleitende Gabe von Naloxon per os antagonisiert werden (Sykes 1991; Jurna et al. 1992). Diese Behandlung hat jedoch derzeit noch experimentellen Charakter und sollte nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Stufenplan zur Begleittherapie bei Opiatanalgesie

(Dosierungen s. Tabelle 1)

- 1) Orale Diphenole (Bisacodyl oder Natriumpicosulfat) und orale Gleitmittel (Paraffin) als obligate Prophylaxe,
- 2) Anthrachinoide (Senna), falls 1) nicht erfolgreich,
- 3) Suppositorien und/oder Einläufe, falls 1) und 2) nicht erfolgreich,
- 4) Klysmen und/oder Einläufe, falls 3) nicht erfolgreich,
- 5) Gastrografin oral, falls 4) nicht erfolgreich,
- 6) manuelle Ausräumung, falls 5) nicht erfolgreich.

5.2 Behandlung der Obstipation bei Therapie mit Vincaalkaloiden

Die Behandlung der Obstipation oder Darmatonie bei Vincristin-/Vinblastintherapie erfolgt vorzugsweise durch Gabe von motilitätswirksamen Substanzen, wie z. B. Metoclopramid, Domperidon, Cisaprid, Panthenol, Ceruletid oder Neostigmin. Quellstoffe und osmotisch wirksame Laxanzien sollten vermieden werden (s. Stufenplan zur Behandlung der Darmatonie bei Therapie mit Vincaalkaloiden).

Tabelle 1. Laxanzien und Substanzen zur therapeutischen Anregung der Darmmotilität bei Tumorpatienten

Substanz- klasse	Wirkstoff	Präparat (Auswahl)	Dosis/Tag	Wirk- latenz	Wirkungen und Nebenwirkungen
Quellstoffe	Weizenkleie		10 g p.o.	10–24 h	Quellen durch Wasseraufnahme auf, Volumeneffekt; nach der Mahlzeit mit viel Flüssigkeit einnehmen; bewährte Hausmittel, nebenwirkungsarm
	Indischer Flohsamen	Agiolax®	5–10 g p.o.	12–24 h	
	Leinsamen		50–100 g p.o.	12–24 h	
	Agar-Agar		1 El p.o.	8–12 h	
Gleitmittel	Paraffinum subliquidum	Agarol®	10–20 ml p.o.	8–48 h	Hemmung der Wasserrückresorption; Stuhlerweichung durch Wasseranreicherung; „Schmiereffekt“. Cave: Bildung von Fremdkörpergranulomen; Verminderung der Resorption von Vitamin A, D, E, K; Kontraindiziert bei Aspirationsgefahr
	Glycerol	Glycilax	1 Supp.	1–2 h	
Osmotisch wirksame Laxanzien					
Salinische Laxanzien	Magnesiumsulfat	F. X. Passage	10–20 g p.o.	2–4 h	Schwer resorbierbare Salze; retinieren Flüssigkeit im Darmlumen; machen den Darminhalt weicher
	Natriumsulfat	Glaubersalz	10–20 g p.o.	2–4 h	
	Natriumhydrogen- Phosphat	Klistier	1 Klyisma	0,5–1 h	

Zuckeralkohole	Mannit Sorbitol	Microklist®	1 Klyisma 1 Klyisma	0,5–2 h 0,5–1 h	Retinieren Flüssigkeit im Darm-lumen; Stimulation der Peristaltik durch Volumeneffekt; sicher in der Anwendung.
Zucker	Lactulose	Bifiteral®	10–20 g p.o.	8–48 h	Wird im Dünndarm in Milchsäure und Essigsäure gespalten; Säurebildung stimuliert die Darmmotilität; Stimulation der Darmperistaltik durch Wasserretention; kontraindiziert bei Galactoseintoleranz; sicher in der Anwendung

Antiabsorptiv/sekretagoge Laxanzien

Anthrachinoide	Sennoside Cortex Frangulae Aloe	Colonorm Normacol® Laxatan	10–15 ml p.o. 3–6 TL p.o. 1–2 Drg. p.o.	8–12 h 8–12 h 8–12 h	Durch lokale Reizung der Darmschleimhaut wird Peristaltik angeregt; große therapeutische Breite; Hemmung der Natrium- und Wasserresorption; Flüssigkeitsretention im Darmlumen; charakteristisch: Pseudomelanosis coli
Diphenole	Bisacodyl	Dulcolax Drg.® Dulcolax Supp.®	10 mg p.o. 10 mg	6–12 h 0,5–1 h	Cave: Magen-Darm-Unverträglichkeit
Rizinusöl	Natriumpicosulfat Rizinusöl DAB	Laxoberal® Rizinus kapseln®	5–10 mg 4–6 g	4–6 h 2–4 h	Rizinsäure regt Dünn- und Dickdarmperistaltik an; chologoge Wirkung

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Substanz- klasse	Wirkstoff	Präparat (Auswahl)	Dosis/Tag	Wirkungen und Nebenwirkungen
Motilitätswirksame Substanzen				
Dopamin- antagonisten	Metoclopramid	Paspertin®	30–90 Trpf.p.o.	Anregung der Magen-, Dünn- und Dickdarmmotilität bis hin zur Diarrhö; cave: Dystonien, Frühdyskinesien, akinetisches Syndrom, Späthyperkinesien, Akathisie, Natriumretention, Hypokaliämie, Steigerung der Prolaktinkonzentration Vgl. Metoclopramid; passier nicht die Blut-Hirn-Schranke, weniger zentralnervöse Nebenwirkungen
	Domperidon	Motilium®	p.o.	
	Cisaprid	Propulsin®	15–30 ml p.o.	Steigert besonders die Motilität des Kolons; keine Prolaktinfreisetzung, kaum extrapyramidale Symptome, keine dopaminergen Effekte; cave: Magen-Darm-Krämpfe, Diarrhöen, Urtikaria, zerebrale Krampfanfälle Vgl. Cisaprid
Gastrointestinal aktive Peptide	Bromoprid	Cascapride®	10–30 mg p.o.	
	Ceruletid	Takus®	2 ng/kg KG/min i.v.	Cholezystokinin- und Gastrin-II-ähnliches Dekapeptid; hormonell induzierte Freisetzung von Acetylcholin an Zellen mit CZK-Rezeptoren (Gallenblase, Pankreas, Intestinum); direkt propulsive Förderung der Darmperistaltik als Neurotransmitter; Kontraktion der Gallenblase; Dilatation

des Sphincter oddi; Stimulation des exokrinen Pankreas; cave: kontraindiziert bei obstruktiver Choledocholithiasis, Pankreatitis, Obstruktionsileus; Nebenwirkungen: Brechreiz, epigastrischer Schmerz, Schweißausbrüche, leichte Übelkeit, orthostatische Dysregulation

Parasympathikomimetika	Neostigmin	Prostigmin	0,5–2,0 mg i. v.	Kontraindikationen: Iritis, Asthma bronchiale, Thyreotoxikose, Obstruktionsileus, Spasmen des Magen-Darm-Trakts, der Gallen- oder Harnwege, M. Parkinson, Bradykardie, arterielle Hypotonie, Therapie mit β -Blockern; enge Indikationsstellung
Anderer	Panthenol	Panthenol	1–4 g i. v.	Frühestens 12 h nach Gabe von Neostigmin; kann die Blutungszeit verlängern; sinnvoll bei Darmatonie, paralytischem Ileus; Kontraindikation: Hämophilie
	Megluminamidotrizoesäure	Gastrografin®	50–100 mg p. o.	Cave: iodhaltiges Kontrastmittel

Stufenplan zur Behandlung der Darmatonie bei Therapie mit Vincaalkaloiden (Dosierungen s. Tabelle 1)

- 1) Keine prophylaktische Behandlung,
- 2) Quellstoffe oder osmotischen Laxanzien vermeiden,
- 3) bei mäßiger Obstipation motilitätswirksame Substanzen oral (Metoclopramid, Domperidon oder Cisaprid),
- 4) bei refraktärer Obstipation, Darmatonie oder paralytischem Ileus motilitätswirksame Substanzen i.v. (Metoclopramid, Neostigmin oder Panthenol),
- 5) Ceruletid i.v., falls 4) nicht erfolgreich,
- 6) Metoclopramid plus Panthenol plus Neostigmin (je 1–3 Amp.) i.v. 2-h-Infusion als Ultima ratio.

