

S3-Leitlinie

Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen

Langversion 1.1 – April 2017
AWMF-Registernummer: 032/054OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	11
1.1.	Herausgeber	11
1.2.	Federführende Fachgesellschaften	11
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	11
1.4.	Kontakt.....	11
1.5.	Zitierweise	11
1.6.	Bisherige Änderungen an der Version 1	12
1.7.	Besonderer Hinweis	12
1.8.	Hinweis zu Sprache und Bezeichnung	12
1.9.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	12
1.10.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	13
1.11.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
1.11.1.	Koordination und Redaktion.....	14
1.11.2.	Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Experten	14
1.11.3.	Patientenbeteiligung	19
1.11.4.	Methodische Begleitung	19
1.11.5.	Zusammensetzung der Arbeitsgruppen	19
1.12.	Verwendete Abkürzungen	22
2.	Einführung	32
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	32
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	32
2.2.	Themenbereiche	32
2.3.	Patientenzielgruppe	33
2.4.	Adressaten.....	33
2.5.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	33
2.6.	Grundlagen der Methodik.....	34
2.6.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)	34
2.6.2.	Bewertungssystem nach GRADE	36
2.6.4.	Schema der Empfehlungsgraduierung	37

2.6.5.	Statements	37
2.6.6.	Expertenkonsens (EK).....	38
2.6.7.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	38
3.	Tumorthherapie induzierte Anämie.....	39
3.1.	Definition und klinisches Erscheinungsbild	39
3.1.1.	Definition der Anämie	39
3.1.2.	Klinisches Erscheinungsbild	39
3.2.	Tumoranämie, Anämie bei chronischer Erkrankung.....	40
3.3.	Inzidenz der Tumorthherapie induzierten Anämie.....	40
3.4.	Diagnostik	41
3.4.1.	Laborparameter	41
3.5.	Therapieoptionen bei der Tumorthherapie induzierten Anämie	43
3.5.1.	Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bei Chemotherapie induzierter Anämie	43
3.5.2.	Eisensubstitution	52
3.6.	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	57
3.6.1.	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	57
3.7.	Weitere Interventionen zur Korrektur einer Anämie (komplementäre oder alternative Medizin)	65
4.	Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren	66
4.1.	Indikation der G-CSF Gabe	66
4.2.	G-CSF bei afebriler Neutropenie	67
4.3.	Patientenindividuelle Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz der febrilen Neutropenie.....	67
4.4.	Risikoklassifikation der febrilen Neutropenie	71
4.5.	Risiko der febrilen Neutropenie für einzelne Tumorthherapie-Regime.....	71
4.6.	Empfehlung für die G-CSF-Prophylaxe in Abhängigkeit des febrilen Neutropenierisikos.....	73
4.6.1.	Solide Tumoren	73
4.6.2.	Lymphome.....	76
4.6.3.	Akute Leukämien/MDS.....	78
4.7.	Zusammenfassung prophylaktische G-CSF Gabe.....	81
4.8.	G-CSF Präparate und Dosierungen.....	82

4.8.1.	Biosimilars	82
4.9.	G-CSF Applikationszeitraum.....	83
4.9.1.	Applikationszeitraum: Nicht pegyliertes G-CSF	83
4.9.2.	Applikationszeitraum: Pegyliertes G-CSF	84
4.10.	G-CSF Applikationsdauer	84
4.11.	G-CSF Einsatz zur dosisdichten oder dosisintensiven Tumorthherapie	85
4.12.	G-CSF bei febriler Neutropenie.....	85
4.13.	Tumortherapieregime mit Risiko für eine febrile Neutropenie/Neutropenie	87
4.13.1.	Beispiel Lungenkarzinom	87
4.13.2.	Beispiel Kolorektales Karzinom.....	91
4.13.3.	Beispiel Non-Hodgkin Lymphom	92
5.	Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis	96
5.1.	Klinisches Erscheinungsbild.....	96
5.1.1.	Definition von Nausea und Emesis nach Tumorthherapie	97
5.2.	Diagnostik	97
5.2.1.	Anamnese.....	97
5.2.2.	Differentialdiagnostik	97
5.3.	Inzidenz.....	99
5.4.	Risikofaktoren.....	99
5.4.1.	Tumortheriespezifische Risikofaktoren	99
5.4.2.	Patientenindividuelle Risikofaktoren	103
5.5.	Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie induzierten Nausea und Emesis.....	103
5.5.1.	Hoch emetogene medikamentöse Tumorthherapie	104
5.5.2.	Moderat emetogene medikamentöse Tumorthherapie	106
5.5.3.	Gering emetogene medikamentöse Tumorthherapie.....	113
5.5.4.	Minimal emetogene medikamentöse Tumorthherapie	114
5.5.5.	Mehrtageschemotherapie.....	114
5.5.6.	Hochdosischemotherapie	115
5.5.7.	Kontinuierliche orale Tumorthherapie	117
5.5.8.	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen	117
5.6.	Therapie der Tumorthherapie induzierten Nausea und Emesis	119
5.7.	Antiemetika	122
5.7.1.	5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten (5-HT ₃ -RA)	122
5.7.2.	Neurokinin ₁ -Rezeptor-Antagonisten (NK ₁ -RA)	123

5.7.3.	Kortikosteroide	123
5.7.4.	Neuroleptika, Dopamin- Rezeptor- Antagonisten und weitere Reserve Antiemetika	124
5.8.	Zusammenfassung antiemetische Prophylaxe	127
6.	Tumorthherapie induzierte Diarrhoe	128
6.1.	Klinisches Erscheinungsbild.....	128
6.2.	Diagnostik	128
6.2.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung	128
6.2.2.	Differenzialdiagnostik.....	129
6.3.	Inzidenz.....	131
6.4.	Risikofaktoren.....	133
6.4.1.	Allgemeine Risikofaktoren.....	133
6.4.2.	Substanzspezifische Risikofaktoren.....	133
6.5.	Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe	135
6.5.1.	Medikamentöse Prophylaxe.....	135
6.6.	Therapie der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe	144
6.6.1.	Medikamentöse Therapie	144
6.6.2.	Weitere therapeutische Interventionen.....	146
6.7.	Behandlung der therapierefraktären Diarrhoe	147
6.8.	Behandlung der Diarrhoe bei simultaner Radiochemotherapie	149
7.	Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie.....	150
7.1.	Inzidenz und Risiko.....	151
7.1.1.	Therapiebezogenes Risiko für OM	151
7.1.2.	Patientenbezogenes Risiko für OM	153
7.2.	Erfassung und Dokumentation	154
7.2.1.	Ablauf	154
7.2.2.	Klassifikationssysteme	154
7.2.3.	Assessmentinstrumente für OM	155
7.3.	Prophylaxe der oralen Mucositis	160
7.3.1.	Allgemeine Maßnahmen zur Prävention für alle Therapiekonzepte	160
7.3.2.	Prophylaxe oraler Mucositis bei Chemotherapie.....	163
7.3.3.	Prophylaxe oraler Mucositis bei HSZT	166
7.4.	Therapie der oralen Mucositis.....	172

7.4.1.	Allgemeine Maßnahmen zur Therapie oraler Mucositis.....	172
7.4.2.	Therapie oraler Mucositis bei Chemotherapie:	173
7.4.3.	Therapie der oralen Mucositis bei HSZT	176
8.	Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität	180
8.1.	Akneiformes Exanthem (Synonym: Rash).....	180
8.1.1.	Klinisches Erscheinungsbild	180
8.1.2.	Diagnostik	180
8.1.3.	Inzidenz und Risikofaktoren.....	182
8.1.4.	Prophylaxe des akneiformen Exanthems.....	184
8.1.5.	Therapie des akneiformen Exanthems	190
8.2.	Alopezie.....	194
8.2.1.	Klinisches Erscheinungsbild	194
8.2.2.	Diagnostik	194
8.2.3.	Inzidenz und Risikofaktoren.....	195
8.2.4.	Prophylaxe der Alopezie	196
8.2.4.1.	Nicht-medikamentöse	197
8.2.5.	Medikamentöse Prophylaxe der Alopezie.....	199
8.2.6.	Therapie der Alopezie	200
8.2.7.	Aufklärung und Vorbereitung des Patienten	201
8.2.8.	Informationen zum Ersatzhaar/ Perücke	201
8.3.	Hand- Fuß- Syndrom	203
8.3.1.	Klinisches Erscheinungsbild	203
8.3.2.	Diagnostik	205
8.3.3.	Inzidenz und Risikofaktoren.....	205
8.3.4.	Prophylaxe des Hand- Fuß- Syndroms (HFS).....	208
8.3.5.	Therapie des HFS	214
8.4.	Nagelveränderungen	217
8.4.1.	Klinisches Erscheinungsbild	217
8.4.2.	Diagnostik	222
8.4.3.	Inzidenz und Risikofaktoren.....	222
8.4.4.	Prophylaxe der Nagelveränderungen	223
8.4.5.	Therapie der Nagelveränderungen.....	225
8.5.	Xerosis cutis/Pruritus	227
8.5.1.	Klinisches Erscheinungsbild	228
8.5.2.	Klinische Diagnostik	228
8.5.3.	Inzidenz und Risikofaktoren.....	229
8.5.4.	Risikofaktoren	230

8.5.5.	Prophylaxe des Pruritus	231
8.5.6.	Therapie des Pruritus	232
9.	Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)	235
9.1.	Klinisches Erscheinungsbild.....	235
9.2.	Diagnostik	235
9.2.1.	Zeitpunkt der Diagnostik.....	235
9.2.2.	Art der Diagnostik	236
9.3.	Inzidenz und Risikofaktoren	237
9.3.1.	Therapie assoziierte Risikofaktoren.....	237
9.3.2.	Individuelle Risikofaktoren	241
9.4.	Prophylaxe der Chemotherapie induzierten peripheren Neuropathie (CIPN)	242
9.4.1.	Nicht-medikamentöse Prophylaxe der CIPN.....	242
9.4.2.	Medikamentöse Prophylaxe der CIPN.....	243
9.5.	Therapie von bestehender Chemotherapie induzierter peripherer Neuropathie	250
9.5.1.	Nicht-medikamentöse Interventionen.....	250
9.5.2.	Medikamentöse Therapie	253
9.5.3.	Medikamentöse Interventionen– topische Therapie.....	258
10.	Ossäre Komplikationen	261
10.1.	Ossäre Manifestationen	261
10.1.1.	Skelettale Komplikationen/ Skeletal related events (SREs)	261
10.1.2.	Risikofaktoren der ossären Manifestationen	262
10.1.3.	Inzidenz ossärer Manifestationen	262
10.1.4.	Prophylaxe.....	262
10.1.5.	Diagnostik ossärer Manifestationen.....	262
10.1.6.	Prophylaxe und Therapie der SREs.....	268
10.2.	Medikamentöse Intervention.....	271
10.2.1.	Schmerztherapie	271
10.2.2.	Osteoprotektive Therapie.....	273
10.2.3.	Osteoprotektive Therapie– Medikamente.....	276
10.2.4.	Prophylaxe möglicher Nebenwirkungen der medikamentösen Therapien.....	288
10.3.	Chirurgische Intervention	289
10.3.1.	Indikation zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen.....	289
10.3.2.	Operationsverfahren	293

10.3.3.	Chirurgische Verfahren in Kombination mit Strahlentherapie	298
10.4.	Strahlentherapeutische Intervention.....	300
10.4.1.	Indikation zur Strahlentherapie von ossären Manifestationen.....	300
10.4.2.	Rückenmarksschädigung, Kombination chirurgische und strahlentherapeutische Interaktion	301
10.4.3.	Bestrahlungsschemata (Einzeit , Fraktionierte Bestrahlung).....	303
10.4.4.	Re-Bestrahlung von Knochenmetastasen nach Vorbestrahlung	305
10.4.5.	Kombination Strahlentherapie und osteoprotektive Therapie	306
10.5.	Radionuklidtherapie	307
10.6.	Therapie assoziierte Osteoporose.....	309
10.6.1.	Inzidenz der Therapie assoziierten Osteoporose.....	309
10.6.2.	Risikofaktoren einer Tumorthherapie assoziierten Osteoporose.....	310
10.6.3.	Diagnostik	313
10.6.4.	Prophylaxe und Therapie der Therapie assoziierten Osteoporose.....	314
10.6.5.	Indikationsstellung zur Einleitung einer anti-osteoporotischen Therapie.....	322
11.	Paravasate	326
11.1.	Inzidenz von Paravasaten	326
11.2.	Definition und Schädigungstypen	326
11.3.	Klinischer Verlauf eines Paravasates (am Bsp. der Anthrazykline).....	328
11.4.	Differentialdiagnosen	329
11.4.1.	Thrombophlebitis	329
11.4.2.	Lokale Hypersensibilitätsreaktion	329
11.4.3.	Systemische Hypersensitivitätsreaktionen.....	330
11.4.4.	Recall-Phänomen.....	330
11.4.5.	Photosensibilisierung.....	330
11.5.	Risikofaktoren.....	330
11.5.1.	Katheter assoziierte (Portsysteme, zentralvenöse Katheter) Risikofaktoren	332
11.6.	Prophylaxe von Paravasaten	333
11.7.	Allgemeine therapeutische Maßnahmen bei Paravasation	334
11.8.	Bei Paravasation eingesetzte Antidota.....	334
11.8.1.	Dexrazoxan	335
11.8.2.	Dimethylsulfoxid (DMSO)	336
11.8.3.	Hyaluronidase.....	337
11.8.4.	Natriumthiosulfat.....	339

11.8.5.	Steroide	339
11.9.	Lokale Thermotherapie.....	340
11.9.1.	Trockene Wärme	340
11.9.2.	Trockene Kälte.....	340
11.10.	Substanzspezifische Maßnahmen	341
11.11.	Chirurgische Therapie	342
11.12.	Antibiotische Therapie	343
11.13.	Therapeutisches Vorgehen bei zentralvenösen Kathetern	344
11.14.	Paravasat-Notfallset	345
11.15.	Dokumentation von Paravasaten.....	346
11.16.	Verlaufskontrolle.....	346
12.	Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie	348
12.1.	Radiogene Enteropathie/ Enteritis.....	348
12.1.1.	Akute Enteropathie/ Enteritis– Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe.....	348
12.1.2.	Akute Enteropathie/ Enteritis– Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe.....	355
12.2.	Chronische Enteropathie/ Enteritis– Therapie der chronischen Diarrhoe.....	357
12.2.1.	Interdisziplinäre Zusammenarbeit, Einbindung der Gastroenterologie.....	357
12.2.2.	Chirurgische Verfahren	358
12.3.	Radiogene Proktitis	359
12.3.1.	Prophylaxe der radiogenen Proktitis	360
12.3.2.	Therapie der akuten radiogenen Proktitis	362
12.4.	Späte radiogene Proktitis.....	363
12.4.1.	Prophylaxe der späten radiogene Proktitis.....	363
12.4.2.	Therapie der chronischen radiogenen Proktitis	364
12.5.	Radiodermatitis	371
12.5.1.	Prophylaxe der Radiodermatitis (RD)	372
12.5.2.	Therapie der akuten Radiodermatitis	381
12.5.3.	Therapie des chronischen Radioderms und Ulcus	383
12.6.	Osteoradionekrose (ORN)	387
12.6.1.	Prophylaxe der Osteoradionekrose.....	388
12.6.2.	Therapie der Osteoradionekrose	389
12.7.	Radiogene Mukositis	391
12.7.1.	Prophylaxe der akuten Mukositis.....	392

12.7.2.	Therapie der akuten Mukositis	403
12.8.	Radiogene Xerostomie.....	408
12.8.1.	Prophylaxe der radiogenen Xerostomie	409
12.8.2.	Therapie der radiogenen Xerostomie.....	414
12.9.	Radiogene Pneumonitis	419
12.9.1.	Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis	421
12.9.2.	Therapie der radiogenen Pneumonitis und Fibrose	423
12.10.	Radiotherapie induzierte Nausea und Emesis	425
12.10.1.	Klinisches Erscheinungsbild	425
12.10.2.	Definition von Nausea und Emesis.....	426
12.10.3.	Diagnostik	426
12.10.4.	Inzidenz	426
12.10.5.	Risikofaktoren	426
12.10.6.	Prophylaxe der Radiotherapie induzierten Nausea und Emesis	428
12.10.7.	Therapie der Radiotherapie induzierten Nausea und Emesis.....	431
12.10.8.	Zusammenfassende antiemetische Prophylaxe	434
12.11.	Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark	435
12.11.1.	Prophylaxe radiogener ZNS-Schäden.....	435
12.11.2.	Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen.....	437
13.	Qualitätsindikatoren	442
14.	Abbildungsverzeichnis	446
15.	Tabellenverzeichnis	447
16.	Literaturverzeichnis	450

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaften

DKG/ASORS

Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin



DGHO

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie



DEGRO

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

April 2017 Version 1.1: redaktionelle Korrektur zum BMD (Empfehlung 10.59.), ergänzender Hinweis zum Zulassungsstatus von Palifermin (Empfehlung 7.14.), Korrektur des Empfehlungsgrads von Empfehlung 3.2.

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Hinweis zu Sprache und Bezeichnung

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird – mit Ausnahme des Titels – auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Selbstverständlich beziehen sich sämtliche Personenbezeichnungen auf beiderlei Geschlecht.

1.9. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den

medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.10. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle(n) (als separates Dokument)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- Leitlinienprogramm Onkologie: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>
- Guidelines International Network: www.g-i-n.net

1.11. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.11.1. Koordination und Redaktion

Leitlinienkoordination	Prof. Dr. med. Karin Jordan, Universitätsklinikum Halle/Saale, Klinik für Innere Medizin IV, Ernst Grube Str. 40, 06120 Halle
Leitlinien-Sekretariat	Dr. med. Franziska Jahn, Universitätsklinikum Halle/Saale, Klinik für Innere Medizin IV, Ernst Grube Str. 40, 06120 Halle
Projektassistenz	Dr. rer. medic. Camilla Leithold Josephine Werner
Leitliniensteuergruppe	Prof. Dr. med. Petra Feyer (ASORS) Prof. Dr. med. Hartmut Link (Stellvertreter ASORS) Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann (DGHO) PD Dr. med. Ulrike Höller (DEGRO)

1.11.2. Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Experten

Durch die Leitliniensteuergruppe und Leitlinienkoordination wurden in Vorbereitung des Kick-off- Meetings alle als relevant erachteten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften angeschrieben und um Mandatierung eines oder mehrerer Mitglieder zur Mitarbeit in der Leitlinie gebeten.

Zusätzlich wurden auf Vorschlag der AG- Leiter und Mandatsträger insgesamt 30 Experten für die Ausarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte einzelner Themen hinzugezogen bzw. waren bei der Studienextraktion beteiligt. Die Experten waren nicht stimmberechtigt, haben aber Auskunft über potentielle Interessenskonflikte erteilt.

