

# Grundlagenseminar „Beratung von Krebspatienten“ für pharmazeutisches Personal

Vorabbemerkungen

# Supportivmaßnahmen

- Zu ausgewählten *Medikamenten(klassen)*
- Nicht nur Oralien sondern
- Probleme mit denen der Patient in Ihrer Apotheke steht
  - Also auch von Parenteralien
- Im Handout gibt es einige Zusatzinfos zum Nachlesen
  - Gesamtes Handout dient als Nachschlagewerk

Wieso-weshalb-warum?

# SUPPORTIVMASSNAHMEN IN DER ONKOLOGISCHEN THERAPIE

# Supportivmassnahmen

- Gegen tumorbedingte Symptome
  - Schmerz
  - Obstipation – mechanisch bedingt
  - Husten - beim BC
  - Fieber
  - Tumorlyse – durch CTX
  - U.a.m
- Gegen medikamentös bedingte Symptome
  - Nebenwirkungen der CTX
  - *Damit die Tumorthherapie (v)erträglich wird*

# Nebenwirkungen

- Insbesondere in der Onkologie
- Sind auf Grund des Medikamentencharakters **unvermeidbar**
- Supportivmaßnahmen zur Organprotektion
- Sind obligat wenn bekannt
- Nicht-Einhaltung → Schaden des Patienten
- „Stress“ für Betreuer (Pflege, Medizin)

# Was sind Supportivmassnahmen?

- Sämtliche unterstützende Maßnahmen damit ein Patient eine CTX nebenwirkungsarm übersteht
  - Organoprotektion

---

- Begleitmaßnahmen
  - Zeitnah zur CTX, meist obligat
  - Aber auch supportiv

# Begleit- vs. Supportivmassnahmen

## Prophylaktisch (= zeitnah)

- Alkalisierung
- Antiemese
- Blasenschutz
- Hydrierung
  - + Diuretika + Elektrolytsubstitution
- Infektionsprophylaxe
- Mukositis
- Protektion gegen Hypersensitivitätsreaktionen
  - „antiallergische“ Med.
- Zellzerfallssyndrom / Urikämieprophylaxe
- ....

## Interventionell

- Alkalisierung
- Antiemese
- Blasenschutz
- Hydrierung
  - + Diuretika + Elektrolytsubstitution
- Infektionsprophylaxe
- Mukositis
- Intervention bei Hypersensitivitätsreaktionen
  - „antiallergische“ Med.
- Zellzerfallssyndrom / Urikämieprophylaxe

## Interventionell

- Antidiarrhö Therapie
  - Viele neue Oralia → Kinaseinhibitoren
- Hämatopoetine
  - G-CSF
  - EPO
- Anticholinerge Therapie
- TPN
- Schmerztherapie
- Bisphosphonate
- ....

# Subjektiv unangenehme Nebenwirkungen

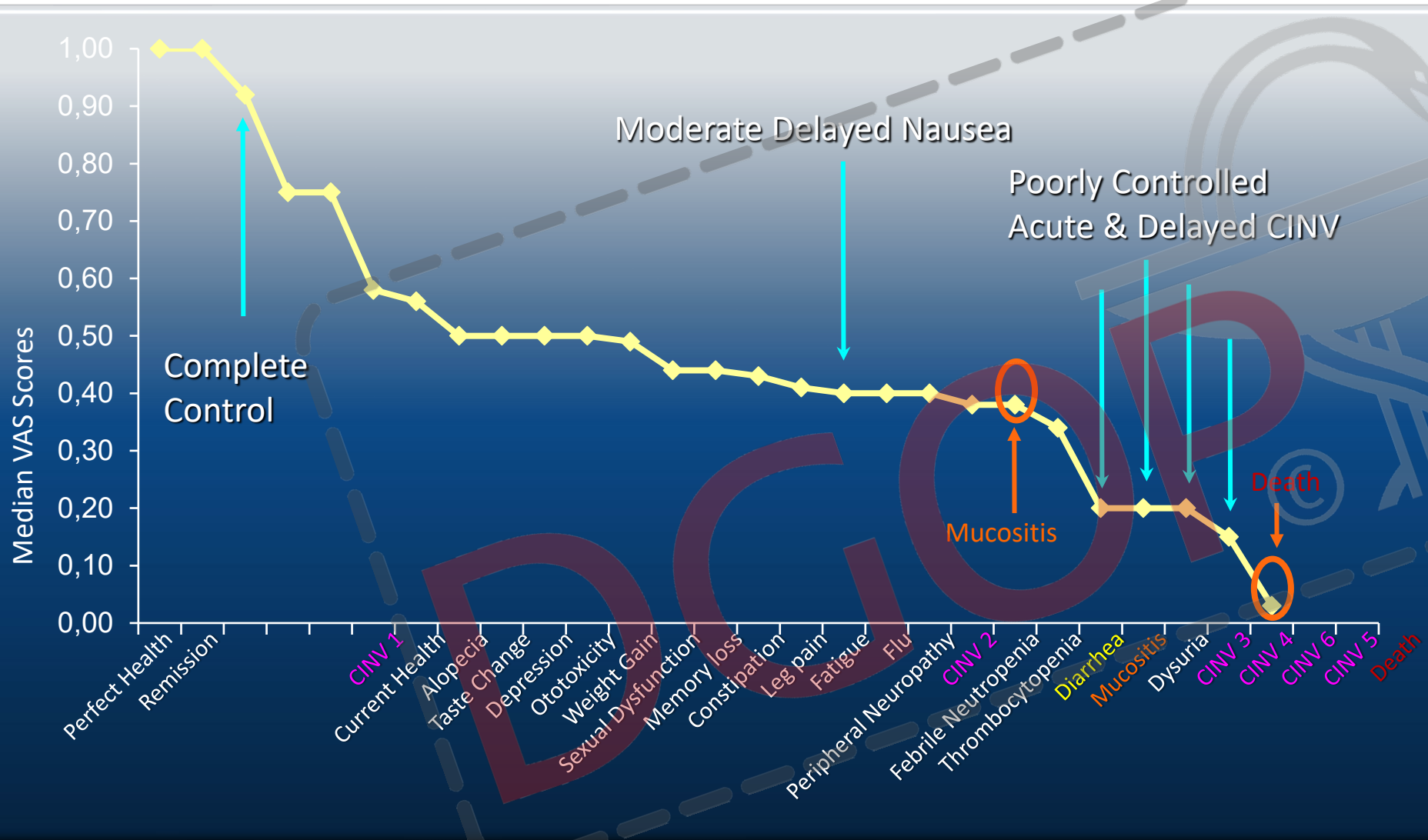
- Nausea/Emesis (Übelkeit/Erbrechen)
  - CINV = Chemotherapie induzierte Nausea & Vomitus
- Stomatitis/Mukositis
- Neurotoxizität
- Alopezie → psychisch belastend
- Fatigue → chron. Erschöpfungssyndrom
  - Anhaltende oder rezidivierende Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Depressionen, Nachtschweiß u. ä.
  - Eng damit einher geht die
- Asthenie
  - (allgemeine) Kraftlosigkeit, Energielosigkeit, Schwäche; Unfähigkeit zu körperlicher oder geistiger Leistung
    - ⇒ „Chemobrain“



CINV = die subjektiv quälendste Nebenwirkung

**NAUSEA / EMESIS**  
**ÜBELKEIT / ERBRECHEN**

# Chemotherapy Experienced Patients Rank Severe CINV Near Death



- Definitions of CINV were:
  - CINV 1 - Days 1-5 = little to no nausea or vomiting.
  - CINV 2 - Day 1 = complete control; Days 2-5 = moderate nausea, no vomiting.
  - CINV 3 - Day 1 = complete control; Days 2-5 = moderate nausea, severe vomiting.
  - CINV 4 - Day 1 = nausea and vomiting; Days 2-5 = moderate nausea.
  - CINV 5 - Day 1 = nausea and vomiting; Days 2-5 = moderate nausea, severe vomiting.
  - CINV 6 - Day 1 = complete control; Days 2-5 = severe nausea.
- Patients rated significant CINV (CINV 3-6) comparable to the score for death.

Sun et al. Support Care Cancer 2005 Apr;13(4):219-27.  
doi: 10.1007/s00520-004-0710-6

# Übelkeit / Erbrechen | Nausea / Emesis

- *Prävention* und *Kontrolle* sind von größter Bedeutung
- Subjektiv am unangenehmsten empfundenen Nebenwirkungen
- Lebensqualitätsvermindernd
  - metabolische Störungen
  - verminderte Nahrungsaufnahme
  - Gewichtsverlust
  - Appetitlosigkeit (→ ANE-Syndrom)
  - Verschlechterung des Allgemeinzustandes, (Rippen-) Frakturen, Aufplatzen von Wunden, Degeneration der Selbstfürsorge und der funktionalen Fähigkeiten, Compliance
    - Therapieverweigerung

# Übelkeit / Erbrechen | Nausea / Emesis

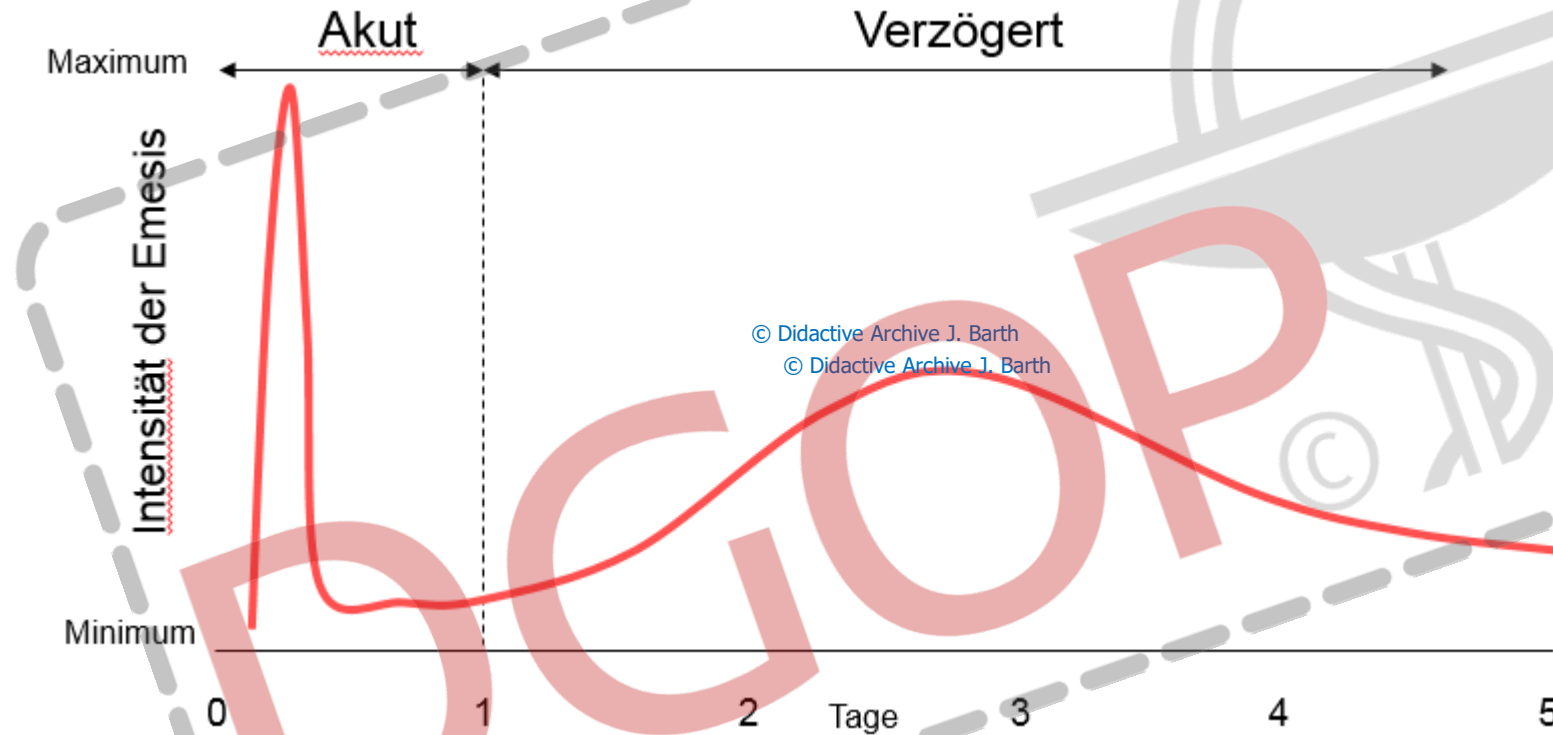
## Abzuklärende Ursachen

- Direkte Komplikationen - Tumor od. Metastasen
  - Magen-Darm-Trakt → Stenosen
  - ZNS → Hirndruck
  - Atemwege → Hustenreiz
- Metabolische Komplikationen
  - Urämie
  - Hypercalciämie
  - Hyponatriämie
- Psychische Faktoren
  - Angst / Aufregung
- Therapiefolgen
  - Analgetika (Opiate)
  - Digitalisintoxikation
  - Bestrahlung
  - Zytostatika

# Übelkeit / Erbrechen | Nausea / Emesis

- Akut-toxische Übelkeit und Erbrechen
  - Variable Zeitspanne zwischen Applikation und Beginn von Symptomen.
  - Definitionsgemäss binnen 24 h nach Chemotherapie
- Verzögert oder verspätet auftretende Übelkeit und Erbrechen
  - All das, was über die Akutphase hinausgeht.
  - Diese Phase kann mehrere Tage anhalten
    - 2-5! (-7!!!!)

# Biphasisches Muster der Cisplatin-induzierten Nausea und Emesis



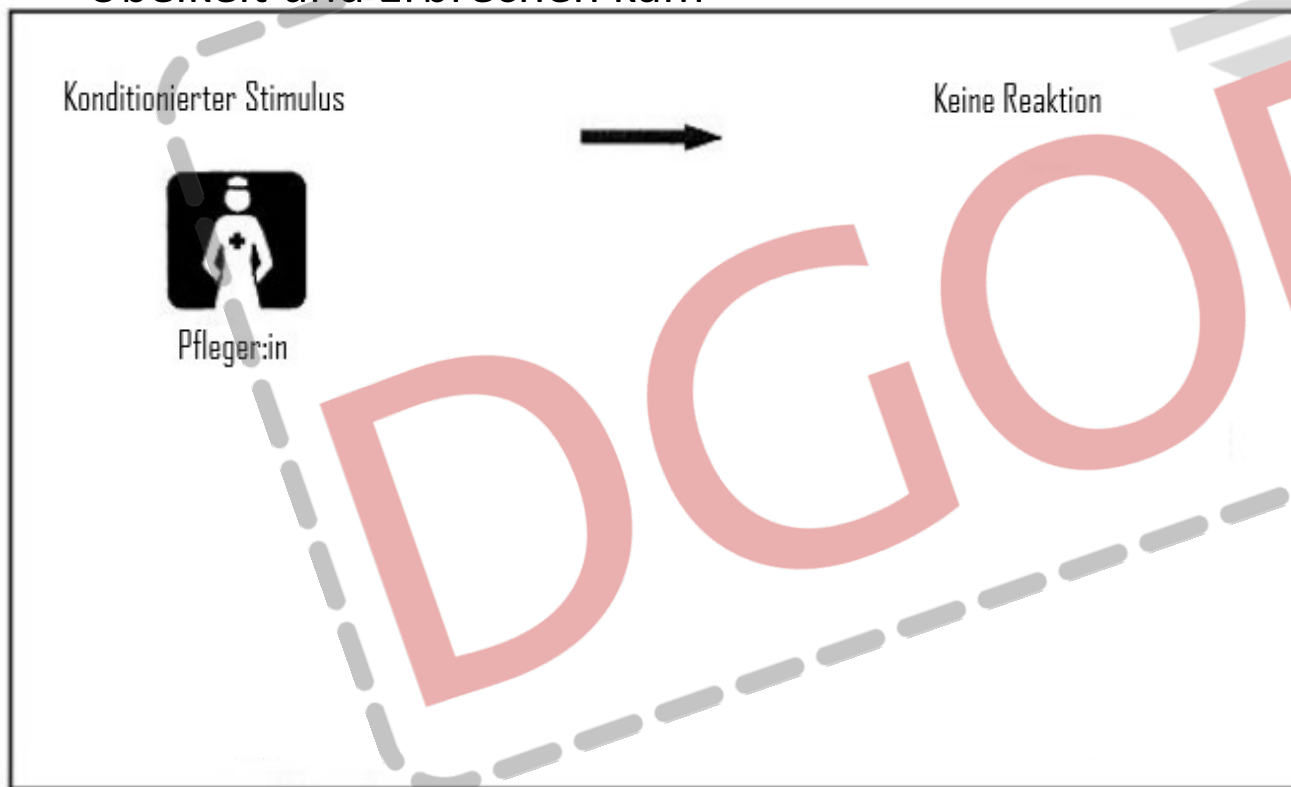
- Maximale Intensität des Erbrechens innerhalb von 24 Stunden
- Separate zweite Phase an den Tagen 2–5 nach der Verabreichung

# Übelkeit / Erbrechen | Nausea / Emesis

- Akut-toxische Übelkeit und Erbrechen
  - Variable Zeitspanne zwischen Applikation und Beginn von Symptomen.
  - Definitionsgemäss binnen 24 h nach Chemotherapie
- Verzögert oder verspätet auftretende Übelkeit und Erbrechen
  - All das, was über die Akutphase hinausgeht.
  - Diese Phase kann mehrere Tage anhalten
    - 2-5! (-7!!!!)
- Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen
  - Auf Grund klassischer Konditionierung, wenn es in vorangegangenen Therapiezyklen zu Übelkeit und Erbrechen kam.

# Erbrechensphasen – Arten zu Erbrechen

- Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen
  - Auf Grund klassischer Konditionierung, wenn es in vorangegangenen Therapiezyklen zu Übelkeit und Erbrechen kam

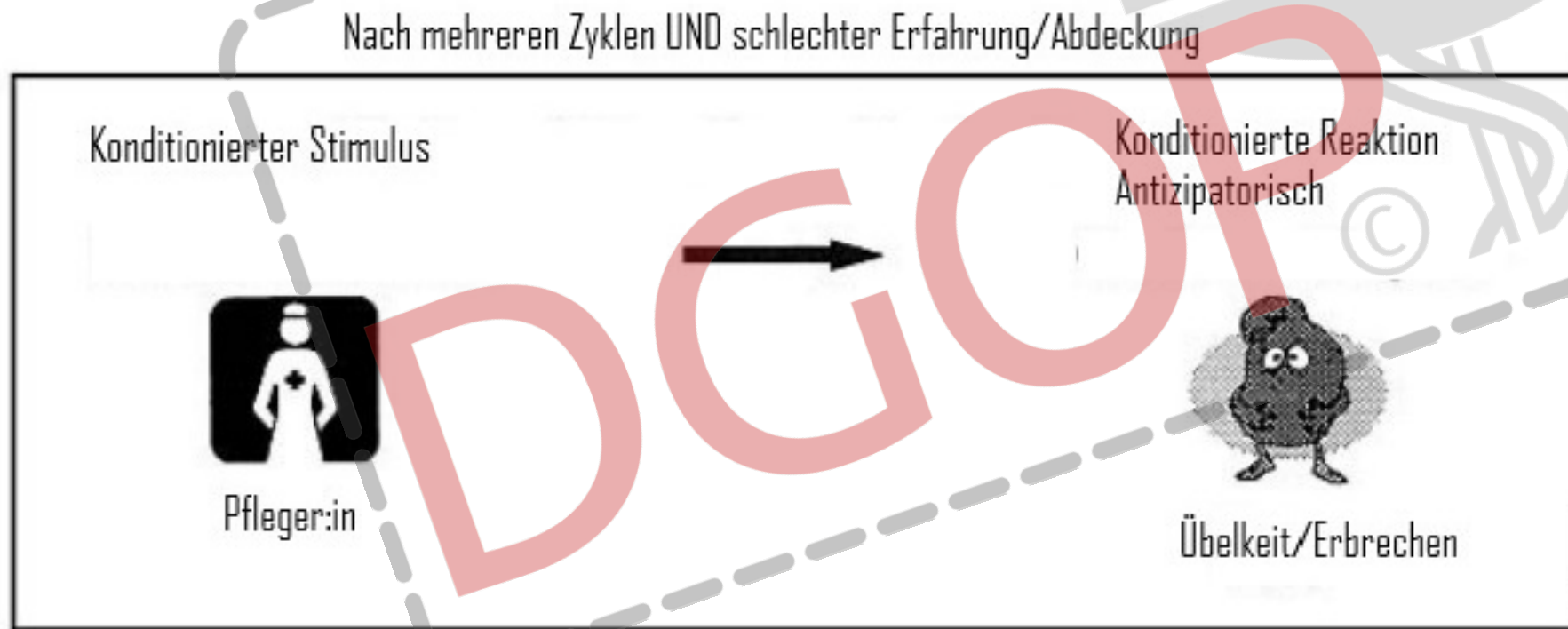


Nach: Mustian et al. US Oncol. 2008; 4(1): 19–23.  
doi: 10.17925/ohr.2008.04.1.19