6 Unerwünschte Folgen der Laxanzienbehandlung

Laxanzien gelten bei sachgemäßer Anwendung als sehr sichere Arzneimittel (Gattuso u. Kamm 1994). Alle verfügbaren Substanzen – auch die „natürlichen“ – führen bei chronischem Gebrauch jedoch zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts. Chronischer Natriumverlust kann zu einem sekundären Hyperaldosteronismus, der hieraus resultierende Kaliumverlust im Sinne eines Circulus vitiosus wiederum zur Obstipation führen. Folge chronischer Kalziumverluste kann eine klinisch manifeste Osteoporose sein.

Literatur

- Bateman DN (1991) Management of constipation. *Prescr J* 31:7–15
- Bryson JC (1992) Clinical safety of ondansetron. *Semin Oncol* 19 [Suppl 15]:16–32
- Cameron JC (1992) Constipation related to narcotic therapy. A protocol for nurses and patients. *Cancer Nurs* 15 (5):372–377
- Conrad A (1994) Symptomkontrolle beim Tumorpatienten. In: Klaschik E, Nauck F (Hrsg) *Palliativmedizin heute*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 31–36
- Forth W, Rummel W (1992) Pharmaka zur Beeinflussung der Funktionen von Magen-, Dünn- und Dickdarm. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim Leipzig Wien Zürich, S 466–490
- Gattuso JM, Kamm MA (1994) Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhea. *Drug Saf* 10 (1):47–65
- Hacking A (1992) Oral granisetron – simple and effective: a preliminary report. *Eur J Cancer* 28 A [Suppl 1]:28–32

- Harari D, Gurwitz JH, Minaker KL (1993) Constipation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 41 (10):1130-1140
- Held JL, Anderson AV, Cohen MH (1992) Constipation on a medical oncology ward. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11:392
- Holland JF, Scharlau C, Gailani S et al. (1973) Vincristin treatment of advanced cancer: a cooperative study of 392 cases. *Cancer Res* 33:1258-1264
- Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR (eds) (1993). *Cancer medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 1047-1049, 2233-2234
- Jurna I, Kaiser R, Kretz O, Baldauf J (1992) Oral naloxone reduces constipation but not antinociception from oral morphine in the rat. *Neurosci Lett* 142(1):62-64
- Klaschik E (1994) Medikamentöse Schmerztherapie bei Tumorpatienten. Ein Leitfadens. Malteser Krankenhaus, Bonn (Eigendruck)
- Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, West MJ, Ashe DM (1990) Cost-effective treatment of constipation in elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 89(5):597-601
- Leonardi F, Pavanato G, Ferrari V, Bonciarelli G, Kirillo A, Balli M (1993) Neurotoxicity after chemotherapy with vinorelbine (letter). *Eur J Cancer* 29A(12):1794
- Müller-Lissner S (1990) Welche Formen der Obstipation können von einer Behandlung mit motilitätswirksamen Pharmaka profitieren? *Z Gastroenterol* 28 [Suppl 1]:89-91
- Portenoy RK (1987) Constipation in the cancer patient: causes and management. In: Payne R, Foley E (eds) *Medical Clinics of North America: Cancer pain*. Raven Press, New York, pp 303-310
- Sandler SG, Tobin W, Henderson ES (1969) Vincristine-induced neuropathy: a clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology* 19:367-374
- Seynaeve C, de Mulder PH, Lane-Allman E, van Liessum PA, Verweij J (1991) The 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron re-establishes control in refractory emesis induced by non-cisplatin chemotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol* 3(4):199-203
- Sykes NP (1991) Oral naloxone in opioid-associated constipation (letter). *Lancet* 338(8766):581-582
- Talley NJ, Phillips SF, Haddad A et al. (1990) GR 38032 (Ondansetron), a selective 5-HT₃ antagonist, slows colonic transit in healthy man. *Dig Dis Sci* 35(4):477-480
- Tedesco FJ (1985) Laxative use in constipation. *Am J Gastroenterol* 80:303-309
- Twycross RG (1989) Constipation in advanced cancer. *Geriatric Medicine* [Suppl]:19-22
- Twycross RG, Lack SA (1983) Constipation. In: *Control of alimentary symptoms in far advanced cancer*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 173
- Wiess H, Walker M, Wiernik P (1974) Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents. *N Engl J Med* 291:75-81, 127-133

22.14 Schmerztherapie

R. Hartenstein, U. R. Kleeberg

1 Inzidenz

Von allen Beschwerden bei fortgeschrittener Krebserkrankung ist Schmerz das am häufigsten beklagte Symptom. 30–50% aller Patienten mit aktiv behandelbarer Krebserkrankung und 60–90% aller Krebspatienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium leiden daran (Foley 1993). Der überwiegend chronisch persistierende Charakter des Krebschmerzes führt nicht nur zur Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zum physischen Verfall, sondern trägt auch wesentlich zur Veränderung von psychischem und sozialem Verhalten des Patienten bei. Damit wird die Schmerztherapie zu einer führenden Aufgabe des behandelnden Arztes.

2 Entstehung und Ursachen

Bei der Schmerzentstehung spielt sowohl die Reizung spezieller peripherer Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren), die sich in Nervenendigungen der meisten Organe wie Haut, Muskeln, Sehnen, Periost, Endost, Hohlorganen, Organkapseln und Hirnhäuten befinden, eine Rolle (Rezeptorschmerz), wie auch die Schädigung von Nervenfasern im Bereich peripherer Nerven und neuraler Bahnen des Zentralnervensystems im Sinne von neuropathischen Schmerzen (Abb. 1).

Die Schmerzrezeptoren reagieren auf eine Vielfalt von chemischen, thermischen und mechanischen Reizen, wobei Mediatoren wie Bradykinin, Leukotriene, Prostaglandine (E) u. a. in erster Linie die A_{δ} -Nozizeptoren erregen, während die polymodalen, hochschwelligen Mechanozeptoren der C-Fasern auf jeden Reiz reagieren.

Die Schmerzvermittlung erfolgt über dünne, markhaltige A_{δ} -Nervenfasern schnell (epikritische Sensationen) sowie über marklose C-Fasern langsam (protopathische Sensationen) zum Hinterhorn des Rückenmarks und wird dort in einem komplexen polysynaptischen Netzwerk auf zentrale Bahnen (Tractus spinothalamicus) umgeschaltet.