Außerdem sind in Tabelle 1 noch die Mitarbeiter des Leitlinien Teams in Halle aufgeführt, das neben Leitliniensekretariat und Projektassistenz, Methodikerin und IT-Betreuung durch mehrere studentische Hilfskräfte bei der Literaturlaufbereitung unterstützt wurde.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Experten

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (im weiteren Verlauf wird auf Nennung der Titel verzichtet)
Fachgesellschaften	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann PD Dr. med. Ulrich Schuler Prof. Dr. med. Oliver Cornely PD Dr. med. Jörg-Janne Vehreschild Prof. Dr. med. Karin Jordan

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (im weiteren Verlauf wird auf Nennung der Titel verzichtet)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	PD Dr. med. Ulrike Höller Dr. med. Maria Steingraber
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	PD Dr. med. Carmen Loquai
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. med. Peter Engeser
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCH)	PD Dr. med. Ulrich Ronellenfitsch
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. med. Jens Huober (Vertreter 1. KK: Dr. med. Eva Stauss)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNOKHC)	PD Dr. med. Georgios Psychogios (Prof. Dr. med. Johannes Zenk)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	PD Dr. med. Karin Hohloch (Vertreter 2. KK: Dr. med. Tobias Overbeck)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Prof. Dr. Dr. Knut Grötz Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas (Vertreter 1. & 2.KK: Dr. med. Dr. med. dent. Maximilian Krüger)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	PD Dr. med. Dorothee Wiewrodt
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. med. Roman Rolke (Prof. Dr. med. Raymond Voltz)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. med. Holger Palmedo
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)	Michael Höckel
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)	Prof. Dr. med. Jendrik Harges
Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO)	Prof. Dr. med. Franz Jakob
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	PD Dr. med. Bernd Alt-Epping (Vertreter 2. KK: Prof. Dr. med. Birgit van Oorschot)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (im weiteren Verlauf wird auf Nennung der Titel verzichtet)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Prof. Dr. med. Christian Grohé
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW)	Prof. Dr. med. Holger Schulz
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier (Vertreter 2.KK: Prof. Dr. med. Birgit Gathof)
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	PD Dr. med. Chris Protzel
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. med. Patrick Michl
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	Prof. Dr. med. Petra Feyer Prof. Dr. med. Hartmut Link Dr. med. Christa Kerschgens
Deutsche Osteoonkologische Gesellschaft (DOG)	Prof. Dr. med. Ingo J. Diel
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. med. Marc-André Weber (Vertreter 2. KK: Dr. med. Simon D. Sprengel)
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.	PD Dr. med. Stefan Wirz (Vertreter 1. KK: Dr. med. Michael Schenk)
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. med. Thomas Lehrnbecher (Vertreter 1.&2.KK: Dr. med. Toralf Bernig)
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO)	Prof. Dr. med. Ewald Wöll (Dr. med. Walpurga Weyrer)
Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO)	Prof. Dr. med. Markus Borner

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (im weiteren Verlauf wird auf Nennung der Titel verzichtet)
Arbeitsgruppen und Organisationen	
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. med. Petra Feyer Prof. Dr. med. Hartmut Link Dr. med. Christa Kerschgens
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Dr. med. Katharina Kähler
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Dr. med. Pia Heußner
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	PD Dr. med. Joachim Bischoff
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. med. Karin Potthoff Prof. Dr. med. Maike de Wit
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Dr. rer. nat. Annette Freidank
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	PD Dr. med. Ulrich Wedding
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)	Prof. Dr. med. Oliver Micke (Vertreter 2. KK: Prof. Dr. med. Birgit van Oorschot)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Dr. med. Cornelius Maihöfer
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)	PD Dr. med. Chris Protzel
Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (BNHO)	Dr. med. Ingo Schwaner
Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)	Dr. med. Dorothea Riesenbeck
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie - Viszeralchirurgie (CAO-V)	Prof. Dr. med. Daniel Vallböhmer
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Eckhardt Böhle
Haus der Krebs-Selbsthilfe e.V. (HKSH)	Andrea Hahne Traudl Baumgartner Elke Cario Barbara Hübenthal (Vertreter 1. KK: Lutz Otto)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (im weiteren Verlauf wird auf Nennung der Titel verzichtet)
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Dr. rer. medic. Patrick Jahn
Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)	Dr. med. Susanne Koeppen
Experten	
Dr. med. Timo Behlendorf; Oliver Blank; Prof. Dr. med. Karl-Stefan Delank; Daniela Dubrau; Grit Gardelegen; Dr. med. Frank Giordano; Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer; PD Dr. med. Jessica Hassel; Dr. med. Berit Jordan; Nicola Köhler; Dr. med. Volker König; Prof. Dr. med. Diana Lüftner; Dr. med. Regine Mayer-Steinacker; PD Dr. med. Dipl. Phys. Rotraut Mößner; Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow; Dr. Sebastian Müller, M. med.; Dr. rer. nat. Petra Ortner; Anja Oschmann; Dr. med. Sandra Paul; Dr. rer. medic. Michaela Rancea; Dr. med. Jörn Rüssel; Dr. med. Lorenz Schlenger; Dr. med. Oliver Schneider; PD Dr. med. Nicole Skoetz; Dr. med. Dr. rer. nat. Diana Steinmann; Dr. med. Friederike Thomasius; Prof. Dr. med. Selma Ugurel; Prof. Dr. med. Dirk Vordermark; Prof. Dr. med. Frederik Wenz; Prof. Dr. med. Frank Zimmermann	
Weitere Mitarbeiter	
Dr. med. Franziska Jahn (Leitliniensekretariat); PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt (Methodik); Jörn Bensch, Dipl.-Ing. (Entwicklung und Betreuung Homepage); Gabriel Appel*; Laura Beck*; Juliane Beckmann*; Moritz Diers*; Jonathan Kühn*; Dr. rer. medic. Camilla Leithold* (Projektassistenz); Katharina Lindner*; Sophie von Wachsmann*; Josephine Werner* (Projektassistenz)	
*Beteiligung an Recherche, Datenextraktion und Datenanalyse	

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angefragt, sie haben auf die Mandatierung eines eigenen Vertreters verzichtet (ausreichende Repräsentation durch andere Fachgesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften):

- Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM)
- Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA)

1.11.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde bis 10/2015 von der Patientenvertreterin Frau Barbara Hübenthal (Vertreter Otto Lutz) der Selbsthilfeorganisation „Haus der Krebs-Selbsthilfe“ unterstützt, um eine adäquate Patientenperspektive zu gewährleisten.

Vom BCRA Netzwerk e.V., das dem Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e.V. (HKSH) zugehörig ist, wurden ab 11/2015 Frau Andrea Hahne sowie Frau Traudl Baumgartner in die AG Patientenleitlinie und Frau Elke Cario in der AG Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren eingebunden.

1.11.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office)
- Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF)
- Dipl. -Soz.Wiss. Thomas Langer (OL-Office)

Durch externe Auftragnehmer:

- PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt (Halle) – Unterstützung bei der Evidenzaufbereitung (Entwicklung der Suchstrategien, Suche, Studienauswahl und Analyse)
- Dr. Simone Wesselmann, MBA (DKG, Bereich Zertifizierung) – Organisation, Federführung und Beratung bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren und der entsprechenden Kapitel

1.11.5. Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

Die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen wurde im Kick-Off Meeting diskutiert und abgestimmt, die Leitung der Arbeitsgruppe wurde jeweils von zwei Mandatsträgern gemeinsam übernommen.

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder, KK: Konsensuskonferenz

Tumorthapie induzierte Anämie	
AG Doppelspitze	Link, H. / Hohloch, K.
AG Mitglieder	de Wit, M.; Grohé, C.; Hohloch, K. (Vertreter KK: Overbeck, T.); Jakob, F.; König, V.; Oschmann, A.; Rancea, M. (externe Recherche); Schrezenmeier, H. (Vertreter KK: Gathof, B.); Schuler, U.; Skoetz, N. (externe Recherche); Von Wachsmann, S. (Recherche Halle); Wöll, E. (Weyrer, W.); Wörmann, B.
AG Tumorthapie induzierte Neutropenie	
AG Doppelspitze	Link, H. / Schuler, U.
AG Mitglieder	Behlendorf, T.; Cornely, O.; Höckel, M.; Huober, J. (Vertreter KK: Stauss, E.); Lehrnbecher, T. (Vertreter KK: Bernig, T.); Müller-Tidow, C.; Skoetz, N. (externe Recherche); Vehreschild, J.-J.; Wedding, U.; Wöll, E. (Weyrer, W.); Wörmann, B.

AG Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis

AG Doppelspitze	Jordan, K. / Freidank, A.
-----------------	---------------------------

AG Mitglieder	Borner, M.; Feyer, P.; Heußner, P.; Hohloch, K. (Vertreter KK: Overbeck, T.); Huober, J. (Vertreter KK: Stauss, E.); Jahn, F.; Jahn, P.; Link, H.; Ortner, P.; Rolke, R.; Ronellenfitsch, U.; Wörmann, B.
---------------	---

AG Tumorthherapie induzierte Diarrhoe

AG Doppelspitze	Wedding, U. / Schuler, U.
-----------------	---------------------------

AG Mitglieder	Hübenthal, B.; Bischoff, J.; Jahn, P.; König, V.; Leithold, C. (Recherche Halle); Michl, P.; Micke, O.; Rüssel, J.; Schuler, U.; Schwaner, I.; Wöll, E. (Weyrer, W.)
---------------	--

AG orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie

AG Doppelspitze	Riesenbeck, D. / Jahn, P.
-----------------	---------------------------

AG Mitglieder	Bischoff, J.; Engeser, P.; Feyer, P.; Freidank, A.; Grohé, C.; Grötz, K. (Al Nawas, B., Vertreter KK: Krüger, M.); Heußner, P.; Kähler, K.; Lindner, K. (Recherche Halle); Loquai, C.; Michl, P.; Micke, O.; Oschmann, A.; Potthoff, K.; Psychogios, G. (Zenk, J.)
---------------	--

AG Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität

AG Doppelspitze	Potthoff, K. / Kähler, K.
-----------------	---------------------------

AG Mitglieder	Appell, G. (Recherche Halle); Behlendorf, T.; Bischoff, J.; Borner, M.; de Wit, M.; Dubrau, D.; Grohé, C.; Gutzmer, R.; Hassel, J.; Koeppen, S.; Kühn, J. (Recherche Halle); Loquai, C.; Lüftner, D.; Mößner, R.; Ortner, P.
---------------	--

AG Tumorthherapie induzierte periphere Neurotoxizität (PNP)

AG Doppelspitze	Koeppen, S. / Kerschgens, C.
-----------------	------------------------------

AG Mitglieder	Alt-Epping, B. (Vertreter KK: van Oorschot, B.); Beckmann, J. (Recherche Halle); Böhle, E.; Höckel, M.; Hohloch, K. (Vertreter KK: Overbeck, T.); Jordan, B.; Schwaner, I.; Wedding, U.; Wirz, S. (Vertreter KK: Schenk, M.)
---------------	--

AG Ossäre Komplikationen

AG Doppelspitze	Diel, I. / Wörmann, B.
-----------------	------------------------

AG Mitglieder	Alt-Epping, B. (Vertreter KK: van Oorschot, B.); Blank, O. (Externe Recherche); Böhle, E.; Borner, M.; Delank, K.-S.; Diers, M. (Recherche Halle); Feyer, F.; Grohé, C.; Grötz, K. (Al-Nawas, B., Krüger M.); Hards, J.; Höckel, M.; Höller, U.; Huober, J. (Vertreter KK: Stauss, E.); Jakob, F.; Köhler, N. (externe Recherche); Oschmann, A.; Palmedo, H.; Potthoff, K.; Protzel, C.; Riesenbeck, D.; Skoetz, N. (externe Recherche); Thomasius, F.; Vallböhmer, D.; Vordermark, D.; Weber, M.-A. (Vertreter KK: Sprengel, S.); Wedding, U.; Wiewrodt, D.
---------------	--

AG Paravasate	
AG Doppelspitze	de Wit, M. / Jordan, K.
AG Mitglieder	Behlendorf, T.; Beck, L. (Recherche Halle); de Wit, M.; Freidank, A.; Hohloch, K. (Vertreter KK: Overbeck, T.); Hübenthal, B.; Kähler, K.; Lehrnbecher, T. (Vertreter KK: Bernig, T.); Loquai, C.; Mayer-Steinacker, R.; Müller, S.; Paul, S.; Protzel, C.; Ronellenfitsch, U.; Vallböhmer, D.
AG Supportive Massnahmen in der Radioonkologie	
AG Doppelspitze	Höller, U. / Feyer, P.
AG Mitglieder	Giordano, F.; Grötz, K. (Al-Nawas, B., Vertreter KK: Krüger, M.); Hohloch, K. (Vertreter KK: Overbeck, T.); Jahn, P.; Maihöfer, C.; Micke, O.; Potthoff, K.; Psychogios, G. (Zenk, J.); Riesenbeck, D.; Schlenger, L.; Schneider, O.; Schulz, H.; Steingräber, M.; Steinmann, D.; Ugurel, S.; Wenz, F.; Werner, J. (Recherche Halle); Wiewrodt, D.; Zimmermann, F.
AG Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren	
AG Leiter	Schuler, U.
Stellvertretender AG-Leiter	Jordan, K.
AG Mitglieder	Barlag, H.; Cario, E.; de Wit, M.; Follmann, M.; Freidank, A.; Hahne, A.; Höller, U.; Jahn, P.; Langer, T.; Nothacker, M.; Wesselmann, S.
AG Patientenleitlinie	
AG Leiter	Wiewrodt, D. / Behlendorf, T.
AG Mitglieder	Baumgartner, T.; Freidank, A.; Gardelegen, G.; Hahne, A.; Jahn, F.; Jordan, K.; Maihöfer, C.; Steingräber, M.

1.12. Verwendete Abkürzungen

Abkürzungen	Beschreibung
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT ₃ -RA	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonist
AABB	American Association of Blood Banks
AC	Anthrazyklin/Cyclophosphamid
ACD	Anemia of Chronic Disease
ACE-Inhibitor	Angiotensin Converting Enzym- Inhibitor
ADR	adverse drug reaction
ADT	Androgen-Deprivations-Therapie
AE	adverse Events
AGI004	controlled-release transdermal patch preparation of mecamlamine
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AID	absoluter Eisenmangel
AK	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
APC	Argon-Plasma-Laser-Koagulation
APR	Aprepitant
ASA	Aminosalicylsäure
ASCO	American Society of clinical Oncology
ASIC3	acid-sensing ion channel-3
AUC	Area under the curve
BDP	Beclomethason Dipropionat
BEP	Bleomycin, Etoposid, Cisplatin
BFI	Big Five Inventory

Abkürzungen	Beschreibung
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMD	bone marrow density, Knochendichte
BPI- Short Form	Brief-Pain- Inventory
BRAF-Inhibitor	B-Raf Inhibitor
BSC	Best Supportive Care
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
CA	Karzinom (engl. carcinoma)
CAPIRI	Irinotecan plus Cepecitabine
Carbo	Carboplatin
CAS	Casopitant
CASAD	Calcium aluminosilicate clay
CERA	Continuous Erythropoietin Receptor Activator
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n
CHR	Hämoglobingehalt der Retikulozyten (engl. concentration of hemoglobin in reticulocytes)
CIA	Chemotherapie induzierte Alopezie
CID	Chemotherapie induzierte Diarrhoe
CINV	Chemotherapy induced nausea and vomiting
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CLE	consequential late effects
CML	chronische myeloische Leukämie
CMT	Charcot-Marie-Tooth Genmutationen
CMV	Cytomegalovirus
CNOP	Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Predniso(lo)n

Abkürzungen	Beschreibung
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Gesamtansprechen (engl. Complete Response)
CRP	C-reaktives Protein
CRPS	komplexes regionales Schmerzsyndrom
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTX	Chemotherapie
DAC	Deutscher Arzneimittel Codex
DDTC	Diethyldithiocarbamat
DEX	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (engl. Diffusing capacity or Transfer factor of the lung for carbon monoxide)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPD	Dehydropyrimidin-Dehydrogenase
DPYD -Gen	dihydropyrimidine dehydrogenase.
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EASE Studie	Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness – Studie
EC	embryonales Karzinom
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor (engl. Epidermal growth factor)
EGFR	epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (engl. epidermal growth factor receptor)

Abkürzungen	Beschreibung
EHEC	enterohämorrhagische Escherichia coli
EK	Erythrozytenkonzentrationen
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. european medicines agency)
EMG	Elektromyographie
ENG	Elektroneurographie
ENS	ECOG Neuropathie Skala
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity Scale
FACT-AN-Score	The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia
FACT-F-Score	Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue
FAPR	Fosaprepitant
FEC-Regime	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FEV1	Einsekundenkapazität (engl.: Forced Expiratory Volume in 1 second)
FID	funktioneller Eisenmangel
FN	febrile Neutropenie
FOLFIRI	Irinotecan plus 5-Fluoruracil/ Leucovorin
GaAIP	Gallium Indium Arsenide Antimonide Phosphide
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren
GM-GCF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

Abkürzungen	Beschreibung
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GRADE-Kriterien	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
GRN	Granisetron
GSH	Glutathion
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HautZuf-30	Hautzufriedenheitsbogen
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
Hb-Wert	Hämoglobin-Wert
HER1	human epidermal growth factor receptor
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNO-Heilkunde	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HR	Hazard Ratio
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
HWZ	Halbwertszeit
i.d.R.	In der Regel
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Index
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
InGaAsP	Indium Gallium Arsenide Antimonide Phosphide
ISOO	International Society of Oral Oncology
IU	internationale Einheiten

Abkürzungen	Beschreibung
k.A.	keine Angaben
KGF-1	Keratinozytenwachstumsfaktor-1
KI	Konfidenzintervall
KMT	Knochenmarkstransplantation
LASA-Score	Assessing Quality of Life (engl. Bewertung der Lebensqualität)
LENT/SOMA	Late Effects of Normal Tissues - Subjective Objective Management Analysis
LL	Leitlinie
LLT	Low-Level-Lasertherapie
LWS	Lendenwirbelsäule
MAID	Mesna, Doxorubicin, Ifosfamid, Dacarbazin
Mamma-CA	Mamma-Karzinom
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (engl. mean corpuscular hemoglobin)
MCP	Metoclopramid
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen (engl. mean corpuscular volume)
MD	mittlere Differenz (engl. Mean difference)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEC	moderat emetogene Chemotherapeutika
MET	Metabolisches Äquivalent
miR27a-Polymorphismus	Mikro-RNA-27 a Polymorphismus
MKG-Chirurgie	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MLD	mean lung dose
MM	multiples Myelom

Abkürzungen	Beschreibung
MOPP Therapie	Mustargen, Oncovin, Procarbazin, Prednison
MPD	mean parotide dosis
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	modifizierten Taohongsiwu Dekokt
NaCl	Natriumchlorid
NBZ	Nachbeobachtungsszeit
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Insitute
NEPA	netupitant & palonosetron
NeuPSIG	Neuropathic Pain Special Interest Group der IASP; International Association for the Study of Pain
NGF	Nerve-Growth-Factor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NK-RA	Neurokinin-Rezeptorantagonist
NNT	number needed to treat
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	numerischen Analogskala
NSCLC	nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (engl.: non-small cell lung cancer)
OM	orale Mucositis
OND	Ondansetron
ONJ	Bisphosphonat assoziierten Kiefernekrose
OR	Odds Ratio
ORN	Osteoradionekrose
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall survival)

Abkürzungen	Beschreibung
ovarial-ca	Ovarialkarzibom
p.o.	per os
PAR ₂	Protease-activating receptor 2
PBM	Patienten Blut Managements
PEB	Cisplatin, Etoposid und Bleomycin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreie Überleben (engl. Progression free survival)
PGE2	Prostaglandin E2
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PNP	periphere Neuropathie
PO	per os
POMS	Profile of Mood States
PONV	Postoperatives Erbrechen
PRP	platelet rich plasma
QLQ-CIPN 20	Lebensqualitätsfragebogen CIPN 20 (engl. Quality of Life Questionnaire CIPN 20)
QoL	Lebensqualität (engl. Quality of life)
QST	Quantitative Sensory Testing
RANK-L	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
RCT	randomisiert kontrollierte Studie (engl. Randomized controlled Trial)
RD	Radiodermatitis
resp.	Respektiv
RF	Risikofaktor
RHS	Retikulohistiozytäres System
ROL	Rolapitant

Abkürzungen	Beschreibung
RPA	recursive partitioning analysis
RR	relatives Risiko (engl. Relative Risk)
RRR	relative Risikoreduktion
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group der EORTC
RTX	Radiotherapie
s.c.	Subcutan
SAE	subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SDS	Social Desirability Scale
SERM	selektiver Estrogenrezeptormodulator
SINS	spinal instability neoplastic scale
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomography
SRE	Skeletal related events
SSD	Silbersulfadiazin-Creme
SSNRI	Selektive Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren
sTfR	Transferrin Rezeptor
SWOP-Technik	saline washout procedere – Technik
TBI	Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation)
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TDI	tolerable daily intake
TEAEs	therapiebedingte Nebenwirkungen (engl. treatment-emergent adverse events)

Abkürzungen	Beschreibung
TGF-β	Transforming growth factor beta
TIH	Tumor induzierte Hyperkalzämie
TIP	Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin
TNF α	Tumornekrosefaktor α (engl. Tumor necrosis factor α)
TNS	Total Neuropathy Score
TrkA	Tropomyosin receptor kinase A
TRP	transient receptor potential
TRPV1-Rezeptor	transient receptor potential vanilloid 1
TSAT	Transferrinsättigung
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UGT1A1*28-Polymorphismus	Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1
VeIP	Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin
VIP	Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin
WHO	World Health Organization
WHO-Kriterien	World Health Organization Kriterien
WR-Frakturen	Wirbelkörper-Frakturen
ZA	Zoledronsäure
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZPP	Zink-Protoporphyrin

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Erst adäquate Supportive Therapie ermöglicht eine erfolgreiche, spezifische Krebstherapie. Sie behandelt und verhindert Komplikationen der Krebstherapie und der Erkrankung.