# Erbrechensphasen – Arten zu Erbrechen

- Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen
  - Auf Grund klassischer Konditionierung, wenn es in vorangegangenen Therapiezyklen zu Übelkeit und Erbrechen kam



Nach: Mustian et al. US Oncol. 2008; 4(1): 19–23.  
doi: 10.17925/ohr.2008.04.1.19

# Akute Übelkeit u. Erbrechen – Risikofaktoren, Effektstärken

- Chemotherapie: emetogenes Potential der Chemotherapie
  - Substanz- und/oder Dosis-abhängig
- Emetogenes Potenzial bedeutet dabei, dass Zytostatika ohne effektive Antiemese in
  - Hoch (> 90%)
  - Moderat (30-90%)
  - Mäßig (30-60%)
  - Wenig emetogen (< 30%)
- der Patienten zu Erbrechen führen
- Nausea und Vomitus (NV) werden durch verschiedene Mechanismen im ZNS kontrolliert oder mediiert
  - Übelkeit durch das autonome Nervensystem

# Übelkeit und Erbrechen – patientenspezifische Risikofaktoren

- Emetogenität einer vorangegangenen CTX
- *Schwere* / lang dauernde der NV nach der letzten Behandlung
- Verspätetes Einsetzen der post-CTX-NV
- Schwitzen nach der letzten Chemotherapie
- Wärme- oder Hitzegefühl nach der letzten CTX
- Anzahl erhaltener Chemotherapien
- Ermüdende Infusionen
  - Z. B. aufgrund der Dauer
- Ungewöhnliches Geschmackempfinden während der letzten Chemotherapie
- Weibliches Geschlecht
- Alter unter 50 Jahren
- Niedrige Angschwelle mit Neigung zu übersteigeter Angst
- Neigung zur „Seekrankheit“
- Symptome psychosozialen Kammers, der Sorge, von Not, Stimmungsschwankungen
- Starkes sensorisches und autonomes Wahrnehmungsvermögen

# Übelkeit und Erbrechen – patientenspezifische Risikofaktoren

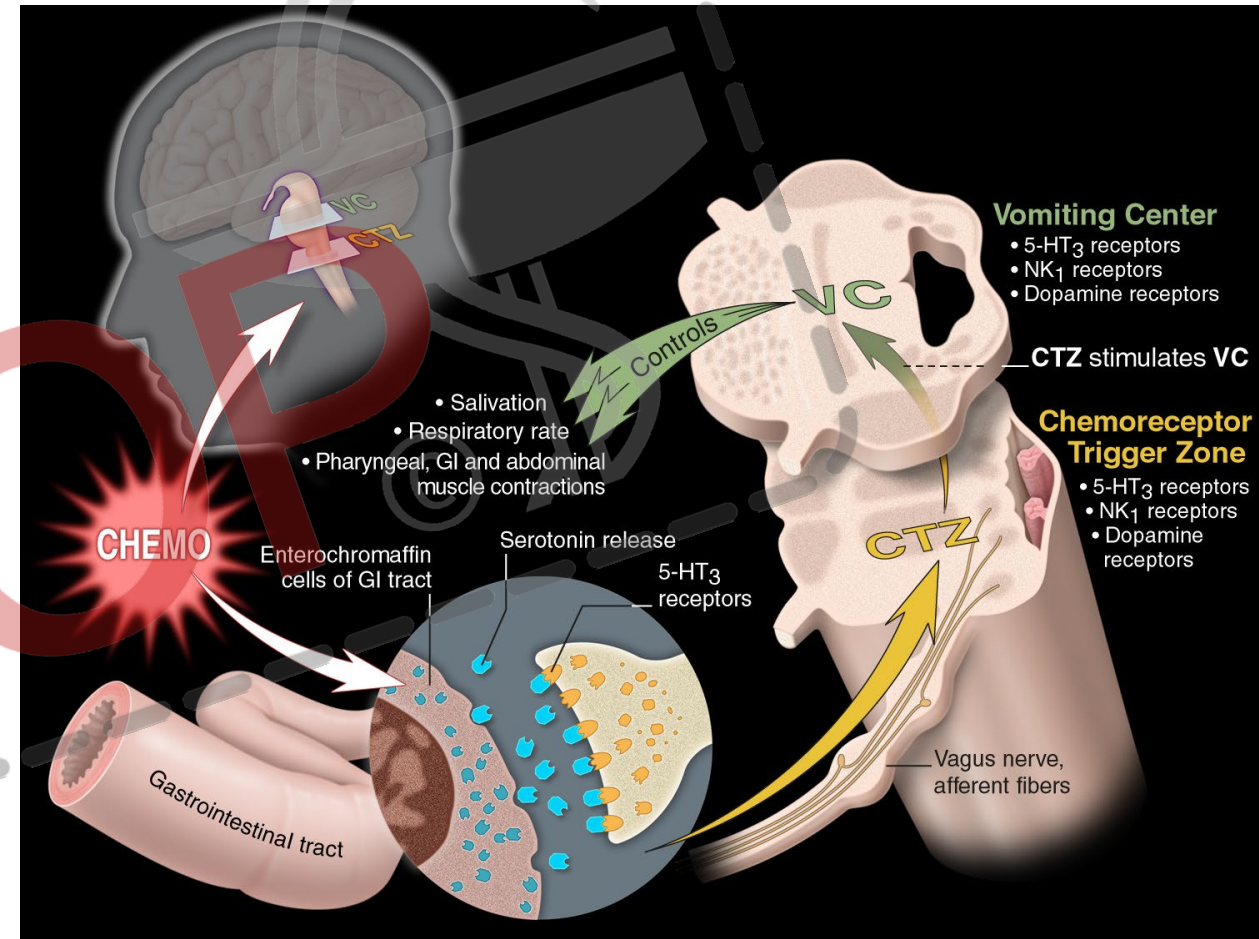
- Emetogenität einer vorangegangenen CTX
- *Schwere* / lang dauernde der NV nach der letzten Behandlung
- Verspätetes Einsetzen der post-CTX-NV
- Schwitzen nach der letzten Chemotherapie
- Wärme- oder Hitzegefühl nach der letzten CTX
- Anzahl erhaltener Chemotherapien
- Ermüdende Infusionen
  - Z. B. aufgrund der Dauer
- Ungewöhnliches Geschmackempfinden während der letzten Chemotherapie
- Weibliches Geschlecht
- Alter unter 50 Jahren
- Niedrige Angschwelle mit Neigung zu übersteigeter Angst
- Neigung zur „Seekrankheit“
- Symptome psychosozialen Kammers, der Sorge, von Not, Stimmungsschwankungen
- Starkes sensorisches und autonomes Wahrnehmungsvermögen

# Akute Übelkeit u. Erbrechen

- Brechzentrum + emetische Bahnen können durch Neurotransmitter an spezifischen *Rezeptoren* beeinflusst werden
  - Serotonin (5-HT<sub>3</sub>)
  - Neurokinin (NK1 )-Rezeptoren →
    - Substanz P
      - ein Neuropeptid aus der Tachykininfamilie
  - Dopamin (D2)
  - Histamin (H2)

# Übelkeit und Erbrechen - Mechanistisches

- Nausea und Vomitus (NV) werden durch verschiedene Mechanismen im ZNS kontrolliert oder mediiert
- Übelkeit durch das autonome Nervensystem
  - CTZ und VC liegen in der Area Postrema
    - zirkumventrikuläres Organ



© Didactive Archive J. Barth

# Antiemetika

Substanzklasse	INN	Angriffspunkt
5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten	<del>Dolasetron</del>	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptoren
	Granisetron	
	Ondansetron	
	Palonosetron	
	<del>Tropisetron</del>	
Neurokininantagonisten (Subst. P)	Aprepitant/-phosphat	NK <sub>1</sub> Rezeptor
	Netupitant (+ Palonosetron) NEPA	
	<del>Rolapitant</del>	
Benzamide	Alizaprid	Dopaminantagonist, Chemorezeptorenttriggerzone
	Metoclopramid	
Corticosteroide	Dexamethason	Chemorezeptorenttriggerzone(?)
Antihistaminika	Diphenhydramin	Brechzentrum
Neuroleptika	Levomepromazin	Chemorezeptorenttriggerzone
	Olanzapin ← Ind.:	
Benzodiazepine	Diazepam	Limbisches System
	Lorazepam	
Cannabispräparate	Dronabinol	: „übergeordnete ZNS-Strukturen“?

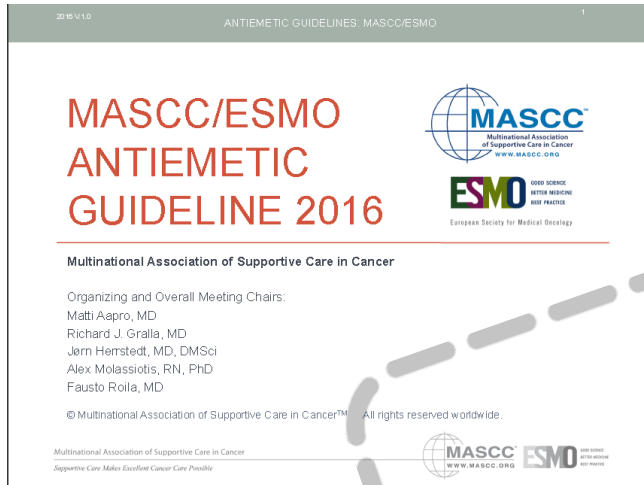
← Ind.:  
Schizophrenie  
manische Episoden

# Antiemese

- Prophylaxe ist am bedeutsamsten
- Es wird immer de-eskaliert
  - Von maximaler Abdeckung zur Notwendigkeit
- Kombinationen aus:
  - 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist
  - Dexamethason
  - NK-1-Antagonist



# Div. Leitlinien - LL



onkopedia leitlinien



## Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie

Leitlinienprogramm  
Onkologie

**S3-Leitlinie**  
**Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen**

Langversion 1.3 – Februar 2020  
AWMF-Registernummer: 032/0540L

Reviewed by Jürgen Barth on 01/02/2021 7:44:33 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

**NCCN Guidelines Version 1.2021 Antiemesis**

NCCN Guidelines Index  
Table of Contents  
Discussion

EMETOGENIC POTENTIAL OF ORAL ANTICANCER AGENTS*				
LEVEL	AGENT			
Moderate to high emetic risk <sup>a,b</sup> (≥30% frequency of emesis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alitretamine</li> <li>• Avapritinib</li> <li>• Azacytidine</li> <li>• Binimetinib</li> <li>• Bosutinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Busulfan 24 mg/day</li> <li>• Capmatinib</li> <li>• Certinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cizorotinib</li> <li>• Cyclophosphamide 2100 mg/m<sup>2</sup>/day</li> <li>• Dibraterfenib</li> <li>• Enasidenib</li> <li>• Encorafenib</li> <li>• Estramustine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etoposide</li> <li>• Fedratinib</li> <li>• Imatinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Levatinib &gt;12 mg/day</li> <li>• Lomustine (single day)</li> <li>• Midostaurin</li> <li>• Mitotane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niraparib</li> <li>• Olaparib</li> <li>• Procarbazine</li> <li>• Rucaparib</li> <li>• Selinexor<sup>®</sup></li> <li>• Temozolomide &gt;75 mg/m<sup>2</sup>/day</li> </ul>
Minimal to low emetic risk <sup>b</sup> (<30% frequency of emesis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abemaciclib</li> <li>• Acalabrutinib</li> <li>• Alisertib</li> <li>• Alecinib</li> <li>• Alpelisib</li> <li>• Axitinib</li> <li>• Bexarotene</li> <li>• Brigatinib</li> <li>• Bosutinib 5400 mg/day</li> <li>• Busulfan &lt;4 mg/day</li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Capecitabine</li> <li>• Chlorambucil</li> <li>• Cobimetinib</li> <li>• Cyclophosphamide &lt;100 mg/m<sup>2</sup>/day</li> <li>• Dacomitinib</li> <li>• Dasatinib</li> <li>• Decitabine and cedazuridine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duvelisib</li> <li>• Entrectinib</li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Ertufitinib</li> <li>• Everolimus</li> <li>• Flutemetamol</li> <li>• Gefitinib</li> <li>• Gilteritinib</li> <li>• Glesatinib</li> <li>• Hydroxyurea</li> <li>• Ibrutinib</li> <li>• Idelalisib</li> <li>• Imatinib 5400 mg/day</li> <li>• Ixazomib</li> <li>• Ivosidenib</li> <li>• Lapatinib</li> <li>• Larotrectinib</li> <li>• Lenvatinib</li> <li>• Lenvatinib 12 mg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorlatinib</li> <li>• Melphalan</li> <li>• Mercaptopurine</li> <li>• Methotrexate</li> <li>• Nilotinib</li> <li>• Neratinib</li> <li>• Osimertinib</li> <li>• Palbociclib</li> <li>• Panobinostat</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Pemigatinib</li> <li>• Pexidartinib</li> <li>• Pomalidomide</li> <li>• Ponatinib</li> <li>• Pralsetinib</li> <li>• Regorafenib</li> <li>• Ribociclib</li> <li>• Ripretinib</li> <li>• Ruxolitinib</li> <li>• Selpercatinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonidegib</li> <li>• Sorafenib</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Tazemetostat</li> <li>• Temozolomide</li> <li>• Tazemetostat 575 mg/m<sup>2</sup>/day<sup>bb</sup></li> <li>• Thalidomide</li> <li>• Thioguanine</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Trametinib</li> <li>• Tretinoin</li> <li>• Trifluridine/Tipiracil</li> <li>• Tucatinib</li> <li>• Vandetanib</li> <li>• Venetoclax</li> <li>• Vismodegib</li> <li>• Vorinostat</li> <li>• Zanubrutinib</li> </ul>

Adapted with permission from: Hesketh P, Kiv M, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:103-109. Gourlay SG, Wei D, Gupta R, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antiemetic agent emetogenicity/rate of the act. Support Care Cancer 2011;19:543-547.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 1/23/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

High Emetic Risk (See AE-2)  
Moderate Emetic Risk (See AE-2)  
Low Emetic Risk (See AE-2)  
Minimal Emetic Risk (See AE-3)  
See Footnotes on AE-3

- Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v119-v133
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/0540L
- Onkopedia Leitlinie Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie Stand Mai 2021
- NCCN Antiemesis Version 1.2021

## Emetogenes Potenzial – Parenteralia I: Prophylaxe

- **Hoch:** 5HT<sub>3</sub>-Antagonist + Dexamethason + NK1-Rezeptorantagonist
- **Moderat:** 5HT<sub>3</sub>-Antagonist + Dexamethason

2016 v.1.0 ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO 10

Committee I (2/5): Emetic Risk Groups – Adults – Single IV Agents

HIGH	Anthracycline/cyclophosphamide combination*		
	Carmustine		
	Cisplatin		
	Cyclophosphamide $\geq 1500$ mg/m <sup>2</sup>		
	Dacarbazine		
	Mechlorethamine		
	Streptozocin		
MODERATE	Alemtuzumab	Daunorubicin	Oxaliplatin
	Azacitidine	Doxorubicin	Romidepsin
	Bendamustine	Epirubicin	Temozolomide**
	Carboplatin	Idarubicin	Thiotepa
	Clofarabine	Ifosfamide	Trabectedin
	Cyclophosphamide $< 1500$ mg/m <sup>2</sup>	Irinotecan	
	Cytarabine $> 1000$ mg/m <sup>2</sup>		

\* The combination of an anthracycline and cyclophosphamide in patients with breast cancer should be considered highly emetogenic.  
 \*\* No direct evidence found for temozolomide IV. Classification is based on oral temozolomide, since all sources indicate a similar safety profile.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer  
 Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible

MASCC ESMD  
 WWW.MASCC.ORG

**Prophylaxe ist obligat!**

# Emetogenes Potenzial – Parenteralia II: Prophylaxe

- **Gering:** 5HT<sub>3</sub>-Antagonist oder MCP

2016 V.1.0 ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO 11

Committee I (3/5): Emetic Risk Groups – Adults – Single IV Agents

LOW	Aflibercept	Eribulin	Panitumumab
	Belinostat	Etoposide	Pemetrexed
	Blinatumomab	5-Fluorouracil	Pegylated liposomal doxorubicin
	Bortezomib	Gemcitabine	Pertuzumab
	Brentuximab	Ipilimumab	Temsirolimus
	Cabazitaxel	Ixabepilone	Topotecan
	Carfilzomib	Methotrexate	Trastuzumab-emtansine
	Catumaxumab	Mitomycin	Vinflunine
	Cetuximab	Mitoxantrone	
	Cytarabine $\leq 1000$ mg/m <sup>2</sup>	Nab- paclitaxel	
	Docetaxel	Paclitaxel	

Multinational Association of Supportive Care in Cancer  
Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible

MASCC ESMO  
WWW.MASCC.ORG

**Prophylaxe dringend empfohlen**

# Emetogenes Potenzial – Parenteralia III: Prophylaxe

- **Minimal:** Keine Routineprophylaxe
  - Es könnte aber eine notwendig sein ⇒ Stand By Medikation
    - Dopaminantagonisten

2016 V.1.0 ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO 12

Committee I (4/5): Emetic Risk Groups – Adults – Single IV Agents

EMETIC RISK GROUP	Drugs
MINIMAL	Bevacizumab Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Cladribine Fludarabine Nivolumab Ofatumumab Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab Trastuzumab Vinblastine Vincristine Vinorelbine

Multinational Association of Supportive Care in Cancer  
Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible

MASCC ESMO  
WWW.MASCC.ORG

# Emetogenes Potenzial – Oralien (Stand 2016)

- Lange Zeit unterschätzt, erstmalige Beurteilung 2008

2016 v.1.0 ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO 13

Committee I (5/5): Emetic Risk Groups – Adults – Single Oral Agents

<b>HIGH</b>	Hexamethylmelamine Procarbazine		
<b>MODERATE</b>	Bosutinib Ceritinib Crizotinib	Cyclophosphamide Imatinib Temozolomide	Vinorelbine
<b>LOW</b>	Afatinib Axatinib Capecitabine Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposide Fludarabine	Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidomide Olaparib Nilotinib Pazopanib	Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur Uracil Thalidomide Vandetanib Vorinostat
<b>MINIMAL</b>	Chlorambucil Erlotinib Gefitinib Hydroxyurea Melphalan	Methotrexate L-Phenylalanine mustard Pomalidomide Ruxolitinib	Sorafenib 6-Thioguanine Vemurafenib Vismodegib

Multinational Association of Supportive Care in Cancer  
Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible

MASCC WWW.MASCC.ORG ESMO GOOD SCIENCE. BETTER MEDICINE. NEW PRACTICE.

# Emetogenes Potenzial Oralien nach NCCN

- Wichtige Unterscheidung im Vergleich zur parenteralen CTX!
- Einteilung dort:
  1. Hoch
  2. Moderat
  3. Niedrig
  4. Minimal
- Für 1 + 2 bleibt die Prophylaxe **immer** obligat
- \*\*\*\*\*
- Einteilung bei den Oralien in Klassen
- Hoch bis Moderat und
- Niedrig bis minimal

# Emetogenes Potenzial Oralien nach NCCN

- Wichtige Unterscheidung im Vergleich zur parenteralen CTX ab 2021
- Einteilung der Oralien in Klassen
- **Moderat** bis **hoch**,
- **Niedrig** bis **minimal**
- Warum geht das?
- „Gewöhnungseffekt“ i. L. der Dauertherapie

Printed by Jürgen Barth on 5/14/2021 7:44:33 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 1.2021 Antiemesis** [NCCN Guidelines Index](#) [Table of Contents](#) [Discussion](#)

**EMETOGENIC POTENTIAL OF ORAL ANTICANCER AGENTS<sup>a</sup>**

LEVEL	AGENT
<b>Moderate to high emetic risk<sup>b,2</sup></b> (≥30% frequency of emesis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altretamine</li> <li>• Avapritinib</li> <li>• Azacytidine</li> <li>• Binimetinib</li> <li>• Bosutinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Busulfan ≥4 mg/day</li> <li>• Capmatinib</li> <li>• Ceritinib</li> <li>• Crizotinib</li> <li>• Cyclophosphamide ≥100 mg/m<sup>2</sup>/day</li> <li>• Dabrafenib</li> <li>• Enasidenib</li> <li>• Encorafenib</li> <li>• Estramustine</li> <li>• Etoposide</li> <li>• Fedratinib</li> <li>• Imatinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Lenvatinib &gt;12 mg/day</li> <li>• Lomustine (single day)</li> <li>• Midostaurin</li> <li>• Mitotane</li> <li>• Niraparib</li> <li>• Olaparib</li> <li>• Procarbazine</li> <li>• Rucaparib</li> <li>• Selinexor<sup>aa</sup></li> <li>• Temozolomide &gt;75 mg/m<sup>2</sup>/day</li> </ul>
<b>Minimal to low emetic risk<sup>b</sup></b> (<30% frequency of emesis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abemaciclib</li> <li>• Acalabrutinib</li> <li>• Afatinib</li> <li>• Alectinib</li> <li>• Alpelisib</li> <li>• Axitinib</li> <li>• Bexarotene</li> <li>• Brigatinib</li> <li>• Bosutinib ≤400 mg/day</li> <li>• Busulfan &lt;4 mg/day</li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Capecitabine</li> <li>• Chlorambucil</li> <li>• Cobimetinib</li> <li>• Duvellisib</li> <li>• Entrectinib</li> <li>• Erdafitinib</li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Everolimus</li> <li>• Fludarabine</li> <li>• Gefitinib</li> <li>• Gilteritinib</li> <li>• Glasdegib</li> <li>• Hydroxyurea</li> <li>• Ibrutinib</li> <li>• Idelalisib</li> <li>• Imatinib ≤400 mg/day</li> <li>• Ivazomib</li> <li>• Lorlatinib</li> <li>• Melphalan</li> <li>• Mercaptopurine</li> <li>• Methotrexate</li> <li>• Nilotinib</li> <li>• Neratinib</li> <li>• Osimertinib</li> <li>• Palbociclib</li> <li>• Panobinostat</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Pemigatinib</li> <li>• Pexidartinib</li> <li>• Pomalidomide</li> <li>• Ponatinib</li> <li>• Sonidegib</li> <li>• Sorafenib</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Talazoparib tosylate</li> <li>• Tazemetostat</li> <li>• Temozolomide ≤75 mg/m<sup>2</sup>/day<sup>bb</sup></li> <li>• Thalidomide</li> <li>• Thioguanine</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Trametinib</li> <li>• Tretinoin</li> <li>• Trifluridine/tipiracil</li> <li>• Tucatinib</li> </ul>

<sup>w</sup> For some moderate to high emetic risk agents, factors related to dosing schedule (particularly continuous dosing for prolonged periods), and clinical experience suggest routine premedication is not required. An individualized approach is appropriate for whether to premedicate each dose or prescribe antiemetics as needed.

