

**Welt - Lymphom - Tag  
Seminar für Patienten und Angehörige  
15. September 2007  
Wien**



Ein Vortrag von  
Dr. Andrea Steiner

Univ. Klinik f. Innere Medizin III  
Mit Hämatologie, internistischer Onkologie,  
Hämostaseologie, Infektiologie und Rheumatologie  
und  
Labor für Immunologische und Molekulare  
Krebsforschung Salzburg  
Vorstand: Univ. Prof. Dr. R. Greil



**Nebenwirkungen von  
Lymphomen und deren Therapie  
- Fatigue, Anämie, Schmerzen,  
Übelkeit und Erbrechen**

Dr. Andrea Steiner

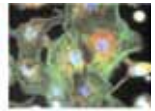
Univ. Klinik f. Innere Medizin III

Mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie,  
Infektiologie und Rheumatologie

Und

Labor für Immunologische und Molekulare Krebsforschung Salzburg

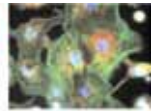
Vorstand: Univ. Prof. Dr. R. Greil



## Fatigue-was ist das?

=anhaltende körperliche, emotionale und geistige Erschöpfung und Müdigkeit bei Tumorpatienten

- Wird im Gegensatz zur Erschöpfung nach extremer körperlicher oder geistiger Anstrengung als unangenehm empfunden und beeinträchtigt die Lebensqualität des Betroffenen
- Sie tritt ohne vorherige Anstrengung auf und verschwindet auch nach ausreichender Erholungszeit nicht!

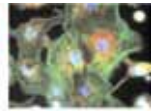


## Fatigue - wer ist betroffen?

- In der Normalbevölkerung wird die Inzidenz der Fatigue mit 11-25% angegeben
- Ca. 70-80% der Patienten, die eine Chemo- oder Radiotherapie bekommen sind betroffen

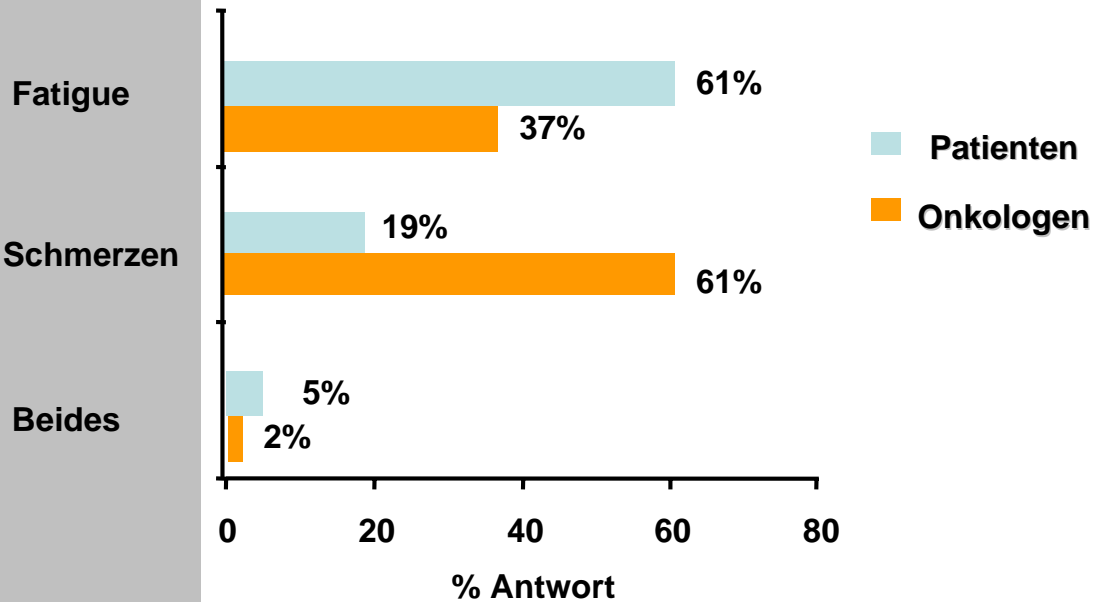
Mesa 2006

Man unterscheidet die akute Fatigue (unter laufender Therapie) von der chronischen Fatigue, die oft noch Jahre nach Beendigung der Therapie vorhanden ist