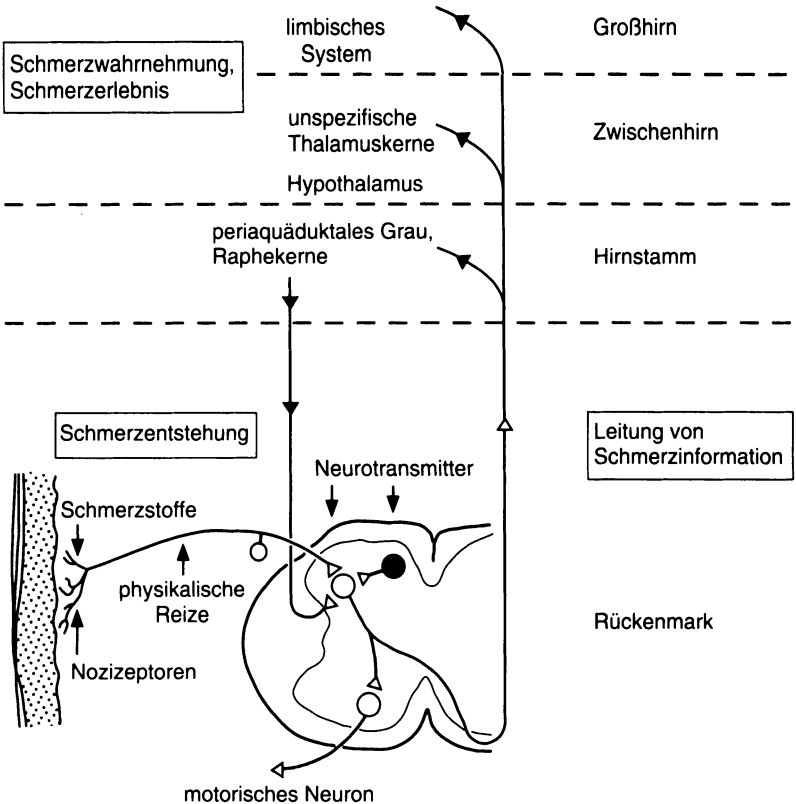


Abb. 1. Schematische Darstellung der Entstehung, Vermittlung und Wahrnehmung des Schmerzes. (Aus Hartenstein 1990)

Die Umschaltung in den Synapsen der Rückenmarkneuronen erfolgt mittels Überträgersubstanzen (Neurotransmitter), die teils erregend, wie die Substanz P, teils hemmend, wie Endorphin, Enkephalin und Serotonin, auf die Schmerzvermittlung einwirken. Die Schmerzwahrnehmung beruht auf dem komplexen Zusammenwirken verschiedener Hirnsysteme. Ein lokalisiertes Schmerzzentrum, vergleichbar den spezifischen Hirnrindenregionen der Sinnesorgane, gibt es nicht. Krebsassoziierte Schmerzen werden durch tumoröse Gewebläsionen infolge Infiltration, Expansion oder Kompression ausgelöst und können durch unwillkürliche spinale Abwehrreflexe mit motorischen Impulsen (Myogelosen, Fehlhaltung usw.) sowie durch efferente Erregungen (Freisetzung von Noradrena-

lin) mit resultierenden Kontraktionen der glatten Muskulatur verstärkt werden. Schließlich beeinflussen psychische Faktoren wie Angst, Verzweiflung und Depression die Empfindung, Qualität und Dauer des Schmerzes (Kleeberg 1982).

Je nachdem, wo der Tumor sitzt, welche Gewebe er infiltriert und welche Funktionen er stört, variiert der Schmerzcharakter, wobei Hohlraum-, Spannungs- und Knochenschmerzen den Kranken besonders belasten und am schwierigsten zu behandeln sind.

Die Ursachen von chronischen Krebschmerzen sind nach Cleeland (1984) in 40% der Fälle Knochenmetastasen, in 20% Kompression und Infiltration von Nerven, in 18% Weichgewebeeinfiltration durch den Tumor, in 11% Therapiefolgen nach Operation und Strahlentherapie und in 3% nicht näher definierbarer Natur. Der Diagnostik und Therapie von Knochenschmerzen kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

3 Schmerzbehandlung

Vor jeder Schmerztherapie hat eine sorgfältige Schmerzanalyse stattzufinden. Neben der Bestimmung der Schmerzursache muß entschieden werden, ob eine kausale Schmerzbehandlung in Form chirurgischer, strahlentherapeutischer, zytostatischer, immunologischer oder endokriner Maßnahmen durchgeführt werden kann oder ob mangels kausaler Therapiemöglichkeit ein symptomatisches Behandlungsvorgehen in Form einer systemischen Pharmakotherapie oder einer alternativen, z. B. anästhesiologischen Therapiemaßnahme gewählt wird. Eine weniger einschneidende medikamentöse Therapie hat den Vorrang vor invasiven Maßnahmen. 80% aller Krebschmerzzustände können durch sie beseitigt oder entscheidend gelindert werden. Die Therapiestrategie der symptomatischen Schmerzbehandlung richtet sich neben Ursache und Lokalisation nach dem Schweregrad der Schmerzen, nach dem Ansprechen auf Analgetika und nach der Compliance des Patienten.

3.1 Systemische Pharmakotherapie des Schmerzes

Bei der systemischen medikamentösen Schmerzbehandlung wird entsprechend dem Stufenplan der WHO (Weltgesundheitsorganisation 1988; Abb. 2) vorgegangen. Hierbei ist die Differentialdiagnose von Rezeptorschmerz gegenüber neuropathischem Schmerz hilfreich (Portenoy 1992). Der unterschiedlichen Pathogenese von Schmerzen entspricht die Anwendung unterschiedlicher Schmerztherapeutika mit unterschiedlichen An-

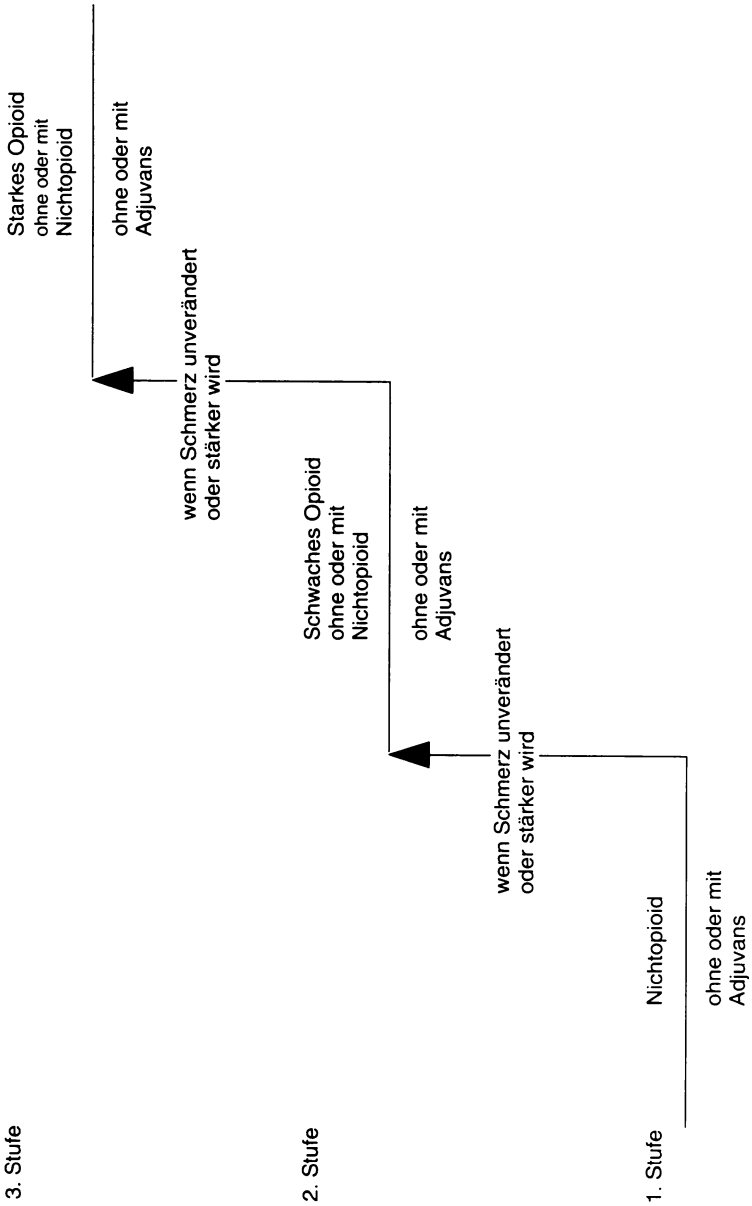


Abb. 2. Stufenplan der WHO zur Behandlung von Tumorschmerzen. (Aus Jurna 1992)