Durch formal konsenterte, klar verständliche und nachvollziehbare Empfehlungen können sowohl Ärzte und anderen Berufsgruppen sowie die betroffenen Patienten bei medizinischen Entscheidungen unterstützt werden. Ziel ist eine flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorenübergreifenden Versorgung des onkologischen Patienten in den Bereichen der Supportiven Therapie, deren systematische Berücksichtigung der Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen, sowie die systematische Berücksichtigung der Empfehlungen und daraus abgeleiteter Qualitätsindikatoren z.B. für Zertifizierungsverfahren von onkologischen Zentren.

Die Interdisziplinarität ermöglicht, dass in den anderen Organleitlinien nur die spezielle kohortenspezifische Supportivtherapie beschrieben werden muss. Zudem werden unterschiedlich ausgelegte Standards der Supportivtherapie in den einzelnen LL vermieden. Ebenso sind zeitgleiche Aktualisierungen besser möglich, die dann allen Arbeitsgruppen verfügbar sind.

Mit der Leitlinie Supportive Therapie wird die Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen geschaffen und damit eine Verbesserung bzw. Optimierung der Versorgung entsprechend dem Motto der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) „Supportive Care makes excellent Cancer Care possible“ erreicht.

2.2. Themenbereiche

Die S3-Leitlinie behandelt zehn Themenbereiche zur Supportiven Therapie von onkologischen PatientInnen. Diese wurden bereits vor Antragstellung durch die federführenden Fachgesellschaften aus der Vielzahl möglicher Supportiven Themen in einem Abstimmungsprozess festgelegt, um eine Realisierbarkeit der Leitlinie zu ermöglichen.

- Tumorthherapie induzierte Anämie
- Tumorthherapie induzierte Neutropenie
- Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis
- Tumorthherapie induzierte Diarrhoe
- Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie
- Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität
- Tumorthherapie induzierte periphere Neurotoxizität
- Ossäre Komplikationen
- Paravasate
- Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

2.3. Patientenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an die eigentlich Betroffenen, Patienten und deren Angehörige im Sinne der Partizipation und Förderung der Alltagsautonomie durch Information und Beratung. Supportive Therapie sollte begleitend zu jeglicher Therapie onkologischer Erkrankungen, also von Diagnosestellung und Erstgabe bis in die palliative Behandlung für Patienten aller Altersgruppen selbstverständlicher Baustein der Versorgung sein. Sie steht damit in einer Reihe mit den anderen Querschnittsleitlinien des onkologischen Leitlinienprogrammes (S3 Leitlinie zur Psychoonkologie und S3 Leitlinie Palliativmedizin). Damit sind alle Patienten mit onkologischer Erkrankung sowie Selbsthilfeorganisationen wichtige Zielgruppen.

2.4. Adressaten

In die Behandlung von Krebspatienten involvierte Ärzte (Allgemeinmediziner, Chirurgen, Dermatologen, Gastroenterologen, Gynäkologen, Hämatologen, HNO-Ärzte, internistische Onkologen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Neurologen, Palliativmediziner, Pneumologen, Orthopäden, Radioonkologen, Urologen, Zahnärzte) sowie weitere Personen im Gesundheitswesen, die mit der Versorgung von onkologischen Patienten betraut sind. Damit umfassen die Anwendungsbereiche der Leitlinie den ambulanten und stationären Versorgungssektor. Weitere Adressaten sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Qualitätssicherungseinrichtungen
- Projekte auf Bundes- und Länderebene, Gesundheitspolitische Einrichtungen
- Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene
- Kostenträger
- Pharmazeutische Industrie
- Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise

2.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt maximal 5 Jahre. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Prof. Dr. med. Karin Jordan

Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie/Hämatologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
E-mail: karin.jordan@uk-halle.de

Dr. med. Franziska Jahn

Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie/Hämatologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
E-mail: franziska.jahn@uk-halle.de

2.6. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.6.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 3 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		CDR or validated on split-sample only	validated only on split-sample or databases		sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

2.6.2. Bewertungssystem nach GRADE

Bei Studien, die im Rahmen der externen Recherche bewertet wurden, wurde das Bewertungssystem nach GRADE angewendet. Während des Kick-Off-Meetings wurde in den Themen Anämie- ESA und Ossäre Komplikationen- medikamentöse Therapie Endpunkte für die jeweilige Fragestellung priorisiert. Die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte gingen, nach Diskussion mit den entsprechenden Arbeitsgruppen in die Qualitätsbewertung ein. Dabei richtet sich die Gesamtqualität der Evidenz einer Fragestellung nach der Qualität des am niedrigsten bewerteten kritischen Endpunktes.

Folgende Charakteristika der Studien führen zur Abwertung des Evidenzgrades:

- Nicht- randomisiertes Studiendesign
- Hohes Verzerrungsrisiko
- Heterogenität oder Inkonsistenz der Ergebnisse
- Impräzision des geschätzten Effekt (breites Konfidenzintervall)
- Zielpopulation oder Ergebnisparameter nur indirekt erreicht

Eine Aufwertung des Evidenzgrades erfolgt bei Sehr ausgeprägtem Effekt oder Dosis-Wirkungsbeziehung.

Tabelle 4: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

2.6.4. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt (AWMF- Regelwerk). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Tabelle 1) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 6 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 5), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	Kann

Tabelle 6: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

2.6.5. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.6.6. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ (EK) ausgewiesen. Für die Graduierung der Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

2.6.7. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung, externe Recherche und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) aufgeführt.

Grundsätzlich erfolgt ein Umgang mit den Interessenkonflikten entsprechend der Empfehlungen der AWMF und des Leitlinienprogramms Onkologie.

Alle an der Leitlinie beteiligten Personen, zu denen die Koordinatoren, die Mandatsträger der Fachgesellschaften und Patientenorganisationen, die Mitwirkenden der weiteren beteiligten Organisationen und die Leitlinienautoren gehören, wurden angeschrieben und um Rücksendung des ausgefüllten, unterschriebenen Interessenkonfliktformulars (AWMF-Formblatt) gebeten.

Alle versendeten Interessenkonfliktformulare wurden von den teilnehmenden Mandatsträgern, Experten und weiteren Mitgliedern ausgefüllt und an das Leitlinienbüro zurück geschickt (siehe Leitlinienreport).

Der Umgang mit den Interessenkonflikten wurde im Kick-off-Meeting festgelegt. Die dargestellten Interessenskonflikte werden tabellarisch personenbezogen dokumentiert und im Leitlinienreport publiziert. Zusätzlich wurden in den Konsensuskonferenzen vor der Diskussion und Abstimmung jedes Themenkomplexes mögliche Interessenskonflikte abgefragt. Die Mandatsträger meldeten sich dazu per Handzeichen. Bei Interessenskonflikten \geq Kategorie 2 folgte dann, nachvollziehbar für das Plenum, die Enthaltung. Die Anzahl der Enthaltungen nach Abfrage der Interessenskonflikte sind jedem Kapitel der Leitlinie vorangestellt.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Tumorthherapie induzierte Anämie

Umgang mit Interessenkonflikten: Enthaltung von einem Mandatsträger bei den Abstimmungen bei Angabe eines relevanten Interessenkonfliktes der Kategorie II.

Patienten mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann. Als Ursache kommen sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die Chemotherapie oder auch die Radiotherapie/Radiochemotherapie in Frage.

Die Chemotherapie kann eine Anämie auslösen oder verstärken. Bei der Behandlung der Anämie müssen daher auch multiple Ursachen bedacht werden. Je nach klinischer Konstellation kommen Bluttransfusionen, Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) oder bei funktionellem Eisenmangel die Substitution von intravenösem Eisen auch in Kombination mit ESA in Betracht. In dieser S3 LL sind die Anämieformen folgendermaßen definiert:

Tumoranämie (Anämie bei chronischer Erkrankung): Diese Anämieform entsteht durch die Aktivierung des Immunsystems (Ursachen: Tumor, Infektion, Autoimmunerkrankung) mit komplexen Effekten auf Hämatopoese, Eisenstoffwechsel und deren Regelung.

Tumorthherapie induzierte Anämie: Anämie hervorgerufen durch eine Chemotherapie (inkl. „neue Substanzen“) und/oder Radiotherapie und/oder Radiochemotherapie.

Chemotherapie induzierte Anämie: Anämie hervorgerufen ausschließlich durch eine Chemotherapie

3.1. Definition und klinisches Erscheinungsbild

3.1.1. Definition der Anämie

Unter Anämie (Blutarmut) versteht man eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, die durch eine Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration (Hb) und/oder des Hämatokrits im peripheren Blut gekennzeichnet ist.

Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist der untere Referenzwert des Hämoglobins bei mitteleuropäischen Erwachsenen, abhängig vom Alter, bei nicht-schwangeren Frauen mit 12 g/dl (7,45 mmol/l) und bei Männern mit 13 g/dl (8,07 mmol/l) definiert (Organization 2011).

3.1.2. Klinisches Erscheinungsbild

Die Beschwerden bei Anämie sind vielfältig und umfassen Symptome wie Müdigkeit, Fatigue, verminderte muskuläre und kognitive Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Schwächegefühl, Depression, Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Herzrasen, Belastungsdyspnoe, Tachykardie, Orthostase-Syndrom und Synkopen. Klinisch stehen blasse Haut, Skleren und Schleimhäute im Vordergrund. Aber auch Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, Dyspnoe und verminderte Kraft sind typische Untersuchungsbefunde. Patienten mit langsam entstehender Anämie adaptieren sich an die Blutarmut, so dass die Beschwerden und Symptome ohne aktive Anamneseerhebung leicht übersehen werden können.

3.2. Tumoranämie, Anämie bei chronischer Erkrankung

Eine symptomatische Anämie ist bei Krebspatienten häufig und beträgt je nach Tumortyp und -stadium bereits bei Diagnose solider Tumoren ohne Therapie ca. 31-50%, noch höher ist die Prävalenz bei hämatologischen Neoplasien (Knight, Wade et al. 2004, Ludwig, Van Belle et al. 2004, Link and Schmitz 2013).

Die Anämie bei Krebs ohne therapeutische Einflüsse entsteht durch das aktivierte Immunsystem. Diese Anämieform wird als **Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD, anemia of chronic disease)** (Weiss and Goodnough 2005) bezeichnet. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-1- α und - β , Interleukin-6, Interferon- γ) vermittelte Störungen. Sie betreffen die Homöostase des Eisenstoffwechsels, gehemmte Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen, die in Relation zur Anämie nicht ausreichende Synthese von und vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin (EPO) sowie eine Verkürzung der Erythrozytenüberlebensdauer (Miller, Jones et al. 1990, Fleming and Bacon 2005, Weiss and Goodnough 2005).

Hepcidin, ein in der Leber gebildetes Typ II Akute-Phase-Peptid, hemmt die intestinale Eisenresorption, die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten, die Eisenmobilisation aus dem Retikuloendotheliales System (RES) und die Eisenaufnahme in die erythropoetischen Vorläuferzellen (Ganz 2011). Hepcidin bindet an den einzigen zellulären Eisenexporter Ferroportin und bewirkt dessen Abbau. Trotz Eisenüberladung des Organismus ist also auch eine verminderte Hämoglobinsynthese möglich. Der Hämatopoese steht trotz erhöhten Speichereisens zu wenig Eisen zur Verfügung, entsprechend einem funktionellen Eisenmangel.

Bei gesteigerter erythropoetischer Aktivität bilden die Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark, die Proerythroblasten das Molekül Erythroferrone, das die Bildung von Hepcidin in der Leber hemmt und dadurch die Absorption und Verteilung von Eisen aus den Speicherzellen befördert (Kautz, Jung et al. 2013). Bei verminderter oder supprimierter Hämatopoese ist daher die Erythroferrone-Produktion vermindert und die Hepcidin Produktion erhöht.

3.3. Inzidenz der Tumorthherapie induzierten Anämie

Unter Tumorthherapie treten bei ca. 75% aller Patienten Anämien auf, am häufigsten bei gynäkologischen Tumoren (77%) bzw. bei Patienten mit Lungenkarzinom (77 %-83 %) (Ludwig, Van Belle et al. 2004).

Bei Strahlentherapie alleine wird eine Anämie bei ca. 38% der Patienten berichtet, mit Raten von 35% bei Patienten mit Mammakarzinom, 42% bei malignen Lymphomen 49% bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes, 51% bei Patienten mit Lungenkarzinom, und 54% bei gynäkologischen Tumoren (Harrison, Shasha et al. 2000, Ludwig, Van Belle et al. 2004). Bei Prostatakarzinom liegt die Anämierate bei ca. 32% (Knight, Wade et al. 2004).

Bei kombinierter Radio- und Chemotherapie liegt die Anämierate insgesamt bei ca 62% (Ludwig, Van Belle et al. 2004).

3.4. Diagnostik

3.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Auch bei Tumorthherapie sollen weitere mögliche Anämieursachen abgeklärt werden.
Abstimmung im Plenum:	Starker Konsens

Die Tumoranämie als Form der Anemia of Chronic Disease (ACD) zeigt sich im peripheren Blut mit normochromen, normozytären oder hypochromen, mikrozytären Erythrozyten (MCV, MCH normal bis erniedrigt) mit Anisozytose und Poikilozytose, die Retikulozytenzahl kann normal oder vermindert sein. Es kann eine Hypochromie der Retikulozyten vorliegen (Parameter CHR: mittlere Hämoglobingehalt des Retikulozyten, Referenzbereich 28 – 35 pg.) Die Retikulozyten zirkulieren nur 1-2 Tage im Blut, daher ist das CHR im Gegensatz zu der Bestimmung der hypochromen Erythrozyten ein früher Parameter einer eisendefizitären Erythropoese. Bei Patienten mit aktiven entzündlichen Erkrankungen und aktivem Tumor können Ferritin (Alkhateeb and Connor 2013), wie auch Transferrin ansteigen, die zu den sogenannten Akutphaseproteinen gehören. Hier gelten bereits Ferritinkonzentrationen von 30 bis 100 µg/l als verdächtig für einen Eisenmangel. Die Erythroblasten exprimieren bei Eisenmangel vermehrt Rezeptoren für Transferrin, deren Bruchstücke in löslicher Form dann im Blut nachweisbar sind (löslicher Transferrin Rezeptor (sTfR)). Der sTfR korreliert mit der Aktivität der Erythropoese und nicht direkt mit dem Eisenstatus. Bei der durch Chemotherapie supprimierten Erythropoese ist dieser Test nicht validiert und von fraglichem Wert. Bei Eisenmangel und Eisenverwertungsstörung wird Zink anstelle von Eisen in Protoporphyrin IX eingebaut, so dass vermehrt Zink-Protoporphyrin (ZPP) entsteht das leicht messbar ist. ZPP dient als Screeningparameter des Eisenstoffwechsels, der bei Werten > 40µmol/mol Häm gestört ist.

Das in der Niere gebildete Erythropoetin stimuliert die Erythropoese und wird bei Anämie vermehrt gebildet. Es besteht eine inverse lineare Korrelation mit dem Hb-Wert. Bei der Tumoranämie und zusätzlich verstärkt nach Chemotherapie steigt das Serum Erythropoetin nicht ausreichend an (relativer Mangel). Dennoch können die Werte deutlich oberhalb des Normwertes für einen normalen Hb-Wert liegen, aber unterhalb der Hb-abhängigen Sollwerte ohne Anämie chronischer Erkrankung (Miller, Jones et al. 1990).

3.4.1. Laborparameter

Die folgenden Werte können bei Anämie chronischer Erkrankung erhöht sein: Ferritin, freie Transferrin-Eisenbindungskapazität (Transferrinsättigung vermindert), BSG, Fibrinogen, CRP und Haptoglobin, Zink Protoporphyrin (ZPP), löslicher Transferrin-Rezeptor im Serum, Erythropoetin im Serum (jedoch nicht ausreichend, d.h. adäquat erhöht, s.o.)

Die in Tabelle 7 genannten Parameter sind bei der Diagnostik der Anämie hilfreich.

Tabelle 7: Diagnostik bei Anämie

Diagnostik bei Anämie	
Ausschluss zusätzlicher Ursachen der Anämie, klinische Untersuchung	
absoluter und funktioneller Eisenmangel Blutungen Vitamin B12 (Cobolamin)- und Folsäuremangel Hämolyse	Nierenfunktionsstörung hämatologische Systemerkrankung sonstige internistische Erkrankung (Infektion, chronische entzündliche Erkrankung)
Labordiagnostik	
Basisdiagnostik	ergänzende Labordiagnostik
Blutbild mit Hb, Hk, MCV, MCH quantitative Retikulozytenzahl Differentialblutbild	Erythropoetinspiegel hypochrome Erythrozyten
Eisenstatus: Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung	Retikulozytenhämoglobin (CHr) Zink Protoporphyrin (ZPP), löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)
Holo-Trans-Cobalamin (Vitamin B12), Folsäure	
Entzündungsparameter: BSG, Fibrinogen, CRP, LDH	Hämolyseparameter: LDH, Haptoglobin, Coombs-Test
Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Kreatinin	Blutungsdiagnostik: Thromboplastinzeit (Quick, INR), Stuhl auf Blut, Urinstatus

Behandlungsindikation

Eine Behandlung ist bei symptomatischer Anämie indiziert. Die Symptomatik kann durch Komorbidität, z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder koronare Herzkrankheit verstärkt werden. Basis der Therapie ist eine gezielte aktive Anamnese und Diagnostik zur Differenzierung von Tumor assoziierter Anämie und Anämien anderer Ursachen. Bei Tumorpatienten können gleichzeitig mehrere Störungen vorliegen. Je nach diagnostischem Befund müssen die entsprechenden Ursachen differenziert behandelt werden.

3.5. Therapieoptionen bei der Tumorthherapie induzierten Anämie

Eine Anämietherapie ist bei klinischen Beschwerden indiziert (s.o.). Die Toleranz der Anämie variiert individuell sehr stark. Der erniedrigte Hb-Wert alleine reicht zur Indikationsstellung nicht aus.

Abhängig vom Schweregrad der Anämie, gibt es mehrere Optionen zur Behandlung der Tumorthherapie induzierten Anämie. Die aufgeführten Therapieansätze sind Erythropoese-stimulierende Agenzien, Eisensubstitution und Transfusionen mit unterschiedlichen Empfehlungsgraden.


3.5.1. Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bei Chemotherapie induzierter Anämie

Bei dem Einsatz von ESA in der Onkologie besteht eine strenge Indikationsstellung. Die Empfehlungen in diesem Kapitel beziehen sich daher nur auf die Chemotherapie induzierte Anämie.

Aktuell sind ESA bei einem Hb-Wert ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) zur Behandlung der symptomatischen, Chemotherapie induzierten Anämie bei Tumorpatienten zugelassen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen.

Die de novo Recherche der Cochrane Haematological Malignancies Group basierte auf der grundlegenden Arbeit von Tonia et al. (Tonia, Mettler et al. 2012) und den danach erschienen RCTs im Sinne einer Update Recherche (Machtay, Zhang et al. 2012, Moebus, Jackisch et al. 2013, Debus, Drings et al. 2014, Nitz, Gluz et al. 2014).