Adapted with permission from:  
Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:103-109.  
Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-state of the art. Support Care Cancer 2011;19:S43-S47.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 12/23/2020 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

■ NCCN Antiemesis Version 1.2021

[High Emetic Risk \(See AE-2\)](#)  
[Moderate Emetic Risk \(See AE-2\)](#)  
[Low Emetic Risk \(See AE-3\)](#)  
[Minimal Emetic Risk \(See AE-3\)](#)  
[See Footnotes on AE-7A](#)

# Emetogenes Potenzial Oralien nach NCCN

- Wichtige Unterscheidung im Vergleich zur parenteralen CTX ab 2021
- Auch hier:
- Für **hoch** bis **moderat** bleibt die Prophylaxe **immer** obligat
  - Zumindest beim Start

Printed by Jürgen Barth on 5/14/2021 7:44:33 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 1.2021 Antiemesis** [NCCN Guidelines Index](#) [Table of Contents](#) [Discussion](#)

**EMETOGENIC POTENTIAL OF ORAL ANTICANCER AGENTS<sup>a</sup>**

LEVEL	AGENT
<b>Moderate to high emetic risk<sup>b,2</sup></b> (≥30% frequency of emesis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aletretamine</li> <li>• Avapritinib</li> <li>• Azacytidine</li> <li>• Binimetinib</li> <li>• Bosutinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Busulfan ≥4 mg/day</li> <li>• Capmatinib</li> <li>• Ceritinib</li> <li>• Crizotinib</li> <li>• Cyclophosphamide ≥100 mg/m<sup>2</sup>/day</li> <li>• Dabrafenib</li> <li>• Enasidenib</li> <li>• Encorafenib</li> <li>• Estramustine</li> <li>• Etoposide</li> <li>• Fedratinib</li> <li>• Imatinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Lenvatinib &gt;12 mg/day</li> <li>• Lomustine (single day)</li> <li>• Midostaurin</li> <li>• Mitotane</li> <li>• Niraparib</li> <li>• Olaparib</li> <li>• Procarbazine</li> <li>• Rucaparib</li> <li>• Selinexor<sup>aa</sup></li> <li>• Temozolomide &gt;75 mg/m<sup>2</sup>/day</li> </ul>
<b>Minimal to low emetic risk<sup>b,h</sup></b> (<30% frequency of emesis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abemaciclib</li> <li>• Acalabrutinib</li> <li>• Afatinib</li> <li>• Alectinib</li> <li>• Alpelisib</li> <li>• Axitinib</li> <li>• Bexarotene</li> <li>• Brigatinib</li> <li>• Bosutinib ≤400 mg/day</li> <li>• Busulfan &lt;4 mg/day</li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Capecitabine</li> <li>• Chlorambucil</li> <li>• Cobimetinib</li> <li>• Cyclophosphamide &lt;100 mg/m<sup>2</sup>/day</li> <li>• Dacomitinib</li> <li>• Dasatinib</li> <li>• Decitabine and cedazuridine</li> <li>• Duvelisib</li> <li>• Entrectinib</li> <li>• Erdafitinib</li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Everolimus</li> <li>• Fludarabine</li> <li>• Gefitinib</li> <li>• Gilteritinib</li> <li>• Glasdegib</li> <li>• Hydroxyurea</li> <li>• Ibrutinib</li> <li>• Idelalisib</li> <li>• Imatinib ≤400 mg/day</li> <li>• Ixazomib</li> <li>• Ivosidenib</li> <li>• Lapatinib</li> <li>• Larotrectinib</li> <li>• Lenalidomide</li> <li>• Lenvatinib ≤12 mg/day</li> <li>• Lorlatinib</li> <li>• Melphalan</li> <li>• Mercaptopurine</li> <li>• Methotrexate</li> <li>• Nilotinib</li> <li>• Neratinib</li> <li>• Osimertinib</li> <li>• Palbociclib</li> <li>• Panobinostat</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Pemigatinib</li> <li>• Pexidartinib</li> <li>• Pomalidomide</li> <li>• Ponatinib</li> <li>• Pralsetinib</li> <li>• Regorafenib</li> <li>• Ribociclib</li> <li>• Ripretinib</li> <li>• Ruxolitinib</li> <li>• Selpercatinib</li> <li>• Sonidegib</li> <li>• Sorafenib</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Talazoparib tosylate</li> <li>• Tazemetostat</li> <li>• Temozolomide ≤75 mg/m<sup>2</sup>/day<sup>bb</sup></li> <li>• Thalidomide</li> <li>• Thioguanine</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Trametinib</li> <li>• Tretinoin</li> <li>• Trifluridine/tipiracil</li> <li>• Tucatinib</li> <li>• Vandetanib</li> <li>• Vemurafenib</li> <li>• Venetoclax</li> <li>• Vismodegib</li> <li>• Vorinostat</li> <li>• Zanubrutinib</li> </ul>

Adapted with permission from:  
Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:103-109.  
Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-state of the art. Support Care Cancer 2011;19:S43-S47.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 12/23/2020 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

[High Emetic Risk \(See AE-2\)](#)  
[Moderate Emetic Risk \(See AE-2\)](#)  
[Low Emetic Risk \(See AE-3\)](#)  
[Minimal Emetic Risk \(See AE-3\)](#)  
[See Footnotes on AE-7A](#)

■ NCCN Antiemesis Version 1.2021



# Prophylaxe nach NCCN

- Bei Oralien *moderate* to *high*
- 5-HT<sub>3</sub>-RA



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2023 Antiemesis

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### ORAL ANTICANCER AGENTS - EMESIS PREVENTION<sup>g,h,z,aa</sup>

High to moderate  
emetic  
risk

Start before anticancer therapy and continue daily  
(order does not imply preference)<sup>i</sup>

• 5-HT<sub>3</sub> RA (choose one)<sup>j,v</sup>:

- ▶ Dolasetron 100 mg PO daily
- ▶ Granisetron 1–2 mg (total dose) PO daily or 3.1 mg/24-h transdermal patch every 7 days
- ▶ Ondansetron 8–16 mg (total dose) PO daily

[Breakthrough Treatment for Anticancer Therapy-Induced Nausea/Vomiting \(AE-10\)](#)

# DGHO 2021

- Hat sich dem angeschlossen
- **Hoch/moderat** bedarf *initial* einer **obligaten** Prophylaxe

		Auftreten von Erbrechen ohne Prophylaxe				
		Intravenöse Tumorthapeutika		Orale Tumorthapeutika		
Stufe	Wahrscheinlichkeit	*	Stufe	Wahrscheinlichkeit	**	
Hoch	> 90 %		Hoch / Moderat	≥ 30 %		
Moderat	30-90 %		Gering / Minimal	< 30 %		
Gering	10-30 %					
Minimal	< 10 %					

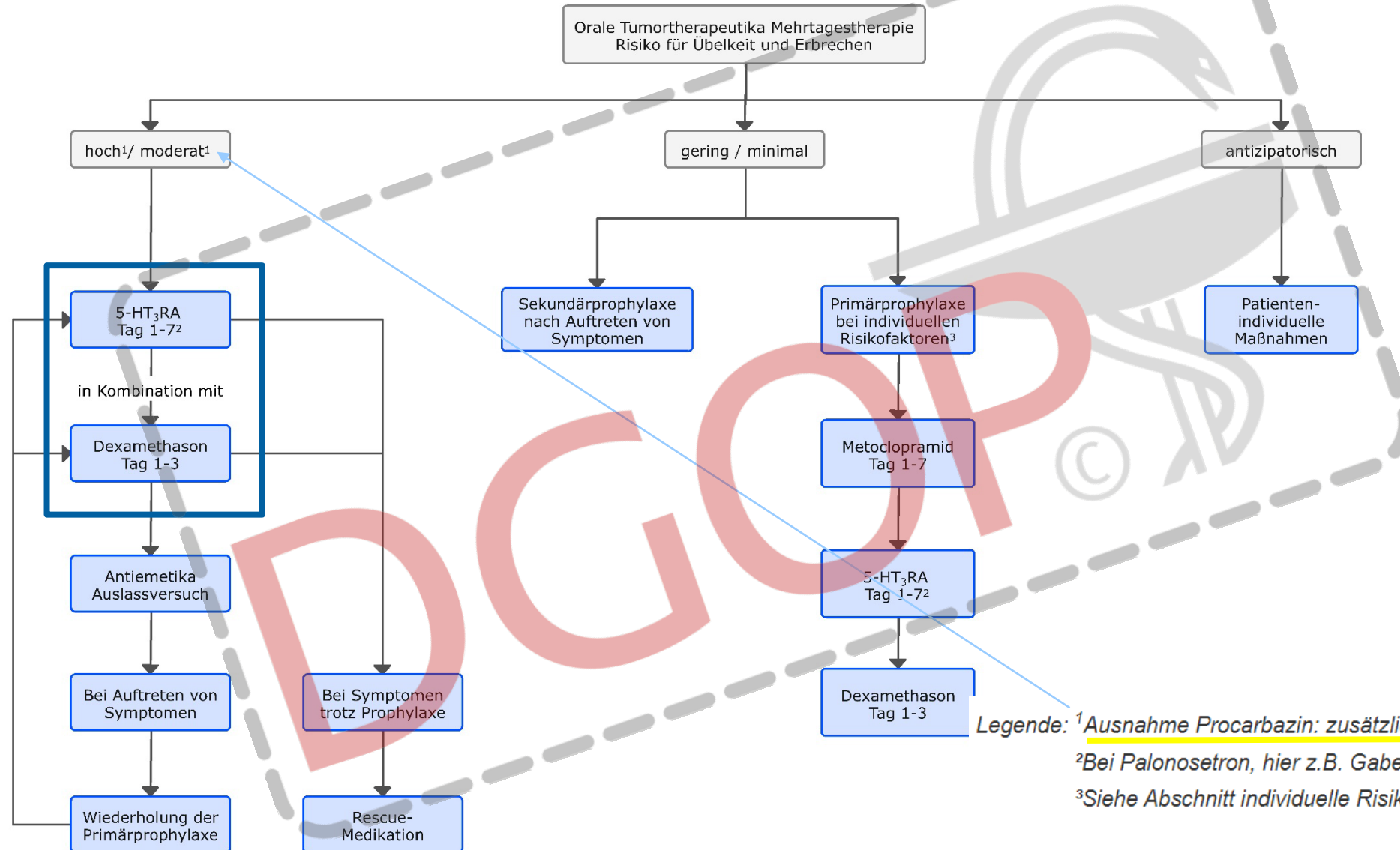
# DGHO 2021

Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Abarelix	po	gering / minimal
Abemaciclib	po	hoch / moderat
Abirateron	po	gering / minimal
Acalabrutinib	po	gering / minimal
Afatinib	po	gering / minimal
Alectinib	po	gering / minimal
Alltransretinolsäure	po	gering / minimal
Alpelisib	po	gering / minimal
Anagrelid	po	gering / minimal
Anastrozol	po	gering / minimal
Apalutamid	po	gering / minimal
Avapritinib	po	hoch / moderat



Geht über 3 Druckseiten

# DGHO 2021 Therapiealgorrhythmus Oralia



Legende: <sup>1</sup>Ausnahme Procarbazin: zusätzlich NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist.

<sup>2</sup>Bei Palonosetron, hier z.B. Gabe an Tag 1, 3 und 5.

<sup>3</sup>Siehe Abschnitt individuelle Risikofaktoren

# Neu bei NCCN Version 1.2023

- Aufteilung der Sektion *moderate* to *high*



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2023 Antiemesis

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

x Emerging data and clinical practice suggest adding low-dose olanzapine and/or NK1 RA or 5-HT3 RA for nausea prevention.

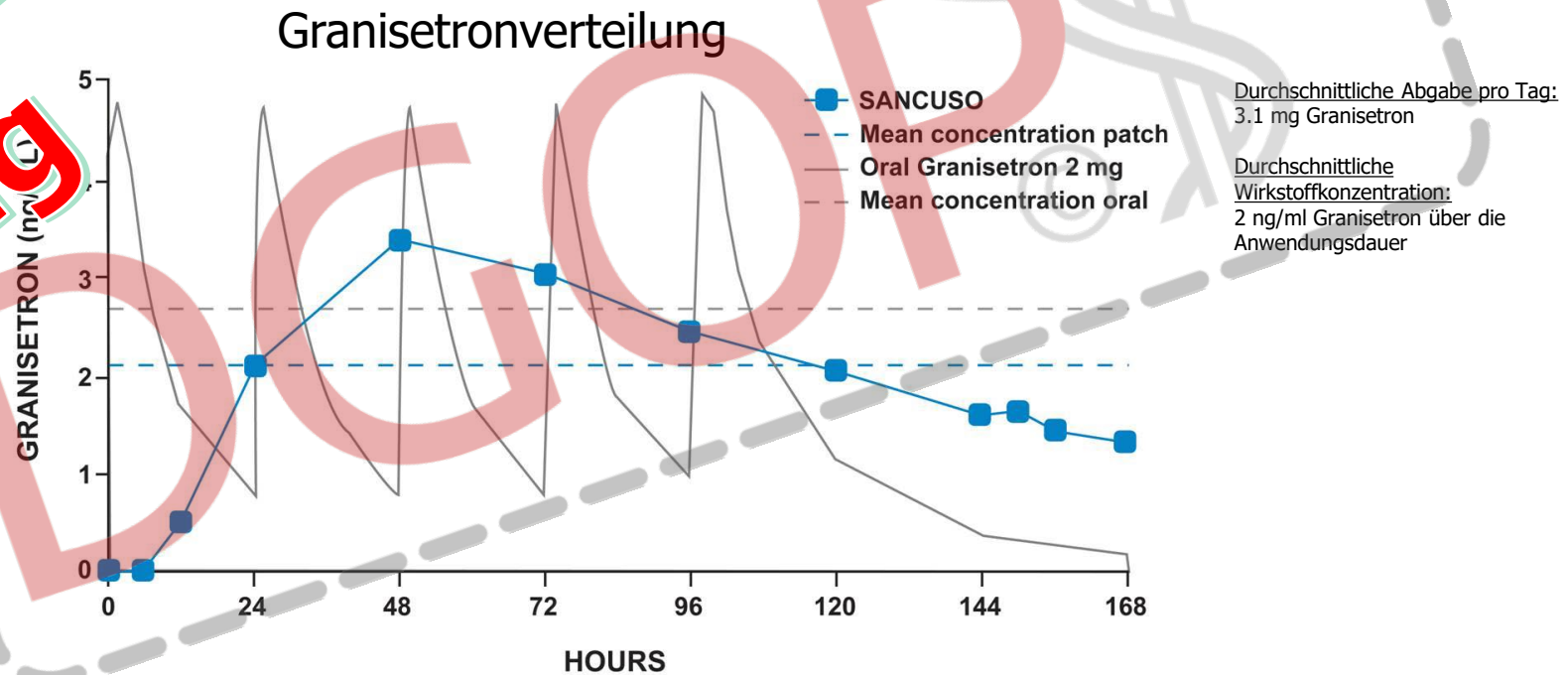
LEVEL	AGENT			
<p><u>Moderate to high emetic risk<sup>a</sup></u> (≥30% frequency of emesis): Prophylaxis required on days of oral anticancer agent administration</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azacitidine<sup>w</sup></li> <li>• Busulfan ≥4 mg/day</li> <li>• Ceritinib</li> <li>• Cyclophosphamide ≥100 mg/m<sup>2</sup>/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fedratinib</li> <li>• Lomustine (single day)</li> <li>• Midostaurin</li> <li>• Mitotane</li> <li>• Mococertinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexo<sup>x</sup></li> <li>• Temozolomide &gt;75 mg/m<sup>2</sup>/day</li> </ul>	
<p><u>Moderate to high emetic risk<sup>a,v</sup></u> (≥30% frequency of emesis): As needed (PRN) dosing is <i>initially</i> appropriate on days of oral anticancer agent administration</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avapritinib</li> <li>• Binimetinib</li> <li>• Bosutinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Cabozantinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crizotinib</li> <li>• Dabrafenib</li> <li>• Enasidenib</li> <li>• Encorafenib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estramustine</li> <li>• Etoposide</li> <li>• Imatinib &gt;400 mg/day</li> <li>• Lenvatinib &gt;12 mg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niraparib</li> <li>• Olaparib</li> <li>• Procarbazine</li> <li>• Rucaparib</li> </ul>

Adapted with permission from: Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:103-109. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. Support Care Cancer 2011;19:S43-S47.

appropriate = angebracht, nicht „nur“ angemessen ⇨ sollte gefälligst

# Granisetron Pflaster

- Für / bei Schluckbeschwerden
  - „Mir ist so schlecht, ich traue mich nicht etwas einzunehmen“



Howell J et al. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15: 223-231

**ACHTUNG!**  
**Beratung**

# Neuroleptika

- Primär gewünscht: psychische Distanzierung
- Phenothiazine → sedierend
  - „niedrig potente“ Neuroleptika
- Butyrophenone → Wenig sedierend
  - „hoch potente“ Neuroleptika
- „Atypisches“ N.: Olanzapin
  - Rescue – „*breakthrough vomiting*“
    - [Navari et. al. Support Care Cancer, 2007](#)

Medikamentös bedingte

**DIARRHÖ**





# Chemotherapie induzierte Diarrhö - CID

- Als typische, CID auslösende Medikamente sind zu nennen:
- Actinomycin-D
- Anthrazykline
- Bleomycin
- Bortezomib, bes. wenn i.v. gegeben statt s.c.
- Fluoropyrimidine
  - Fluorouracil, Capecitabin, „S 1“, Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan
- Melphalan
  - insbes. hoch dosiert
- Methotrexat
- Podophyllotoxine
  - Etoposid
- Sowie alle nmKI
  - **Klasseneffekt**

# Klassenphänomen der nmKI: gastrointestinale Toxizität

**Alle** derzeit bekannten ATP Mimetika verursachen eine -z.T. dosislimitierende- **Diarrhöe** und mehr oder weniger starke **Übelkeit** und **Erbrechen**.

**Gastrointestinale Nebenwirkungen**

# nmKI -Diarrhö

- Diätetische Empfehlungen (anfangs)
  - Laktose haltige Produkte meiden
  - Täglich 8 – 10 Gläser einer klaren Flüssigkeit trinken
  - Viele kleine (leichte) Mahlzeiten
    - Bananen, Toast, Reis, Apfelmus, einfache Pasta
      - [Benson II et al., J Clin Oncol 20041; 22: 2918-2926](#)
  - Therapie unterbrechen
    - Unerwünscht
  - *Clinical experience:* Morosche Karottensuppe
- Schnell etabliert: Loperamid Stand-By

# Problembeispiele ATP-Mimetika

Nebenwirkung mit  
Konsequenzen

- nmKI und Diarrhö
- Mit dem Patienten besprechen und definieren
- Handlungskonsequenzen
  - Einnahme-Stopp
  - Loperamid
  - Arzt/Pflegekontakt
  - Apotheke?
  - Etc.