## TUMORASSOZIIERTE SYMPTOME

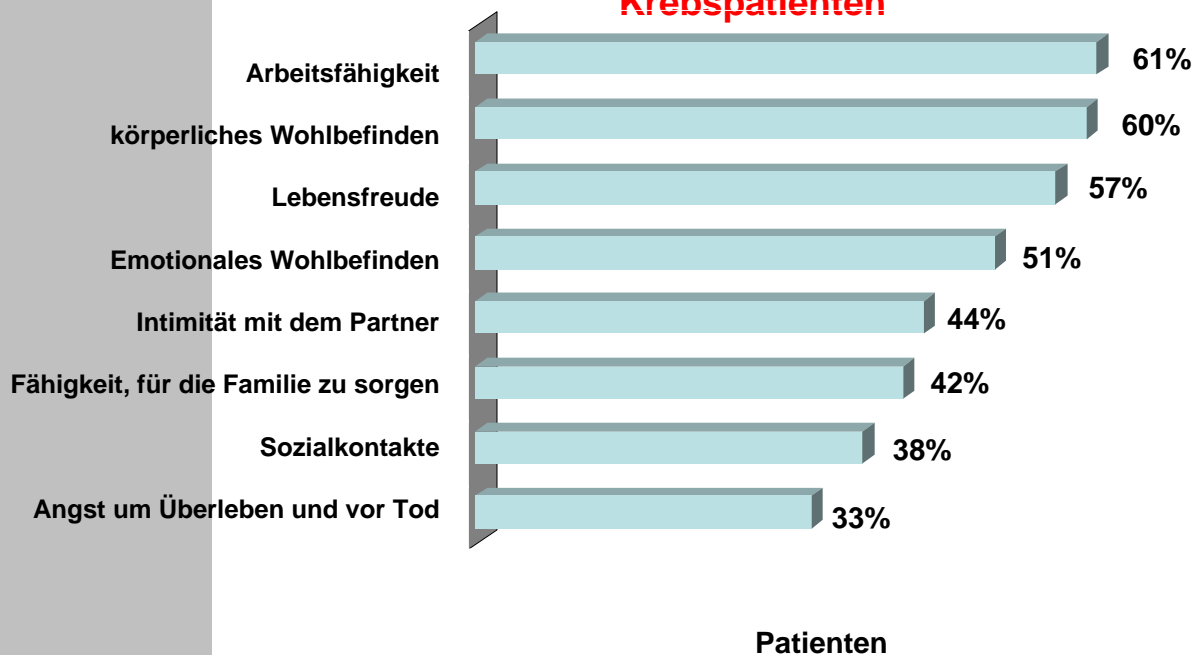
### Beurteilung der am stärksten beeinträchtigenden Symptome durch Patienten und Onkologen



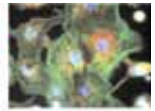
Vogelzang NJ, et al. Semin Hematol 1997;34:4-12



## Negative Auswirkungen von Fatigue auf d. Alltag von Krebspatienten

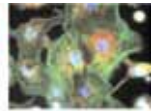


Vogelzang NJ, et al. Semin Hematol 1997;34:4-12



## Fatigue – was sind die Symptome?

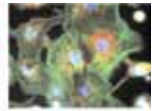
- Müdigkeit, Energiemangel, gesteigertes Ruhebedürfnis
- Generalisierte Schwäche, Gliederschwere
- Konzentrationsstörungen
- Störung des Kurzzeitgedächtnisses
- Mangel an Motivation den normalen, altersentsprechenden Aktivitäten nachzugehen
- Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit, übermäßiges Schlafbedürfnis)
- Schlaf ist nicht erholsam
- Alltagsaktivitäten können kaum oder nicht erledigt werden
- Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (Niedergeschlagenheit, Frustration)
- Andauerndes Unwohlsein nach körperlicher Betätigung
- Gefühl sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen



## Fatigue - Symptome

Sind 6 dieser 11 Diagnosekriterien erfüllt so kann die Diagnose gestellt werden

Cella, Semin Hemat 1997; Curt, Oncologist 2000



## Fatigue - Ursachen

- Anämie=Blutarmut (durch Verdrängung der Blutbildung durch den Tumor, durch Toxizität der Chemo-oder Radiotherapie, **TUMORANÄMIE**)
- Stoffwechselstörungen (Schilddrüse, Diabetes mellitus, Elektrolytentgleisungen)
- Nebenwirkungen von Medikamenten
- Schlafstörungen
- Schmerzen
- Probleme mit der Krankheitsverarbeitung
- Depression

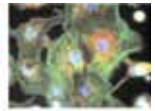


## Fatigue – Therapie: was kann man tun?

Die Behandlung der Anämie stellt einen zentralen Angriffspunkt der Therapie dar!

Ein Hämoglobin < 12g/dl ist mit einer signifikant stärkeren Fatigue assoziiert

Cella et al;Semin Hemat 1997



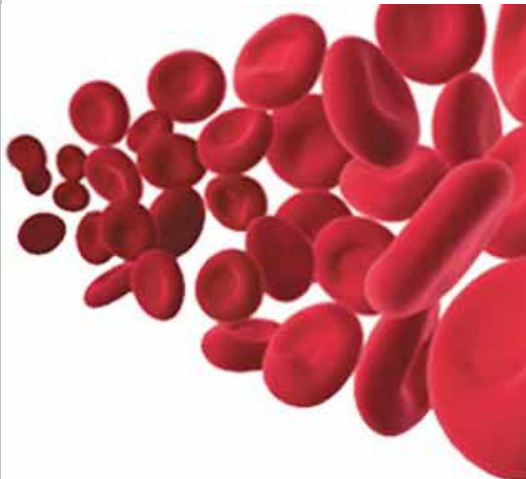
## Fatigue-Therapie

- **Behandlung etwaiger Stoffwechselstörungen**  
(Schilddrüsenunterfunktion, Elektrolytsubstitution)
- **Körperliches Training**
- **Psychoonkologische Unterstützung/** Coping Strategien
- **Medikamentöse Behandlungsansätze:** BEGRENZT  
Steroide, Antidepressiva, Methylphenidat  
(=amphetaminähnliche Substanz, wird derzeit in klinischen Studien getestet)

Hanna Support Care Cancer 2005; Bruera JCO 2006



## Anämie



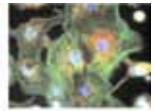
= „Blutarmut“ mit  
**Verminderung der roten  
Blutkörperchen  
(=Erythrozyten)**

Tritt bei Tumorpatienten sehr  
häufig auf (20-60% aller  
Patienten sind betroffen)