3.5.1.1. Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA) bei Chemotherapie induzierter Anämie

3.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Beim Erwägen des Einsatzes von ESA soll der Patient über Nutzen (potentielle Steigerung der Lebensqualität und Verminderung der Transfusionsfrequenz) und Risiken (thromboembolische Komplikationen und Bluthochdruck) informiert werden.
GRADE 	Literatur: (Tonia, Mettler et al. 2012, Moebus, Jackisch et al. 2013, Nitz, Gluz et al. 2014)
Abstimmung im Plenum:	Starker Konsens

3.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Therapie der Chemotherapie induzierten Anämie kann eine ESA Gabe erwogen werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (Tonia, Mettler et al. 2012, Moebus, Jackisch et al. 2013, Nitz, Gluz et al. 2014) (Case, Bukowski et al. 1993, Cascinu, Fedeli et al. 1994, Cazzola, Messinger et al. 1995, Henry, Brooks et al. 1995, Silvestris, Romito et al. 1995, Welch, James et al. 1995, Osterborg, Boogaerts et al. 1996, Quirt, Micucci et al. 1996, Wurnig, Windhager et al. 1996, Del Mastro, Venturini et al. 1997, Kurz, Marth et al. 1997, Oberhoff, Neri et al. 1998, Ten Bokkel Huinink, De Swart et al. 1998, Carabantes, Benavides et al. 1999, Dunphy, Harrison et al. 1999, Thatcher, De Campos et al. 1999, Coiffier, Boogaerts et al. 2001, Dammacco, Castoldi et al. 2001, Kunikane, Watanabe et al. 2001, Littlewood, Bajetta et al. 2001, Hedenus, Hansen et al. 2002, Huddart, Welch et al. 2002, Kotasek, Albertsson et al. 2002, Osterborg, Brandberg et al. 2002, Vansteenkiste, Pirker et al. 2002, Aravantinos, Linardou et al. 2003, Bamias, Aravantinos et al. 2003, Boogaerts, Coiffier et al. 2003, Gebbia, Di Marco et al. 2003, Hedenus, Adriansson et al. 2003, Iconomou, Kouttras et al. 2003, Kotasek, Steger et al. 2003, Luksenburg, Weir et al. 2004, Chang, Couture et al. 2005, Grote, Yeilding et al. 2005, Leyland-Jones, Semiglazov et al. 2005, O'Shaughnessy, Vukelja et al. 2005, Savonije, Van Groeningen et al. 2005, Witzig, Silberstein et al. 2005, Razzouk, Hord et al. 2006, Wilkinson, Antonopoulos et al. 2006, Moebus, Lueck et al. 2007, Aapro, Leonard et al. 2008, Katakami, Nishiwaki et al. 2008, Krzakowski and Dynepo Oncology Study 2008, Pirker, Ramlau et al. 2008, Suzuki, Tokuda et al. 2008, Thomas, Ali et al. 2008, Christodoulou, Dafni et al. 2009, Hernandez. 2009, Ray-Coquard, Dussart et al. 2009, Tsuboi, Ezaki et al. 2009, Engert, Josting et al. 2010, Pronzato, Cortesi et al. 2010, Tjulandin, Bias et al. 2010, Fujisaka, Sugiyama et al. 2011, Milroy, Bajetta et al. 2011, Tjulandin, Bias et al. 2011, Untch_1, Fasching et al. 2011, Machtay, Zhang et al. 2012, Delarue, Tilly et al. 2013, Moebus, Jackisch et al. 2013, Debus, Drings et al. 2014, Nitz, Gluz et al. 2014)
Abstimmung im Plenum:	Starker Konsens

Hintergrund

Aufgrund des Zulassungsstatus der ESAs beziehen sich die Empfehlungen nur auf die Chemotherapie induzierte Anämie, so sind ESAs gemäß zugelassener Indikation bei Anämie durch Radiotherapie nicht indiziert. Grundlage für die Evidenzaufarbeitung war zunächst der aktualisierte Cochrane Review von Tonia et al. mit 92 Studien und einer Gesamtzahl von 21.301 Patienten (Tonia, Mettler et al. 2012). Dieser Cochrane Review bezieht sich neben den Studien zur Chemotherapie induzierten Anämie allerdings auch auf Studien mit Patienten, die eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie erhielten, so dass für die hier vorliegende Analyse nur die Studien, die sich auf die Chemotherapie induzierte Anämie bezogen, analysiert wurden (insgesamt 63 Studien). Zusätzlich erfolgte eine Update-Recherche, bei der 4 weitere Studien identifiziert wurden (Machtay, Zhang et al. 2012, Moebus, Jackisch et al. 2013, Debus, Drings et al. 2014, Nitz, Gluz et al. 2014), wobei nur 2 Studien davon bei Chemotherapie induzierter Anämie durchgeführt wurden (Moebus, Jackisch et al. 2013, Nitz, Gluz et al. 2014) und in die vorliegende Analyse eingingen (65 Studien).

Im Folgenden sind alle Studien zur Chemotherapie induzierten Anämie unabhängig vom Ausgangs-Hb-Wert, der den Studieneinschluss definierte, dargestellt. In der Tabelle 8 sind zusätzlich die zusammenfassenden Ergebnisse für die Studien dargestellt, die nur einen Hb-Wert < 10 g/dl (6,2 mmol/l) berücksichtigten. Analyisierte Studien: (Case, Bukowski et al. 1993, Cascinu, Fedeli et al. 1994, Cazzola, Messinger et al. 1995, Henry, Brooks et al. 1995, Silvestris, Romito et al. 1995, Welch, James et al. 1995, Osterborg, Boogaerts et al. 1996, Quirt, Micucci et al. 1996, Wurnig, Windhager et al. 1996, Del Mastro, Venturini et al. 1997, Kurz, Marth et al. 1997, Oberhoff, Neri et al. 1998, Ten Bokkel Huinink, De Swart et al. 1998, Carabantes, Benavides et al. 1999, Dunphy, Harrison et al. 1999, Thatcher, De Campos et al. 1999, Coiffier,

Boogaerts et al. 2001, Dammacco, Castoldi et al. 2001, Kunikane, Watanabe et al. 2001, Littlewood, Bajetta et al. 2001, Hedenus, Hansen et al. 2002, Huddart, Welch et al. 2002, Kotasek, Albertsson et al. 2002, Osterborg, Brandberg et al. 2002, Vansteenkiste, Pirker et al. 2002, Aravantinos, Linardou et al. 2003, Bamias, Aravantinos et al. 2003, Boogaerts, Coiffier et al. 2003, Gebbia, Di Marco et al. 2003, Hedenus, Adriansson et al. 2003, Hertzberg, Crombie et al. 2003, Iconomou, Koutras et al. 2003, Kotasek, Steger et al. 2003, Kewalramani, Zelenetz et al. 2004, Luksenburg, Weir et al. 2004, Chang, Couture et al. 2005, Grote, Yeilding et al. 2005, Leyland-Jones, Semiglazov et al. 2005, O'Shaughnessy, Vukelja et al. 2005, Savonije, Van Groeningen et al. 2005, Witzig, Silberstein et al. 2005, Razzouk, Hord et al. 2006, Wilkinson, Antonopoulos et al. 2006, Moebus, Lueck et al. 2007, Apro, Leonard et al. 2008, Katakami, Nishiwaki et al. 2008, Krzakowski and Dynepo Oncology Study 2008, Pirker, Ramlau et al. 2008, Suzuki, Tokuda et al. 2008, Thomas, Ali et al. 2008, Christodoulou, Dafni et al. 2009, Hernandez. 2009, Ray-Coquard, Dussart et al. 2009, Tsuboi, Ezaki et al. 2009, Engert, Josting et al. 2010, Pronzato, Cortesi et al. 2010, Tjulandin, Bias et al. 2010, Fujisaka, Sugiyama et al. 2011, Milroy, Bajetta et al. 2011, Tjulandin, Bias et al. 2011, Untch__1, Fasching et al. 2011, Machtay, Zhang et al. 2012, Delarue, Tilly et al. 2013, Moebus, Jackisch et al. 2013, Debus, Drings et al. 2014, Nitz, Gluz et al. 2014).

Die folgende Darstellung erfolgt nach Gewichtung der priorisierten Endpunkte beginnend mit dem wichtigsten priorisierten Endpunkt.

Lebensqualität:

Änderung im FACT-F (13 Fragen) von Anfang der Studie bis Ende der Studie: Es konnten 14 Studien mit 3.515 Patienten ausgewertet werden, die alle chemotherapeutisch behandelt wurden, unabhängig von dem Ausgangs-Hb-Wert (siehe Hintergrund). Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ESA (MD: 2,79; 95% KI: 2,03 – 3,55). Allerdings ist dieser Effekt nicht klinisch relevant, da der Schwellenwert für einen klinisch signifikanten Unterschied (Wert von 3) nicht erreicht wurde (Cella, Eton et al. 2002). Nach dem GRADE-Ansatz wurde das Endpunktbezogene Vertrauen in den Schätzer als „gering“ eingestuft. Insgesamt wurde in nur 14 von 65 Studien Lebensqualität evaluiert. Des Weiteren ergaben sich unpräzise Effekte durch weite Konfidenzintervalle.

Auch bei der differenzierten Betrachtung der 7 Studien, bei denen die ESA Gabe gemäß dem Zulassungsbescheid ab einem Hb < 10 g/dl erfolgte, stellt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der ESA Therapie dar, jedoch ohne klinische Signifikanz (n= 1.779, MD 2,58; 95 % KI 1,51 - 3,64; p< 0,00001). Weite Konfidenzintervalle mit unpräzisen Schätzern, sowie die geringe Studienanzahl führen zur Einschätzung der methodischen Studienqualität als „sehr gering“.

Änderung im FACT-An (20 Fragen): Hier ergibt sich ein klinisch und statistisch signifikanter Effekt (5 Studien mit 1.051 Patienten; MD: 6,21; 95% KI: 4,60 – 7,82; p < 0,00001). Auch hier ist das Vertrauen in den Schätzer als „gering“ bewertet, da sehr wenige Studien diesen Endpunkt auswertbar berichten, obwohl die Werte evaluiert wurden.

Der klinisch und statistisch signifikante Effekt im FACT-An lässt sich auch in der Studie mit ESA-Gabe ab Hb < 10 g/dl sehen (n=290; MD 6,60; 95% KI 3,92 – 9,28; p < 0,0001). Allerdings ist das Vertrauen in diesen Schätzer bei nur einer von insgesamt 65 Studien, die diesen Endpunkt und das weite Konfidenzintervall berücksichtigen als „sehr gering“ bewertet.

Insgesamt liegt eine geringe Qualität der Evidenz für einen Anstieg der Lebensqualität vor.

Gesamtüberleben (OS):

Für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse von 53 Studien mit 13.800 Patienten ausgewertet, die alle Chemotherapie erhielten, unabhängig vom Ausgangs-Hb-Wert. Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend stark, um einen Unterschied zwischen beiden Therapiearmen (mit ESA/ohne ESA) zu zeigen. Es ergab sich ein Peto Odds ratio (OR) von 1,04 (95% KI 0,98 – 1,11; $p = 0,24$). Dieser Endpunkt ist unpräzise geschätzt, im Konfidenzintervall ist der Wert, der sogenannte "kein-Effekt"- Wert 1 eingeschlossen und somit ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen nachzuweisen. Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität als „moderat“ einzustufen. Basierend auf der Studienpopulation können zusätzlich 8 von 1000 Patienten (95% KI 4 weniger bis 22 mehr) nach der ESA-Gabe versterben, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Auch in der Studiengruppe mit dem Ausgangs-Hb < 10 g/dl ist der „kein-Effekt“- Wert 1 eingeschlossen. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen bezüglich des Gesamtüberlebens nachzuweisen (24 Studien; $n = 4.615$; Peto OR 0,99; 95% KI 0,89 – 1,10; $p = 0,84$). Weite Konfidenzintervalle bei einer kleinen Anzahl von Events, sowie die geringe Studienanzahl, die eine Reporting Bias vermuten lässt, führen zur Einschätzung „sehr gering“ der methodischen Qualität nach GRADE.

Sterblichkeit während der Studie

Für diesen Endpunkt konnten 50 Studien mit 12.058 Patienten eingeschlossen werden, die alle Chemotherapie erhielten, unabhängig vom Ausgangs-Hb-Wert. Es ergab sich ein Peto OR von 1,10 (95% KI 0,98 – 1,24; $p = 0,11$). Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität als „moderat“ einzustufen. Insgesamt ergibt sich bei einer geringen Anzahl an Ereignissen und somit weiten Konfidenzintervallen eine methodische Qualität von "moderat". Im Vergleich zur Kontrollgruppe können während der Studienteilnahme zusätzlich 9 von 1000 Patienten (95% KI 2 weniger bis 20 mehr) im ESA-Therapiearm im Vergleich zur Kontrollgruppe versterben.

Betrachtet man ausschließlich die 24 Studien ($n = 4.615$), bei denen die ESA Gabe gemäß Zulassungsbescheid bei einem Hb < 10 g/dl erfolgte, ergibt sich eine Peto OR von 0,93 (95% KI 0,77 – 1,13; $P = 0,48$). Es ist kein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Allerdings führt die geringe Studienanzahl, die eine Reporting Bias vermuten lässt, das weite Konfidenzintervall bei einer kleinen Anzahl von Events zur Einschätzung „sehr gering“ der methodischen Qualität nach GRADE.

Unerwünschte Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse: Für diesen Endpunkt konnten 34 Studien mit 10.878 Patienten eingeschlossen werden, die alle Chemotherapie erhielten, unabhängig vom Ausgangs-Hb-Wert. Es ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse für die ESA- Gruppe (RR 1,51, 95% KI 1,29 – 1,76; $p < 0,00001$). Die Qualität des Schätzers ist als „moderat“ zu bewerten, aufgrund eines potentiellen Publikationsbias bei unsymmetrischen Funnel Plots (einem Verfahren zur Identifizierung von Publikationsbias). Im Vergleich zur Kontrollgruppe erlitten während der Studienteilnahme zusätzlich 24 von 1000 Patienten ein thromboembolisches Ereignis (95% KI 14 bis 36 mehr) im ESA-Therapiearm.

Auch in den 14 Studien mit dem Ausgangs-Hb < 10 g/dl zeigt sich ein RR von 1,53 (95 % KI 1,02 – 2,31; $p = 0,04$) zugunsten der Kontrollgruppe. Im ESA Arm kam es häufiger zu thromboembolischen Ereignissen. Die methodische Qualität wird nach GRADE als „gering“ eingestuft.

Bluthochdruck: Hier konnten 33 Studien mit 5.522 Patienten ausgewertet werden. Das RR betrug 1,71 (95% KI 1,29 - 2,26; $p = 0.0002$) zugunsten der Kontrollgruppe.

Das vermehrte Auftreten von Bluthochdruck in der ESA-Gruppe ist auch in den 14 Studien mit einem Ausgangs-Hb < 10 g/dl zu sehen ($n = 2.564$; RR 2,05; 95 % KI 1,32 – 3,18; $p = 0,001$).

Hämatologisches Ansprechen:

In Bezug auf das hämatologische Ansprechen wurden 25 Studien mit 5.562 Patienten ausgewertet. Mit einem RR von 3,32 (95% KI 3,02 - 3,64; $p < 0,00001$) ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der ESAs. Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten während der Studienteilnahme 390 von 1000 Patienten hämatologisch angesprochen (95% KI 339 bis 443 mehr) im ESA-Therapiearm. Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität dieses genannten Endpunktes als „gering“ einzuschätzen. Die Gründe hierfür sind, das potentielle Vorliegen eines Publikations-Bias und moderate bis starke Heterogenität zwischen den Studien.

Das hämatologische Ansprechen auf eine Therapie mit ESA lässt sich auch in der Studiengruppe mit Ausgangs-Hb < 10 g/dl belegen (18 Studien; $n = 3.679$; RR 2,99; 95% KI 2,68 – 3,33; $p < 0,00001$).

Veränderung des Hb- Levels von Baseline bis zum Studienende

Für diesen Endpunkt konnten 43 Studien mit 8.956 Patienten bewertet werden. Die MD lag bei 1,46 g/dl (95% KI 1,39 – 1,52; $p < 0,00001$) zugunsten der ESA Gruppe. Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität dieser genannten Endpunkte als „moderat“ einzuschätzen. Der Grund hierfür ist eine starke Heterogenität zwischen den Studien.

In den 24 Studien mit einem Ausgangs-Hb < 10 g/dl lag die MD mit 1,61 g/dl noch etwas höher als in der Gesamtgruppe (24 Studien; $n = 4.094$; 95% KI 1,50 – 1,71; $p < 0,00001$). Hinzuweisen ist auf eine große Heterogenität der Studien mit einem $I^2 = 63\%$, die in Zusammenhang mit einem asymmetrischen Funnel Plot zur Einschätzung der methodischen Qualität als „sehr gering“ nach GRADE führt.

Notwendigkeit einer Bluttransfusion

Für diesen Endpunkt konnten 55 Studien mit 13.409 Patienten analysiert werden. Das RR lag bei 0,64 (95% KI 0,61 – 0,67; $p < 0,00001$) zugunsten der Gabe von ESA. Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität dieser genannten Endpunkte als „gering“ einzuschätzen. Die Gründe hierfür sind, das potentielle Vorliegen eines Publikations-Bias (asymmetrischer Funnel Plot) und moderate bis starke Heterogenität zwischen den Studien. Im Vergleich zur Kontrollgruppe während der Studienteilnahme waren 137 weniger Bluttransfusionen von 1000 Patienten (95% KI weniger als 126 Transfusionen bis weniger als 149 Transfusionen) im ESA-Therapiearm notwendig.

Auch bei den 24 Studien mit einem Ausgangs Hb < 10 g/dl waren in der ESA- Gruppe weniger Transfusionen notwendig, als in der Kontrollgruppe ($n = 4.514$; RR 0,67; 95%

KI 0,62 - 0,72; $P < 0,00001$), auch hier gibt ein asymmetrischer Funnel-Plot Hinweise auf einen potentiell vorliegenden Publikations- Bias.

Anzahl der Bluttransfusionen pro Patient

Für diesen Endpunkt konnten 17 Studien mit 4.376 Patienten eingeschlossen werden. Die MD für die Anzahl an Bluttransfusionen pro Patient lag bei -0,98 (95% KI -1,18 - 0,78; $p < 0,00001$) und zeigte damit einen signifikanten Vorteil zugunsten der Gabe von ESAs. Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität dieser genannten Endpunkte als „moderat“ einzuschätzen. Der Grund hierfür ist moderate Heterogenität zwischen den Studien.

Die MD für die Anzahl an Bluttransfusionen bei den 11 Studien ($n = 1.775$) mit Ausgangs-Hb < 10 g/dl pro Patient lag bei 1,01 (95% KI 1,34 - 0,67; $p < 0,00001$) und zeigte sich damit signifikant niedriger als im Kontrollarm. Die moderate Heterogenität der Studien und ihre geringe Anzahl führen zur Einschätzung der methodischen Qualität in Bezug auf diesen Endpunkt als „gering“.