Tabelle 1. Analgetika zur systemischen medikamentösen Schmerzbehandlung

Klasse	Generischer Name	Handelsname z. B.	Applikation	Einzel- und Tagesdosis (maximale Dosis)	Wirkungsdauer	Wichtige Nebenwirkungen
<i>Peripher wirkende Analgetika (NSAR)</i>	Acetylsalicylsäure	Aspirin	p.o.	0,5–1,0 g (6,0 g)	4–6 h	Magenulzerablutung, Thrombozytenaggregationshemmung, Asthma, Angioödem, Nierenfunktionsstörung
	Paracetamol	Ben-u-ron	p.o./rektal	0,5–1,0 g (6,0 g)	4 h	Leberschädigung
	Paracetamol plus Codein	Nedolon P, Talvosilen	p.o./rektal	1–2 Tabl./1 Supp. (12 Tabl./6 Supp.)		Leberschädigung plus Opiatnebenwirkungen
	Metamizol	Novalgine	p.o.	0,5–1,0 g (4 g)	4–6 h	Agranulozytose selten, Schock, Allergie
	Ibuprofen	Ibuprofen	p.o.	200 mg (400 mg) (1200–2400 mg)	4 h	Magenulzerablutungen, Nierenfunktion, Asthma, Angioödem, Hepatopathie, Knochenmarkschäden
	Diclofenac	Voltaren	p.o./rektal	25 mg (100 mg) (200 mg)	12 h	
	Diclofenac plus Codein	Combaren	p.o.	150 mg 150 mg	4–6 h	Vorige Nebenwirkungen plus Opiatnebenwirkungen
<i>Zentral wirkende Analgetika (schwache Opiate)</i>	Tilidine plus Naloxone	Valoron N	p.o.	50–100 mg	4 h	Alle Opiate und Opiate:
	Tramadole	Tramal	p.o. rektal	50 mg 100 mg	4 h	

Dextro-propoxyphen	Develin ret.	p.o.	150 mg	6-8 h	Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Sedation, Euphorie, Obstipation, Blasenentleerungsstörung, Bradykardie, Gewöhnung, Abhängigkeit
Dihydrocodein	DHC 60/90/120	p.o.	60-120 mg	8-12 h	
Codein	Codeinphosph.	p.o.	50-100 mg	4-5 h	
Morphin		p.o., i.m., i.v., s.c.	Btm V: - oral 20 mg - parenteral 10 mg (2000 mg)	4-5 h	
	MST 10/30/60 100/200 Mundipharma	p.o.	10-200 mg (Btm V: 2000 mg)	8-12 h	
	MSR 10/20/30 Mundipharma	rektal	10-30 mg (Btm V: 2000 mg)	4 h	
Pethidin	Dolantin	p.o., i.m., i.v.	Btm V: 50-100 mg (2000 mg)	2-4 h	
L-Methadon	L-Polamidon	p.o., i.m. i.v.	Btm V: 2,5-5 mg (150 mg)	2-4 h	
Piritramid	Dipidolor	i.m.	Btm V: 15-30 mg (600 mg)	6-8 h	
Buprenorphin	Temgesic	i.m. subling.	Btm V: 0,2-0,6 mg	6-8 h	Limitierte Wirkung bei Dosissteigerung („ceiling effect“), Atemdepression

Zentral
wirkende
Analgetika
(starke
Opiate)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Klasse	Generischer Name	Handelsname z. B.	Applikation	Einzel- und Tagesdosis (maximale Dosis)	Wirkungsdauer	Wichtige Nebenwirkungen
<i>Neuroleptika</i>	Levomepromazin	Neurocil	p.o., i.m., s.c.	25 mg (300 mg)	6–12 h	Hypotonie, Bradykardie, Mundtrockenheit, extrapyramidale Störungen
	Haloperidol	Haldol	p.o., i.m., i.v.	0,5–1 mg (50 mg)	6–12 h	
<i>Anti-depressiva</i>	Amitryptilin	Saroten	p.o.	10–75 mg (150 mg)	24 h	Schwindel, Unruhe, Akkomodationsstörung, Orthostase, Herzrhythmusstörung, Miktionsstörung, Glaukom, Allergie
	Doxepin	Aponal	p.o.	25–100 mg (150 mg)	8–12 h	
	Clomipramin	Anafranil	p.o.	10–50 mg	24 h	

griffspunkten (Tabelle 1). Schmerz durch Reizung von Schmerzrezeptoren wird durch periphere, nichtsteroidale, nichtopiathaltige Analgetika (NSAR, z. B. Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Metamizol, Diclofenac Ibuprofen) beeinflusst. Beachtung erfordert das Nebenwirkungsspektrum der NSAR, wobei für Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen die Gastropathie bis hin zum Ulkus und Magenblutung im Vordergrund steht, beim Paracetamol in hoher Dosierung die Hepatopathie bis hin zum Leberversagen und beim Metamizol selten und fast ausschließlich bei parenteraler Applikation Agranulozytose und Schock. Schmerzen, die durch eine Läsion von afferenten Nervenfasern entsprechend einem neuropathischen Geschehen entstehen, sprechen bevorzugt auf zentrale Analgetika vom Morphintyp, die über die Bindung an Opiatrezeptoren wirken, an.

Häufig sind beide Schmerzentstehungsmechanismen gleichzeitig beteiligt, so daß im Stufenplan der WHO zur Schmerzbehandlung sofort der 2. Schritt mit der Kombination von peripherem Analgetikum und Opioid zur Anwendung kommt. Dies gilt besonders für Tumorschmerzen infolge ossärer Manifestationen der Krebserkrankung, z. B. Wirbelsäulenmetastasen bei Mamma-, Prostatakarzinom und Plasmozytom. Mit der Entwicklung der Bisphosphonate (Clodronat, Pamidronat) mit osteoklasteninhibierender und antiosteolytischer Wirkung eröffnen sich zusätzlich Möglichkeiten der kausalen Schmerzbehandlung bei Knochenmetastasen (Radziwill et al. 1993). Die hohen Kosten dieser Therapie zwingen zur strengen Indikationsstellung.

Als zentral wirkende Analgetika werden bevorzugt Opiate eingesetzt wie die Morphine Morphinsulfat, Morphinhydrochlorid, Pethidin, Dihydrocodein und Codein sowie Opioide, wie Tilidin + Naloxon, Buprenorphin und Tramadol. Die Kombination von sog. Opiatagonisten vom Typ des Morphins mit hoher Wirkungsaktivität („intrinsic activity“) und relativ geringer Bindungsaffinität am Opiatrezeptor und von Opioiden mit partialagonistischer Wirkung vom Typ des Buprenorphin mit hoher Bindungsaffinität, aber relativ geringer Wirkungsaktivität am Rezeptor, ist nicht sinnvoll, da sie sich in ihrer analgetischen Wirkung durch Verhinderung der Bindung der Agonisten am Rezeptor kompetitiv hemmen können. Auch bewirkt bei den Opioiden mit partialagonistischer Wirkung im Gegensatz zu den Agonisten eine Dosiserhöhung über eine bestimmte submaximale Dosierung hinaus keine zusätzliche Verstärkung des analgetischen Effektes („ceiling effect“). Untereinander zeigen die Opiumderivate weniger qualitative als vorwiegend quantitative Unterschiede in ihren erwünschten und unerwünschten Eigenschaften, d. h. der analgetischen Wirkung, der psychotropen Effekte, der Erregung des

Brechzentrums, der Hemmung des Atemzentrums, der spastischen Obstipation und der Miktionsstörungen. Die Gefahr einer Morphinintoxikation besteht bei Nierenfunktionsstörung, da der renal eliminierte Metabolit Morphin-6-glucuronid ebenfalls Morphinwirkung hat (Peterson et al. 1990). Die in jedem Fall einer Opiatbehandlung auftretende Obstipation macht die gleichzeitige prophylaktische Gabe von Laxanzien erforderlich. Der Einsatz von Opiaten und Opioiden ist immer noch beeinträchtigt durch die gesetzlich auferlegte Prozedur dieser der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) unterliegenden Substanzen, obwohl die Novellierung 1993 wesentliche Erleichterungen bezüglich maximaler Tagesdosis und Verabreichungszeitraum erbracht hat. Auch stellt fehlerhaftes Ausstellen eines BTM-Rezeptes keinen Straftatbestand mehr dar.