**Definiert über den Hb-Wert:**

<13,5g/dl bei Männern

<11,5 g/dl bei Frauen



## Erythrozyten

### Lebensdauer:

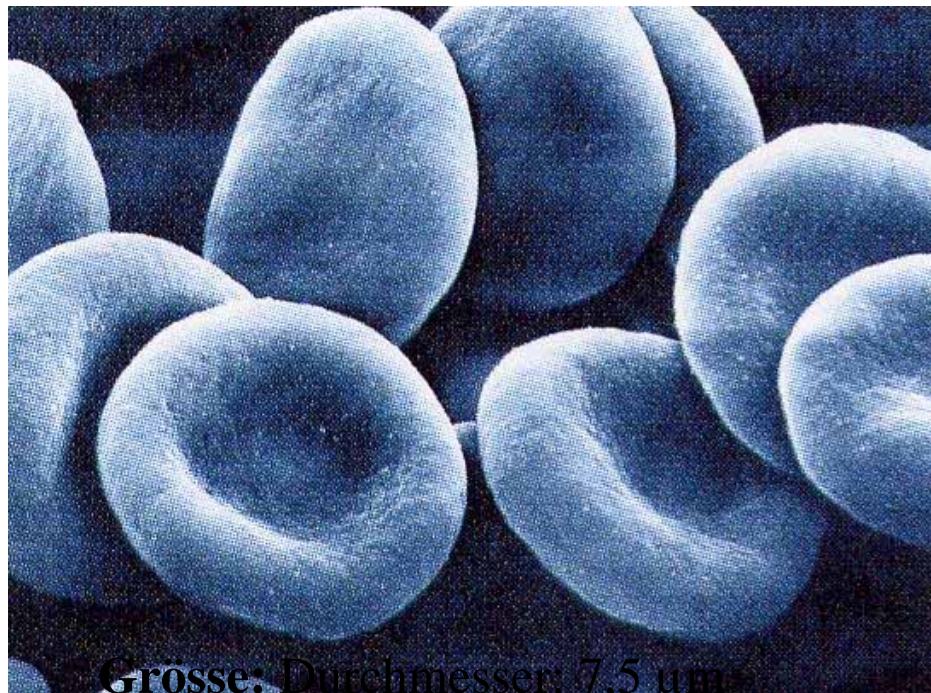
- 100 – 120 Tage

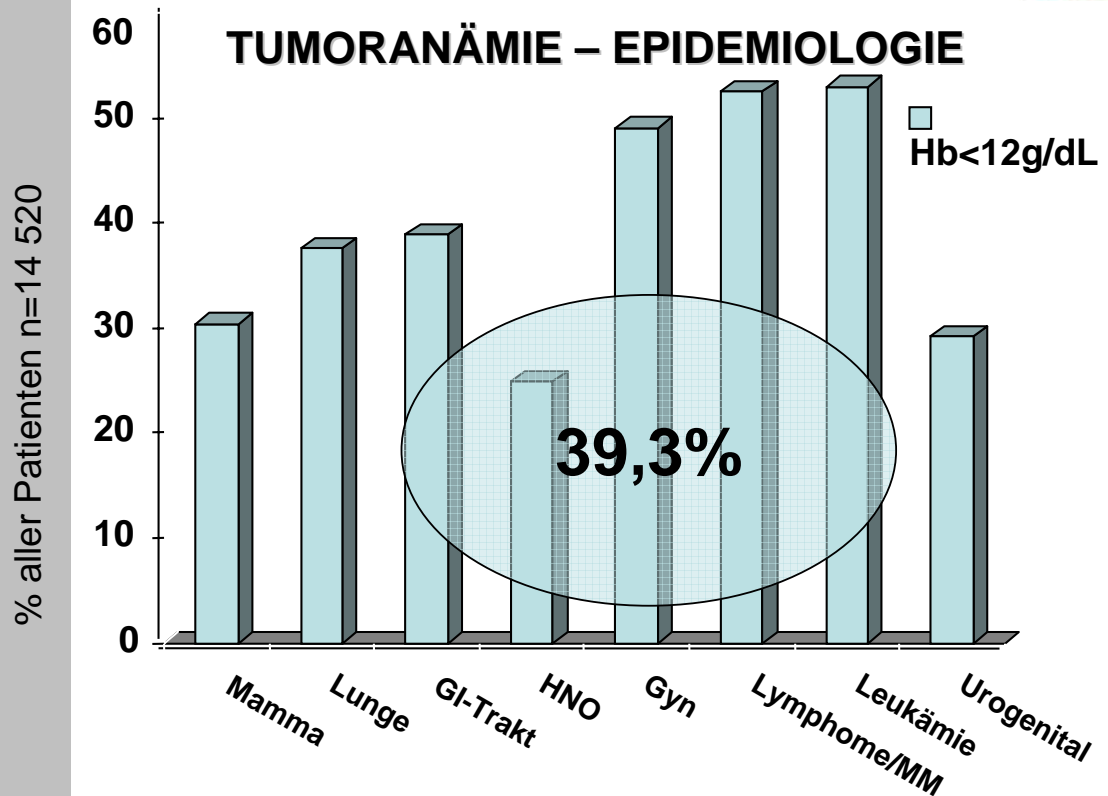
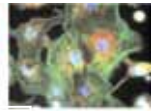
### Funktion:

- Transport von Sauerstoff von der Lunge ins Gewebe
- Transport von Kohlendioxid vom Gewebe in die Lunge