Tabelle 8: ESA Gabe bei Chemotherapie unabhängig vom Hb Wert und ESA Gabe bei Chemotherapie Hb < 10g/dl (Zusammenfassung)

	Chemotherapie (CT)	GRADE (methodische Qualität)	Chemotherapie, Hb < 10 g/dl, gemäß Zulassungskriterien	GRADE (methodische Qualität)
Änderung im FACT-F	14 Studien; 3.515 Pat.; MD 2,79 (95% KI 2,03 – 3,55)	Gering ⊕⊕⊕⊖	7 Studien; 1.779 Pat.; MD 2,58 (95 % KI 1,51 - 3,64; P < 0,00001)	Sehr gering ⊕⊕⊕⊖
Änderung im FACT-An	5 Studien; 1.051 Pat.; MD 6,21 (95% KI 4,60 – 7,82; P < 0,00001)	Gering ⊕⊕⊕⊖	1 Studie; 290 Pat.; MD 6,60 (95% KI 3,92 – 9,28; P < 0,0001)	Sehr gering ⊕⊕⊕⊖
Gesamtüberleben	53 Studien; 13.800 Pat.; Peto OR 1,04 (95% KI 0,98 to 1,11; P = 0,24)	Moderat ⊕⊕⊕⊖	24 Studien; 4.615 Pat.; Peto OR 0,99 (95% KI 0,89 – 1,10; P = 0,84)	Sehr gering ⊕⊕⊕⊖
Sterblichkeit während der Studie	50 Studien; 12.058 Pat.; Peto OR 1,10 (95% KI 0,98 - 1,24; P = 0,11)	Moderat ⊕⊕⊕⊖	24 Studien; 4.615 Pat.; Peto OR 0,93 (95% KI 0,77 – 1,13; P = 0,48)	Sehr gering ⊕⊕⊕⊖
Hämatologisches Ansprechen	25 Studien; 5.562 Pat.; RR 3,32 (95% KI 3,02 – 3,64; P < 0,00001)	Gering ⊕⊕⊕⊖	18 Studien; 3.679 Pat.; RR 2,99 (95% KI 2,68 – 3,33; P < 0,00001)	Gering ⊕⊕⊕⊖
Veränderung des Hb Levels (Baseline – Studienende)	43 Studien; 8.956 Pat.; MD 1,46 (95% KI 1,39 – 1,52; P < 0,00001)	Moderat ⊕⊕⊕⊖	24 Studien; 4.094 Pat.; MD 1,61 (95% KI 1,50 – 1,71; P < 0,00001)	Sehr gering ⊕⊕⊕⊖
Notwendigkeit einer Bluttransfusion	55 Studien; 13.409 Pat.; RR 0,64 (95% KI 0,61 – 0,67; P < 0,00001)	Gering ⊕⊕⊕⊖	24 Studien; 4.514 Pat.; RR 0,67 (95% KI 0,62 - 0,72; P < 0,00001)	Gering ⊕⊕⊕⊖
Anzahl der Bluttrans-fusionen pro Patient	17 Studien; 4.376 Pat.; MD -0,98 (95% KI -1,18 -0,78; P < 0,00001)	Moderat ⊕⊕⊕⊖	11 Studien; 1.775 Pat.; MD 1,01 (95% KI 1,34 – 0,67; P < 0,00001)	Gering ⊕⊕⊕⊖

	Chemotherapie (CT)	GRADE (methodische Qualität)	Chemotherapie, Hb < 10 g/dl, gemäß Zulassungskriterien	GRADE (methodische Qualität)
Thromboembolische Ereignisse	34 Studien; 10.878 Pat.; RR 1,51 (95% KI 1,29 – 1,76; P < 0,00001)	Moderat ⊕⊕⊕⊖	14 Studien; 3.003 Pat.; RR 1,53 (95 % KI 1,02 – 2,31; P = 0,04)	Gering ⊕⊕⊖⊖
Bluthochdruck	30 Studien; 5.522 Pat.; RR 1,71 (95% CI 1,29 – 2,26; P = 0,0002)	Kein vorab priorisierter Endpunkt	14 Studien; 2.564 Pat.; RR 2,05 (95 % 1,32 – 3,18; P = 0,001)	Kein vorab priorisierter Endpunkt

3.5.1.2. EPO und Darbepoetin: Dosierung und Applikationsintervalle

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sind akzeptabel und etabliert, Details sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen zu entnehmen (www.fachinfo.de) oder auch den Dokumenten der The European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>).

3.5.1.3. Biosimilars

3.4.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b	Aufgrund fehlender vergleichender Studien mit patientenrelevanten Endpunkten ist derzeit eine Aussage zu therapielevanten Unterschieden bei der Chemotherapie induzierte Anämie zwischen Biosimilars und Originalpräparaten nicht möglich.
	Literatur: (Weigang-Kohler, Vetter et al. 2009)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Bei der de novo Suche (Februar 2014) für den Zeitraum 1946 bis 2014 konnte eine Studie zum Vergleich von einem Biosimilar (HX575) zu Epoetin alfa identifiziert werden (Weigang-Kohler, Vetter et al. 2009). Die zusätzlich in der aktuellen NICE Leitlinie zitierte Studie von Kerkhofs et al. (Kerkhofs, Boschetti et al. 2012) ist leider retrospektiv und damit nicht Bestandteil der Analyse innerhalb der de novo Recherche gewesen.

Zulassungsprozess Biosimilars: Die Zulassung von Biosimilars beruht nicht in erster Linie auf dem Nachweis der klinischen Gleichwertigkeit oder Überlegenheit gegenüber einer Standardsubstanz bzw. Standardtherapie. Für Biosimilars muss gezeigt werden, dass sie zum zugelassenen Referenzprodukt gleichwertig sind. Aufgrund dieses geforderten sogenannten „Similaritätsnachweises“ haben Phase-III-Studien für europäische (EMA) Biosimilar-Zulassungen einen geringeren Stellenwert. Gemäß den Zulassungsprozessen ist es nicht erforderlich, erneut die Wirksamkeit eines bekannten Biopharmazeutikums nachzuweisen, sondern zu zeigen, dass beide Moleküle im Rahmen ihrer natürlichen biologischen Variabilität absolut vergleichbar sind.

3.5.1.4. C.E.R.A, (Continuous Erythropoietin Receptor Activator)

Da C.E.R.A nur für die Therapie der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen ist, kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Die in der de novo Recherche (Cochrane Gruppe Köln) gefundenen Studien werden hier kurz erläutert. Insgesamt wurden 3 RCTs mit 464 Patienten zum Themenbereich C.E.R.A gefunden (Hirsh, Glaspy et al. 2007, Osterborg, Steegmann et al. 2007, Gascon, Pirkner et al. 2010). Die Qualität der RCTs wurde aufgrund methodischer Mängel auf 1- und 1b/2b geschätzt. Bei 2 Studien handelt es sich um reine Dosisfindungsstudien (Hirsh, Glaspy et al. 2007, Osterborg, Steegmann et al. 2007). In der 3. Studie bei Patienten mit NSCLC (n = 153, 4 Studienarme) erfolgte neben verschiedenen Dosierungsvergleichen von C.E.R.A ein Vergleich mit Darbepoetin (Gascon, Pirkner et al. 2010). Keine der 3 getesteten C.E.R.A Dosen war mit einem signifikanten Hb-Anstieg verknüpft. Diese Studie wurde wegen „unexplained imbalance in the number of death“ vorzeitig geschlossen.

3.5.2. Eisensubstitution

Auch das Kapitel zur Eisensubstitution bezieht sich nur auf Patienten mit Chemotherapie induzierter Anämie.

3.5.2.1. Differentialdiagnose und Diagnostik

Ein Eisenmangel tritt bei Tumorpatienten häufig auf (Ludwig, Muldur et al. 2013). Abhängig vom Schweregrad werden 3 Stadien unterschieden: Speichereisenmangel, eisendefizitäre Erythropoese und Eisenmangelanämie (Tabelle 9).

So führt eine negative Eisenbilanz zunächst zum Speichereisenmangel ohne die Erythropoese zu beeinträchtigen. Im Stadium der eisendefizitären Erythropoese (funktioneller Eisenmangel, FID) ist die Versorgung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark unzureichend, das Hämoglobin jedoch noch normwertig (Hastka, Heimpel et al. 2011). Erst beim zusätzlichen Unterschreiten des Hämoglobinwertes liegt die Eisenmangelanämie (absoluter Eisenmangel, AID) vor.

Bei der Diagnostik ist zu berücksichtigen, dass das Ferritin bei entzündlichen und malignen Erkrankungen falsch normale oder erhöhte Werte aufweisen und damit einen bestehenden Eisenmangel maskieren kann. Auf der anderen Seite kann die Transferrinsättigung trotz normaler Eisenspeicher bei chronischen Erkrankungen erniedrigt sein. Hier kann die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR), Zinkprotoporphyrin (ZPP), hypochrome Erythrozyten oder des Retikulozytenhämoglobin hilfreich sein. Die Diagnostik des funktionellen und absoluten Eisenmangels ist in Tabelle 9 dargestellt. Weitere detaillierte Informationen zur Sicherung eines funktionellen Eisenmangels finden sich zusätzlich in der folgend zitierten Leitlinie (Thomas, Hinchliffe et al. 2013).

Tabelle 9: Stadien und Diagnostik des Eisenmangels adaptiert nach Thomas, Hinchliffe et al. 2013 (Thomas, Hinchliffe et al. 2013)

Stadien und Diagnostik des Eisenmangels
1. Speichereisenmangel
Ferritin bei Männern < 20 µg/l; bei Frauen <15 µg/l
2. Eisendefizitäre Erythropoese, entspricht funktionellem Eisenmangel oder Functional Iron Deficiency (FID)
Transferrinsättigung (TSAT) < 20% + Ferritin > 30-800 ng/ml + Ggf. sTfR ¹ oder ZPP ² oder hypochrome Erythrozyten oder Retikulozytenhämoglobin
3. Eisenmangelanämie, entspricht absolutem Eisenmangel oder Absolute Iron Deficiency (AID)
Hb <12 g/dl (Frauen) bzw. 13 g/dl (Männer) + Transferrinsättigung (TSAT) <20% + Bei Patienten mit Tumorerkrankung: Serum-Ferritinwert <100ng/ml (Bei sonst Gesunden: Serum-Ferritinwert <30ng/ml)

¹Transferrinrezeptors (sTfR), ²Zinkprotoporphyrin (ZPP)

Zur Substitution von Eisen bei Eisenmangelanämie (absoluten Eisenmangel, AID) sei auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen (Hastka, Heimpel et al. 2011).

3.5.2.2. i.v. Eisensubstitution in Kombination mit ESA

Der Benefit durch die zusätzliche Gabe von i.v. Eisen bei funktionellem Eisenmangel muss gegen potentielle Risiken, wie z.B. das geringe Risiko (selten $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) einer anaphylaktischen Reaktion (siehe Kapitel 3.5.2.5) oder das sehr geringe Risiko einer Eisenüberladung abgewogen werden.

3.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei einer Therapie mit ESA kann bei funktionellem Eisenmangel, um einen Hb-Anstieg zu erzielen, die begleitende Therapie mit i.v. Eisen erfolgen. Analysen zum Gesamtüberleben sind in den jeweiligen Studien nicht erfolgt.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Auerbach, Ballard et al. 2004, Agrawal, Lim et al. 2005, Bellet, Ghazal et al. 2007, Henry, Dahl et al. 2007, Bastit, Vandebroek et al. 2008, Pedrazzoli, Farris et al. 2008, Auerbach, Silberstein et al. 2010, Maccio, Madeddu et al. 2010, Steensma, Sloan et al. 2011)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Für die Kombination von i.v. Eisen und ESA versus kein Eisen und ESA konnten 6 RCTs mit insgesamt 2.093 Patienten eingeschlossen werden (Tabelle 10). Als primäre Endpunkte waren in den Studien Hb-Anstieg und/oder hämatologisches Ansprechen definiert. In keiner der Studien wurde das Gesamtüberleben betrachtet. Zusammenfassend konnte in 5 von 6 Studien ein Vorteil für die zusätzliche i.v. Eisengabe zur ESA Therapie gesehen werden. Lediglich in der Studie von Steensma et al. (Steensma, Sloan et al. 2011) mit 520 Patienten zeigte sich dieser positive Effekt nicht. Hier wurde allerdings im Vergleich mit den anderen Studien i.v. Eisen niedriger dosiert: Ferric gluconate 187,5mg alle 3 Wochen versus z.B. bei Henry et al. 2007 125mg 1x/Woche. Auch in der Bastit Studie wurde eine eher niedrige i.v. Eisentherapie appliziert (Bastit, Vandebroek et al. 2008); trotzdem zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied zugunsten des i.v. Eisens. Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis oder Diarrhoe unterschieden sich in den eingeschlossenen Studien nicht signifikant zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Kritisch anzumerken bei den eingeschlossenen Studien sind folgende Punkte, die die Vergleichbarkeit erschweren: Unterschiede in den Einschlusskriterien, unterschiedliches Vorgehen in der Auswertung (intention to treat, bzw. per protocol-Analyse) sowie Verwendung von verschiedenen Eisenpräparaten. In 2 Studien welche? war in der Kontrollgruppe eine zusätzliche orale Eisentherapie erlaubt. In keiner der Studien gab es einen i.v. Placebo-Arm.

Die genannten Studien inkl. der Endpunkte Hämatologisches Ansprechen, Hb- Anstieg, Überlebensrate und Lebensqualität sind in Tabelle 10 detaillierter dargestellt.

Tabelle 10: Studienübersicht: i.v. Eisen vs. kein Eisen jeweils in Kombination mit ESA-Therapie bei Chemotherapie induzierter Anämie

Studie	n	Applikationsform	Endpunkte	Ergebnisse	LoE	Bemerkung
Auerbach 2010, AmJ Hem (Auerbach, Silberstein et al. 2010)	243	Kein Eisen vs. iv. Eisen	Hb -Anstieg Hämatologisches Ansprechen	Signifikanter Unterschied zugunsten iv. Eisens	2b	Patienten in Kontrollgruppe ohne Eisen durften auch orales Eisen zu sich nehmen
Bastit 2008, JCO (Bastit, Vandebroek et al. 2008)	396	Kein Eisen vs. iv. Eisen	Hämatologisches Ansprechen	Signifikanter Unterschied zugunsten iv. Eisens	2b	Patienten in Kontrollgruppe ohne Eisen durften auch orales Eisen zu sich nehmen
Pedrazzoli 2008, JCO (Pedrazzoli, Farris et al. 2008)	149	Kein Eisen vs. iv. Eisen	Hämatologisches Ansprechen	Signifikanter Unterschied zugunsten iv. Eisens	1b	
Auerbach 2004, JCO (Auerbach, Ballard et al. 2004)	157	Kein Eisen vs. Eisen p.o. vs. i.v. Eisen	Hb -Anstieg Hämatologisches Ansprechen	Signifikanter Unterschied zugunsten iv. Eisens	1b	Zu Mittelwerten wurde weder Konfidenz-intervall noch Spannweite angegeben
Henry 2007, The Oncologist (Henry, Dahl et al. 2007)	129	Kein Eisen vs. Eisen p.o. vs. iv. Eisen	Hb -Anstieg Hämatologisches Ansprechen	Signifikanter Unterschied zugunsten iv. Eisens	1b	
Steensma 2011, JCO (Steensma, Sloan et al. 2011)	520	orales Placebo vs. Eisen p.o. vs. iv. Eisen	Hämatologisches Ansprechen	Kein signifikanter Unterschied zwischen oralem Placebo, Eisen p.o. und iv. Eisen	1b	

Hämatologisches Ansprechen: Hb -Anstieg $\geq 2\text{g/dl}$ oder Erreichen eines Hb-Wertes von $\geq 12\text{g/}$

Hämatologisches Ansprechen:

In allen 6 Studien mit Eisen vs. kein Eisen jeweils in Kombination mit ESA-Therapie bei Chemotherapie induzierter Anämie wurde das hämatologische Ansprechen berichtet. Das hämatologische Ansprechen wurde in 5 Studien gleich definiert (Hb-Anstieg $\geq 2\text{g/dl}$ oder Erreichen eines Hb-Wertes von $\geq 12\text{g/dl}$, Ausnahme Auerbach et al. (2010) (Auerbach, Silberstein et al. 2010).

In Bezug auf das Hämatologische Ansprechen zeigte sich bei der Metanalyse ein signifikanter Unterschied zugunsten der ESA-Therapie mit i.v.-Eisen-Gabe gegenüber einer ESA-Therapie ohne zusätzliche i.v. Eisengabe (OR 2,09; 95% KI 1,44-3,04). Eine Arbeit konnte nicht in die Metaanalyse einfließen, da nur eine qualitative Aussage zum hämatologischen Ansprechen gemacht wurde (Auerbach, Ballard et al. 2004).

Hb-Anstieg:

In 3 von den 6 Studien konnte der Endpunkt Hb-Anstieg untersucht werden. Zwei Studien (Auerbach, Ballard et al. 2004, Henry, Dahl et al. 2007) konnten einen Effekt zugunsten der i.v. Eisengabe belegen. Die jüngste Studie von Auerbach konnte keinen signifikanten Unterschied finden ($p = 0,53$) (Auerbach, Silberstein et al. 2010).

Gesamtüberleben (OS):

Zu diesem Endpunkt nehmen die eingeschlossenen Studien keine Stellung.

Lebensqualität:

4 der 6 eingeschlossenen Studien bewerteten die Lebensqualität. Folgende Messinstrumente kamen zum Einsatz: FACT-F-Score, LASA-Score, FACT-An-Score, BFI und SDS. Zwei Studien zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten der ESA-Gabe mit i.v. Eisen (Auerbach, Ballard et al. 2004, Auerbach, Silberstein et al. 2010). Zwei andere Studien berichteten keinen signifikanten Effekt (Bastit, Vandebroek et al. 2008, Steensma, Sloan et al. 2011). In der Studie von Steensma et al. wurde beobachtet, dass unabhängig von der Behandlungsgruppe (i.v. Eisen, orales Eisen, orales Placebo), mehr Patienten mit einem hämatologischen Ansprechen auch eine Steigerung von $\geq 10\%$ im LASA-Score zeigten.

3.5.2.3. i.v. Eisen versus orales Eisen in Kombination mit ESA

Sowohl die ASCO als auch die NCCN Leitlinien beziehen sich bei ihrer Diskussion der Eisentherapie vornehmlich auf die parenterale Eisentherapie. Pathophysiologisch scheint eine orale Eisensubstitution nicht sinnvoll zu sein, da bei aktivem Tumor oder aktiviertem Immunsystem Hepcidin erhöht ist und durch die Ferroportinblockade die Eisenresorption aus dem Duodenum und die Eisenfreisetzung aus dem Retikuloendothelialen System hemmt.

Dennoch berichten einige Studien (Maccio, Madeddu et al. 2010, Steensma, Sloan et al. 2011) einen Benefit der oralen Eisentherapie, allerdings ist dieser nicht konsistent belegt:

Zu dieser Fragestellung sind 4 RCTs vorhanden. Hierbei konnte bei 2 Studien eine signifikante Überlegenheit der i.v. Eisengabe versus der oralen Eisengabe festgestellt werden (Auerbach, Ballard et al. 2004, Henry, Dahl et al. 2007). 2 Studien konnten diesen Vorteil nicht belegen und zeigten eine Äquivalenz von oralem versus i.v. Eisen (Maccio, Madeddu et al. 2010, Steensma, Sloan et al. 2011). Die Studie von Steensma

war 3-armig und verglich i.v. Eisen versus orales Eisen versus orales Placebo alle Arme in Kombination mit ESAs. Das hämatologische Ansprechen und auch der Hb-Anstieg waren in allen 3 Studienarmen vergleichbar (auch für den Placeboarm). In der Studie von Macciò wurde eine i.v. Eisengabe mit oralem Eisen und beide Arme in Kombination mit ESAs verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

3.5.2.4. i.v. Eisensubstitution ohne begleitende ESA Therapie

3.6.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b-	Die vorliegende Evidenz aus den RCTs ist aufgrund methodischer Mängel nicht ausreichend, um eine Empfehlung für oder gegen eine alleinige i.v. Eisentherapie auszusprechen.
	Literatur: (Dangsuwan and Manchana 2010, Hedenus, Karlsson et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zur alleinigen i.v. Eisensubstitution ohne ESA Therapie im Vergleich zu keiner Eisentherapie wurden nur sehr wenige randomisierte kleine Studien publiziert (Kim, Kim et al. 2007, Hedenus, Karlsson et al. 2014). In die Hedenus Studie waren 19 Patienten eingeschlossen; in die Kim Studie 75 Patienten mit Zervix-Ca unter Radiochemotherapie. In beiden Studien wurde ein Vorteil (Reduktion der Transfusion in der Kim Studie und Hb-Ansprechen in der Hedenus Studie) für die i.v. Eisensubstitution eruiert. In der Dangsuwan Studie wurde i.v. Eisen gegen orales Eisen geprüft und kann zur Bewertung nicht mit herangezogen werden (Dangsuwan and Manchana 2010). Aufgrund methodischer Mängel der Studien (z.B. Kim Studie keine Aussage zum initialen Eisenstatus der Patienten) und Fehlen weiterer Evidenz durch RCTs kann allerdings keine Empfehlung ausgesprochen werden. In diesem Zusammenhang ist allerdings die prospektive Beobachtungsstudie von Steinmetz zu erwähnen mit 639 Patienten (Steinmetz, Tschechne et al. 2013), die einen positiven Effekt für die alleinige i.v. Eisentherapie postuliert. In dieser Studie sind die Auswahlkriterien der Patienten allerdings nicht detailliert bekannt.