Die bei Ärzten wie auch Patienten bestehende Furcht vor Opiatmißbrauch ist weitgehend unbegründet, da bei Tumorerkrankungen das Risiko der psychischen Abhängigkeit unter 1% liegt (Forth 1986). Die Erfahrungen in englischen Hospizen belegen, daß eine großzügige Behandlung mit Opioiden und Opiaten durch regelmäßige perorale Einnahme die Gefahr von Sucht und Abhängigkeit vermindert; auch die Annahme einer obligaten Toleranzentwicklung bei dieser Behandlung hat sich nicht bestätigt. Bolusinjektionen sind zu vermeiden, da die nichtkontinuierliche Verabreichung zum wiederholten raschen Anstieg („kick“) und Abfall des Serumspiegels führt, die den gefürchteten Entzugsmechanismus in Gang setzt. Da das Schmerzerlebnis von der affektiven Ausgangslage des Patienten bestimmt wird, kann die Zusatzbehandlung mit Neuroleptika, wie Levomepromazin, Haloperidol und Flupentixol, und Antidepressiva, wie Doxepin, Amitriptylin und Clomipramin, sinnvoll sein. Neuroleptika oder Antidepressiva besitzen aber keine eigenen schmerzstillenden oder die Wirkung analgetischer Substanzen potenzierenden Eigenschaften. Dies sollte besonders beachtet werden bei der Anwendung von Neuroleptika, bei denen die Hemmung der schmerzbegleitenden motorischen Unruhe dem Arzt eine schmerzhemmende Wirkung vorspiegeln kann, ohne daß die Schmerzperzeption des Patienten vermindert wird. Deshalb sollte der Schmerzpatient besonders bei gleichzeitiger Gabe von Psychopharmaka nach ausreichender analgetischer Wirkung befragt werden. Ein erwünschter zusätzlicher Effekt dieser Kotherapie ist die günstige Beeinflussung der psychischen Folgeerscheinungen von persistierenden quälenden körperlichen Schmerzen wie depressiver Verstimmung, erhöhter Reizbarkeit und Einengung von Erlebnisfähigkeit und persönlichen Aktivitäten. Der Einsatz von Sedativa vom Typ der Benzodiazepine (Chlordiazepoid, Diazepam) in der Schmerzbehandlung bei Krebs ist umstrit-

ten. Sie sind nur indiziert, wenn zusätzlich eine Sedierung erreicht werden soll.

Zusammenfassend setzt eine erfolgreiche medikamentöse Schmerztherapie die Beachtung einer Reihe von Grundregeln zur Vorgehensweise voraus:

- 1) Sorgfältige Analyse und ständige Reevaluation des Schmerzes.
- 2) Ausschöfen kausaler Therapiemöglichkeiten.
- 3) Keine Delegation der Therapie an den Kranken („Schmerzbehandlung nach Bedarf“) oder an medizinisches Assistenzpersonal: Patient als „Bittsteller“).
- 4) Regelmäßige Verordnung nach Zeitplan in ausreichender Dosierung und Dosisintervall unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik.
- 5) Regelmäßige Kontrolle des subjektiven Therapieerfolges durch Befragen.
- 6) Orale Applikationsform bevorzugen, parenterale Gabe nur in Ausnahmefällen und bei finaler Erkrankung.
- 7) Beachtung der Analgetikanebenwirkung und ggfs. prophylaktische Behandlung, z. B. Laxanzien bei Morphinen.
- 8) Keine Placeboversuche.
- 9) Stufenweiser Aufbau und Abbau der Analgetika mit kombinierter Anwendung von peripher und zentral wirkenden Substanzen, entsprechend Stufenplan nach WHO.
- 10) Ausnutzung der Begleittherapie (Psychopharmaka, Kortikosteroide).
- 11) Präventive, prophylaktische Anwendung von Analgetika auch im schmerzfreen Intervall.
- 12) Großzügige Rezeptur von Opioiden und Opiaten ohne Scheu vor Abhängigkeit und BtMVV.

3.2 Weiterführende Therapieverfahren

Bei durch systemische Pharmakotherapie nicht zu beherrschenden Schmerzzuständen sollte mit dem Einsatz weiterführender, zumeist anästhesiologischer und neurochirurgischer Behandlungsmethoden nicht gezögert werden (in Anlehnung an Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes):

Rückenmarknahe Opiatanalgesie über epidural oder intrathekal platzierte Teflonkatheter (ggfs. mit Anschluß an Port mit externer Pumpe oder vollständig implantiertes Pumpensystem) zur Hemmung afferenter nozizeptiver Impulse im Bereich der Hinterwurzel und des Rückenmarks.

Indikation: unzureichend systemisch therapierbarer opiatsensibler Schmerz.

Chemische Neurolyse des Ganglion coeliacum durch Einbringung eines Neurolytikums (Alkohol, Phenol u. a.) zur gezielten Unterbrechung viszeraler Afferenzen und sympathischer Efferenzen aus dem Oberbauch.

Indikation: therapieresistente Oberbauchschmerzen, insbesondere bei Pankreas- und Gallengangskarzinom.

Intrathekale chemische Neurolyse durch Einbringung eines Neurolytikums in den spinalen Liquorraum.

Indikation: therapieresistenter segmentaler, thorakaler Schmerz in nicht mehr als 3 thorakalen Segmenten.

Chemische Neurolyse des lumbalen Sympathikus durch gezielte CT-Injektion eines Neurolytikums an den Grenzstrang.

Indikation: therapieresistente Schmerzen im Becken-Bein-Bereich.

Chemische Neurolyse peripherer Nerven durch Injektion von Neurolytika im Bereich peripherer Nerven.

Indikation: segmentale Schmerzen, z. B. im Bereich der Interkostalnerven oder bei Rippenmetastasen.

Perkutane Chordotomie zur Ausschaltung der Schmerz- und Temperaturbahn des Rückenmarks mittels Hochfrequenzdiathermie.

Indikation: therapieresistente Schmerzen einseitig im Becken-Bein-Bereich.

Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS): zur Aktivierung der segmental spinalen Schmerzhemmung lokal mittels an ein aufsetzbares Reizstromgerät gekoppelte Hautelektroden.

Indikation: wegen der einfachen Handhabung als Zusatztherapie bei medikamentös nicht ausreichend therapierbaren lokalisierten Rücken- und Extremitätenschmerzen.

Psychotherapie in Form patientenzentrierter Gesprächstherapie oder verhaltenstherapeutischer Interventionen zur Vermittlung von Schmerzbewältigungstechniken oder als Kriseninterventionen.

Durch gezielten Einsatz der verfügbaren Behandlungsmethoden kann die Schmerztherapie bei Krebs soweit optimiert werden, daß kein Patient – auch nicht in der Endphase eines Tumorleidens – unter Schmerzen leiden muß.