## Erythrozyten





H. Ludwig et al, Eur J Cancer, 2004



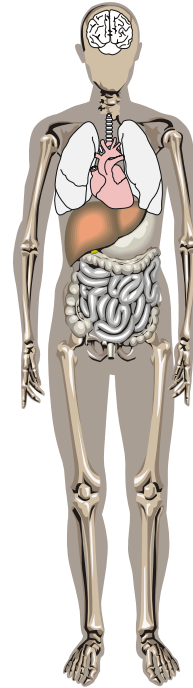
## Anämie – Symptome:

- Müdigkeit
- Schwindel
- Blasse Haut und Schleimhäute
- Tachykardie (=Herzklopfen)
- Belastungsdyspnoe (z.B. Luftnot beim Stiegensteigen)

Die genannten Symptome treten alle als **Folge der verminderten Sauerstofftransportkapazität des Blutes und daraus resultierender verminderter Sauerstoffversorgung verschiedener Organe** auf!

## ANÄMIE - SYMPTOME

- Zentralnervensystem (ZNS)
  - Schwindel
  - Fatigue
  - Konzentrationsstörung
  - Cephalea, Depressio
- Kardiovaskulär
  - Tachykardie
  - Palpitationen
- Kardiorespiratorisch
  - Dyspnoe
  - Kardiale Dekompensation

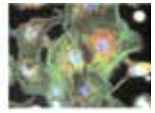


- Nierenfunktion
  - Reduzierte Perfusion
  - Flüssigkeitsretention
- Urogenitaltrakt
  - Dysmenorrhoe
  - Libidoverlust
- Immunsystem
  - Abwehrschwäche
- Haut
  - Blässe

H. Ludwig et al, Eur J Cancer, 2004

## Anämie und Symptome

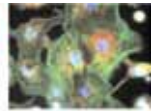
Anämie Hb-Wert (g/dL)		Symptome
milde	>10 - 12	Müdigkeit, Schwäche, Blässe, Herz-/Kreislaufbeschwerden
moderate	8- ≤10	<u>Fatigue</u> , Dyspnoe, Tachycardie
schwere	≤ 8	<u>ausgeprägte Fatigue</u> , Ruhedyspnoe



## Anämie

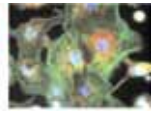
Neben der Art des Tumors und der Art der Therapie sind auch patientenspezifische Faktoren entscheidend für das Auftreten und Schweregrad einer Anämie:

- Alter
- vorangegangene CTX
- Comorbidität
- KM-Befall
- Histologie/Stdium
- Art der Tumorerkrankung
- Dauer, Art und Intensität der laufenden Therapie



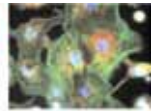
## Ursachen für die Anämie bei onkologischen Patienten

- Laufende Chemotherapie/ Strahlentherapie
- Knochenmarksinfiltration durch Tumorzellen
- Relativer Mangel an körpereigenem Erythropoetin
- Verminderte Empfindlichkeit auf Erythropoetin
- Eisenmangel
- Vitaminmangel
- Blutungen
- Hämolyse (=Auflösung von roten Blutkörperchen, z.B. durch Medikamente hervorgerufen, Immunprozesse)