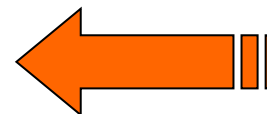
DGOP **BERATUNG!**

# CTCAE 4.0, 28.05.2009 - Diarrhö

Grad	Kein Stoma	Stoma vorhanden	Weitere Symptome
<b>1</b>	< 4 Stühle/Tag	Milder Anstieg der Stomaförderung	Keine
<b>2</b>	4–6 Stühle/Tag	Mäßiger Anstieg der Stomaförderung	Keine
<b>3</b>	≥ 7 Stühle/Tag	Starker Anstieg, der Stomaförderung	Inkontinenz Einschränkungen im Alltag, stationäre Aufnahme indiziert
<b>4</b>	Lebensbedrohliche Symptome	Lebensbedrohliche Symptome	Lebensbedrohliche Symptome
<b>5</b>	Tod	Tod	Tod



**CAVE:**



# Intervention

- ↪ Loperamid 2-4 mg alle 2 Stunden
  - ↪ Lapatinib höhere „Loading dose“ 4 mg
- ↪ nach 48 Stunden: Ciprofloxazin
- ↪ nach 72 Stunden: Hospitalisation + i.v. Hydratation
- ↪ Reserve: Octreotid / Budesonid / Opiumtinktur
- Hinweis – besonders der ältere, neu eingestellte Patienten
  - Oft: „senile *Obstipation*“
  - Nehmen Sie Laxanzien?

**ACHTUNG!**  
Beratung!

DGOP

# Idelalisib

## Indikation

- CLL, FL

## Dosierung

- 2 x 150 mg/d

## Darreichungsstärke(n)

- 100 mg ← für Dosisreduktionen
- 150 mg

## Metabolisierung

- CYP3A4

## Einnahmezeitpunkt

- **Egal**

## Target(s)

- PI3K $\delta$

- **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:**
- Diarrhoe/Colitis
  - Autoimmunkolitis(?)
  - Tritt verzögert auf, z.T. ½ Jahr nach Therapiestart
  - **Hospitalisierungsbedürftig!**
  - Hydrierung
  - Budesonid enteral
    - Loperamid nicht ausreichend
  - Dauer: 8 – 10 **Wochen**



**WARNING: FATAL AND SERIOUS TOXICITIES: HEPATIC, SEVERE DIARRHEA, COLITIS, PNEUMONITIS, and INTESTINAL PERFORATION**

*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- Fatal and/or serious hepatotoxicity occurred in 14% of Zydelig-treated patients. Monitor hepatic function prior to and during treatment. Interrupt and then reduce or discontinue Zydelig. (5.1)
- Fatal and/or serious and severe diarrhea or colitis occurred in 14% of Zydelig-treated patients. Monitor for the development of severe diarrhea or colitis. Interrupt and then reduce or discontinue Zydelig. (5.2)
- Fatal and serious pneumonitis can occur in Zydelig-treated patients. Monitor for pulmonary symptoms and bilateral interstitial infiltrates. Interrupt or discontinue Zydelig. (5.3)
- Fatal and serious intestinal perforation can occur in Zydelig-treated patients across clinical trials. Discontinue Zydelig if intestinal perforation is suspected. (5.4)

FPI

Haut – Schleimhaut – Haare – Nägel - Dermatotoxizität

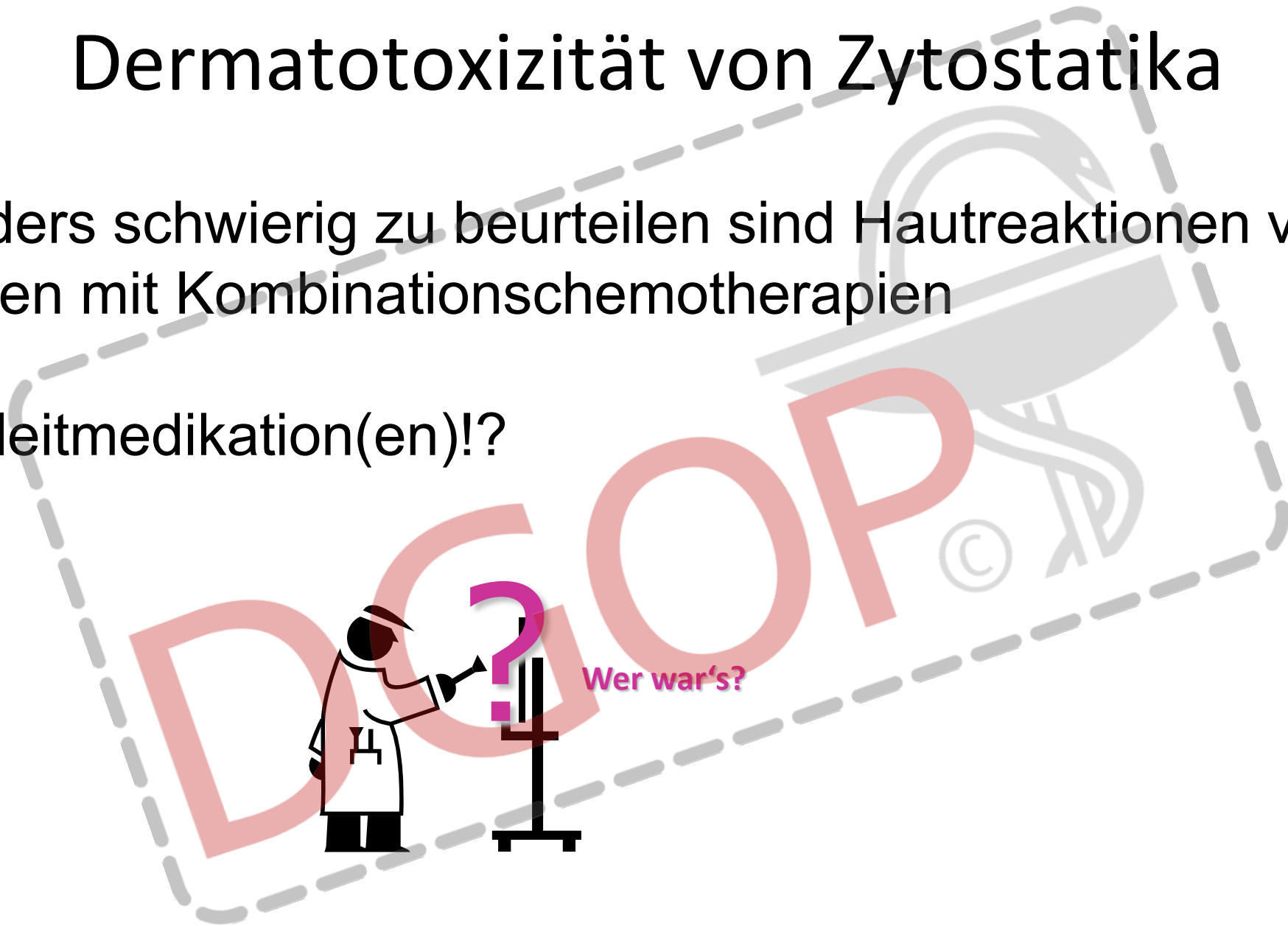
# HAUT- UND HAUTANHANGSGEBILDE



# Dermatotoxizität von Zytostatika

Besonders schwierig zu beurteilen sind Hautreaktionen von Patienten mit Kombinationschemotherapien

→ Begleitmedikation(en)!?



# 2012 - 2014

## WICHTIGE INFORMATIONEN

11. April 2013  
INFORMATION

### WICHTIGE INFORMATIONEN

03. Oktober 2013  
INFORMATION

### WICHTIGE INFORMATIONEN

WICHTIGE INFORMATION

19. Dezember 2013  
INFORMATION

**Chlorhexidin:**  
AMK. Das BfArM  
allergische Reak

### WICHTIGE INFORMATIONEN

17. Oktober 2013  
INFORMATION

**Rote-Hand-Bri  
Hautreaktion**  
Chlorhexidin ist  
Hilfsstoff in viele  
AMK. Die Roche Pflanderem Mundsi  
-Hand-Brief über cHanddesinfektor  
Syndrom

**Risiko schwerer Hautreaktionen**  
Assoziation mit den Genvariante

### WICHTIGE INFORMATIONEN

18. April 2013  
INFORMATION

Sehr seltene schwere Hautreaktionen

DAZ 16 / 18.04.2013

Antimetab  
geworden  
wird gege  
durch gen  
progredier  
Atemwege  
(palmopla  
häufig auf  
ebenfalls  
der Haut,  
Syndrome

UNENTBEHRLICHES TETRAZEPAM?

### Ruhen der Zulassung empfohlen

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) bei der EMA empfiehlt, die Zulassung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel ruhen zu lassen. Das ist das Ergebnis einer Neubewertung des Wirkstoffes aufgrund von Berichten über schwere Hautreaktionen und Kontaktdermatitiden unter Tetrazepam, die auf Antrag der französischen Aufsichtsbehörde gestartet worden war. Experten befürchten, dass durch das Ruhen der Zulassung und den erforderlichen Rückruf Tetrazepam-haltiger Arzneimittel eine große therapeutische Lücke entstehen wird, da keine gut erprobten Alternativen zur Verfügung stehen.

Tetrazepam (Musaril®), ein Benzodiazepin, wird bei schmerzreflektorischen Muskelverspannungen und spastischen Syndromen mit pathologisch gesteigertem Muskeltonus als zentralwirksames Muskelrelaxans eingesetzt. Im Januar hatte die französische Arzneimittelbehörde ANSM den Antrag gestellt, eine "urgent union procedure" für Tetrazepam einzuleiten, ein Verfahren, das nur für gravierende Sicherheitsprobleme gedacht ist. In Frankreich waren vermehrt schwere Hautreaktionen und Kontaktdermatitiden nach Tetrazepam-

DAZ 32 / 08.08.2013

KURZ GEMELDET

Schwerwiegende Hautreaktionen unter Paracetamol | Nanoteilchen in Kosmetika

### WICHTIGE INFORMATIONEN

18. April 2013  
INFORMATION

PRAC bewertet Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tetrazepam negativ

AMK. Der PRAC der EMA hat ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tetrazepam festgestellt, nachdem Berichte über seltene, aber schwere und in einigen Fällen tödlich verlaufende Hautreaktionen bekannt geworden waren (1). Die AMK informierte dazu in der DAZ Nr. 3 vom 17. Januar 2013, Seite 125. Nach Auswertung aller verfügbarer Daten und Postmarketing-Studien zu schweren unerwünschten Hautreaktionen hat der PRAC festgestellt, dass im Vergleich mit anderen Benzodiazepinen die Einnahme von Tetrazepam mit einem leicht erhöhten Risiko für das seltene Auftreten schwerwiegender Hautreaktion verbunden zu sein scheint. Nach Ansicht des PRAC stützt die derzeitige Datenlage nicht in ausreichendem Maße die zugelassenen Anwendungsgebiete. Der PRAC hat aufgrund seiner negativen Nutzen-Risiko-Bewertung dem CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human) das Ruhen der Zulassung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel empfohlen (1). Die Entscheidung über diese Empfehlung des PRAC und die daraus abgeleiteten Maßnahmen, die durch die nationalen Behörden und betroffenen Hersteller umgesetzt werden sollen, werden final in einem Meeting des CMDh vom 22. bis 24. April 2013 beschlossen und bekannt gegeben.

herapie in Kombination mit dem FOLFIRI  
luoropyrimidin-haltige Chemotherapie

herania nach Versagen von

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„UAW-News International“

## **Allopurinol ist die häufigste Ursache für Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse in Europa und Israel**

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN, früher auch medikamentöses Lyell-Syndrom genannt) sind schwere Arzneimittelreaktionen an der Haut, die sehr selten auftreten, aber mit einer hohen Letalität einhergehen.

Medikamentös bedingte Hautreaktionen

# **SPEZIELL: ALLOPURINOL**

# „Historisches“

- Bereits 1998, AkdÄ: Schwere Arzneimittel induzierte Hautreaktionen
  - [Arzneimittelinduzierte schwere Hautreaktionen. Deutsches Ärzteblatt 1998; 95: A-3172](#)
- Zu den häufigen medikamentösen Auslösern von schweren Hautreaktionen gehören:
  - **Allopurinol.**
  - Antibakterielle Sulfonamide (Cotrimoxazol)
  - Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin)
  - Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika
- Im Septemberheft 2009 verweist die AkdÄ daher erneut auf die o.g. Zusammenhänge denn
  - [Deutsches Ärzteblatt 2009; 106 \(36\): 1753](#)
- Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems
  - [gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand Juli 2009](#)
- 903 Verdachtsberichte unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Allopurinol
- Daher sollte der Einsatz von Allopurinol auch bei onkologischer Grunderkrankung grundsätzlich nur bei gerechtfertigter Indikation eingesetzt werden
  - Zu erwartendes Tumorlysesyndrom, z.B. bei leukämischen Verläufen von Hämoblastosen
- Kombinatorische / Trigger-Effekte sind zu erwarten

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„UAW-News International“

## **Allopurinol ist die häufigste Ursache für Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse in Europa und Israel**

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN, früher auch medikamentöses Lyell-Syndrom genannt) sind schwere Arzneimittelreaktionen an der Haut, die sehr selten auftreten, aber mit einer hohen Letalität einhergehen.

# Andere ursächliche Agenzien

- Hautreaktionen können durch andere, potenziell dermatotoxische Arzneimittel intensiviert werden
  - Triggerfunktion
  - „Intensivierer“ für pot. dermatotoxische Zytostatika
    - Darunter: viele Psychopharmaka
- „Schuld“ wird meist dem „bösen“ Zytostatikum zugeschrieben