3.5.2.5. Eisen i.v. Applikationsformen

Derzeit verfügbar sind folgende Präparate: Eisen(III)-natrium-D-gluconat-Sucrose-Komplex, Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex, Eisen(III)-carboxymaltose, Eisen(III)-hydroxid-Sucrose-Komplex, Eisen(III)-hydroxid-Sucrose-Komplex, Eisen(III)-hydroxid-oxid-citrat-Isomaltooligosaccharidalkohol-Hydrat-Komplex.

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sind akzeptabel und etabliert, Details sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen zu entnehmen (www.fachinfo.de) oder auch den Dokumenten der European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>). Bei allen parenteralen Eisenpräparaten besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (selten $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), obgleich das Risiko bei dextranhaltigen Applikationsformen als höher eingeschätzt wird.

Hinweis zu dextranhaltigen Applikationsformen: Von den Eisen i.v. Präparaten sind dies der Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex sowie der Eisen(III)-Derisomaltose

(=Eisen(III)-hydroxid-oxid-citrat-Isomaltooligosaccharidalkohol- Hydrat-Komplex) (Weiss and Goodnough 2005, Neiser, Wilhelm et al. 2011, Neiser, Rentsch et al. 2015, Lipp 2016).

Bei diesen Formulierungen traten vermehrt anaphylaktische Reaktionen auf. Die EMA berichtet z.B. in Bezug auf die anaphylaktischen Reaktionen von einer Melderate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 0,003%, also 1039 Fallberichten pro 100.000 Patiententagen, wobei die Mehrzahl der Fälle als schwerwiegend eingestuft wurde (366/587; 62%) (Anwendungsbeobachtung nach Zulassung des Committee for Medicinal Products for Human Use der EMA (CHMP))

3.6. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

3.6.1. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

3.7.	Konsensbasiertes Statement
Empfehlungsgrad EK	In einer Vielzahl von klinischen Kontexten ist eine restriktive Indikation zur Transfusion nicht mit klinischen Nachteilen für den Patienten mit akuter Anämie verbunden. Auch bei fehlenden Daten bei der Tumorthherapie induzierten Anämie ist in Analogie von einer ähnlichen Situation auszugehen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK, früher von Vollblut) folgte seit dem ersten Weltkrieg historisch gewachsenen Standards. Die vermutlich erste Erwähnung eines Transfusionstriggers (mit 10 g/dl) stammt aus dem Jahr 1942 und wurde in dieser Größenordnung bis in die 1980er Jahre nicht hinterfragt (McFarland 1999). Seit Ende der 1980er Jahre wurden qualitativ höherwertige, randomisierte Studien durchgeführt, die die Vor- und Nachteile von Transfusions-Triggern unterschiedlicher Höhe verglichen. Inzwischen liegen eine Reihe von Metaanalysen vor, die darauf hinweisen, dass bei zu großzügiger Indikation und zu hohen Triggern Risiken von Erythrozytentransfusionen bestehen. Nachteilig beeinflusste Parameter sind dabei erhöhte Raten an Infektionen, an Krankenhaus assoziierter Mortalität, an Gesamtmortalität, an Nachblutungen nach Operationen und anderes mehr. Allerdings gibt es auch neuere, prospektive Studien, welche eine nachteilige Auswirkung von Transfusionen auf die Mortalität nicht belegen und auch die Hypothese einer langfristigen Immunsuppression durch Transfusionen oder Auswirkung von Transfusionen auf die Todesursachen nicht unterstützen (Carson, Sieber et al. 2015, Murphy, Pike et al. 2015). Dies könnte durch das Verwenden von leukozytendepletiertem Blut in diesen neueren Studien erklärt sein. In einer Studie bei kardiochirurgischen Patienten wurde in der restriktiven Transfusionsgruppe sogar eine höhere Mortalität beobachtet (Murphy, Pike et al. 2015).

Allerdings sind dies keine Studien zur Tumorthherapie induzierten Anämie, sondern meist wurden Patienten mit unterschiedlichsten anderen Indikationen eingeschlossen (v.a. ITS Patienten, Sepsis, orthopädische Operationen, u.v.a.m. (Tabelle 12). Dies relativiert die Empfehlungen, die ausschließlich auf das Kollektiv der Patienten mit Tumorerkrankungen oder noch spezieller auf Tumorthherapie induzierter Anämie

bezogen werden sollen. Einen Überblick über die Literatur bietet die jeweils aktuelle Version der „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, die seit 1995 herausgegeben wird und in der zuletzt aktualisierten Version von 2014 vorliegt. Weiter können aktuelle Übersichten und systematische Reviews (Carson and Strair 2014, Rohde, Dimcheff et al. 2014, Salpeter, Buckley et al. 2014, Holst, Petersen et al. 2015, Shah, Stanworth et al. 2015) herangezogen werden. Da die Mehrzahl der Überlegungen zu Patienten mit Tumorthherapie induzierten Anämie auf einer Übertragung von Erkenntnissen aus anderen Patientenkollektiven beruht, wird auf eine systematische Darstellung der Primärliteratur verzichtet und auf diese Sekundärquellen verwiesen.

Endpunkte von Transfusionsstudien sind variabel, die Evidenzen daher an unterschiedlichen Zielkriterien ausgerichtet. Meist stehen Parameter der Mortalität der Akutsituation im Vordergrund, daneben werden Infektionsraten (als Folge der Immunmodulation), andere Aspekte der Morbidität, oder Versorgungsdaten wie die Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes mit erfasst. Im chirurgischen Kontext wird der onkologische Langzeitverlauf und auch das Langzeit-Überleben analysiert. Unzureichend untersucht sind Patient-reported Outcomes (wie Lebensqualität oder die Interaktion mit zunehmenden Empfehlungen der Integration von körperlicher Aktivität und Sport in onkologische Behandlungskonzepte) sowie der kognitive Langzeitverlauf bei älteren Patienten (Gegersen, Borris et al. 2015).

In den Studien zu Transfusionstriggern wurden in der Regel jeweils zwei verschiedene Grenzwerte verglichen, bei deren Unterschreitung eine Transfusion in der jeweiligen Gruppe als indiziert angesehen werden sollte. Die studienspezifischen Grenzwerte sind dabei uneinheitlich und liegen für die „restriktiven“ Gruppen bei 7-9 g/dl, bei den „liberalen“ meist bei 9-10 g/dl (Tabelle 12). Ohne scharfe Grenze kann man die zur Diskussion stehenden Anämien ferner in „akute“ und „chronische“ Formen unterteilen. In den Studien zu Triggern dürften mehrheitlich die akuten Ursachen im Vordergrund stehen, wenn auch gelegentlich auf der Basis von milden, vorbestehenden chronischen Anämien. In den Empfehlungen der BÄK wird daher auch zwischen diesen beiden Formen unterschieden. Bei der durch Tumorthherapie induzierten Anämie ist terminologisch in der Regel von einer chronischen Anämie auszugehen.

Für das Umfeld der onkologischen Patienten gibt es lediglich für Fragen der perioperativen Transfusion von EK im Rahmen von Tumor-Operationen eine Reihe von retrospektiven Analysen, die spezifisch für diese Patientengruppe sind und die einen erhöhten Transfusionsbedarf mit einem negativen Verlauf onkologischer Erkrankungen in Zusammenhang bringen (Amato and Pescatori 2006, Acheson, Brookes et al. 2012, Schiergens, Rentsch et al. 2015, Sun, Wang et al. 2015). Sämtliche systematischen Reviews und Metaanalysen der perioperativen Situation beziehen sich jedoch auf nicht randomisierte Studien. Ob multivariate Analysen geeignet sind, die Faktoren zu eliminieren, die im Einzelfall primär zur Transfusion geführt haben, muss hinterfragt werden. Von einem kausalen Zusammenhang zwischen negativem Outcome und Transfusion wird daher nicht mit Sicherheit auszugehen sein, auch weil in einigen Einzelstudien u.a. bei einer Auswertung mit Propensity Score Matching ein Zusammenhang nicht gesehen wurde (Tarantino, Ukegijini et al. 2013, Boehm, Beyer et al. 2015, Cui, Deng et al. 2015). Trotzdem erscheint es speziell in diesem Kontext sinnvoll, die Rate der Transfusionen gering zu halten und Möglichkeiten des Patienten Blut Managements (PBM) zu nutzen. Unter PBM ist dabei eine klinische Strategie zu verstehen, die in drei Handlungsbereichen versucht, den Transfusionsbedarf zu minimieren (Meybohm, Fischer et al. 2016). Bei elektiven Eingriffen wird durch eine vorausschauende Anämiediagnostik und ggf. Therapie der Ausgangswert optimiert,

zweitens wird intraoperativ z.B. durch Wärmemanagement (Normothermie) und andere Maßnahmen die Gerinnung optimiert, ggf. durch Einsatz des Cellsavers und optimierte chirurgischen Techniken der Blutverlust minimiert und drittens perioperativ durch restriktive Blutentnahmen, Optimierung der ITS-Therapie und wenig liberale Transfusionstrigger die Gabe von allogenem Blut auf das absolut Notwendige reduziert. Diese primär aus der Intensiv- und operativen Transfusionstherapie stammenden Zielsetzungen sind nicht in allen Aspekten auf den spezifischen Kontext der Tumorthherapie induzierten Anämie unmittelbar übertragbar: Es ist davon auszugehen, dass bei Anämie im Kontext einer Tumorerkrankung bzw. Tumorthherapie die Ursache der Anämie abgeklärt ist und Alternativen zu einer Transfusion bereits ausgeschöpft sind. Der rationale Einsatz von Blutprodukten entsprechend den Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten ist auch bei der Tumorthherapie induzierten Anämie zu beachten (siehe unten). Die Reduktion des Blutverlustes ist auch für diese Patientengruppe eine Zielsetzung, wobei insbesondere auch iatrogene Verluste durch Menge und Häufigkeit von Blutentnahmen für die Labordiagnostik eine Rolle spielen. Bei der Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz ist aber auch die Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität der Patienten mit (chronischer) Tumorthherapie assoziierter Anämie zu berücksichtigen.

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Indikationsstellung finden sich in größerem Detail in den Leitlinien der AABB (American Association of Blood Banks) zuletzt 2012 publiziert (Carson, Carless et al. 2012), insbesondere für den Intensivbereich auch aus Großbritannien (Retter, Wyncoll et al. 2013), sowie ausführlich in den bereits genannten „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, (zuletzt 4. Auflage, aktualisiert 2014, (Hoppe, Scriba et al. 2014)), die hier nur in kürzester Form referiert werden. Um Doppelungen zu vermeiden, wird speziell auf letztere verwiesen.

3.8.	Konsensbasiertes Statement
Empfehlungsgrad EK	In die Entscheidungsfindung zur Transfusion gehen neben dem klinischen Zustand und der Ausprägung der Anämiesymptomatik auch der Hb-Wert (oder der Hämatokrit), die Akuität des Blutverlusts, sowie die Kompensationsmöglichkeiten und Risikofaktoren des Patienten ein (Tabelle 11).
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei akutem Blutverlust und Patienten mit solidem Tumor oder Hämoblastosen ist die Transfusionsindikation bei einem Hb < 8 g/dl (5 mmol/l) individuell zu prüfen (Tabelle 11). Diese Überprüfung bezieht die individuelle Kompensationsfähigkeit des Patienten und dessen Risikofaktoren ein. Die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer bezieht hier vor allem zu kardiovaskulären Risiken Stellung, aber auch pulmonale Erkrankungen, wie die COPD stellen eine für die klinische Entscheidung häufig zu berücksichtigende Komorbidität da.

Tabelle 11: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuten Anämien aus den Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten 2014 (modifiziert) (Hoppe, Scriba et al. 2014)

Zur Indikationsstellung einer Erythrozytentransfusion wird die individuelle Berücksichtigung der Kriterien Hb-Konzentration, Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten empfohlen:

Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung***
< 6 g/dl (< 3,7 mmol/l)	-	ja*	1 C+
> 6–8 g/dl (>3,7–5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	1 C+
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Insuffizienz)	ja	1 C+
	Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> : z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose)	ja	1 C+
8–10 g/dl (5,0–6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> : z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Lakt-azidose)	ja	2 C
> 10 g/dl (> 6,2 mmol/l)	-	nein**	1 A

Merke!

Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O₂-Angebots.

Bei Hypovolämie gibt der Hämatokrit den Erythrozytenmangel nicht korrekt wieder.

Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen.

* Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden.

** Im Einzelfall kann eine Transfusion auf Hb-Werte > 10 g/dl indiziert sein.

*** Bewertungslevel der BÄK:

1A : Starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt, beruhend auf randomisiert kontrollierten Studien ohne wesentliche methodische Einschränkung

1C+: Starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt, keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage

2C: Sehr schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein; auf Basis von Beobachtungsstudien, Fallbeschreibungen

3.9.	Konsensbasiertes Statement
Empfehlungsgrad EK	Bei Patienten mit längerfristig bestehender Tumorthherapie induzierten Anämie ist eine Transfusion bei einer Unterschreitung eines Hk von 24–21% bzw. einer geringeren Hämoglobinkonzentration als 8–7 g/dl (< 5,0–4,3 mmol/l) unter Beachtung und Abwägung der Gesamtsituation zu erwägen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Laut Querschnitts-Leitlinie der BÄK ist bei chronisch anämischen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen auch bei Hämoglobinkonzentrationen bis zu 8,0–7,0 g/dl (HK 24–21 % = 5,0–4,3 mmol/l) eine Transfusion nicht indiziert, solange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome auftreten. Ausnahmen lassen noch tiefere Trigger zu, einerseits wenn die Symptomlast gering oder tolerabel ist, andererseits in speziellen therapeutischen Situationen. So wird z.B. bei geplanter allogener Stammzelltransplantation zur Vermeidung der Sensibilisierung eine restriktive Transfusionsstrategie empfohlen. Aspekte der Lebensqualität müssen gegen Risiken der in der Regel bei chronischen Anämien multipel erforderlichen Transfusionen (v.a. auch der Eisenüberladung) abgewogen werden.

Ergänzend zur BÄK Querschnittsleitlinie sollte Erwähnung finden, dass bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren bisher nur Trigger von 8 g/dl versus 10 g/dl randomisiert verglichen wurden (Carson, Sieber et al. 2015), ohne dass Nachteile für die restriktive Strategie gefunden wurden. Patienten mit Infarkten in den letzten 30 Tagen waren nicht eingeschlossen. Wegen der im höheren Alter gelegentlich vorliegenden Koinzidenz von neoplastischen und kardiovaskulären Erkrankungen sollte berücksichtigt werden, dass aus randomisierten Studien zum Bereich < 7g/dl als mögliche Trigger für diese Patientengruppe bisher nur begrenzte, nicht systematisch aufgearbeitete Erfahrungen vorliegen.

3.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei hospitalisierten Patienten mit chronischen Anämien, deren klinischer Zustand und Laborparameter engmaschig überwacht werden, sollte bei geringfügiger Unterschreitung des Triggers nur ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Empfehlung, immer nur ein Erythrozytenkonzentrat zu geben und nur im Ausnahmefall zwei Präparate, weil mehr Transfusionen keinen Vorteil für den Patienten ergeben würden, kommt aus einem Setting mit intensiver Überwachung von Patienten und täglichen Kontrollen des Blutbildes (Berger, Gerber et al. 2012, Yerrabothala, Desrosiers et al. 2014). Die Strategie ist in Bezug auf die Sicherheit nicht evaluiert für ein Setting mit längeren Kontroll-Intervallen.

Die Reduktion der Transfusionshäufigkeit ist Bestandteil der nordamerikanischen Initiative „Choosing wisely“ zur Optimierung der medizinischen Maßnahmen (Hicks, Bering et al. 2013). Dort wurde die Empfehlung gewählt, „die minimale Anzahl von Einheiten zu transfundieren, die erforderlich sind die Symptome der Anämie zu lindern oder den Patienten in einen sicheren Hb-Bereich zu bringen (7-8 g/dL bei stabilen, nicht-kardiologischen stationären Patienten)“. Im Hintergrundtext wird ebenfalls empfohlen die Transfusion von zwei Einheiten zu vermeiden, wenn eine Einheit ausreichend wäre. Andererseits kann es z.B. bei ambulanten Patienten zur Verbesserung der Lebensqualität (verminderte Fatigue, bessere Mobilität im alltäglichen Leben und Sport, Verminderung der Häufigkeit der Arztbesuche) sinnvoll sein, abhängig vom geplanten Intervall bis zur Wiedervorstellung, auch bei Hb-Werten um 8 g/dl zwei Erythrozytenkonzentrate zu transfundieren. Hierbei sind auch die Aspekte der transfusionsmedizinischen Versorgung (Blutbereitstellungszeit und -logistik) zu berücksichtigen.

Tabelle 12: Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate mit liberaler und restriktiver Strategie - eine Übersicht über die entsprechenden Grenzwerte in einer Serie von Studien (nur Studien mit n >100), modifiziert nach Rohde et al. (Rohde, Dimcheff et al. 2014)

	Autor	Kontext	n	Restriktiver Trigger	liberaler Trigger	Setting
1	Bracey 1999 (Bracey, Radovancevic et al. 1999)	Kadiochirurgisch, Bypass	427	8	9	USA
2	Hajjar 2010 (Hajjar, Vincent et al. 2010)	Kadiochirurgisch, Herz-Lungenmaschine	512	8	10	Brasilien
3	Carson 2013 (Carson, Brooks et al. 2013)	Kadiologisch, Herz-Katheter	110	8	10	USA
4	de Gast-Bakker 2013 (de Gast-Bakker, de Wilde et al. 2013)	Kadiochirurgisch, pädiatrische Intensivmedizin	107	8	10,8	Niederlande
5	Hebert 1999 (Hebert, Wells et al. 1999)	Intensivmedizin	838	7 -9	10 -12	Kanada
6	LaCroix 2007 (Lacroix, Hebert et al. 2007)	Pädiatrische Intensivmedizin	648	7	9,5	Belgien, Kanada, USA und UK
7	Villanueva 2013 (Villanueva, Colomo et al. 2013)	Obere Gastro-Intestinale-Blutung	921	7	9	Spanien
8	Kirpalani 2006 (Kirpalani, Whyte et al. 2006)	Niedriges Geburtsgewicht	451	Komplex*		Kanada, USA und Australien
9	Grover 2006 (Grover, Talwalkar et al. 2006)	Orthopädie, TEP Hüfte/Knie	218	8- 9,5	10- 12,0	England

	Autor	Kontext	n	Restriktiver Trigger	liberaler Trigger	Setting
10	Foss 2009 (Foss, Kristensen et al. 2009)	Orthopädie, Frakturen	120	8	10	Dänemark
11	So-Osman 2010 (So-Osman, Cicilia et al. 2010)	Orthopädie, TEP Hüfte/Knie	619	Komplex*		Niederlande
12	Carson 2011 (Carson, Terrin et al. 2011)	Orthopädie, Hüftfrakturen	2016	8 oder Anämie-Symptome	10	USA und Kanada
13	Gregersen 2015 (Gregersen, Borris et al. 2015)	Orthopädie, Hüftfrakturen	284	9,7	11,3	Dänemark
14	Prick 2014 (Prick, Jansen et al. 2014)	Postpartal	521	Komplex*		Niederlande
15	Karam 2011 (Karam, Tucci et al. 2011)	Pädiatrie, Sepsis	137	7	9,5	Belgien, UK, USA und Kanada
15	Holst 2015 (Holst, Petersen et al. 2015)	Septischer Schock	1005	7	9	Skandinavien
16	Vichinsky 1995 (Vichinsky, Haberkern et al. 1995)	Sichelzellanämie	551	HB-S abhängig		USA

*„komplex“: Entscheidung zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Rahmen der Studie hing nicht nur vom Hb-Wert, sondern auch von anderen klinischen Parametern ab.