Literatur

- Clelland CS (1984) The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer* 54:2635–2641
- Foley KM (1993) Management of cancer pain. In: Holland JF, Frei III E, Bast RC Jr, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RP (eds) *Cancer medicine*, 3rd edn. Lea & Febiger, Philadelphia London, pp 2219–2244
- Forth W (1986) Schmerzmittel im Alltag, *Klin Wochenschr* 64:294–298
- Hartenstein R (1990) Schmerzen bei malignen Erkrankungen. In: Huhn D, Herrmann R (Hrs.) *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*, 2. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart, S 413–421
- Jurna J (1992) Symptomatische Therapie des Tumorschmerzes. In: Schlegel G, Wörz R, Drings P (Hrsg) *Die Therapie des Tumorschmerzes. Tumordiagnostik*, S 99–114
- Kleeberg UR (1982) Schmerzbehandlung bei Krebspatienten. *Ärztl Fortbildung* 32:50–52
- Peterson GM, Randall CTC, Paterson J (1990) Plasma levels of morphine and morphine-6-glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. *Eur J Clin Pharmacol* 38:121–124
- Portenoy RK (1992) Cancer pain. Pathophysiology and syndromes. *Lancet* 339:1026–1031
- Radziwill AJ, Thürlimann B, Jungi WF (1993) Improvement of palliation in patients with osteolytic bone disease and unsatisfactory pain control after pretreatment with disodium pamidronate: An inpatient dose escalation study. *Onkologie* 16:174–177
- Weltgesundheitsorganisation (1988) *Therapie tumorbedingter Schmerzen*. AMV AV-Kommunikation und Medizinverlag, München

22.15 Tumorkachexie und Ernährungstherapie

M. E. Heim

1 Einleitung

Gewichtsverlust ist ein komplexes unspezifisches Syndrom vieler Tumorerkrankungen und mit einer Prävalenz von über 50% sehr häufig. Gewichtsabnahme ist besonders häufig bei Magen- und Pankreaskarzinomen, während Patienten mit Mammakarzinomen, Sarkomen und Non-Hodgkin-Lymphomen selten mangelernährt sind. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Dauer der Erkrankung und Ernährungszustand. Tumorkachexie ist charakterisiert durch den unfreiwilligen Verlust von Körperzellmasse als Folge von verminderter Nahrungsaufnahme und/oder Stoffwechseleränderungen durch Tumor-Wirt-Interaktionen. Kachexie führt zu Schwächezustand, Schwund von Muskel- und Fettgewebe und Anämie. Bei mangelernährten Patienten ist die humorale und zelluläre Immunantwort reduziert, die Infektneigung erhöht und die Wundheilung vermindert. Der Gewichtsverlust ist ein eigenständiger prognostischer Faktor für die Überlebenszeit bei Non-Hodgkin-Lymphomen, Mammakarzinomen, Kolonkarzinomen, Prostata- und Bronchialkarzinomen (DeWys et al. 1980).

2 Anorexie

Die Appetitlosigkeit führt zur Abnahme der spontanen Nahrungsaufnahme bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Hierzu zählen Infektionen, Fieber, Schmerzen, Intoxikationen, Magen-, Darm-, Nieren- und Lungenerkrankungen, Kollagenosen und Endokrinopathien. Neben diesen differentialdiagnostischen Erwägungen kann die Anorexie bei Tumorpatienten bedingt sein durch psychische Faktoren, die Tumorkrankheit oder die Tumorthherapie (s. Übersicht). Kachexie kann auch ohne Appetitstörung auftreten; z.B. führt das Zwischenhirnsyndrom bei Tumoren des 3. Ventrikels und vorderen Hypothalamus (meist Gliome) trotz normaler oder erhöhter Nahrungszufuhr zu Kachexie mit progredientem Verlust von Fettgewebe.

Mögliche Ursachen der Anorexie bei Tumorpatienten

- Psychogen (Angst, Schmerz, Depression),
- verändertes Geschmacks- und Geruchsempfinden,
- unspezifische Tumoreffekte (Zytokine: TNF- α , Interleukin 1; Tumortoxine),
- metabolische Effekte (Glukose-, Protein-, Lipidstoffwechsel; Laktat-, Ketonbildung),
- hormonelle Veränderungen (Katecholamine, Serotonin, Glukagon),
- direkte Effekte auf Appetitzentrum (Tumoren des 4. Ventrikels),
- Tumorthherapie (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie, Zytokintherapie).

3 Kachexie

Die Ursachen der Tumorkachexie sind multifaktoriell (s. Übersicht). Neben der verminderten Nahrungszufuhr sind gastrointestinale Obstruktionen, Malabsorption und Stoffwechselveränderungen verantwortlich. Von Monozyten und Makrophagen gebildete Zytokine wie TNF- α (Kachektin) und Interleukin 1 beeinflussen den Intermediärstoffwechsel und können zur Entstehung der Kachexie beitragen. TNF- α hemmt die Aktivität der Lipoproteinlipase, führt zu Abbau von Fettgewebe und fördert auch den Verlust von Muskelproteinen. In klinischen Therapiestudien mit rekombinantem TNF wurde eine Kachexieentwicklung unter Behandlung allerdings selten beobachtet.

Ursachen einer Tumorkachexie

a) Verminderte Energiezufuhr

1) Patient:

- Depression,
- Streß,
- erlernte Nahrungsmittelaversionen.

2) Tumor:

- Geschmacksstörungen,
- Stoffwechselveränderungen,
- Obstruktionen,
- Schmerzen,
- Hirnödem/Metastasen.

3) Tumortherapie:

- Übelkeit/Erbrechen,
- Stomatitis,
- Diarrhö,
- Xerostomie,
- Maldigestion/Malabsorption,
- Ileus.

b) Gesteigerter Energieverbrauch:

- Tumorstoffwechsel,
- Zytokine (TNF, Interleukin 1, Interleukin 6, Interferon- γ),
- Tumorpeptide,
- Hormone (Glukagon, Ketacholamine, Glukokortikoide erhöht).

Der Energiestoffwechsel ist bei Tumorpatienten ohne typische Veränderungen, dagegen zeigt der Substratstoffwechsel charakteristische tumorinduzierte Störungen (s. Übersicht). Lipolyse und erhöhte Fettoxydation führen zu Verlust an Fettgewebe. Muskelprotein wird vermehrt abgebaut, während akute Phasenproteine und viszerale Proteine lange erhalten bleiben. Ein unökonomischer Glukosestoffwechsel führt zu Energieverlust. Weitere typische biochemische Veränderungen sind eine Hypoalbuminämie, Anämie und Hyperlaktatämie. Eine häufiger beobachtete Hyponatriämie ist multifaktoriell und kann sowohl bei vermehrtem Ganzkörperwassergehalt als auch bei paraneoplastischer ADH-Sekretion auftreten. Nach Therapie mit Cyclophosphamid und Vincaalkaloiden wurde eine Hyponatriämie durch Beeinflussung der ADH-Bildung und -Speicherung beobachtet.

Stoffwechselstörungen bei Tumorpatienten**Fettstoffwechsel**

- Hyperlipidämie,
- Lipolyse erhöht,
- Aktivität der Serumlipoproteinlipase vermindert,
- erhöhter Umsatz freier Fettsäuren.

Proteinstoffwechsel

- Ganzkörperproteinumsatz erhöht,
- Proteinsynthese der Muskulatur reduziert,
- Proteinsynthese der Leber gesteigert,

- Aminosäurendysbalance (Glutamat, Phenylalanin erhöht, Alanin, Leucin, Threonin vermindert).

Kohlenhydratstoffwechsel

- Glukoseintoleranz,
- Glukoseumsatz und Gluconeogenese erhöht,
- Insulinresistenz,
- anaerobe Glykolyse und Laktatbildung vermehrt.

24 Erhebung des Ernährungszustandes

Eine Mangelernährung verschlechtert die Prognose von Tumorpatienten. Die Indikationsstellung zur Ernährungstherapie setzt die Untersuchung des Ernährungsstatus im Verlauf voraus und sollte zu den klinischen Routineaufgaben gehören. Von den zahlreichen physikalischen, biochemischen und immunologischen Methoden zur Beschreibung des Ernährungszustandes haben sich im klinischen Alltag nur wenige Parameter bewährt (s. Übersicht).