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

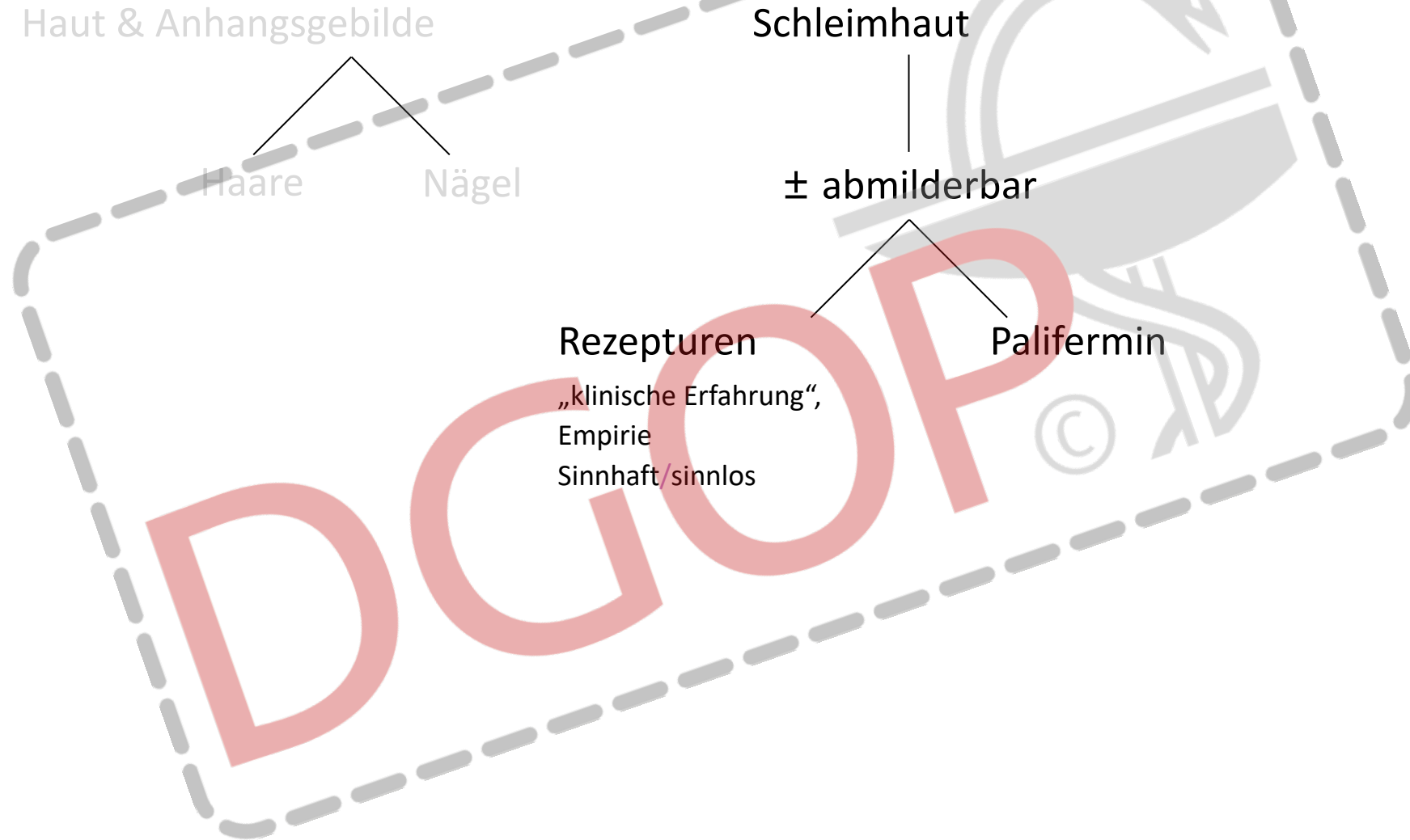
Schleimhaut

Haare

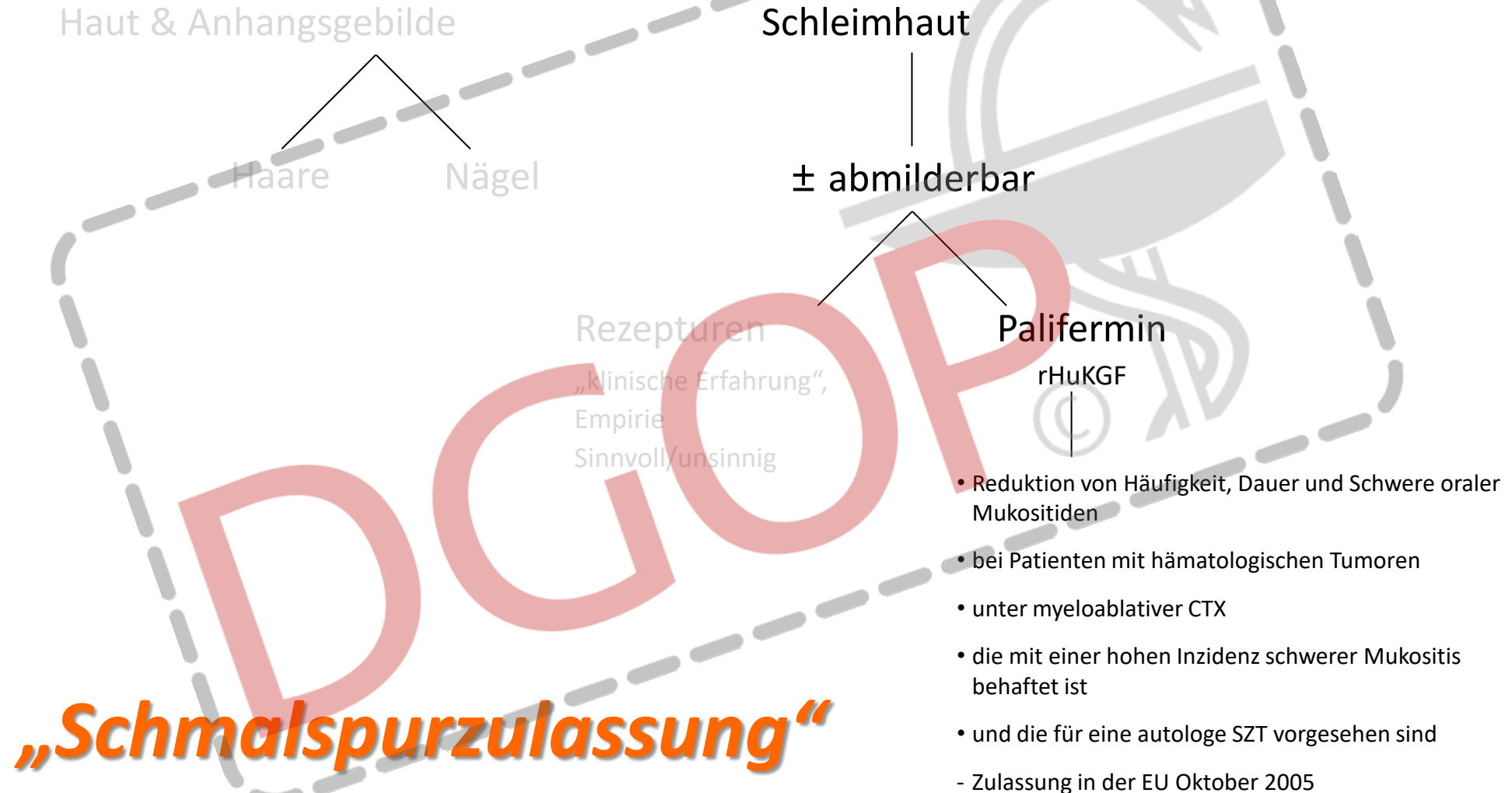
Nägel

DGOP

# Toxizität der CTX/RTX auf

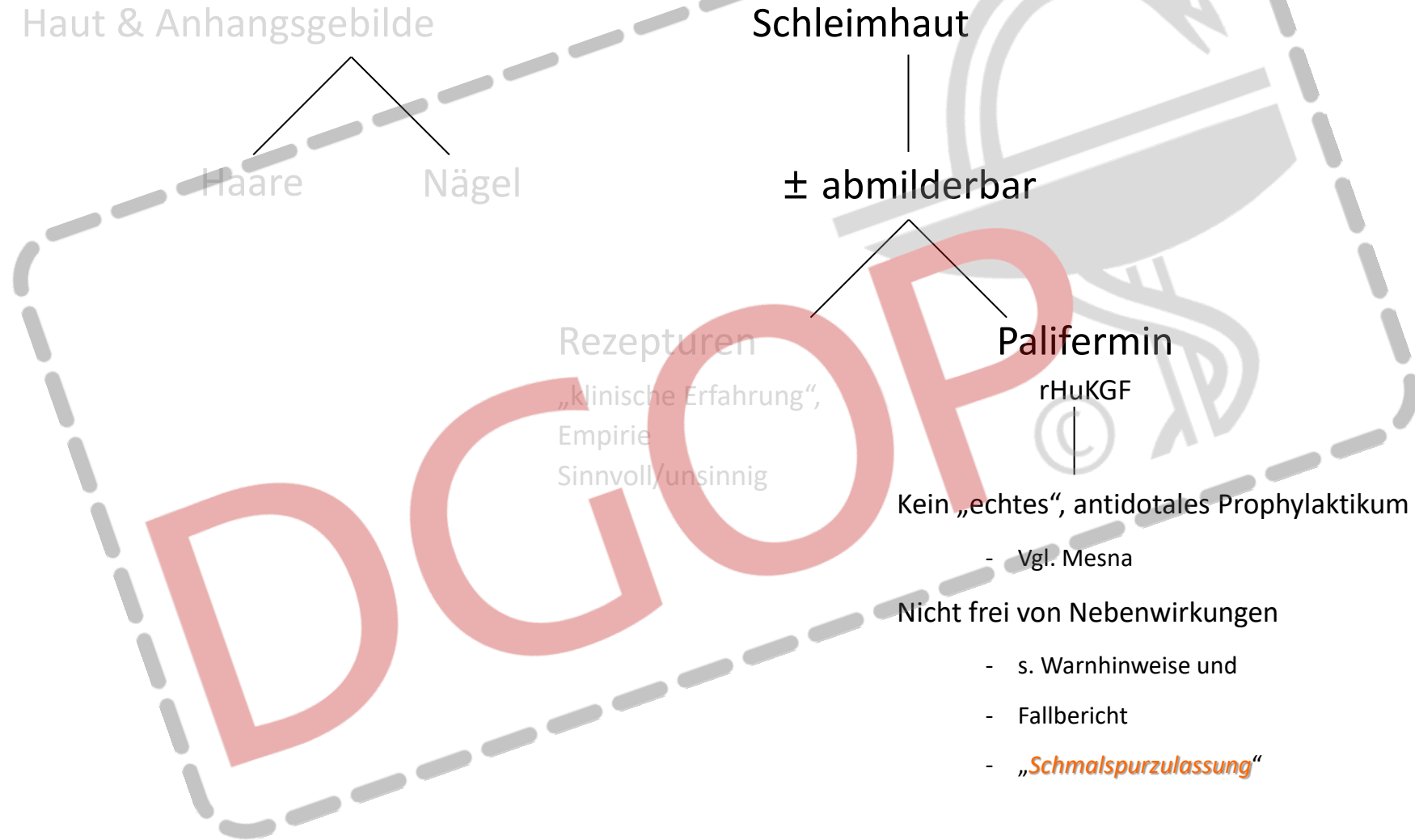


# Toxizität der CTX/RTX auf





# Toxizität der CTX/RTX auf



# Tendenz der letzten Zeit

- Mukoadhäsive „Schutzschichten“
  - Gelclair<sup>®</sup>
  - MuGard<sup>®</sup>
  - Caphosol<sup>®</sup>
    - Übersättigte  $\text{CaPO}_4$ -Lösung
  - Studienlage NICHT gut

# Apothekenexklusive Rezeptur: Benzydamin

- Antimikrobiell

konzentrationsabhängig 0,15 %

- E. coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa < 0,25 min
- Staphylococcus aureus, epidermidis > 2 min
- Streptococcus pyogenes < 0,25 min
- Candida albicans 0,5 min

- Analgetisch

- Keine Inhibition der COX

- Lokalanästhetisch

- Antithrombotisch

# Benzydamin Mundspülgel

- Benzydamin Mundspülgel (0,15 %)\*
  - Muss min. 30“ haften!
- Benzydamin-HCl 0,3
- Natriumhydrogencarbonat 0,08
- Saccharin-Na 0,2
- Polysorbat 20 1,0
- Povidon K 25 20,0
- Glycerol 85% 30,0
- HEC-Schleim 4% 60,0 (11 mPa/s)
- Pfefferminzöl 6 Tropf.
- Lebensmittelfarbstoff grün 4 Tropf.
- Wasser für Injektionszwecke zu 200,0 g

\*Dirk Keiner, Suhl AMT 2008; 26(2): 62-67

**CAVE:** AMVV, Anlage 1

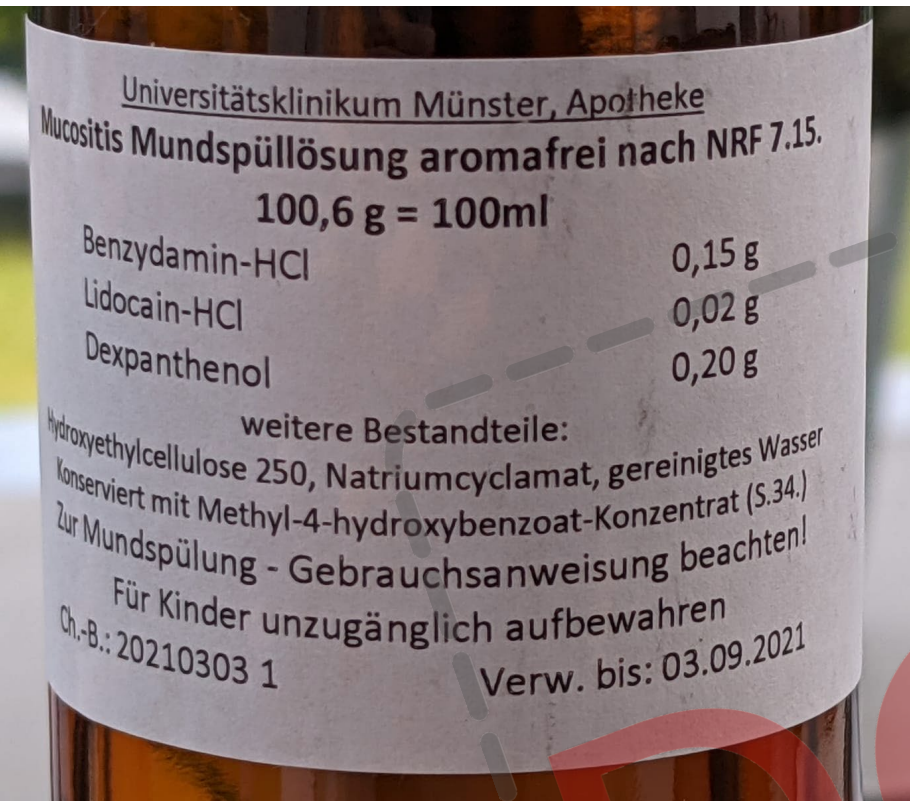
## Benzydamin

- ausgenommen zur Anwendung im Mund- und Rachenraum
- a) als Lösung mit einer Benzydaminhydrochlorid-Konzentration von maximal 1,5 mg/ml oder
- b) als Lutschtablette mit maximal 3 mg Benzydaminhydrochlorid pro abgeteilter Form –

Alkoholfrei

„Wohlschmeckend“

# NRF 7.15



Hohenzollernapotheke

## Therapie bei beginnenden Entzündungszeichen

### Benzydamin-Mundspüllösung 200 ml (evtl. 500 ml)

Benzydamin-HCl	0,32 g
Natriumhydrogencarbonat	0,08 g
Saccharin-Natrium	0,20 g
Polysorbat 20	1,00 g
Povidon K 15	20,00 g
Glycerol 85%	30,00 g
Natrosol 250 G	2,40 g
Pfefferminzöl	0,11 g
Konserviertes Wasser NRF/DAC	zu 200,00 ml

- Kann gekühlt angewendet werden
- 60 Minuten Abstand zur Nahrungszufuhr
- nach Bedarf bis zu 4 x täglich 1 EL Lösung unverdünnt, mindestens 30 Sekunden spülen

# Everolimus-induzierte OUs

- Treten überwiegend an der non-malpighschen\* Mukosa der Mundschleimhaut auf
  - \* Tiefste Schicht der Epidermis
  - Immer dort wo Mukosa am Kiefer anliegt
    - Sehr schmerzhaft
- None of the empiric treatments appeared effective against OU (preventive or curative intent)
  - Hier: NaHCO<sub>3</sub>, Fluconazol oral
    - [Ferte´ et al. EJC 2011; 47: 2249-2255](#)

# Our Resulting Composition

## Dexamethason 0,01% Mouthwash with Dexpanthenol (KH Braunau):

### 100 g Solution contain:

Dexamethason	0,01 g
Dexpanthenol	5,0 g
Propylene glycol	41,55 g
Macrogol-40-glycerolhydroxystearat	0,2 g
Sodium monohydrogen phosphate 12 H <sub>2</sub> O	0,05 g
Essential peppermint oil	0,15 g
Purified water	53,0 g

**Speziell bei / gegen  
Everolimus OU**

- Onkologische Pharmazie 01/2019: 12-13

### Inprocess control:

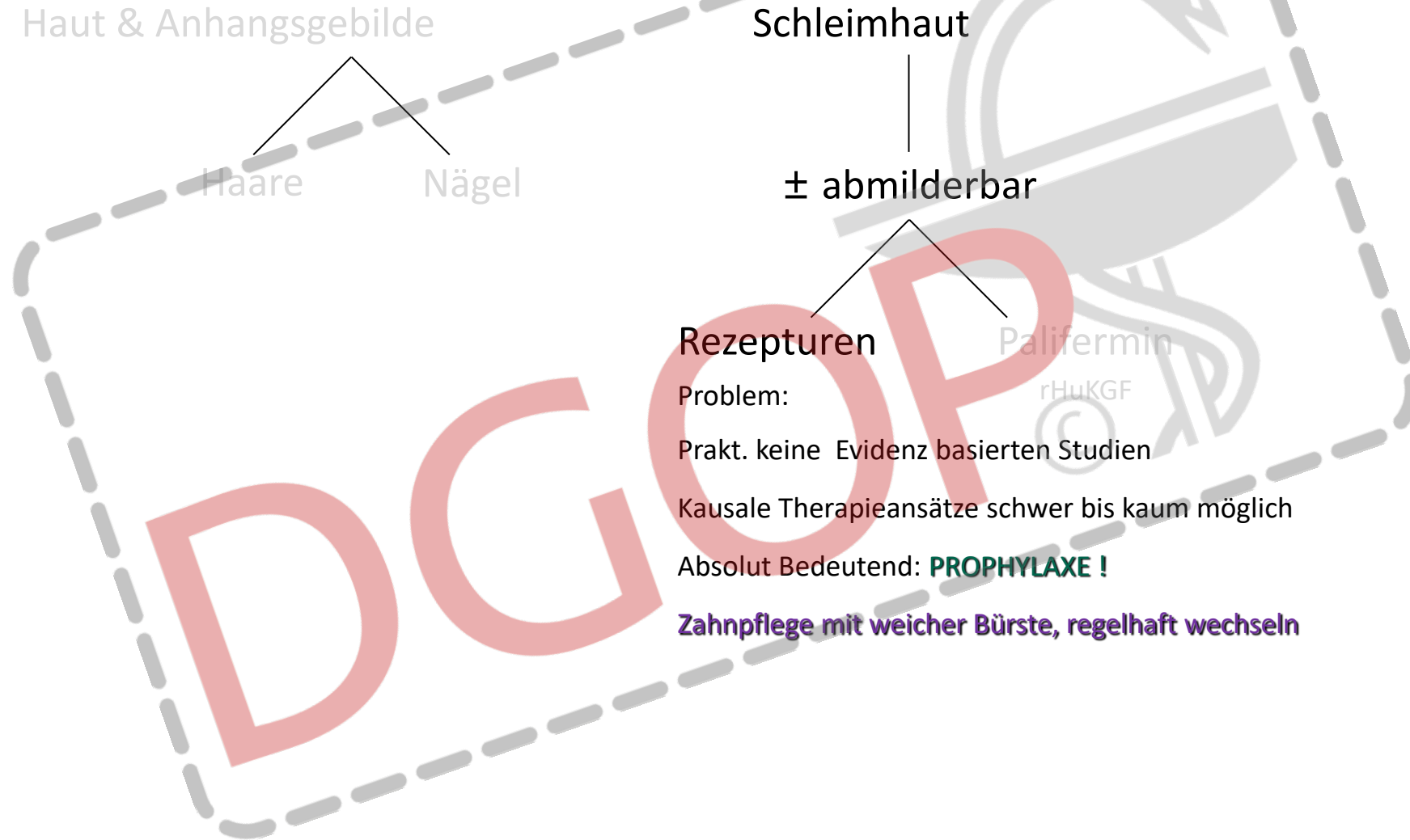
- Clear, opalescent, slightly viscous solution
- pH-value 6-6,5
- Smell of peppermint

**Packaging:** Amber glass bottle and screw cap with pourer

**Shelf life:** 6 months

**Storage:** Room temperature, protected from light

# Toxizität der CTX/RTX auf





# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen

Mundspüllösungen

Schleimhautfreundliches Milieu

- Dexpanthenol-Lsg./Konzentrat 50% pH 6

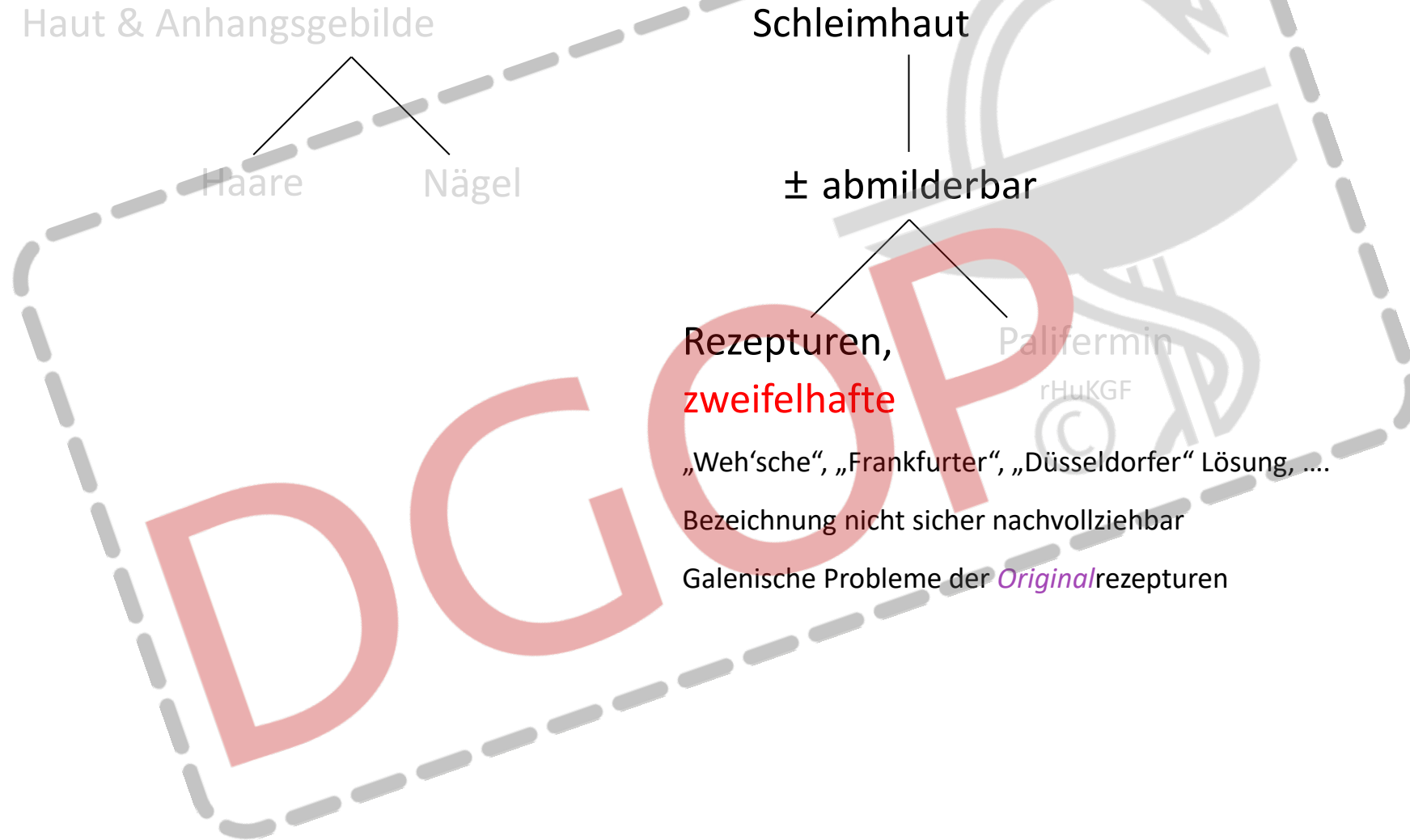
Lösungen/Suspensionen mit

- Antiseptischen
- Antimykotischen
- Antiinflammatorischen
- Lokalanästhetischem
- oder sonstigem Wirkanspruch

Palifermin

rHuKGF

# Toxizität der CTX/RTX auf



# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen,  
**zweifelhafte**

Palifermin  
rHuKGF

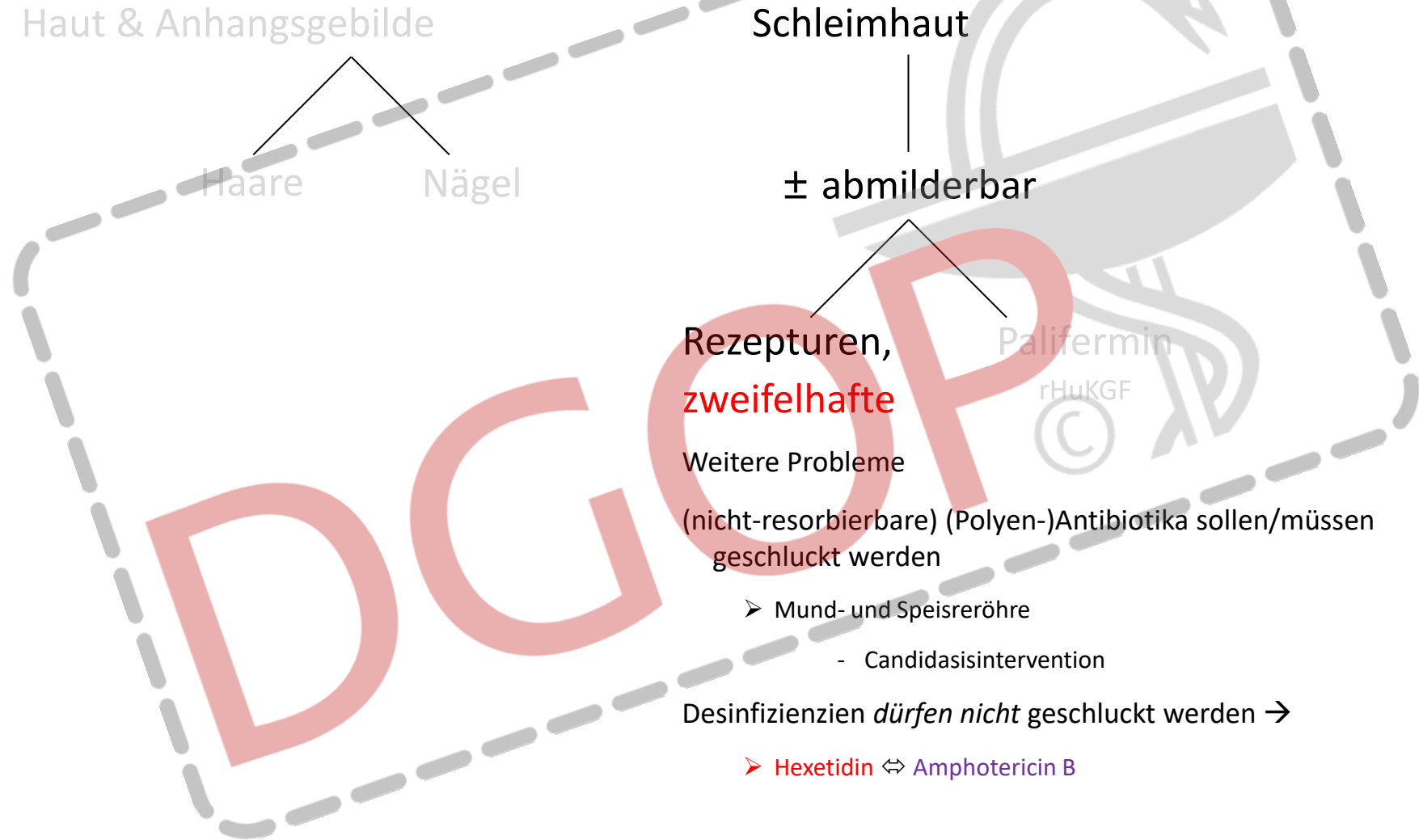
Galenische Probleme der *Original*rezepturen