3.7. Weitere Interventionen zur Korrektur einer Anämie (komplementäre oder alternative Medizin)

3.11.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <2*	Aufgrund fehlender RCT ist keine Empfehlung zum Einsatz von komplementärer oder alternativer Medizin (z.B. Homöopathie, Akupunktur, Heilkräuter, Schüssler Salze, Rote Beete Saft, Brennesselsaft, Schwarzkümmelöl, Rotwein, Amalgamentfernung, Behandlung von angeblichen Störfeldern an den Zähnen) bei Tumorthherapie induzierter Anämie möglich.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

* Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt

3.12.	Evidenzbasierte Statement
Level of Evidence <2*	Die Behandlungseffekte aus Studien zu traditioneller chinesischer Medizin (TCM) können aufgrund der Sprachbarriere nicht verzerrungsfrei beurteilt werden, so dass keine Empfehlung möglich ist.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

* Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt

Hintergrund

Unter den komplementären oder den alternativen Behandlungsmethoden wurden z.B. folgende Interventionen verstanden: Homöopathie, Akkupunktur, Heilkräuter, Schüssler Salze, Rote Beete Saft, Brennesselsaft, Schwarzkümmelöl, Rotwein, Amalgamentfernung, Behandlung von angeblichen Störfeldern an den Zähnen.

Zusätzlich ergaben sich bei der de novo Recherche zahlreiche Treffer zur traditionellen chinesischen Medizin. Da die Vollpublikationen in den meisten Fällen chinesisch waren, war eine systematische Aufarbeitung nicht möglich, so dass das Themenfeld traditionelle chinesische Medizin von diesem Statement ausgeschlossen ist.

4. Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren

Umgang mit Interessenkonflikten: Enthaltung von einem Mandatsträger bei den Abstimmungen bei Angabe eines relevanten Interessenkonfliktes der Kategorie II.

Die febrile Neutropenie (FN) und die Neutropenie assoziierten Infektionen sind ein bedeutsamer Faktor für Morbidität und Mortalität nach zytotoxischer Therapie. Zudem können diese zu einer Dosisreduktion der Chemotherapie und/oder Zyklusverzögerungen führen (Lyman, Dale et al. 2013). Die Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) sind für die Verringerung der Inzidenz febriler Neutropenien und Dauer der Neutropenie bei malignen Erkrankungen (außer CML und MDS) mit zytotoxischer Chemotherapie sowie zur Verkürzung der Dauer der Neutropenie infolge myeloablativer Chemotherapien zugelassen.

Die Empfehlungen dieses Kapitels G-CSF basieren zum Großteil auf einer Leitlinienadaptation der systematisch evidenzbasierten DGHO Leitlinie: "Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy - Evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)" (Vehreschild, Bohme et al. 2014). Auch fließen die aktualisierten ASCO Leitlinien von 2015 zur G-CSF Prophylaxe mit ein (Smith, Bohlke et al. 2015). Sie beziehen sich daher ausschließlich auf die Behandlung von Erwachsenen. Die adaptierten Empfehlungen sind gekennzeichnet.

4.1. Indikation der G-CSF Gabe

4.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b	Die prophylaktische G-CSF Gabe richtet sich nach dem Risiko, eine febrile Neutropenie entsprechend der individuellen Risikofaktoren und der verwendeten zytotoxischen Therapie zu entwickeln.
	Leitlinienadaptation: (Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.2. G-CSF bei afebriler Neutropenie

4.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Das alleinige Vorhandensein einer afebrilen Neutropenie nach Tumorthherapie rechtfertigt nicht die G-CSF Gabe.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Durch die Gabe von G-CSF konnte in Bezug auf die Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte sowie der Verwendung von Antibiotika keine Verbesserung des Outcomes erzielt werden (Smith, Khatcheressian et al. 2006). Mit therapeutischem G-CSF oder GM-CSF wird zwar die Dauer der schweren Neutropenie ($<500/\mu\text{l}$) von 4 auf 2 Tage verkürzt, aber ohne einen klinisch signifikanten Vorteil für die Inzidenz und Infektionsausprägung, Hospitalisierung, der Anzahl an Krankenhaustagen und Antibiotikaverbrauch (Hartmann, Tschetter et al. 1997). Für Patienten mit afebriler Neutropenie liegen somit keine ausreichenden Daten eines klinischen Vorteils vor, die eine routinemäßige G-CSF Therapie rechtfertigen würden.

4.3. Patientenindividuelle Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz der febrilen Neutropenie

4.3.	Konsensbasiertes Empfehlung
EK	Patientenindividuelle Risikofaktoren sollen vor dem Start jedes Chemotherapiezyklusses zur Abschätzung des Gesamtrisikos der febrilen Neutropenie evaluiert werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Kein individueller Risikofaktor ist eindeutig zu benennen. Folgende Faktoren, insbesondere wenn sie in Kombination vorkommen, stellen wahrscheinlich eine Risikoerhöhung für eine febrile Neutropenie dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter > 65 Jahre • Niedriger Performancestatus (niedriger Karnofsky Index, hoher ECOG) • Komorbiditäten (COPD, Herzinsuffizienz NYHA III-IV, HIV-Infektion, Autoimmunerkrankung, deutlich eingeschränkte Nierenfunktion) • Weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankung • In der Vergangenheit stattgehabte Chemotherapie • Laborparameter (Anämie, Lymphozytopenie < 700/µl, Hypalbuminämie, Hyperbilirubinämie) <p>Bei der vorgenommenen Bewertung sind auch weitere Studienendpunkte wie die infektionsbedingte Mortalität eingeflossen.</p>
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Mehrere Empfehlungen und Guidelines haben Risikofaktoren definiert, die bei der Anwendung von Protokollen mit einer Gesamtinzidenz von 10-20% im individuellen Fall dazu dienen sollen, eine Entscheidung für einen Wachstumsfaktor zu begründen (Smith, Khatcheressian et al. 2006, Aapro, Bohlius et al. 2011, Crawford, Armitage et al. 2013) (Tabelle 13). Die Vorgehensweise war dabei in der Vergangenheit in verschiedener Hinsicht uneinheitlich und z.T. methodisch hinterfragbar. Einbezogen wurden prospektive, aber auch retrospektive Studien, die Analyse der Risikofaktoren erfolgte z.T. nur univariat, z.T. multivariat. In den meisten Primärpublikationen erfolgten multiple Testungen in der univariaten Analyse ohne entsprechende statistische Korrektur, in die multivariate Analyse wurden nur univariat signifikante Faktoren eingeschlossen (was methodisch nicht zwingend ist) (Gianni, Munzone et al. 1995, Vellenga, Uyl-de Groot et al. 1996, Fossa, Kaye et al. 1998, Ravaud, Chevreau et al. 1998, Tjan-Heijnen, Postmus et al. 2001, Lyman and Delgado 2003, Millward, Boyer et al. 2003, Timmer-Bonte, de Boo et al. 2005, Lyman, Kuderer et al. 2011, Chao, Page et al. 2014). Ferner lassen sich unterschiedliche Zielkriterien unterscheiden, wie (a) Einflussfaktoren auf die *Ausprägung* der Neutropenie, (b) die Inzidenz der *Febrilen* Neutropenie, (c) das *Outcome* der Febrilen Neutropenie, (d) die infektionsbedingte *Mortalität* oder (e) die *Gesamt mortalität* oder (f) die *Absolute Risikoreduktion* durch G-CSF.

Wenn die Indikation für G-CSF z.B. von der Inzidenz der febrilen Neutropenie abhängig gemacht werden soll, dann sollte sich auch der Risikofaktor auf diese Zielgröße beziehen. Oft wurden in den Empfehlungen nur positive Signale aus den Primärstudien aufgegriffen, die fehlende Erwähnung eines Faktors oder negative Daten in anderen Primärstudien wurden nicht zum Anlass genommen, den jeweiligen Faktor in Frage zu stellen. Eine zusammenfassende multivariate Analyse prospektiver Studien auf Basis von Einzelpatientendaten wäre ideal, ist aber vermutlich nicht realisierbar.

Auf der Basis der verfügbaren Daten sollte ein Risikofaktor idealerweise mehrere Kriterien erfüllen, er sollte in der überwiegenden Zahl der prospektiven Studien und bei der überwiegenden Zahl der Patienten in den prospektiven Studien in der multivariaten Analyse signifikant sein. Darüber hinaus wäre zu fordern, dass der Einfluss des Faktors auf die Inzidenz auch hinreichend groß ist, dass er das individuelle Risiko aus dem 10-20%-Bereich in den Bereich >20% anhebt. Das heißt die errechnete Odds Ratio müsste in einer Größenordnung von >2 liegen.

Eine Einschätzung kann derzeit lediglich auf Expertenkonsens beruhen, da nach diesen harten Kriterien derzeit evidenzbasiert kein Risikofaktor zweifelsfrei zu benennen ist. Der von der EORTC benannte Risikofaktor „weibliches Geschlecht“ obgleich mit einem niedrigen Evidenzgrad versehen, scheidet damit beispielsweise aus.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Alter ein wichtiger Faktor ist. Eine Vielzahl von Studien berichtet bei älteren Tumorkranken über ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Neutropenie nach myelotoxischer Chemotherapie (Chrischilles, Delgado et al. 2002, Lyman and Delgado 2003, Lyman, Lyman et al. 2005, Lyman, Michels et al. 2010, Lyman, Kuderer et al. 2011). Dabei wird insbesondere bei Patienten über 70 Jahre eine erhöhte Rate an Infektionen festgestellt. In bestehenden Leitlinien sind ein Alter >65 Jahre, sowie Komorbidität als Risikofaktoren klassifiziert, um auch bei Chemotherapie mittleren FN-Risikos G-CSF prophylaktisch einzusetzen. Analysen, die mittels multivariater Analysen auf spezifischere Risikofaktoren wie Performance Status (eine genauere Angabe, welcher Performance Status gemeint ist, findet sich in der Literatur jedoch meist nicht), Komorbidität und Laborwerte eingehen, zeigen hingegen regelmäßig *kein* unabhängiges Risiko durch das Alter der Patienten. Insofern ist das individuelle Risiko eines alten Patienten ohne Komorbidität, mit gutem Performance Status und unauffälligen Laborparametern nicht abschließend geklärt.

Eine Metaanalyse von 20 Artikeln (Lyman, Abella et al. 2014), die über multivariate Analysen für die Identifikation von FN-Risikofaktoren berichteten, ergab eine sehr heterogene Methodik und Auswahl der geprüften Risikofaktoren. Am besten wurde die Evidenz eingeschätzt für: Reduzierter Performancestatus (ECOG > 1), Komorbidität (unterschiedliche Definitionen), frühere Chemotherapien in der Krankengeschichte, Anämie (Hämoglobin <12 g/dl), Lymphozytopenie (<700/μl), Hypalbuminämie (<35 g/dl) und Hyperbilirubinämie. Die Auswahl relevanter Komorbiditäten für das FN Risiko wurde in einer Kohortenstudie (n=19.160) untersucht. Komorbiditäten, die das FN Risiko signifikant erhöhten waren: COPD, Herzinsuffizienz, HIV-Infektion, Autoimmunerkrankungen, peptische Ulcera, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen (Chao, Page et al. 2014). Für das Tumorstadium ergab sich eine eher schwache Evidenz, was jedoch daran liegen kann, dass viele Patienten trotz formaler Erfüllung eines Stadium IV noch relativ symptomarm waren. Es war daher Expertenkonsens, dass in Abwesenheit spezifischer Untersuchungen hierzu klinisch weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankungen ein FN Risiko darstellen können. Zusätzlich scheint eine vorausgegangene Strahlentherapie das FN Risiko zu erhöhen (Smith, Bohlke et al. 2015).

Insgesamt ist trotz der Fülle an Publikationen die Evidenz für alle vorliegenden Risikofaktoren als schwach zu beurteilen, da die Datenlage insgesamt sehr widersprüchlich ist. Insofern kann alleine aus dem Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors keine zwingende Indikation für eine G-CSF Prophylaxe in der Gruppe der Patienten mit einem erwarteten Risiko von 10-20% abgeleitet werden; sollte aber bei besonders starker Ausprägung eines Risikofaktors oder Vorliegen mehrerer Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

Da die adaptierte DGHO Leitlinie keine spezifischen Empfehlungen zu den individuellen Risikofaktoren enthält, wurde abweichend dazu in dieser S3 LL eine Empfehlung formuliert.

Tabelle 13: Individuelle Risikofaktoren in den internationalen Leitlinien

ASCO 2006 FN Risiko	ASCO 2015 FN Risiko	EORTC 2010 FN Risiko	NCCN 2015 FN Risiko
<ul style="list-style-type: none"> Alter > 65 Jahre Schlechter Performance Status Frühere febrile Neutropenie Schlechter Ernährungszustand Offene Wunden oder aktive Infektion Fortgeschrittenes Tumorstadium Ausgedehnte Vortherapie, einschließlich großer Strahlentherapiiefelder Kombinierte Radiochemotherapie Zytopenie aufgrund eines Knochenmarkbefalls durch den Tumor Andere schwere Komorbiditäten 	<ul style="list-style-type: none"> Zusätzlich zur Chemotherapie und Tumorentität: Alter > 65 Jahre Fortgeschrittenes Tumorstadium Vorherige Chemotherapie oder Radiatio Bereits existierende Neutropenie aufgrund eines Knochenmarkbefalls durch den Tumor Offene Wunden/chirurgischer Eingriff Schlechter Performance Status Schlechter Ernährungsstatus Niereninsuffizienz Leberinsuffizienz, insbesondere erhöhtes Bilirubin Kardiale Komorbidität Multiple Vor Erkrankungen HIV-Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> Hohes Risiko: Alter > 65 Jahre Erhöhtes Risiko: (Level I und II Evidenz nach EORTC): Fortgeschrittenes Tumorstadium Frühere febrile Neutropenie Keine Antibiotikaprophylaxe Keine Anwendung von G-CSF Andere Faktoren (Level III und IV Evidenz nach EORTC): Schlechter Performance Status und/oder Schlechter Ernährungsstatus Weibliches Geschlecht Hb < 12 g/dl Leber-, Nieren- oder Herz-Kreislauf-Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> Ältere Patienten > 65 Jahre Vorherige Chemotherapie oder Radiatio Zytopenie aufgrund eines Knochenmarkbefalls durch den Tumor Präexistierende Komorbiditäten Neutropenie Infektionen/offene Wunden Kürzlich stattgehabte Operation Schlechter Performance Status Niereninsuffizienz Leberinsuffizienz, insbesondere erhöhtes Bilirubin HIV-Infektion

4.4. Risikoklassifikation der febrilen Neutropenie

4.5.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Basierend auf dem Risiko eine febrile Neutropenie unter dem jeweiligen Tumorthherapie-Protokoll zu entwickeln, erfolgt die Klassifikation für eine FN in 5 Kategorien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Risiko $\geq 40\%$ 2. Risiko $\geq 20\%$ und $< 40\%$ 3. Risiko $< 20\%$ und $\geq 10\%$ und das Vorhandensein individueller Risikofaktoren 4. $< 20\%$ und $\geq 10\%$ 5. $< 10\%$
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für die Identifikation von Risikopatienten, auch im Rahmen der Zulassungsstudien, wurde das Risiko für das Auftreten febriler Neutropenie klassifiziert. Diese Einteilung in 5 Risikoklassen ist empirisch und hat sich in der Mehrzahl der internationalen Leitlinien durchgesetzt (Aapro, Cameron et al. 2006, Smith, Bohlke et al. 2015). Diese Klassifikation weicht allerdings von der DGHO-Quellleitlinie insofern ab, als dass eine neue Risikokategorie (Risiko $< 10\%$ für eine FN) eingeführt wurde. Diese $< 10\%$ Risikokategorie ist analog zu den EORTC-Leitlinien. Dadurch soll herausgestellt werden, dass in dieser geringsten Risikokategorie unabhängig von den individuellen Risikofaktoren keine G-CSF Gabe notwendig ist.

4.5. Risiko der febrilen Neutropenie für einzelne Tumorthherapie-Regime

Das prozentuale FN Risiko der Tumorthherapie muss bekannt sein, um die Notwendigkeit der prophylaktischen Intervention mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren abzuschätzen. Die entsprechenden Tumortherapielisten mit dem jeweiligen FN Risiko finden sich z. B. in den ASCO-, DGHO-, EORTC- und NCCN-Leitlinien (NCCN-LL ansonsten als Evidenzgrundlage nicht berücksichtigt). Beispielhaft sind für das Lungenkarzinom, das Kolorektale Karzinom und das Non-Hodgkin Lymphom die FN-Raten aus den einzelnen internationalen Leitlinien in Kapitel 4.13 dargestellt.

Studien mit Endpunkt Therapieansprechen

Bei Studien mit Endpunkt Therapieansprechen ist zu berücksichtigen, dass im Mittelpunkt gewöhnlich die Gesamtergebnisse der Therapie und nicht die FN-Inzidenzen standen. Zudem lag für die FN keine einheitlich verwendete Definition vor. Darüber hinaus wurden mitunter für die gleichen Chemotherapieregime voneinander abweichende FN Raten angegeben, was vermutlich auf Unterschiede in den Studienpopulationen und der applizierten Dosisintensität beruhte.

Studien mit Endpunkt Febrile Neutropenie/Infektion (DGHO-Evidenztabelle)

Diese Einteilung beruht nur auf RCTs, die G-CSF versus non-G-CSF getestet haben. Um die entsprechende Risikoeinteilung vorzunehmen, wurde das Risiko der FN des jeweiligen Kontrollarmes gewählt. Die ebenfalls am Ende des Gesamtkapitels aufgelisteten Studien sind die Evidenztabelle aus der Quellleitlinie und sind entsprechend gekennzeichnet.

Hintergrund

Die Beurteilung des Risikos der febrilen Neutropenie (FN) basiert auf den Daten der Originalpublikationen. Die Angaben in den publizierten Studien sind jedoch oft unzureichend (Dale, McCarter et al. 2003). Auch die Definitionen von Fieber, Neutropenie und febriler Neutropenie sind nicht einheitlich und somit nicht immer adäquat vergleichbar. Zu den wichtigsten Determinanten des FN-Risikos gehören der Chemotherapie-Typ sowie die Dosisintensität. Kombinationschemotherapien erhöhen das Risiko im Vergleich zu Monotherapien, ebenso die Therapie mit stark myelotoxischen oder schleimhauttoxischen Zytostatika (Crawford 2014). Die Angaben zu Myelosuppression und Dosisintensität sind in publizierten Studien häufig nicht leicht zu finden, unvollständig oder nicht angegeben. Um diejenige Patientengruppe zu identifizieren, die am meisten von der G-CSF-Prophylaxe profitieren, sollte vor Therapiebeginn immer eine Risikoabschätzung der Neutropenie und der febrilen Neutropenie erfolgen.

Bei der Beurteilung des Risikos müssen verschiedenen Komponenten herangezogen werden, wie chemotherapeutische Substanzen, Dosis und Therapieschema sowie patientenspezifische Faktoren (Smith, Khatcheressian et al. 2006, Aapro, Bohlius et al. 2011, Crawford 2014).