Erhebung des Ernährungsstatus

- Gewichtsanamnese
- Körpergewicht, Körpergröße
(Broca-GW = Körpergröße in cm - 100;
optimales Körpergewicht nach Ott (OKG):
Frauen = Broca-GW-0,4 × (Broca-GW-52)
Männer = Broca-GW-0,2 × (Broca-GW-52)
- Body-mass-Index = $\frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Größe (m}^2\text{)}}$ (Norm 21-25)
- Anthropometrie:
 - Trizephshautfalte (subkutanes Fettgewebe, THF)
(Frauen 17-22 mm, Männer 10-12 mm).
 - Armmuskelumfang (AMU in cm)
= Oberarmumfang (cm)-3,14 x THF (cm);
(Frauen 23,2, Männer 25,3).
- Laborparameter
- Albumin (HWZ 20 Tage);
- Transferrin (HWZ 8 Tage);
- retinolbindendes Protein (HWZ 2 Tage);

- Kreatininausscheidung im 24-h-Urin (Gesamtmuskelmasse); (Kreatininingrößenindex);
- immunologische Parameter:
 - Lymphozyten,
 - zelluläre Immunreaktivität (Intrakutantest);
- bioelektrische Impedanzanalyse (Gesamtkörperwasser).

Zur differenzierten Untersuchung wird von mehreren Körperkompartimenten ausgegangen, die getrennt untersucht werden: *Körperfett* und *magere Körpermasse*, die wiederum aus *Körperzellmasse* und *extrazellulärer Masse* besteht. Als Kriterien der Mangelernährung können angesehen werden:

- Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten 6 Monaten oder mehr als 5 kg in den letzten 4 Wochen;
- aktuelles Körpergewicht unter 80% des optimalen Körpergewichts;
- Serumalbumin unter 3,5 g/dl;
- Armmuskelumfang unter 90% des Sollwertes;
- Trizepshautfaltendicke unter 90% des Sollwertes (Blackburn et al. 1977).

Für die Indikation zur Ernährungstherapie sind Verlaufsuntersuchungen erforderlich, wobei ein einzelner Test oder Laborwert zur Beurteilung nicht ausreichend ist, sondern der klinische Gesamteindruck entscheidend sein sollte. Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Mangelernährung besteht bei Malabsorptionssyndrom, Fisteln, Abszessen, Infekten, lang anhaltenden Fieberzuständen und Behandlung mit Medikamenten wie Steroiden, Immunsuppressiva und Zytostatika.

5 Therapie von Anorexie und Kachexie

Die wirksamste Behandlung der Tumorkachexie ist die Entfernung des Malignoms. Supportive Maßnahmen können den Ernährungszustand und die Lebensqualität verbessern helfen. Hierzu zählen Diätberatung, Behandlung von therapiebedingten Begleiterscheinungen und psychosoziale Unterstützung. Auch eine vorübergehende zusätzliche Behandlung mit Psychopharmaka (Benzodiazepine, Antidepressiva und Neuroleptika) kann sinnvoll sein. Verschiedene medikamentöse Maßnahmen können unspezifisch oder durch Beeinflussung des Stoffwechsels unterstützend eingesetzt werden (s. Übersicht).

Medikamentöse Therapie von Anorexie und Kachexie

- Glukokortikoide,
- Anabolika,
- Prokinetika (Metoclopramid, Cisaprid),
- Cyproheptadin,
- Gestagene (Megesterolacetat, Medroxyprogesteronacetat),
- Hydrazinsulfat,
- Indomethacin,
- Pentoxifyllin,
- Anti-TNF- α , Antiinterferon- γ -Antikörper.

Glukokortikoide und *Anabolika* sind meist von kurzer Wirkung. Für den *Serotoninantagonisten* Cyproheptadin wurde in einer randomisierten Studie zwar leichte Appetitverbesserung, jedoch keine Auswirkung auf den Gewichtsverlust gesehen.

Für *Gestagene* wurde in zahlreichen Studien eine Gewichtszunahme bei kachektischen Tumorpatienten beobachtet. Obwohl in einer randomisierten Dosisfindungsstudie mit Megesterolacetat eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachweisbar war, empfiehlt sich wegen möglicher Zunahme der unerwünschten Wirkungen eine Dosis von 160 mg/Tag. Untersuchungen zur Körperzusammensetzung haben gezeigt, daß die Gewichtszunahme durch Zunahme des Fettgewebes und zu einem geringeren Anteil durch Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit bedingt ist (Loprinzi et al. 1993).

Hydrazinsulfat kann den veränderten Glukosestoffwechsel von Tumorkranken günstig beeinflussen. Durch Hemmung der Aktivität der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase wird die vermehrte Glukoneogenese im Cori-Zyklus blockiert. In klinischen Studien mit Hydrazinsulfat wurden Appetitsteigerung und Gewichtszunahme sowie in einer placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom eine verlängerte Überlebenszeit beobachtet (Chlebowski et al. 1990).

Da die von Makrophagen gebildeten Zytokine (TNF- α , Interferon- γ) bei der Entstehung der Kachexie beteiligt sind, wird versucht, hier therapeutisch einzugreifen. *Indomethacin* hemmt die Prostaglandinsynthese und vermindert experimentell den Gewichtsverlust, hat aber wegen der Nebenwirkungen und des geringen Effektes keine klinische Bedeutung. Der Phosphodiesteraseinhibitor *Pentoxifyllin* senkt die endogene TNF-Produktion und hemmt die TNF-induzierte Granulozytenaktivierung. *Antikörper gegen TNF- α* führten im Tumormodell zu einer vermin-

dernten Kachexiebildung. Ob diese Substanzen auch klinisch bedeutsam sind, muß durch kontrollierte Studien belegt werden.

6 Ernährungstherapie

Eine gezielte Ernährungstherapie ist erforderlich bei manifester oder drohender Mangelernährung und bei fehlender oder unzureichender oraler Nahrungszufuhr. Nach der Erhebung einer Ernährungsanamnese sollte eine individuelle Ernährungsberatung erfolgen (s. Übersicht). Unter Ernährungstherapie ist ein kurzfristiges Monitoring mit Kontrolle des Therapieeffektes notwendig. Grundsätzlich ist der oralen bzw. enteralen Ernährung der Vorzug zu geben. Eine Kontraindikation für enterale Ernährung besteht jedoch bei schwerer Diarrhö und Enteritis, intestinaler Obstruktion, akuter Pankreatitis und relativ bei komplettem Dünndarmverlust. Wenn flüssige Nahrung zugeführt werden kann, kommt zunächst homogenisierte Vollkost oder Trinknahrung in Frage. Die zahlreichen industriell gefertigten *Sondennahrungen* haben jedoch den Vorteil der Zufuhr über dünne Sonden, der Keimfreiheit und der Bilanzierbarkeit. Nährstoffdefinierte hochmolekulare Diäten werden über *gastrale Sonden* (nasogastral, perkutan-endoskopisch, PEG), chemisch definierte niedermolekulare Diäten über *intestinale Sonden* (nasoduodenal, jejunal, PEG, Katheterjejunostomie) zugeführt. In bestimmten Situationen sind modifizierte, krankheitsadaptierte Kostformen erforderlich. Hierzu zählen laktosefreie Diäten bei Laktoseintoleranz, stoffwechseladaptierte Diäten bei Leber- und Niereninsuffizienz und Präparate mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT) bei Maldigestion und Malabsorption zur Erhöhung der Kaloriendichte. Durch eine *glutaminangereicherte Diät* können durch Zytostatika oder Radiotherapie induzierte Schleimhautschäden des Darms vermindert werden. Bestimmte *Supplemente* in der Nahrung können die Immunfunktion verbessern. Omega-3-Fettsäuren vermindern die Prostaglandin-E₂-Produktion und reduzieren postoperative Infekte und Wundheilungsstörungen. Ribonukleinsäuren und Arginin verbessern die zelluläre Immunität. Die klinische Relevanz dieser Nahrungssupplemente (Immunonutrition) wird derzeit in kontrollierten Studien geprüft.