Inkompatibilitäten

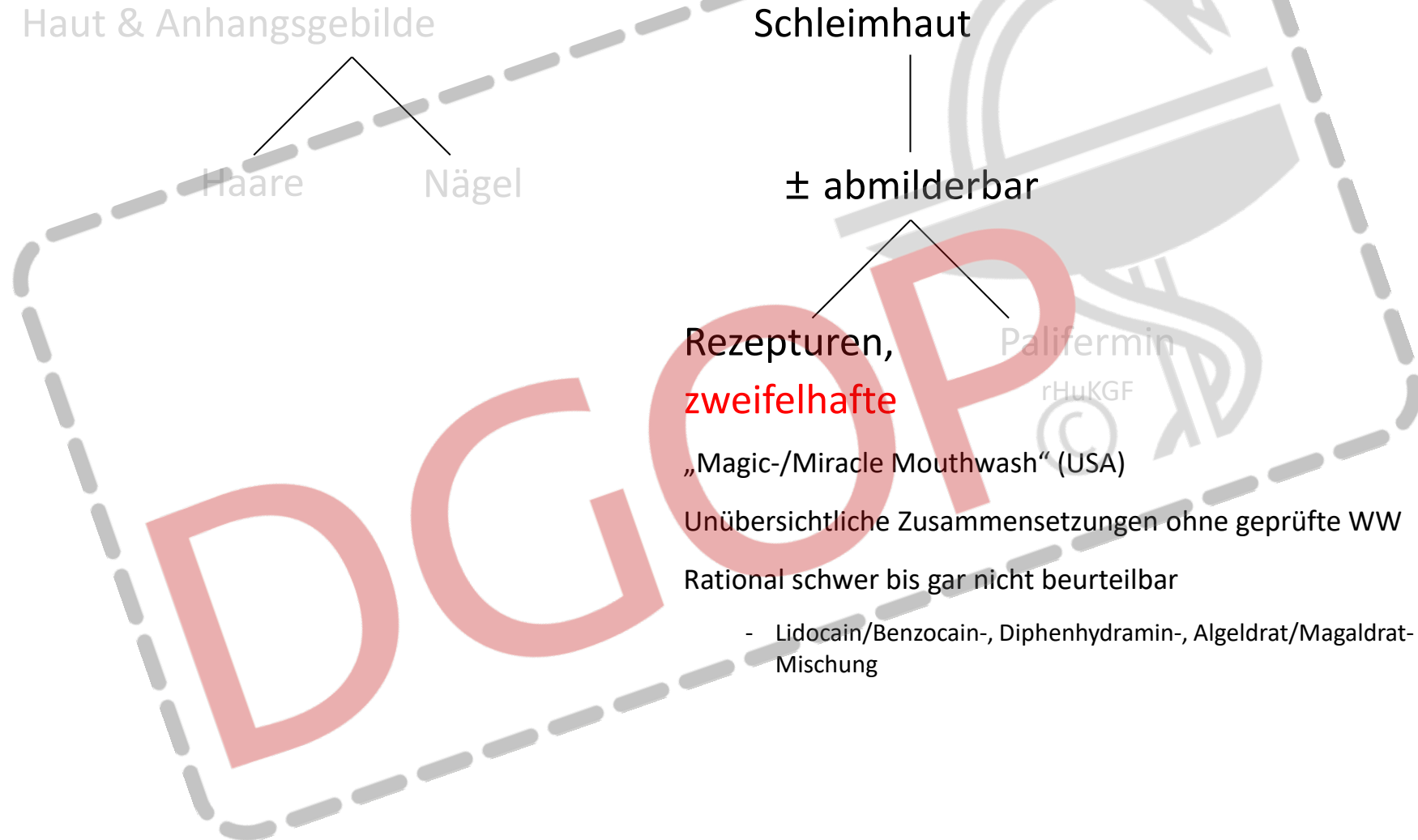
- Hexetidin im schwach sauren stabil
- Kombiniert mit NaHCO<sub>3</sub>
- Verdünnungsschritte stellen Wirksamkeit der Einzelkomponenten in Frage
  - Desinfizienzien ⇔ Polyanantibiotika

➤ **nicht geprüft!**

# Toxizität der CTX/RTX auf



# Toxizität der CTX/RTX auf



# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen,  
**zweifelhafte**

Allopurinol „Mouthwash“

- 5-FU Boli

**Nicht besser als Placebo**

- Loprinzi et. al. Cancer 1990; 15: 1879-82

Palifermin  
rHuKGF

# Gängige allgemeine, unspezifische Prophylaxe- und Therapielösungen I

- Salbeitee
  - Antiphlogistisch mit **subjektivem** Benefit
- Kamillenextrakt
  - Antiphlogistisch mit **subjektivem** Benefit
  - Fidler et. al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU induced oral mucositis. *Cancer*. 1996;77:522-525.  
...[ ]...did not show any benefit of chamomile to ameliorate 5-FU-induced mucositis and dysphagia.
- Dexpanthenollösung
- Myrrhentinktur

# Gängige allgemeine, unspezifische Prophylaxe- und Therapielösungen III

- Glutamin-Suspension 50%
  - In an animal study, a glutamine-enriched diet was shown to reduce chemotherapy-induced enterotoxicity
  - Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy,
    - [Anderson et al. Cancer 83 \(1998\) 1433-1439.](#)
  - In results reported from 3 clinical trials with supplementation of oral and parenteral glutamine, however, no significant positive effects in mucositis were reported
    - [Jebb et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. Cancer. 1994;70:732-735.](#)
    - [Van Zaanen et al. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. Cancer. 1994;74:2879-2884.](#)
    - [Okuno et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluo-rouracil-based chemotherapy. Am J Clin Oncol. 1999;22\(3\):258-261.\]](#)
  - Scheinbar Wirksamkeitsanspruch wie Allopurinol Mouthwash?



# Gängige allgemeine, unspezifische Prophylaxe- und Therapielösungen IV

- Verd. Betaisodona® -Lsg
- Chlorhexidin
  - Widersprüchliche Studienergebnisse, z.T. Schwächen (wenige Pat. etc.)
  - Statistisch „schwache“ Studien
  - Z.T. subjektiv unangenehm empfunden → Compliance
  - Für Wunden ungeeignet → Wundheilungsstörungen (s. Fl);
    - **Regranulation ↓**
- Lokale Antibiotika
  - Ampho B - Monotherapeutika
- Lokalanästhetika
  - Lidocain, Tetracain
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1-3%
  - **Günstig zur Ablösung von Verkrustungen**
  - **Weniger günstig für Reepithelisierung/Granulationsphase**

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen,  
positive  
NRF (diverse)

Palifermin  
rHuKGF

DGOP

# Toxizität der CTX/RTX auf

Stomatitis-Mundspülungskonzentrat nach Rezepturen aus Apotheken  
(beim NRF nicht praktisch verifizierte Vorschläge)

	Universitäts-Klinikum Essen		Beispiel aus anderen Apotheken		Vereinfachter Rezepturvorschlag mit Lidocain	
Hydrocortisonacetat	1,0	g	1,0	g	1,0	g
Tetracainhydrochlorid	2,0	g	2,0	g	–	
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	–		–		2,0	g
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	–		–		0,1	g
Macrogol-40-glycerolhydroxystearat (z. B. Cremophor® RH 40)	0,4	g	–		0,4	g
Propylenglycol	37,3	g	37,3	g	40,0	g
Pfefferminzöl	0,3	g	0,3	g	0,3	g
Azupanthenol® liquidum*	–		6,0	g	–	
Guajazulen 25 % wasserlöslich**	0,05	g	–		–	
Panthenollösung 5 %	40,0	g	40,0	g	–	
Dexpanthenol	–		–		20,0	g
Konserviertes Wasser (NRF S.6.)	zu 285,0	g	–		–	
Gereinigtes Wasser	–		zu 200,0	g	zu 200,0	g

# 5-FU Mukositis - Uridinhaftpaste

- Uridinhaftpaste - wie Uridin Hand-Fuß-Creme gegen PPE-scheinbar echtes Antidot gegen 5-FU-induzierte Mukositis (Hausrezeptur)

## Uridin 10% Haftpaste

Uridin	1 g
Paraffin subliquid	6,65 g
Carbomer 35000 Ph.Eur. oder Carbopol 974 P	2,35 g
Pfefferminzöl	1 gtt.

Mittlerweile Prüfvorschrift für Uridin; s. Archiv:  
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/>

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen,

positive

Evidenz basiert: Eis vor 5-FU-Boli

- Papadeas et. al. Eur J Oncol Nurs. 2007; 11 :60-5

HD-Melphalan

- Inagaki et. al. Rinsho Ketsueki. 2006; 47:1469-71

Beide: kurze HWZ

Palifermin

rHuKGF

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen

Palifermin

rHuKGF

Dauer und Schwere werden durch die Dosis gesetzt

- Therapeut!

Prophylaxe obligat bei zu erwartender Mukositis

# Mukositis / Stomatitis

- Ist nicht auf Mund- und Rachenschleimhaut beschränkt
  - Vaginal
  - Anal
  - Pietätsthema
- Patienten wollen jeden Toilettengang vermeiden
  - Trinken nicht
  - Spülen nicht

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Alopezie

Veränderungen,  
Verlust

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen

Palifermin

rHuKGF

DGOP



# Derinatotoxizität: Nagelveränderungen

- Nagelveränderungen sind eher die Ausnahme unter zytostatischer Therapie
- Sie umfassen
  - pigmentierte quer verlaufende Bänder
  - diffuse Hyperpigmentierungen oder auch Entfärbungen
    - Leukonychia
  - quer verlaufende Eindellungen der Nagelplatte bis hin zu Nagelablösungen (Onycholyse) → Docetaxel

# Nagelanatomie

## Nagelepithel

- Enthält ruhende Melanozyten
- Werden bei tox. Schädigung aktiviert
- Nagelverfärbungen  
Von **Einblutungen** unterscheiden!

DGOP

# Anmerkungen zum Kühlhandschuh

Weitere „publizierte“ Alternativen:

Kühlakkus

Eis(würfel)wasser

Tiefgefrorenes Gemüse



Hält man das gut über die  
Infusionsdauer aus?

Five patients (11%) experienced  
discomfort due to cold intolerance.

Sicher problematisch bei  
neurotoxischer Vorschädigung



© Didactive Archive J. Barth

# „Selbsthilfemaßnahmen“

- Klarlack zur Stärkung der Nägel
  - Z. B. Siliveo®

## Nagellack

Der Siliveo Nagellack sorgt für Festigkeit, Elastizität und Widerstandskraft. Wenn Nägel brüchig werden und splintern, sind oft fehlende Nährstoffe die Ursache. Der medizinische Nagelhärter mit Kieselsäure, natürlichem Schwefel und Chitosan führt ihnen diese mithilfe der einzigartigen ONY-FLEX® Lacktechnologie wieder zu.

In kurzer Zeit stärkt, repariert und mineralisiert Siliveo brüchige, weiche Nägel und fördert das gesunde Nagelwachstum. Die Siliveo 3-fach-Formel sorgt für natürlich schöne, starke Nägel und gibt ihnen die fehlende Elastizität zurück – mit nur einer einmal täglichen Anwendung.



# „Selbsthilfemaßnahmen“

- Klarlack zur Stärkung der Nägel
  - Z. B. Siliveo®
- Keine künstlichen Nägel
- Keinen (dunkel) gefärbten Lack verwenden
  - Einblutungen werden nicht erkannt!
- Haushaltshandschuhe bei Hausarbeit verwenden
  - Geschirr spülen
  - Gartenarbeit
- Vorsichtige Pflege der Nägel und der Nagelhaut
- Sobald Beau'sche Rillen das Fingerbett überragen: abschneiden
- Komfortables, nicht zu enges Schuhwerk

**ACHTUNG!**  
Beratung!

# Toxizität der CTX/RTX auf

## eBC: Kopfhautkühlgerät erweist sich in deutscher Studie COOLHAIR als wirksam

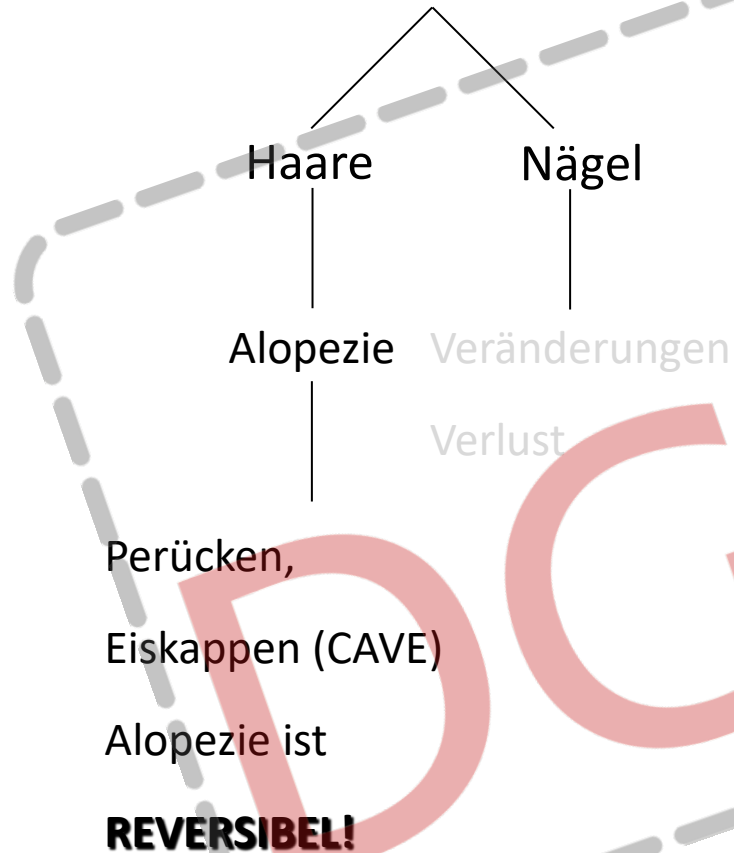
### Wesentliche Ergebnisse

- Kein Unterschied zwischen Erhalt der Haare nach **Eigenangaben** und Evaluierung des Erhalts der Haare durch Studienpersonal.
- Der CAP-Arm hatte eine höher Rate des Erhalts der Haare (39,3 % vs. 0 % im NoCAP-Arm;  $p < 0,001$ ).
- Der CAP-Arm musste vor dem 3. Zyklus Chemotherapie seltener in der Öffentlichkeit eine **Perücke/Kopftuch** tragen (40,7 % vs. 95,5 %;  $p < 0,001$ ).
- Beide Arme hatten eine hohe Abbruchrate (31,7 % im CAP-Arm vs. 34,2 % im NoCAP-Arm).
- Die Hauptgründe für den **Abbruch** waren Haarausfall (in beiden Armen), unerwünschte Ereignisse (im CAP-Arm) und Randomisierung in den NoCAP-Arm.

CAP-Arm = Kopfhautkühlung mit DigniCap

# Toxizität der CTX/RTX auf

## Haut & Anhangsgebilde



## ABER:

- Die Haare der Augenbrauen und die Wimpern fallen auch aus.
- „Befremdliches“ Aussehen
- Leicht irritierte / gereizte Augen → künstliche Wimpern

„Gönnen Sie sich mal Long Eye Lashes“

**ACHTUNG!**  
**Beratung!**

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Unspezifisch

Substanz-typisch

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen

Palifermin

rHuKGF

DGOP



# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Unspezifisch

Substanz-typisch

Allergisch/Allergoid

Aknös

- Azathioprin
- Cisplatin
- Dactinomycin
- Doxorubicin
- MTX

Rezepturen

Palifermin

rHuKGF

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Schleimhaut

Haare

Nägel

± abmilderbar

Unspezifisch

Substanz-typisch

Rezepturen

Palifermin

rHuKGF

Allergisch/Allergoid

Aknös

Flush

Dermatitiden

- Phototoxische
- Bestrahlung

DGOP

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Schleimhaut

Haare

Nägel

± abmilderbar

Unspezifisch

Substanz-typisch

Allergisch/Allergoid

Aknös

Flush

Dermatitiden

- Phototoxische

✓ Azathioprin, Chlorambucil, Dacarbazin, Docetaxel, 5-FU, Hydroxyharnstoff, Mercaptopurin, MTX, Mitomycin C, Vinblastin

**DGOP** **ACHTUNG!**  
Beratung!

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde

Haare

Nägel

Schleimhaut

± abmilderbar

Unspezifisch

Substanz-typisch

Allergisch/Allergoid

Aknös

Flush

Dermatitiden

Pruritus

Urtikaria

Erytheme

U.a.m. ....

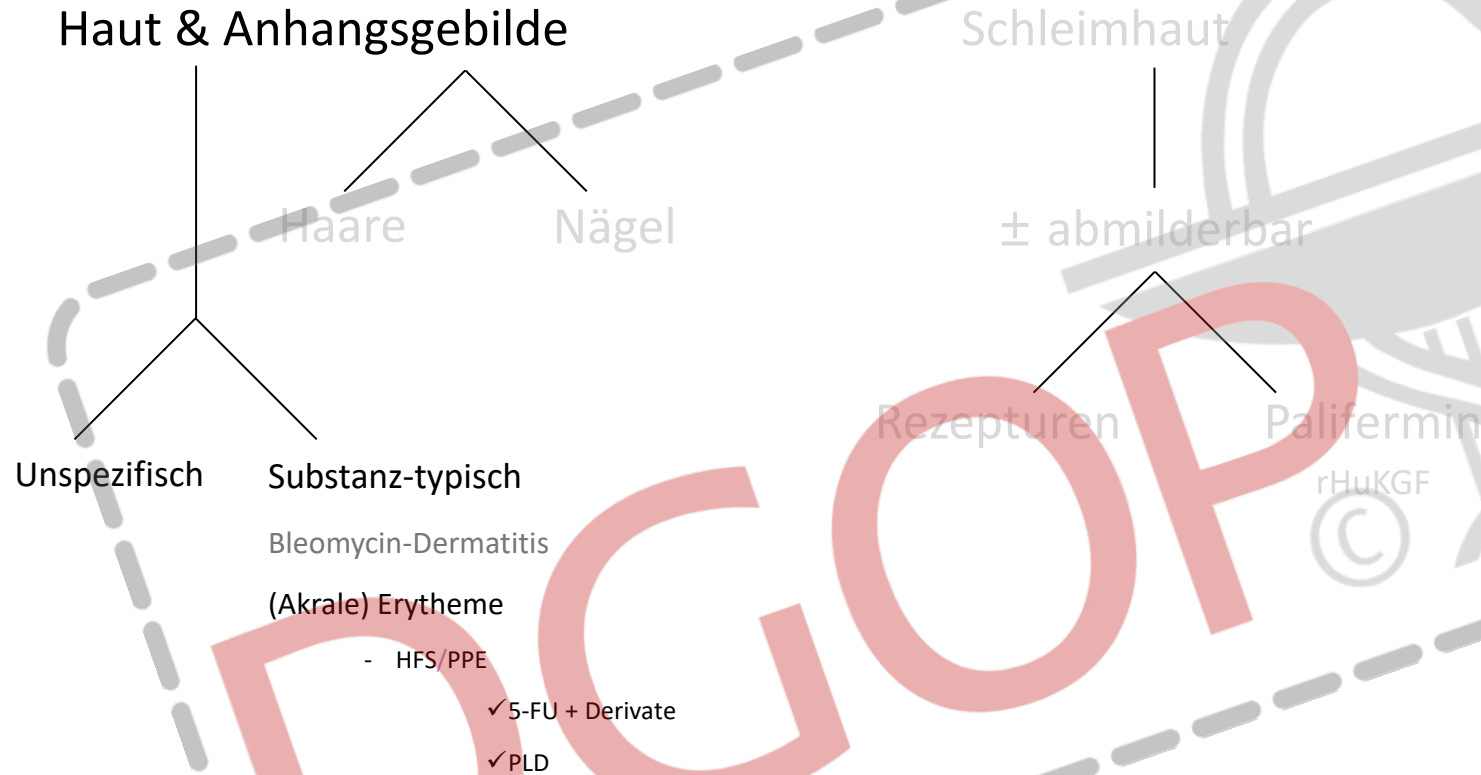
Lokale/systemische  
Antihistaminika,  
Glukokortikoide

Rezepturen

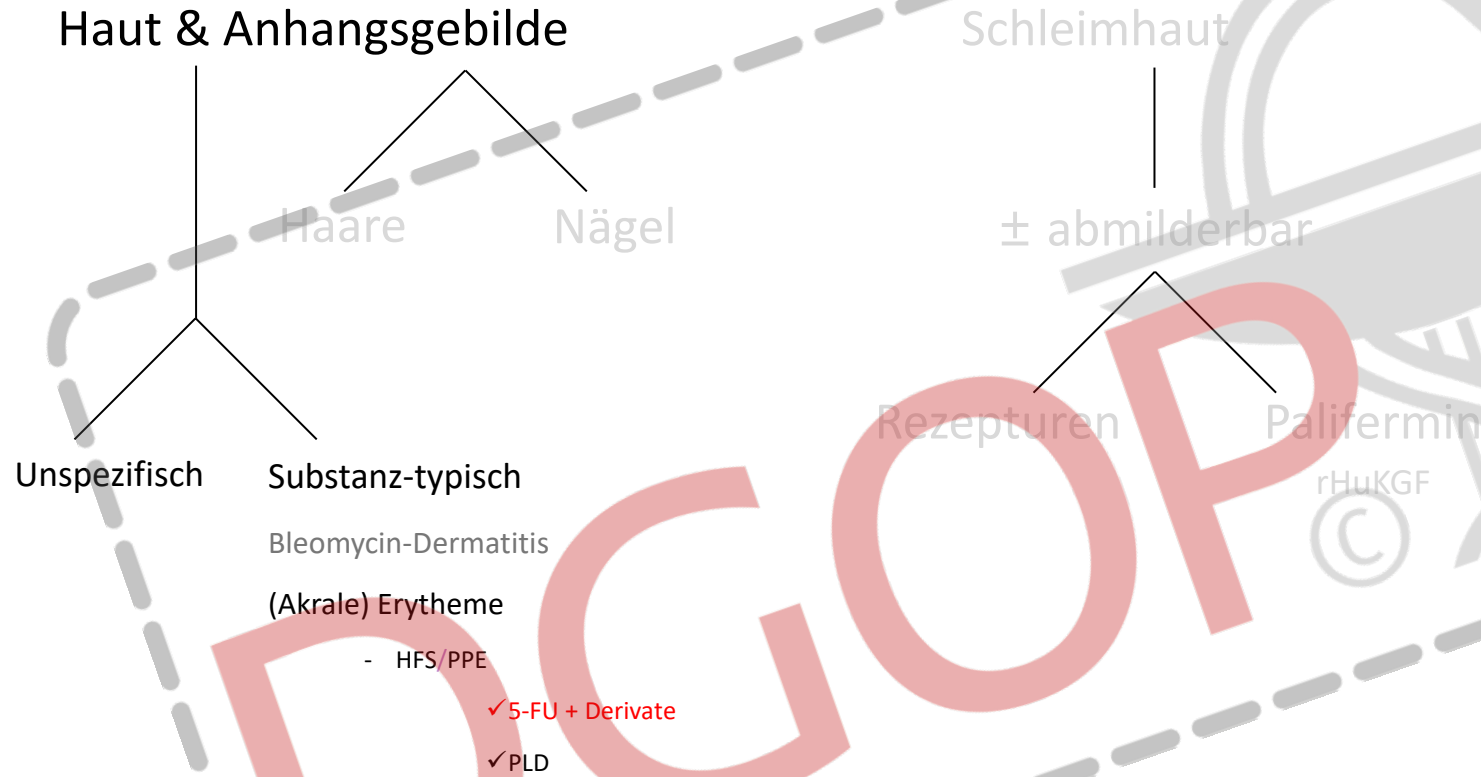
Palifermin

rHuKGF

# Toxizität der CTX/RTX auf



# Toxizität der CTX/RTX auf



# Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom - PPE Hand-Fuß-Syndrom - HFS

Durch 5-FU + Oraldervative: →  
Antidot = Uridin Hand-Fuß-Salbe

## Rezeptur:

[Krankenhauspharmazie 2000; 21: 625-628](#)

mittlerweile modifiziert (NRF)

## Modifiziert: Uridin 10% Hand- & Fußcreme

Uridin 10 g

Propylenglykol q. s.