## Anämie – was kann man tun?

- Rekombinantes Erythropoetin spritzen
- Erythrozytenkonzentrate verabreichen



## Was ist Erythropoetin?

**= Wachstumsfaktor für die Bildung roter Blutkörperchen**

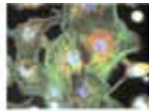
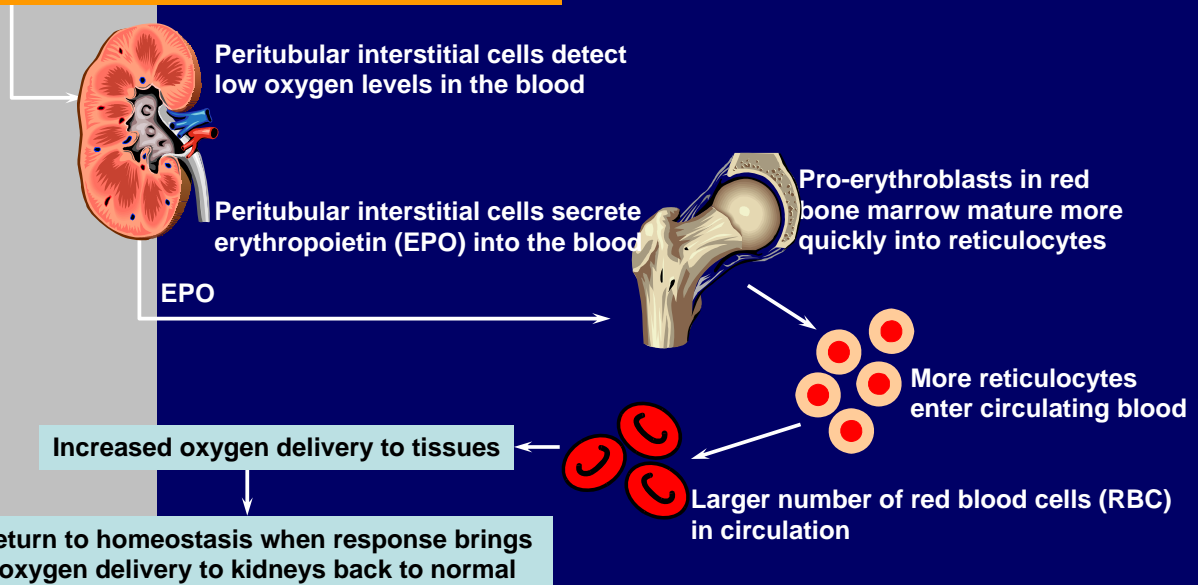
dh. es regt Vorläuferzellen im Knochenmark an, sich schneller zu teilen und schneller zu Erythrozyten auszureifen

- Wird von speziellen Zellen in der Niere gebildet
- ist das Hämoglobin niedrig, wird es verstärkt ausgeschüttet



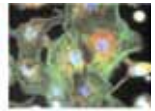
## Die physiologische Rolle von Erythropoietin

Decreased oxygen delivery to the kidneys



## Erythropoietin

- als Spritze verabreicht
- Kann vom Patienten selbst unter die Haut gespritzt werden



## Was kann es?

In mehreren Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden

Smith et al: Br J Cancer 2003

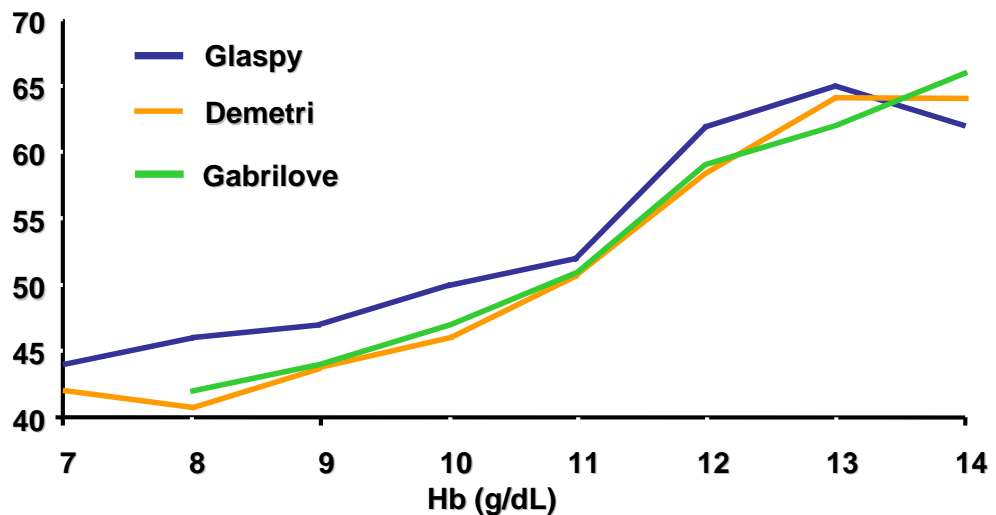
Unter EPO-Behandlung zeigt sich bei etwa 50% der behandelten Patienten ein signifikanter Hämoglobin-Anstieg, der Bedarf an Bluttransfusionen sinkt.