Formen der Ernährungstherapie

- Ernährungsberatung;
- adaptierte Kost;

- orale Nährstoffsubstitution;
- Sondenernährung:
 - nährstoffdefiniert (hochmolekular); (vollbilanziert, modifiziert),
 - chemisch definiert (niedermolekular),
 - spezielle Supplemente (Arginin, Fischöl, RNS);
- parenterale Ernährung:
 - periphervenös,
 - zentralvenös.

Parenterale Ernährung ist erforderlich, wenn der Gastrointestinaltrakt wegen Übelkeit und Erbrechen, Obstruktion oder Malabsorption für die Nahrungszufuhr und Nahrungsaufnahme nicht genutzt werden kann. Dies kann kurzzeitig und unterkalorisch erfolgen als peripher-venöse Ernährung mit 5% Glukose, 5% Aminosäurenlösung und 10–20% Fettlösung oder zentralvenös als „totalparenterale Ernährung“.

Die notwendige Energiezufuhr schwankt je nach Stoffwechsellage (35–45 kcal/kg KG/Tag). Im Regelfall wird eine Verteilung der Energiezufuhr auf 55% Kohlenhydrate, 30% Fett und 15% Protein empfohlen. Auch der Flüssigkeitsbedarf (ca. 40 ml/kg KG/Tag) hängt stark von der klinischen Situation ab. Es empfiehlt sich, die parenterale Ernährung einschleichend zu beginnen und bis zum 3. Tag zu steigern. Die Zufuhr erfolgt in Einzelkomponenten oder im Mischbeutel mit einer Infusionsdauer von 12–24 h. Die maximale Glukoseoxidation liegt bei 7–8 g/kg/Tag, die Fettzufuhr sollte 2 g/kg KG/Tag nicht überschreiten. Auf ausreichende Zufuhr von Elektrolyten, Spurenelementen (z. B. Addel R, Addamel NR) und Vitaminen (z. B. Soluvit R, Adekalk R) ist insbesondere bei längerfristiger parenteraler Ernährung zu achten. Die totale parenterale Heimernährung kommt nur bei wenigen ausgewählten Patienten mit Obstruktion, Resorptionsstörungen oder Kurzdarmsyndrom in Frage. Zyklische parenterale Ernährung mit nächtlicher Infusion kann den Patienten die Motilität erhalten. Der Nutzen einer parenteralen Ernährung im Rahmen der Tumorchirurgie, der Radiotherapie und der zytostatischen Chemotherapie wurde in zahlreichen sehr heterogenen und methodisch nicht vergleichbaren randomisierten Studien überprüft. Eine Verbesserung der Tumoransprechraten, der Überlebenszeiten oder eine Verminderung der Behandlungsnebenwirkungen konnte nicht belegt werden (Übersichten bei Ohnuma 1993; Lundholm et al. 1991). Untersuchungen zur Lebensqualität wurden in den meisten Studien nicht durchgeführt. Lediglich bei stark mangelernährten Patienten kann durch eine ausreichend lange präoperative parenterale Ernährung eine Verminderung der postoperativen Komplikationen erreicht werden. Möglicher-

weise lassen sich die Ergebnisse durch eine adaptierte Ernährungstherapie, die die charakteristischen Stoffwechseleränderungen des Tumorpatienten berücksichtigt, verbessern. So ist eine eher kohlenhydratarme und fettreiche Ernährung bei bedarfsdeckendem Proteinanteil für den Tumorstoffwechsel eher ungünstig, während der Wirtsorganismus hiervon profitiert (Holm 1991). Bei einer nicht bedarfsüberschreitenden Ernährung profitiert der Patient mehr als der Tumor. Eine kritische Indikationsstellung vor Beginn der parenteralen Ernährung ist notwendig. Nicht mangelernährte oder moribunde Patienten, die nicht tumortherapiert werden können, sind keine geeigneten Patienten für parenterale Ernährung.

7 Tumorprävention und Ernährung

Eine Kostform („Krebsdiät“), die eine Krebserkrankung rückbilden oder heilen kann, gibt es nicht. Dagegen lassen sich aus epidemiologischen Untersuchungen Ernährungsformen ableiten, die eine tumorpräventive Wirkung haben. Nahrungsbestandteile können als Karzinogen, Kokarzinogen oder Tumorpromotor wirken oder als protektive Substanzen die Karzinogenese hemmen. Ein hoher Fettanteil in der Nahrung erhöht das Risiko, an Kolon-, Mamma- und Prostatakarzinom zu erkranken. Die Häufigkeit von Magenkarzinomen nimmt bei einem hohen Nitrat- und Kochsalzgehalt der Lebensmittel zu. Für das distale Kolonkarzinom gilt faserarme Nahrung, geringe Zufuhr von grüngelben Gemüse und geringer Kalziumgehalt der Nahrung als Risikofaktor. Eine protektive Wirkung haben β -Carotin und Vitamin A bei Hals-Nasen-Ohren-Tumoren, Bronchialkarzinomen, Ösophagus-, Prostata- und Mammakarzinomen. Auch für die antioxidativen Substanzen Selen und Vitamin C und E ist in einigen Untersuchungen ein hemmender Einfluß auf die Entwicklung maligner Tumore beschrieben. Prospektiv angelegte Studien sind spärlich und uneinheitlich, Interventionsprogramme aufwendig und langwierig. Trotz vieler Unklarheiten lassen sich einige allgemeingültige Aussagen machen. Empfehlungen wurden sowohl vom Nationalen Forschungsrat der USA, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) als auch der Aktion „Europa gegen den Krebs“ abgegeben:

- Übergewicht vermeiden,
- häufige Zufuhr von frischem Obst und Gemüse sowie Getreideprodukten mit hohem Fasergehalt,
- Reduktion der Fettzufuhr (unter 30% der Gesamtkalorienzufuhr),
- ausreichend Zufuhr von Vitamin A, C und E,

- Vermeidung von geräucherten, gepökelten und nitratkonservierten Nahrungsmitteln,
- Alkoholkonsum verringern.

Literatur

- Blackburn GL, Bristrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF (1977) Nutritional and metabolic assessment of hospitalized patient. *JPEN* 1:11-22
- Chandra RK (1988) *Nutrition and Immunology*. Liss, New York
- Chlebowski RT, Bulcavage L, Grosvenor M, Oktay E, Block JB, Chlebowski JS (1990) Hydrazine sulfate influence on nutritional status and survival in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 8:9-15
- Daly JM, Redmond HP, Liebermann MD, Jardines L (1991) Nutritional support of patient with cancer of the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 71:523-536
- DeWys WD, Begg D, Lavin PT et al. (1980) Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 69:491-497
- Holm E (1991) Ernährungstherapie bei Tumorkrankheiten: wird der Tumor gefüttert? In: Schauder P (Hrsg) *Ernährung und Tumorerkrankungen*. Karger, Basel, S 454-476
- Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, Maillard JA, Athmann LM, Goldberg RM, Tschetter LK, Hatfield AK, Morton RF (1993) Phase III evaluation of four doses of H megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 11:762-767
- Lundholm K, Hyltander A, Sandström R (1991) Nutritional support in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 3:621-627
- Müller MJ, Selberg O, Lautz HU, Weimann A, Meyer HJ, Canzler H (1991) Tumorkachexie: Pathophysiologische Grundlagen und ernährungsmedizinische Aufgabe. *Aktuelle Ernähr Med* 16:1-6
- Ohnuma T (1993) Cachexia, malnutrition and nutritional support. In: Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DC, Weichselbaum RR (eds) *Cancer medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 2244-2260
- Schauder P (Hrsg) (1991) *Ernährung und Tumorerkrankungen*. Karger, Basel
- Weisburger JH (1991) Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Semin Oncol* 18:316-336