Basiscreme DAC ad 100 g

Prüfvorschrift für Uridin; s. Archiv:

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/>

# Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom - PPE Hand-Fuß-Syndrom - HFS

- Nicht durch 5-FU oder Derivate bedingt
  - Oftmals rückfettende, harnstoffhaltige Salben
    - Grad III

DGOP

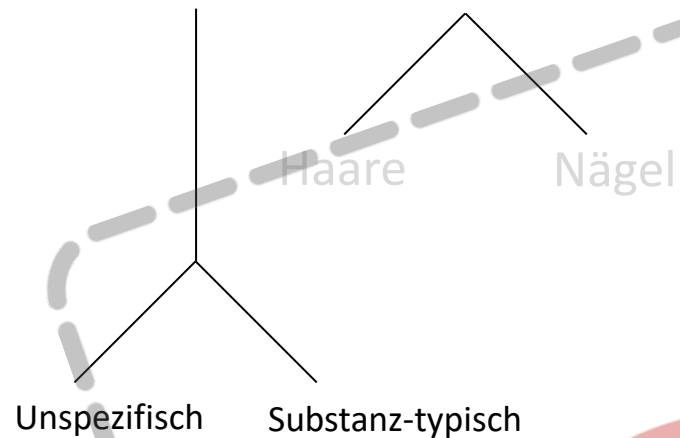


## Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom - PPE Hand-Fuß-Syndrom - HFS

- Nicht durch 5-FU oder Derivate bedingt
  - Oftmals rückfettende, harnstoffhaltige Salben
  - Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung
  - Kühlung, sofern als angenehm empfunden
  - Bei Entzündungen Steroide
  - Bei nässenden Wunden, Bäder mit Gerbstoff oder  $\text{KMnO}_4$
  - Pyridoxin (?)
    - Wenn dann aber 150 – 300 mg i.v.!
      - [Degen et al. JDDG; 2010 • 8:652–662](#)

# Toxizität der CTX/RTX auf

Haut & Anhangsgebilde



Schleimhaut

± abmilderbar

Rezepturen

Palifermin

rHuKGF

Unspezifisch

Substanz-typisch

Bleomycin-Dermatitis

(Akrale) Erytheme

- HFS/PPE

✓ 5-FU + Derivate

✓ PLD

→ An Körperstellen mit Druck → *Mieder, BH etc.*

Nicht (lange) heiß duschen oder baden

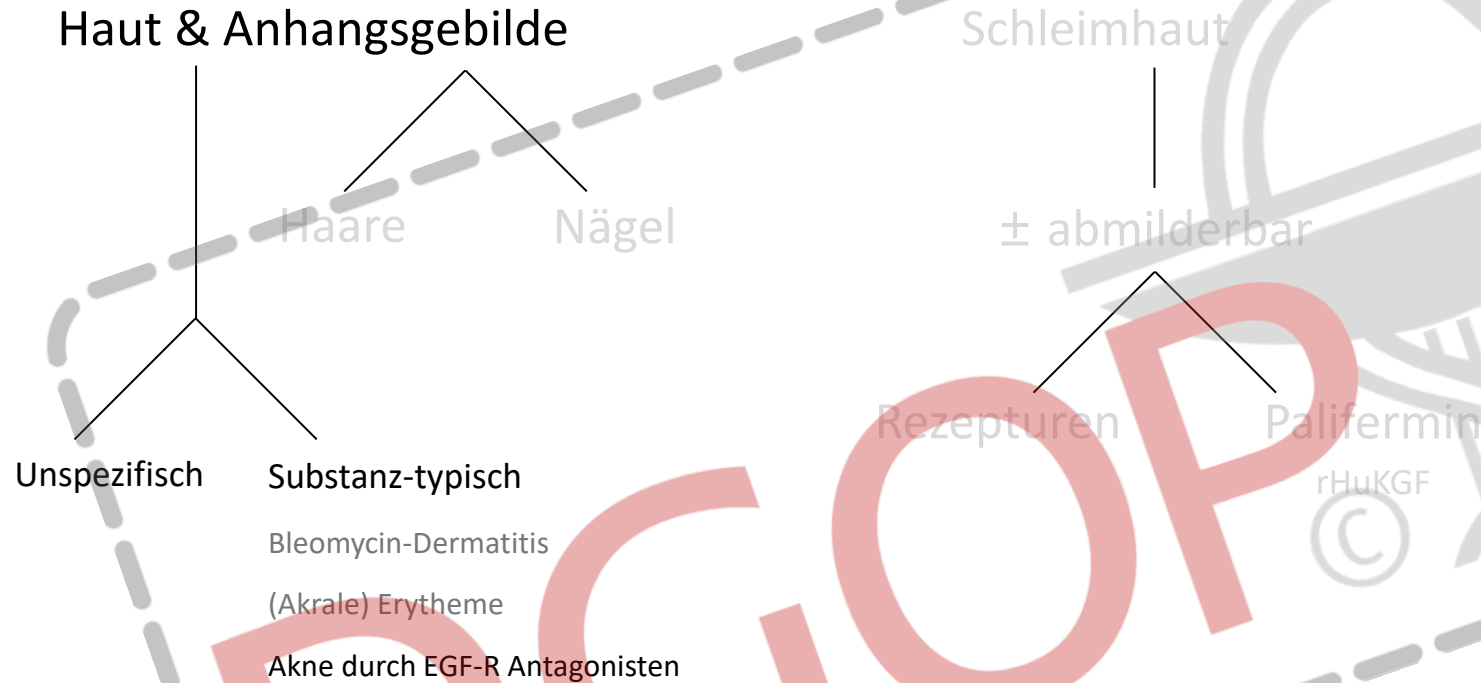
Nicht den Körper abschrubben

Keine eng anliegende Kleidung

Keine Gartenarbeit / Geschirr spülen

**ACHTUNG!**  
Beratung!

# Toxizität der CTX/RTX auf



moAK (KRK & Lunge)

nmKI (Lunge)

Cetuxi-, Necitumu-, Panitumumab | Afa-, Dacomi-, Erlo-, Gefi-, Mobocer-, Osimertinib

## EGFR-ANTAGONISTEN

# Derमतotoxizität durch nm-KI + anti-EGFR-AK

- Wahrscheinlich durch die Rezeptorblockade modifizierte **Chemokinexpression**
- Führt in **Keratinozyten** zu verstärkten Entzündungsreaktionen in der Haut
- Diese akneformen Effloreszenzen haben **keine** aknöse Pathologie beispielsweise in Form von ***Propionibacterium acnes***
- Es finden sich auch keine Komedone
- Die Akne ist „**steril**“

# Dermatotoxizität durch anti-EGFR 3-phasige Hautreaktionen

## Phase I:

- Akneartige Hautveränderungen
  - Mit Reinigungsgelen reinigen,
  - Rückfettende Hautpflege vermeiden

## Phase II:

- Austrocknungsphase
  - Reinigung mit milder Cremeseife
  - Pflege mit Lotionen

## Phase III:

- Trockene, empfindliche Haut
    - Pflege hat hier dominante Rolle
    - Dexpanthenolhaltige Cremes für das Gesicht
    - harnstoffhaltige Lipolotionen für Brust und Rücken
- In der dritten Phase ist die Haut auch sehr lichtempfindlich
- Eine unnötige Sonnenexposition sollte vermieden werden

# Hautpflege nach Schimanski et. al.

Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy.

Mol Med Rep 2010; DOI: 10.3892/mmr.2010.336

## Frühphase, Erythem/Exanthem – I° -vereinzelt

- Adstringierende Syndets
  - Dermowas<sup>®</sup>
  - Eubos<sup>®</sup>
- Topische Antibiotikagele, -cremes
  - Metrogel<sup>®</sup>, Rosiced<sup>®</sup>
    - Metronidazol
  - Erydermec<sup>®</sup>
    - Erythromycin

Hier **Start** Zusatzdies Hautpflege  
EGF-R Antagonisten

DGOP ©



# Hautpflege nach Schimanski et. al.

Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy.

Mol Med Rep 2010; DOI: 10.3892/mmr.2010.336

## • Frühphase, Erythem/Exanthem – II° - z. T. konfluierend

- < 50% KOF wie I°
- Orale Antibiotika
  - Skid®
    - Minocyclin 2 x 50 mg
  - Tefilin®
    - Tetracyclin 2 x 250 mg
- Antihistaminika bei Pruritus
  - Fenistil®

# Hautpflege nach Schimanski et. al.

Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy.

Mol Med Rep 2010; DOI: 10.3892/mmr.2010.336

## • Frühphase, Erythem/Exanthem – III° - konfluierend

- > 50% KOF wie I° + II°
- Topische Kortikoide
  - Dermatop Creme®
- Topische Gyrasehemmer
  - Nadixa Creme®
- Ggf. Therapiepause

# Hautpflege nach Schimanski et. al.

Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy.

Mol Med Rep 2010; DOI: 10.3892/mmr.2010.336

## • Folgephase – Schuppung, Krusten

- Rückfettende Hautreinigung
  - Nivea Natural Oil<sup>®</sup>, Dove Cremeseife<sup>®</sup>
- Feuchtigkeitsspendende Hautpflege
  - Bepanthol Körperlotion<sup>®</sup>
- Topische Antibiotika
  - Fucidine Creme<sup>®</sup>, Nadixa Creme<sup>®</sup>
- Orale Antibiotika bei Superinfektion
  - Levofloxacin, Amoxicillin/Clavulansäure

# Hautpflege nach Schimanski et. al.

Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy.

Mol Med Rep 2010; DOI: 10.3892/mmr.2010.336

## •Spätphase – trockene und empfindliche Haut

### Körper

- Duschöle
  - Eucerin pH6<sup>®</sup>, Balmandol Ölbad<sup>®</sup>
- Harnstoffhaltige Pflegeprodukte
  - Excipial U Lipolotio<sup>®</sup>, Allpresan<sup>®</sup>

### Gesicht-Hals

- Feuchtigkeitsspendende Seifen
  - Dove Cremeseife<sup>®</sup>
- Feuchtigkeitsspendende Cremes
  - Abitima Face<sup>®</sup>
  - Bepanthen Wund- und Heilsalbe<sup>®</sup>
  - Daylong Extreme<sup>®</sup>

# Hautpflege Literatur

- Schimanski CC, Moehler M, Zimmermann T, Worns MA, Steinbach A, Baum M, et al. Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy. Mol Med Report. 2010 Sep-Oct;3(5):789-93.
- Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. Ann Oncol. 2010 Mar;22(3):524-35.
- Potthoff KM, Hassel, J.C., Wollenberg, A., Hofheinz, R-D. Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter Hautreaktionen. Arzneimitteltherapie. 2010;28:191-8.
- Gutzmer R, Becker JC, Enk A, Garbe C, Hauschild A, Leverkus M, et al. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Mar;9(3):195-203.

Hier **Ende** Zusatzdial Hautpflege  
EGF-R Antagonisten

DGOP

# Hauttoxizität der EGFR Antagonisten

## Allgemeinmaßnahmen: Was zu vermeiden ist

### Mikrotraumatisierung

- Manipulationen (Steigerung Infektgefahr)
- Heißes Föhnen der Haare
- Lockenwickler
- Okklusionseffekte (Gummihandschuhe)
- Rasieren (Mikrotraumatisierung)
- Langes, heißes Duschen oder Baden
- Starkes Rubbeln mit dem Handtuch
- Zu enges Schuhwerk

**ACHTUNG!**  
Beratung

# Skin & Nail Cracking

- Tetracyklinhaltige Salbe
- Hydrokolloidverbände
- Cyanoacrylatkleber
  - [Gutzmer et al. Dt. Ärzteblatt 2012;109: 133-140](#)
  - Truglue®
  - Zw. 81 -104 € für 2 x 0,3 ml!
  - Sekundenkleber!
- Nägel ölen



# Paronychia und periunguale Granulome

- Einsatz von topischen Betablockern ⇒ Augensalbe/Augengel
  - Timolol
  - Betaxolol
- 2 x tgl. in Okklusion über 1 Monat
  - Sollena et al.: Efficacy of topical beta-blockers in the management of EGFR-inhibitor induced paronychia and pyogenic granulomalike lesions: case series and review of the literature. *Drugs in Context* 2019; 8: 212613. DOI: 10.7573/dic.212613
  - Cubiró et al.: Topical Timolol for Paronychia and Pseudopyogenic Granuloma in Patients Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Capecitabine doi:10.1001/jamadermatol.2017.4120
- Timolol Hydroxycellulosegel 0,5%
  - NRF
    - Gegen Blutschwämmchen
      - **Negativ verlaufen**

# Haut

- „Alte Bekannte“
  - Akne ähnliche Eruptionen
  - Rush
  - HFS/PPE
  - Hautverfärbung
    - Sunitinib
  - Haarausfall, -de und -repigmentierung

DGOP

©

# Keratotische Läsionen + SCC

## Klasseneffekt von RAF-Kinase Inhibitoren?

SoRAFenib

VemuRAFenib

DabRAFenib

EncoRAFenib

DGOP

# Keratotische Läsionen + SCC

## Klasseneffekt von RAF-Kinase Inhibitoren?

- Alternativen zu

- Exzision
- Kürettage
- Kryotherapie
- Lasertherapie?

**SOLARAZE® GEL**  
Diclofenac Sodium-3%

?

- Diclophenac 3% + 5-FU 0,5% mit Salicylsäure
- Min 90 d Behandlungsdauer

- Photodynamische Therapie (ALA)

- Alacare® Pflaster
  - 5-Amino-4-oxopentansäure Syn. 5- Aminolävulinsäure



# Phototoxizität durch BRAF-Inhibitoren

- Vemu**RAF**enib – bereits nach geringen Strahlendosen
  - UV-A

DGOP

**ACHTUNG!**  
Beratung

# Fazit

- Viele Hautreaktionen sind unspezifisch
  - Therapie oft: Antihistaminika ± Corticosteroid
- Gegen substanztypische Hautreaktionen gibt es Medikamente/Rezepturen mit begrenzter Wirkung
  - Uridin ↔ PPE
  - PLD ↔ Verhaltensregeln
  - EGF-R – Antagonisten ↔ Hautpflege
- Das sind alles keine kurzzeitigen „Blitztherapien“ ⇒ Geduld

Tumorgebingte Blutgefäßneubildung

# ANTI-ANGIOGENESE

# Angiogenesehemmstoffe

keine vollständige Listung

INN	
Aflibercept	VEGF (1,2)
Axitinib	VEGFR-1, 2, 3, PDGF-R, c-kit
Bevacizumab	VEGF
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR-1, -2, -3, KIT, TRKB, FLT-3, AXL, TIE-2
Dabrafrenib	B-RAFV600E, B-RAFV600K, B-RAFV600D, wild-type B-RAF, C-RAF, SIK1, NEK11, LIMK1
Dasatinib	BCR/Abl, Src-Familie (Src, Lyn, Lck, Hck, Yes, Fyn), c-Kit, PDGF-R-β, RAF, EPHA2
Everolimus	mTOR
Imatinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Lenvatinib	VEGFR-1, 2, 3, PDGF-R α, FGFR-1-4, RET, Kit
Midostaurin	wtFLT3, FLT3 Mutantenkinasen (ITD und TKD), KIT (wild Typ und D816V Mutante), PDGFRα/β, VEGFR2, PKC-familie (Protein Kinase C)
Nilotinib	BCR/Abl, c-Kit, PDGF-R
Nintedanib	VEGFR-1, 2, 3, PDGF-R α und -β, FGFR-1-3
Pazopanib	VEGFR- (-1 bis -3), PDGFR-α und -β, FGFR-1 und -3, Kit, Itk, Lck, c-Fms
Ponatinib	Abl, T315I-Abl, VEGF-R, PDGF-R, FGFR, EPH Rezeptor, SRC Familie, KIT, RET, TIE2, FLT3
Regorafenib	RET, VEGFR-1, -2, 3, KIT, PDGFRα und -β, FGFR-1 und -2, TIE2, DDR2, Trk2A, Eph2A, RAF-1, B-RAF, B-RAFV600E, SAPK2, PTK5, Abl
Sorafenib	RAF (C-RAF, B-RAF, Raf-1), VEGF-R (-2 + -3), PDGF-R-β, c-KIT, FLT-3
Sunitinib	c-Kit, VEGF-R (-1 bis -3), PDGF-R, RET, FLT-3
Temsirolimus	mTOR
Tivozanib	c-Kit, VEGF-R (-1 bis -3), PDGF-R, RET, FLT-3
Trametinib	MEK 1, MEK 2, B-RAFV600E
Vandetanib	VEGFR2, RET, BRK, TIE2, EPH, EGFR, Src-Familie



# Klasseneffekt antiangiogener Stoffe

- Allgemein
- Hypertension
- Venöse Thrombosen
- Arterielle Thrombosen
- Lungenembolien
- Wundheilungsstörungen
- Schwindel
- Thromboembolische Ereignisse (Herzinfarkte....)
- Blutungen
- Perforationen an Schwachstellen
  - nicht OP-bedingt; Peritonealkarzinose, Colitis
- RPLS-Syndrom („Rindenblindheit“; jetzt PRES)
  - bei Axitinib, Bevacizumab, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib wahrscheinlich auf Grund von Hypertension.
- Schilddrüsenunterfunktion(?)