Bokemeyer et al; Eur J Cancer 2004



## Erythropoetin - Lebensqualität in Abhängigkeit vom Hb

Lebensqualität (100-mm LASA)



Glaspy et al, JCO, 1997; Demetri et al, JCO, 1998; Gabrilove et al, JCO, 2001



## Erythropoetin - was kann es nicht?

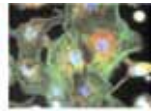
- Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird nicht verbessert
- **Bei ausgeprägter Anämie kann es die Bluttransfusion nicht ersetzen, da es 4-6 Wochen dauert bis ein Hämoglobinanstieg zu verzeichnen ist**



## Erythropoetine - Dosierung

Es existieren verschiedene Präparate:

Erythropoetin	Präparat	Dosis	
Darbopoetin-alpha Darbopoetin-alpha	Aranesp® Aranesp®	1x150µg/Woche 1x500µg/3Wochen	
Erythropoetin alpha	Erypo®	3x10000 IE/Woche oder 1x40000/Wo	
Erythropoetin beta	NeoRecormon®	3x10000IE/Woche oder 1x30000IE/Woche	

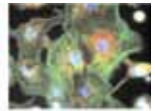


## Wann ist eine Erythropoetintherapie indiziert?

### Patienten unter Chemo/Radiotherapie

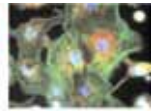
- bei einem Hb von 9- 11 g/dl (symptomenorientiert)
- Evtl. bei asymptomatischen Patienten mit Hb 9- 11 g/dl (prophylaktisch)
- **NICHT PROPHYLAKTISCH BEI NORMALEM HÄMOGLOBIN!**

Bokemeyer et al. Eur J Cancer 2004; 40:2201-2216



## Erythropoetine - Nebenwirkungen

- Gering erhöhtes Thrombembolierisiko
- Gering erhöhtes Risiko für Entwicklung einer arteriellen Hypertonie



## Bluttransfusion



- Patienten mit einer chron. Anämie sind im allgemeinen gut an den Hämoglobinmangel adaptiert
- **ab einem Hämoglobin von 7g/dl sollten aber Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden!**



## Häufigkeit von Anämie und Transfusionsbedürftigkeit

### Erkrankung

### % anämischer Pat.

### % Transfusionen

### Multiples Myelom

47

22

Cervix

34

16

Ovar

34

15

Lunge

34

13

### NHL

32

16

Testis

32

14

Prostata

21

12

Colon-Rektum

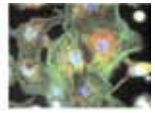
13

8

Mamma

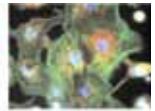
12

8



## Indikation f. Ery-Konzentrat\*

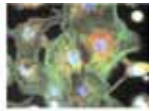
- entscheidend: klinische Symptomatik!
- Regel: Hb < 8 praktisch immer  
Hb < 10 bei Alter >60J  
Hb < 10 bei (kardialen) Begleiterkrankungen
- bei reduzierter EPO-Empfindlichkeit
- 1 EK\* hebt Hb-Wert um ca. 1 g/dl



## Bluttransfusionen

**Das Risiko einer Infektionsübertragung durch Blutkonserven ist sehr gering geworden!**

- HIV 1:1,2 Millionen
- Hep B 1:250000

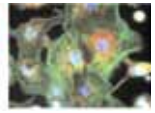


## Schmerztherapie



## Hat Schmerz einen Sinn?

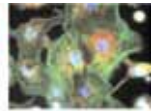
- AKUT: JA, weil er eine Warnfunktion darstellt!
- CHRONISCH: NEIN, weil er massiv die Lebensqualität verschlechtert (Schlafstörungen, Depressionen; Erschöpfung, Appetitstörung; erhöhte Reizbarkeit) und eine anhaltende Stresssituation darstellt



## Schmerzen bei Tumorerkrankungen

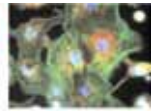
Je nach Tumorentität geben 50-80% der  
Patienten "Tumorschmerzen" an!