**\*RPLS** Reversibles postanteriores Leukenzephalopathie Syndrom

# Antiangiogener Stoffe

## Schilddrüsenunterfunktion(?)

- Anti-angiogene Effekte /durch Minderperfusion d. Organs
  - ❖ [Tamaskar et al. Ann Oncol. 2008;19\(2\):265–268.](#)
  - ❖ [Kamba et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290\(2\):H560–H576.](#)
- Aktivität gegen die RET-Kinase – als Off-Target, z. B. Sunitinib
  - In der Schilddrüse
- Stärkere / schnellere Inaktivierungspfade – **medikamentös bedingt**
  - Erhöhte Aktivität der Typ 3 Deiodinase
    - Inaktiviert T3 und T4
    - ❖ [de Groot et al. Clin Pharmacol Ther. 2005;78\(4\):433–438.](#)
    - ❖ [Abdulrahman et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95\(8\):3758–3762.](#)
    - ❖ [Gupta-Abramson et al. J Clin Oncol. 2008;26\(29\):4714–4719.](#)
    - ❖ [Schlumberger et al. J Clin Oncol. 2009;27\(23\):3794–3801.](#)
    - ❖ [Sherman et al. Motesanib diphosphate in progressive N Engl J Med. 2008;359\(1\):31–42.00](#)
- Verminderte Iodaufnahme – **medikamentös bedingt**
  - ❖ [Mannavola et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92\(9\):3531–3534.](#)
- Verminderte TPO Aktivität – **medikamentös bedingt**
  - Thyroidoxidase
    - ❖ [Wong et al. Thyroid. 2007;17\(4\):351–355.](#)

# Symptome einer Hypothyreose

- Leistungsminderung
  - Schwäche
  - Antriebslosigkeit
  - Müdigkeit und leichtes Frieren
- Ist aber doch kein Fatigue (Tumorabgeschlagenheitssyndrom)
- Ältere Patienten klagen über depressive Stimmungen, Gedächtnisminderung und Appetitlosigkeit.
- Ist aber doch keine Altersdemenz
- Die schwerste und lebensbedrohliche Form ist das hypothyreote Koma.
    - sehr leise Herztöne
    - langsamer Herzschlag
    - niedriger Blutdruck
    - diffuses Myxödem
    - abgeschwächte oder erloschene Reflexe und flache Atmung.
  - Damit kommen wir zum

# Fatigue

- Tumorererschöpfungssyndrom
- *Krankheitswertiges, unüberwindliches, anhaltendes und ganzkörperliches Gefühl einer emotionalen, mentalen und physischen Erschöpfung, das gekennzeichnet ist durch eine verminderte Kapazität für körperliche und geistige Betätigung*
- *Es besteht ein Missverhältnis zwischen der (unmittelbar) vorausgegangenen Belastung und dem Erschöpfungsgefühl, das sich durch Schlaf nicht aufheben lässt.*
  - Rüffer und Schwarz in: Schmoll, Höffken, Possinger K. Hrsg. Kompendium Internistische Onkologie Teil 1; 4. Aufl. Springer Verlag Berlin 2006

# Fatiguesyndrom

Fatigue: Allgemeines Abgeschlagenheitssyndrom/Asthenie

- Immobilität
- Bettlägerich
- Nicht in der Lage häusliche Dinge zu erledigen
- Schlaf ist nicht erholsam
- „Durch das Leben dösen“
  - Tumorbedingt
    - Verminderte EPO-Synthese
    - Durch Tumor verursachte reduzierte Überlebenszeit von Erythrozyten
  - Therapiebedingt
  - Anämie → Epo oder Transfusionen
  - Ausschlussdiagnose: Schilddrüsenunterfunktion

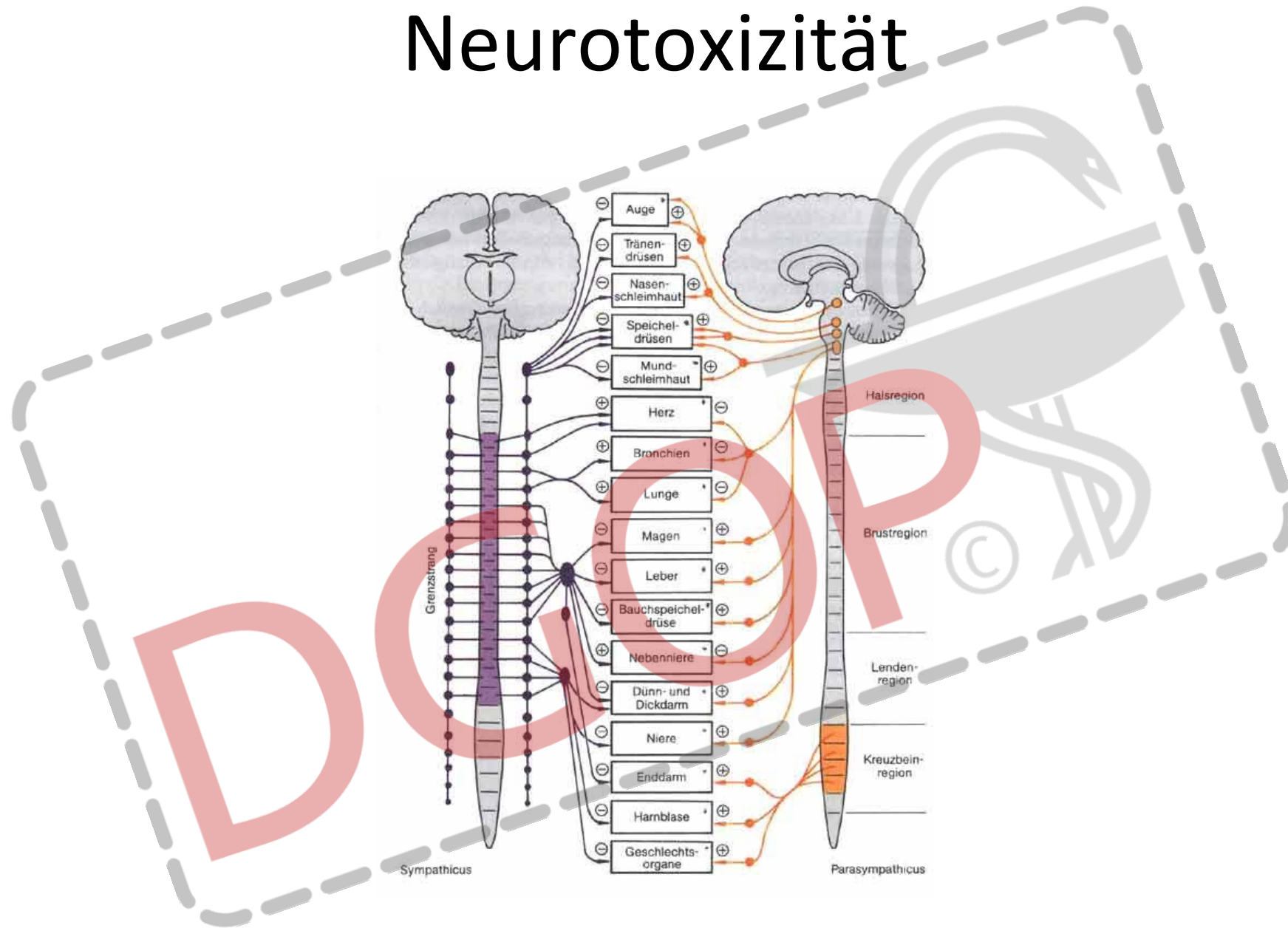
# Fatiguesyndrom

- Medikamentöse Interventionsmöglichkeiten:

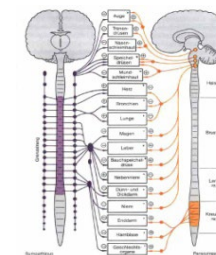
**Keine**

- Chance: erhöhte körperliche Aktivität vor Beginn der (abzusehenden) Fatigue
  - Walken
  - Ausschlussdiagnosen! Vorheriges Dia

# Neurotoxizität



# Neurotoxizität



## Ausschlussdiagnosen zytostatikabedingte Neuropathie:

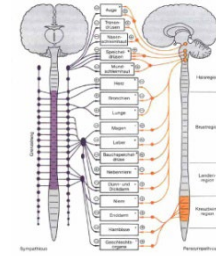
- Nerven(wurzel)kompression durch Primärtumor
- ZNS-, PNS-Metastasen
- Tumorinvasion der Hirnhäute
- Epidurale Invasion durch Tumor oder Metastasen
- Radiogene Folgewirkung
- Paraneoplastische Syndrome
- Elektrolytstörungen
- Metabolische Störungen
- neurologische Komplikationen durch Injektionen
- Tumorembole/-infarkt
- nicht-zytostatische Medikamente (z.B. Antibiotika)



# Neurotoxizität

- Zytostatika können akute oder chronische neurologische Syndrome auslösen.
- Diese sind dominant mit bestimmten Zytostatikabehandlungen assoziiert.
- Lebensqualitätsmindernd
  - Z. T. temporäre Rollstuhlpflicht

# Neurotoxizität



Wenig Erkenntnisse über den Pathomechanismus.

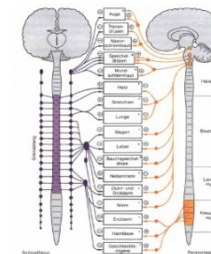
Vincaalkaloide: → axonale Degeneration → feine sensorische Fasern

Cisplatin: → Demyelinisierung → große sensorische Fasern

Störungen erscheinen je nach Substanz (Häufigkeit, Zeitpunkt, Dosis-Wirkungsbeziehung unbekannt):

- dominant zentral (z.B. 5-Fluorouracil)
- peripher (z.B. Paclitaxel)
- sensorisch (z.B. Cisplatin, Oxaliplatin)
- sensomotorisch (z.B. Vincaalkaloide)

# Neurotoxizität



## Periphere sensorische Polyneuropathie – Oxaliplatin

- Kälte induzierbare Hyperästhesie
- Prakt. 100% bei  $> 540 \text{ mg/m}^2$
- Auch abh. von Infusionsgeschwindigkeit
- Tierversuch: Schädigung von Natriumkanälen sensorischer Neurone
  - Hemmbar durch Natriumkanalblocker
    - Carbamazepin

# Neuropathien

- Medikamentöse Interventionsmöglichkeiten:

**Keine**

- Chance: Balanceübungen / Power Plate vor Beginn der Neurotoxizität
  - Ausschlussdiagnosen! Vorheriges Dia



## 9.5. Therapie von bestehender Chemotherapie induzierter peripherer Neuropathie

### 9.5.1. Nicht-medikamentöse Interventionen

#### 9.5.1.1. Funktionstraining

9.15.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei manifester Chemotherapie induzierter Polyneuropathie sollte zur Verbesserung der Funktionalität eine Bewegungstherapie erfolgen: Dieses kann enthalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Balanceübungen</li> <li>• sensomotorisches Training</li> <li>• Koordinationstraining</li> <li>• Vibrationstraining</li> <li>• Feinmotoriktraining</li> </ul>
Abstimmung im Plenum	Konsens

#### 9.5.2.1. Duloxetin

9.17.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Therapie der Schmerzen bei Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Duloxetin sollte erwogen werden. (Off-Label-Use)
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: (Smith, Pang et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

9.5. Therapie von bestehender Chemotherapie induzierter peripherer Neuropathie

255

Zusammenfassung im Handout 

**CIPN: Gibt es eine Therapie oder Prophylaxe?**

#### 9.5.2.2. Venlafaxin

9.18.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Behandlung der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Venlafaxin kann erwogen werden. (Off-Label-Use)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

ILD = Interstitial Lung Disease

Deutsch oft: Interstitielle Lungenerkrankung

Syn.: Interstitielle Pneumonitis

**ILD ALS „HÄUFIGE, NEUE“ NEBENWIRKUNG**

# ILD

- Interstitielle Lungenerkrankung
- Verschiedene meist chronisch verlaufende Entzündungen des Lungeninterstitiums
  - Raum zwischen den Lungenbläschen
  - Dort liegen Bindegewebefasern, Nerven und Blutgefäße
- ILD geht mit verschiedenen Erkrankungen einher
  - Sarkoidose
  - Idiopathische Lungenfibrose
  - Extrinsische allergische Alveolitis (auch als hypersensitive Pneumonitis bekannt)
  - Interstitielle Lungenerkrankungen, die mit Gewebeerkrankungen assoziiert werden
  - Pneumokoniose
- Hier geht es um interstitielle Lungenerkrankungen, die durch bestimmte **Medikamente** hervorgerufen werden, mit denen **andere** Erkrankungen behandelt werden
  - *Amiodaronlunge* bei Langzeitanwendung

# ILD

- Interstitielle Lungenerkrankung - Symptome
- Setzen meist allmählich ein
- Oft Atemnot
- Eingeschränkte körperliche Belastung mit zunehmender Verschlimmerung
- Zusätzliche Symptome
  - Hartnäckiger, trockener Reizhusten
  - Im fortgeschrittenen Stadium kann auch eine bläuliche oder violette Verfärbung der Lippen, Hände und Füße auftreten
    - Sauerstoffmangel!
  - Anschwellen der Finger



## nmKI mit beschriebener ILD - Pneumonitis laut FI/FPI

Abemaciclib	Cobimetinib	Gefitinib*	Palbociclib
Adagrasib*	Copanlisib	Gilteritinib(?)	Pemigatinib*
Afatinib*	Crizotinib*	Ibrutinib	Pralsetinib
Alectinib*	Dabrafenib*	Idelalisib	Ribociclib
Alpelisib	Dasatinib	Lapatinib	Sotorasib*
Binimetinib	Dacomitinib	Lorlatinib	Tepotinib*
Brigatinib*	Duvelisib	Midostaurin	Trametinib*
Capmatinib*	Erlotinib*	Mobocertinib*	Vandetanib
Ceretinib*	Everolimus	Osimertinib*	

\*gegen Lungentumore

Stand 05/2023

# ILD als „häufige, neue“ Nebenwirkung

- ILD = Interstitial Lung Disease
  - Deutsch oft: Interstitielle Lungenerkrankung
  - Syn.: Interstitielle Pneumonitis
- Abakteriell / aviral
- Schwer von einer Infektion zu unterscheiden
  - Es kann sich ein Infekt „drauf setzen“
    - COVID-19?????
- Frage: durch die Behandlung oder durch die zu Grunde liegende Erkrankung
- Nicht auf Medikamente zur Behandlung von Lungentumoren beschränkt

# Problemsituation

- Kalte Jahreszeit
- Husten- / Erkältungszeit
- Patient denkt an eine „gewöhnliche“ Erkältung und berichtet nicht davon
- Versucht es selbst zu therapieren
  - Hustentee
  - Bonbons
  - Immunstärkende Mittel

**ACHTUNG!**  
Beratung!

Somit sage ich

**VIELEN DANK FÜRS ZUHÖREN**

[juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de](mailto:juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de)

# CIPN: Gibt es eine Therapie oder Prophylaxe?

Jürgen Barth, Gießen

**Antitumortheraeutika können eine Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN) verursachen, die nicht selten dosislimitierend ist. Bereits eine CIPN Grad 2 nach CTCAE (Common terminology criteria for adverse events) beeinträchtigt die Lebensqualität. Welche Möglichkeiten bestehen, um dieser schweren Nebenwirkung zu begegnen?**

Am bekanntesten für die Induzierung einer CIPN sind Platinderivate, Vincaalkaloide, Taxane, Eribulin, Bortezomib – vor allem bei intravenöser statt subkutaner Applikation – oder die IMiD\*s (Immune modulatory drugs = immunmodulierende Substanzen, chemisch gesehen Imidoverbindungen), vor allem Thalidomid. Die Polyneuropathie-Rate unter Thalidomid war sehr hoch (bis 54%) als man es noch mit 400-800 mg dosiert hatte. Unter der derzeit empfohlenen täglichen Dosis von 200-400 mg tritt sie seltener auf [3]. Für Lenalidomid ist eine Polyneuropathie-Rate bis 15% beschrieben [2].

## Symptome

Eine periphere Neuropathie wird häufig zuerst mit Missempfindungen wie Kribbeln, Prickeln („Ameisenlaufen“), Brennen oder Taubheits- und Pelzigkeitsgefühl an den Füßen wahrgenommen. Zusätzlich können begleitend stechende Schmerzen auftreten. Die gleiche Symptomatik kann auch die Hände befallen. Das Ausmaß der Schmerzen ist individuell unterschiedlich und rangiert zwischen „leicht“ bis „sehr stark“. Andere Patienten entwickeln eine ausgeprägte, vollkommen unerwartete Analgesie. Temperaturreize wie Hitze oder Kälte werden nicht mehr gespürt. Es besteht die Gefahr von Verletzungen,

zum Beispiel Verbrennungen. An sich harmlose Wunden exazerbieren zu Geschwüren. Neben diesen sensorischen Störungen kann es auch zur Beeinträchtigung der Feinmotorik kommen. Hier besteht die Gefahr von Stürzen durch Gangunsicherheit und/oder Balancestörungen. Tätigkeiten wie Hemd zuknöpfen oder Schuhe zubinden können teilweise nicht mehr ausgeführt werden (Grad 3, siehe Tab. 1). Eine CIPN kann sehr lange, teilweise mehrere Jahre, andauern.

## Risikofaktoren

Individuelle Risikofaktoren, die das Auftreten einer CIPN begünstigen können, sind beispielsweise:

- (Bestehender) Diabetes mellitus
- Neurotoxische Substanzen wie Alkohol
- Niereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Vitaminmangel (z. B. B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>)
- Das Myelom selber (POEMS-Syndrom)
- Die Therapiedauer
- Die kumulative Gesamtdosis
- Das neurotoxische Potenzial der Medikamente an sich (z. B. Thalidomid >> Lenalidomid)
- Synergistische Komponenten; z. B. Thalidomid + Bortezomib in einem Schema

## In dieser MMP:

Das multiple Myelom – Verbesserte Therapieoptionen für eine noch unheilbare Erkrankung, S. 474

## Interventionen

Medikamentöse Möglichkeiten mit einem „echten antidotalen Effekt“ stehen nicht zur Verfügung. Daher setzt man neuerdings auf eine nichtmedikamentöse Prophylaxe. Zunächst müssen die Patienten dahingehend aufgeklärt werden, dass eine CIPN entstehen kann. Bei dieser Aufklärung ist es wichtig, dass die Patienten nicht dahingehend verunsichert werden, dass sie eine Neuropathie verschweigen, weil sie Angst haben, dass die „rettende“ Therapie dann abgesetzt werden muss. Das ist ein folgenschwerer Irrtum. Im Gegenteil.

**Die Patienten dürfen nicht dahingehend verunsichert werden, eine Neuropathie aus Angst davor zu verschweigen, dass die „rettende“ Therapie dann abgesetzt werden muss.**

Je frühzeitiger eine CIPN erkannt wird, umso eher ist sie reversibel. Abgesehen davon, dass Patienten, für die eine potenziell neurotoxische Therapie vorgesehen ist, ein neurologisches Baseline-Screening

**Jürgen Barth**, Apotheker für Klinische Pharmazie, StIL-Studienzentrale Justus-Liebig-Universität, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinik, Klinikstraße 36, 35385 Gießen  
Juergen.Barth@innere.med.uni-giessen.de

Tab. 1. Toxizitätsgrade peripherer sensorischer und motorischer Polyneuropathie nach CTCAE, Version 4.03 [4]

Unerwünschtes Ereignis	Synonym	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Periphere motorische Neuropathie	Motorische Neuropathie; periphere Parese	Asymptomatisch; Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesie	Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend angezeigt	Tod
Definition: Störung, gekennzeichnet durch eine Entzündung oder Degeneration eines peripheren <b>motorischen</b> Nerven						
Periphere sensorische Neuropathie	Empfindungsstörung, Sensibilitätsstörung	Asymptomatisch; Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesie	Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend angezeigt	Tod
Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch eine Entzündung oder Degeneration eines peripheren <b>sensorischen</b> Nerven						

ATL: Aktivität des täglichen Lebens, engl. ADL: Activity of daily life

unterlaufen sollten, setzt man auch im Rahmen der S3-Leitlinie Supportive Therapie (April 2017) [1] auf ein Funktionstraining wie Balanceübungen, sensomotorisches Training, Koordinationstraining, Vibrations-training oder Feinmotorik-Training. Es gibt mittlerweile Stimmen, die diese Maßnahmen bereits vor Auftreten einer Neuropathie mit oder vor dem Therapiestart („prophylaktisch“) empfehlen. Es darf aber seitens der Therapeuten und der Pflege nicht vergessen werden, den Patienten bei jeder Visite und vor dem nächsten Behandlungszyklus auf Symptome zu befragen. Zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes und der Polyneuropathie empfiehlt die S3-Leitlinie mit unter-

schiedlichen Evidenzgraden (z. T. off Label) [1]:

- Duloxetine
- Venlafaxin
- Amitriptylin
- Gabapentin
- Pregabalin
- Opioide
- Topisches Baclofen/Amitriptylin/Ketamin Gel (19 mg/40 mg/20 mg)
- Capsaicin (8%)- oder Lidocain
- 1%iges topisches Menthol (5%)-Pflaster als Salvage-Option

Eine Salvage-Option („Rettungs-Therapie“) kommt zum Einsatz, wenn der eigentliche therapeutische Standard versagt hat. Meistens ist eine solche Therapie formell nicht zugelassen (also off Label) oder eine rein experimentelle Therapie.

#### Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen (April 2017), online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-054OL\\_S3\\_Supportiv\\_2017-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OL_S3_Supportiv_2017-05.pdf) (Zugriff am 18.09.2017).
2. Micromedex Drugdex®: Lenalidomide.
3. Micromedex Drugdex®: Thalidomide.
4. National Cancer Institute und National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 4.03 (2010), online verfügbar unter [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) (Zugriff am 18.09.2017), deutsche Übersetzung unter [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/CTCAE\\_4.03\\_deutsch\\_Juni\\_2016\\_02\\_final.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf) (Zugriff am 26.09.2017).



### Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unser Redakteur Dr. Stefan Fischer bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