Es ist wesentlich dabei zu unterscheiden zwischen:



## Schmerzen

- **Durch lokales Tumorwachstum bedingte Schmerzen**  
(z.B. Wurzelkompression bei paravertebralen Tumormanifestationen, Wirbelkörperbrüche bei Osteolysen)
- **Therapiebedingte Schmerzen** (z.B: Chemotherapie induzierte Polyneuropathie, Mukositis, Zoster-Neuralgie)
- **Diagnostisch bedingte Schmerzen**  
(Beckenkamm-punktion, Liquorpunktion, Biopsie)
- **Tumorunabhängige Schmerzen** (Kopfschmerz)



## Schmerzanamnese

Hilfreich zur optimalen Schmerzeinstellung ist ein sog. "Schmerztagebuch"

Der WHO-Stufenplan bildet die Grundlage der Schmerztherapie, wobei auf Besonderheiten der einzelnen Erkrankungen eingegangen werden muss! (Z.B: Vermeidung von NSAR bei Myelompatienten)

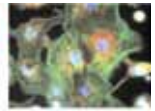


## WHO-Stufenschema

•

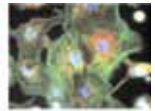
Abb. Stufenschema:

<b>Stufe 3</b> starkes Opioid + Nicht-Opioidanalgetikum +/- Adjuvantien	starkes Opioid wie: Fentanyl, Morphin
<b>Stufe 2</b> schwaches Opioid +Nicht-Opioidanalgetikum +/- Adjuvantien	schwaches Opioid wie: Tramadol, Tilidin/Naloxon, Dihydrocodein
<b>Stufe 1</b> Nicht-Opioidanalgetikum +/- Adjuvantien	Nicht-Opioidanalgetikum wie: Metamizol, Diclofenac, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol



## Schmerztherapie

Zusätzlich kann eine Radiotherapie (z.B. Bei cerebralen Metastasen, lokaler Tumorkompression) eine wesentliche Erleichterung bringen



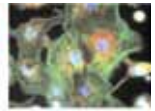
## Schmerztherapie

**Auch der Einsatz sogenannter Adjuvantien kann sinnvoll sein.**

Sie sind keine Schmerzmittel per se, helfen aber oft die Symptomatik zu lindern:

Antidepressiva  
Glucocorticoid  
Spasmolytika  
Neuroleptika  
Laxantien

Antikonvulsiva  
Biphosphonate  
Sedativa  
Antiemetika  
Muskelrelaxantien



## Übelkeit und Erbrechen

Gehören zu den von Patienten am meisten gefürchteten und belastendsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie

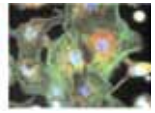


## Arten des Erbrechens

- **Antizipatorisches Erbrechen:** tritt noch vor Gabe der Chemotherapie auf.

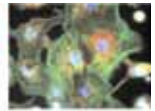
**Als größter Risikofaktor hierfür gilt ausgeprägte Übelkeit bei vorangegangenen Therapiezyklen!**

- **Akutes Erbrechen:** von Beginn bis 24h nach Chemotherapie
- **Verzögertes Erbrechen:** Stunde 24 bis Tag 5 nach Chemotherapie



## Was kann man dagegen tun?

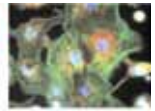
- Bei manchen Chemotherapeutika ist es sehr wahrscheinlich, daß sie Übelkeit auslösen bei anderen eher unwahrscheinlich
- Wesentlich ist, von Beginn eine der verabreichten Chemotherapie angepasste antiemetische Therapie zu geben



## ASCO – Guidelines 2006

### Hohes Risiko:

- 1) 5HT-3 Antagonist in äquival. Dosis d1
- 2) Dexamethason d1-4 (12/8/8/8mg)
- 3) Aprepitant d1-3 (125/80/80 mg)



## **ASCO – Guidelines 2006 Antiemetika**

- **Moderates Risiko:**
  - 1) 5HT-3 Antagonist d1
  - 2) Dexamethason d1-3 (12/8/8mg)
- **Geringes Risiko:**
  - 1) Dexamethason d1 (8mg)
- **Minimales Risiko:** Kein Antiemetikum

**Adaptationen entsprechend Klinik!**