Die Erfahrungen mit einem Protokoll nach der Erstpublikation können in nachfolgenden Untersuchungen eine höhere Toxizität und eine höhere Rate der febrilen Neutropenie ergeben, da in den Zulassungsstudien durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien bestimmte Patientengruppen (z.B. ältere Patienten, Patienten mit Komorbiditäten) häufig nicht ausreichend berücksichtigt werden. Weiterhin wurde in vielen Therapiestudien mit G-CSF behandelt, ohne dass dies primär vorgesehen war, so dass die Angabe des FN-Risikos irreführend sein kann. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Rate der Infektionen in der Neutropenie, z.T. mit tödlichem Verlauf, separat aufgeführt werden. Das heißt, die Klassifikation des FN-Risikos eines Therapieprotokolls setzt die vollständige Beurteilung der relevanten Publikationen und nicht nur der Zulassungsstudie voraus. Ein typisches Beispiel ist das FOLFIRINOX-Protokoll für das metastasierte Pankreaskarzinom, bei dem in der Datentabelle ein FN-Risiko von 5,4% (und somit theoretisch nur ein geringes Risiko für febrile Neutropenie) angegeben wird. Allerdings erwähnt diese Arbeit auch an anderer Stelle, dass ein Todesfall wegen febriler Neutropenie auftrat und dass 42,5% der Patienten G-CSF erhielten (Conroy, Desseigne et al. 2011). Somit erscheint eine primäre Festlegung des FN Risikos nicht trivial. In der Praxis hat dies dazu geführt, dass in den weiteren Protokollmodifikationen meist eine G-CSF Prophylaxe vorgesehen war. Diese Entwicklung zeigen auch nachfolgende Publikationen mit dem FOLFIRINOX-Protokoll, bei diesen wurden entsprechende Modifikationen durchgeführt; es erhielten bis zu 77% der Patienten G-CSF (Lowery MA, Yu KH et al. 2012, Peddi, Lubner et al. 2012, Marsh Rde, Talamonti et al. 2015).

In einem systematischen Review (130 Beobachtungsstudien mit 50.069 Patienten) wurde postuliert, dass die FN Raten signifikant höher seien, als bei RCTs (Truong, Lee

et al. 2016). Kritisch bei dieser Metaanalyse ist allerdings anzumerken, dass keine parallele Analyse der individuellen Risikofaktoren der Beobachtungsstudien erfolgte, so dass diese Ergebnisse nur bedingt belastbar sind.

4.6. Empfehlung für die G-CSF-Prophylaxe in Abhängigkeit des febrilen Neutropenierisikos

4.6.1. Solide Tumoren

Der zu bewertende primäre Endpunkt war meistens das Auftreten der febrilen Neutropenie, auf diesen Endpunkt bezieht sich auch der Level of Evidence.

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit soliden Tumoren, die eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko $\geq 40\%$ erhalten, soll die prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: (Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit soliden Tumoren, die eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko $\geq 20\%$ und $< 40\%$ erhalten, sollte die prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: (Crawford, Ozer et al. 1991, Trillet-Lenoir, Green et al. 1993, Bui, Chevallier et al. 1995, Fukuoka, Masuda et al. 1997, Gatzemeier, Kleisbauer et al. 2000, Timmer-Bonte, de Boo et al. 2005, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

4.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit soliden Tumoren mit einem febrilen Neutropenierisiko < 20% und $\geq 10\%$ und mit individuellen Risikofaktoren sollte die prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: (Papaldo, Lopez et al. 2003, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit soliden Tumoren mit einem febrilen Neutropenierisiko < 20% und $\geq 10\%$ und ohne weitere individuelle Risikofaktoren sollte keine prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: (Papaldo, Lopez et al. 2003, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit soliden Tumoren mit einem febrilen Neutropenierisiko < 10% soll keine prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

FN Risiko > 40%:

Bei einem FN Risiko > 40% kann durch die primäre G-CSF Prophylaxe die FN Inzidenz halbiert werden (Crawford, Ozer et al. 1991, Pettengell, Gurney et al. 1992, Trillet-Lenoir, Green et al. 1993, Lyman, Kuderer et al. 2002). In diesem Setting sind 9 Studien aufgeführt (Crawford, Ozer et al. 1991, Masuda, Fukuoka et al. 1992, Trillet-Lenoir, Green et al. 1993, Bui, Chevallier et al. 1995, Trillet-Lenoir, Green et al. 1995, Woll, Hodgetts et al. 1995, Fukuoka, Masuda et al. 1997, Negoro, Masuda et al. 1997, Gatzemeier, Kleisbauer et al. 2000). In 5 dieser Studien konnte eine signifikante Reduktion der FN Raten durch die G-CSF Gabe erreicht werden (Crawford, Ozer et al. 1991, Trillet-Lenoir, Green et al. 1993, Bui, Chevallier et al. 1995, Fukuoka, Masuda et al. 1997, Gatzemeier, Kleisbauer et al. 2000). Dies bezog sich auf folgende Regime/Tumoren: MAID/Sarkom (Bui, Chevallier et al. 1995), CDE/SCLC (Crawford,

Ozer et al. 1991), CDE/SCLC (Trillet-Lenoir, Green et al. 1993), CODE/SCLC (Fukuoka, Masuda et al. 1997) und ACE/SCLC (Gatzemeier, Kleisbauer et al. 2000).

In den 2 verbleibenden Studien konnte durch die prophylaktische G-CSF Gabe keine signifikante Reduktion der FN erzielt werden (Bui, Chevallier et al. 1995, Woll, Hodgetts et al. 1995). Dies bezog sich auf folgende Regime/Tumoren: FEC/Mammakarzinom (Chevallier, Chollet et al. 1995) und VICE/SCLC (Woll, Hodgetts et al. 1995).

FN Risiko 20-40%:

In diesem Setting sind 3 Studien aufgeführt (Fossa, Kaye et al. 1998, Timmer-Bonte, de Boo et al. 2005, del Giglio, Eniu et al. 2008), die bei Patienten mit SCLC, Mammakarzinom und Keimzelltumoren durchgeführt wurden. Auch hier konnte bei Patienten mit SCLC (CDE-Regime) trotz zusätzlicher antibiotischer Prophylaxe in beiden Armen (Ciprofloxacin und Roxithromycin) eine signifikante Reduktion der FN (32% FN vs. 18% FN im G-CSF Arm) erzielt werden. In der 3-armigen Studie (n=348) bei Patienten mit Mammakarzinom (FEC-Regime) wurde XM02 vs. Filgrastim (Neupogen®) vs. Placebo getestet. Die FN Inzidenz lag bei 12,1% vs. 12,5% vs. 36,1% für den ersten Chemotherapiezyklus.

Bei Patienten mit Keimzelltumoren (PEB/EP-Regime oder BOP/VIP-B) konnte in der Studie von Fossa et al. (1998) kein signifikanter Unterschied der FN Raten für das PEB Regime gefunden werden (13% Kontrolle vs. 14% G-CSF). Anzumerken ist hierbei allerdings, dass durch die G-CSF Gabe die Dosisintensität des PEB Regimes erhöht werden konnte, was sich allerdings nicht in einem verbesserten Gesamtüberleben oder „failure free survival“ niederschlug, obgleich die Studie dafür nicht gepowert war. In diesem Zusammenhang ist notwendig das generelle FN Risikos des PEB Regimes zu diskutieren. Laut Quelleitlinie wird für das PEB Regime ein moderates FN Risiko (20-40%) diskutiert, obgleich das FN Risiko in der zitierten Studie im Kontrollarm bei nur 13% lag (Fossa, Kaye et al. 1998). In der EORTC Leitlinie von 2011 (Aapro, Bohlius et al. 2011) erfolgte die Zuordnung in die FN Risiko Klasse 10-20% analog der dort zitierten Fossa-Studie. Im Gegensatz dazu ist in den NCCN Leitlinien (Crawford, Armitage et al. 2013) das FN Risiko mit >20% beziffert mit Bezug auf die Studien von Motzer et al. und Nichols et al. (Nichols, Catalano et al. 1998, Motzer, Nichols et al. 2007). Trotz heterogener Datenlage, aber in Einstimmigkeit zur Quelleitlinie und vor dem Hintergrund des hohen kurativen Potentials bei Patienten mit Keimzelltumoren sollte die prophylaktische Gabe von G-CSF erfolgen.

FN Risiko ≤ 20%:

Zwei Studien haben den Effekt von G-CSF bei Patienten im niedrigen Risikobereich untersucht, EC/Mammakarzinom und CCP/Ovarialkarzinom. In der Studie bei Patienten mit Mammakarzinom (n=506) konnte durch die G-CSF Gabe eine signifikante Reduktion der FN erzielt werden (FN 1,2% GSCF vs. FN 6,4% Kontrolle; p=0,004) (Papaldo, Lopez et al. 2003). Im Gegensatz dazu konnte durch die prophylaktische G-CSF Gabe bei Patienten mit Ovarialkarzinom (n=80) keine signifikante Reduktion der FN erreicht werden (FN 2,7% G-CSF vs. FN 4,9% Kontrolle bezogen auf Chemotherapie-Zyklen).

FN Risiko < 10%:

Die Anwendung von G-CSF im Niedrigrisikobereich wurde nicht strukturiert untersucht. In den meisten internationalen Leitlinien wird bei der Klassifizierung nur zwischen einem FN Risikos > und < 20% unterschieden. Aus Expertensicht wird davon

ausgegangen, dass bei einem FN Risiko < 10% eine G-CSF Prophylaxe eine Übertherapie darstellt.

4.6.2. Lymphome

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Patienten, die an einem Non-Hodgkin Lymphom oder einem Hodgkin Lymphom leiden.

4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko $\geq 40\%$ erhalten, soll die prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation für das NHL : (Pettengell, Gurney et al. 1992, Zinzani, Pavone et al. 1997, Osby, Hagberg et al. 2003, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
EK	Für das Hodgkin Lymphom
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko von ≥ 20 und $< 40\%$ erhalten, sollte die prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation für das NHL : (Aviles, Diaz-Maqueo et al. 1994, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
EK	Für das Hodgkin Lymphom
Abstimmung im Plenum	Konsens

4.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko $< 20\%$ und $\geq 10\%$ und mit zusätzlichen individuellen Risikofaktoren erhalten, sollte die prophylaktische Gabe von G-CSF erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko < 20% und $\geq 10\%$ und ohne zusätzlichen individuellen Risikofaktoren erhalten, sollte keine prophylaktische Gabe von G-CSF erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko < 10% erhalten, soll keine prophylaktische Gabe von G-CSF erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Non-Hodgkin Lymphome

FN Risiko > 40%:

In diesem Setting wurden 6 Studien durchgeführt (Pettengell, Gurney et al. 1992, Fridrik, Greil et al. 1997, Gisselbrecht, Haioun et al. 1997, Zinzani, Pavone et al. 1997, Doorduijn, Van der Holt et al. 2000, Osby, Hagberg et al. 2003). Bei 2 von diesen Studien konnte durch die prophylaktische G-CSF Gabe eine signifikante Reduktion der FN Raten erzielt werden (33% vs. 50%; $p < 0,001$ bei CHOP/CNOP) (Osby, Hagberg et al. 2003) (23% vs. 44%; $p < 0,04$ bei VAPSE-B) (Pettengell, Gurney et al. 1992). In zwei Studien ($n=149$ und $n=162$) bei älteren Patienten (> 60 Jahre), in denen allerdings nur die dokumentierten Infektionen als Outcome berichtet wurden, war ein signifikant reduziertes Risiko zugunsten der prophylaktischen G-CSF Gabe zu verzeichnen (Gisselbrecht, Haioun et al. 1997, Zinzani, Pavone et al. 1997). Zwei weitere Studien berichteten über einen Trend zugunsten der prophylaktischen G-CSF Gabe (Fridrik, Greil et al. 1997, Gisselbrecht, Haioun et al. 1997).

FN Risiko 20-40%:

Eine Studie, die nur die dokumentierten Infektionen als Outcome berichtete, ergab eine Reduktion von 24% (in 41 von 168 Zyklen) auf 4% (in 7 von 172 Zyklen) durch die prophylaktische G-CSF Gabe (Aviles, Diaz-Maqueo et al. 1994). Ein p-Wert wurde nicht angegeben.

Hodgkin Lymphome

FN Risiko > 40%:

Für die Hoch Risiko Konstellation beim HL konnte eine Studie identifiziert werden (43% Rate an FN) (Dunlop, Eatock et al. 1998). Eingeschlossen wurden 53 Patienten mit einer

MOPP oder MOPP/EVAP Therapie. Im MOPP Arm wurde die FN von 36% (4 von 11 Pat.) auf 8% (1 von 12 Pat.) durch die prophylaktische G-CSF Gabe reduziert. Im MOPP/EVAP Arm wurde die FN von 55% (6 von 11 Pat.) auf 50% (5 von 10 Pat.) durch die prophylaktische G-CSF Gabe reduziert. Ein signifikantes Ergebnis wurde jeweils nicht erreicht, welches wahrscheinlich an der zu geringen Power der Studie lag. Die o.g. Empfehlung ist im Analogieschluss zu den Patienten mit NHL ausgesprochen.

FN Risiko 20-40%:

In diesem Setting ist keine Studie identifiziert worden. In Analogie zu den Daten zum NHL wurde die o.g. Empfehlung ausgesprochen.

4.6.3. Akute Leukämien/MDS

4.6.3.1. Akute myeloische Leukämie

4.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, die eine Induktionstherapie erhalten, sollte keine prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1b	Für ältere Patienten Leitlinienadaptation: (Godwin, Kopecky et al. 1998, Lofgren, Paul et al. 2004, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Level of Evidence 1b/ 2a	Für jüngere Patienten Leitlinienadaptation: (Ohno, Naoe et al. 1994, Heil, Hoelzer et al. 1997, Bernasconi, Alessandrino et al. 1998, Harousseau, Witz et al. 2000, Bradstock, Matthews et al. 2001, Usuki, Urabe et al. 2002, Lowenberg, van Putten et al. 2003, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

AML ältere Patienten

Drei Studien untersuchten die prophylaktische G-CSF Gabe bei älteren AML Patienten (Induktionstherapie), definiert als ≥ 55 Jahre (Godwin, Kopecky et al. 1998) in einer Studie und ≥ 65 Jahre (Dombret, Chastang et al. 1995) in einer anderen Studie (medianes Alter 68 Jahre, Range 56-88 Jahre). Keine Studie berichtete als Outcome Parameter FN.

FN Risiko > 40%:

Für die Hoch Risiko Konstellation konnten 2 Studien identifiziert werden (Dombret, Chastang et al. 1995, Godwin, Kopecky et al. 1998). Beide Studien konnten keine reduzierte Inzidenz durch die zusätzliche Gabe von G-CSF in Bezug auf schwere Infektionen, Bakteriämien, Mykosen oder Pneumonien nachweisen. Die Rate an FN wurde nicht berichtet.

FN Risiko 20-40%:

Eine „open label“ RCT (MICE Regime, n=722) konnte keine reduzierte Inzidenz für schwere Infektionen zugunsten der G-CSF Gruppe nachweisen (Amadori, Suciu et al. 2005). Die Rate an FN wurde nicht berichtet.

AML jüngere Patienten

Insgesamt konnten 8 RCTs identifiziert werden, die die prophylaktische G-CSF Gabe bei AML Patienten, die eine Induktions-oder Konsolidierungstherapie erhalten haben, analysierten (Ohno, Naoe et al. 1994, Heil, Hoelzer et al. 1997, Bernasconi, Alessandrino et al. 1998, Harousseau, Witz et al. 2000, Bradstock, Matthews et al. 2001, Usuki, Urabe et al. 2002, Lowenberg, van Putten et al. 2003, Wheatley, Goldstone et al. 2009). In 7 Studien wurde die Rate an Infektionen berichtet (Ohno, Naoe et al. 1994, Heil, Hoelzer et al. 1997, Harousseau, Witz et al. 2000, Bradstock, Matthews et al. 2001, Usuki, Urabe et al. 2002, Lowenberg, van Putten et al. 2003); eine Studie konnte diesbezüglich nicht kategorisiert werden (Bernasconi, Alessandrino et al. 1998).

FN Risiko > 40%:

Für die Hoch Risiko Konstellation (aggressive Induktionstherapie) konnten 5 Studien identifiziert werden (Ohno, Naoe et al. 1994, Heil, Hoelzer et al. 1997, Bradstock, Matthews et al. 2001, Usuki, Urabe et al. 2002, Lowenberg, van Putten et al. 2003). Keine dieser Studien konnte eine Reduktion der Infektionsraten durch die zusätzliche prophylaktische G-CSF Gabe zeigen. Zwei Studien wurden bei Patienten während der Konsolidierungstherapie durchgeführt (Heil, Hoelzer et al. 1997, Harousseau, Witz et al. 2000). In der Studie von Harousseau et al. konnte eine geringe Reduktion von Septikämien in der G-CSF behandelten Gruppe während der 2. Konsolidierungstherapie nachgewiesen werden (25% vs. 31%, p=0,05) (Harousseau, Witz et al. 2000). Die Studie von Heil et al. untersuchte die Inzidenz von Fieber (multiple Testverfahren) nach jedem Chemotherapie Zyklus (Heil, Hoelzer et al. 1997). Es konnte eine signifikante Reduktion zugunsten der G-CSF Gruppe während der ersten Konsolidierung gefunden werden, aber nicht während der Induktionstherapie und 2. Konsolidierung.

In einer Studie bei 84 AML Patienten (altersunabhängig), die 6 mg Pegfilgrastim s.c., mit 5 µg/kg KG Filgrastim s.c. täglich verglich, war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die detektierten FN Raten zu beobachten (Sierra, Szer et al. 2008).

4.6.3.2. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

4.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom, die eine palliative Chemotherapie erhalten, sollte keine prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: (Ossenkoppele, van der Holt et al. 1999, Zwierzina, Suciu et al. 2005, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer Studie mit 65 Hoch-Risiko MDS Patienten, die Daunorubicin (30 mg/m², d1-3) und Cytarabin (200 mg/m², d 1-7) erhielten, wurde der prophylaktische G-CSF Einsatz geprüft. Schwere Infektionen (WHO III-IV) traten häufiger im G-CSF Arm auf als im Kontrollarm (30% versus 19%). Die Inzidenz der FN wurde nicht berichtet (Ossenkoppele, van der Holt et al. 1999).

4.6.3.3. Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Patienten mit ALL, die im Rahmen der GMALL Studienprotokolle behandelt werden.

4.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, die eine Induktions-oder Reinduktionstherapie erhalten, soll parallel zu der Chemotherapie eine prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: (Ottmann, Hoelzer et al. 1995, Geissler, Koller et al. 1997, Holowiecki, Giebel et al. 2002, Thomas, Boiron et al. 2004, Vehreschild, Bohme et al. 2014),
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

4.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit ALL soll die G-CSF-Gabe gemäß der akuten lymphatischen Leukämie-Studienprotokolle erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Induktions- und Konsolidierungstherapie: Da es für die Erhaltungstherapie keine Studien gibt, wird im Hintergrundtext nur auf die Induktions- und Konsolidierungstherapie bei der ALL eingegangen. In diesem Hochrisiko-Setting ($\geq 40\%$) wurden insgesamt 5 RCTs identifiziert (Ottmann, Hoelzer et al. 1995, Geissler, Koller et al. 1997, Larson, Dodge et al. 1998, Holowiecki, Giebel et al. 2002). Nur eine Studie gab als Outcome Parameter die FN an (Geissler, Koller et al. 1997); die anderen Studien berichteten die Inzidenz von Fieber und Infektionen (Ottmann, Hoelzer et al. 1995, Geissler, Koller et al. 1997, Larson, Dodge et al. 1998, Holowiecki, Giebel et al. 2002). In der „open-label“ RCT von Geissler et al. wurde durch die prophylaktische G-CSF Gabe sowohl eine signifikante Reduktion der FN erreicht (12% vs. 42%, $p=0,035$), als auch eine signifikante Reduktion der dokumentierten Infektionen (40% vs. 77%, $p=0,017$) (Geissler, Koller et al. 1997). Eine andere RCT demonstrierte eine signifikante Reduktion der totalen Inzidenz an Infektionen durch die G-CSF Gabe während der Induktionstherapie von 28% auf 3% ($p=0,01$) (Thomas, Boiron et al. 2004). Eine dritte Studie erbrachte keine signifikante Reduktion der Infektionen durch die zusätzliche G-CSF Gabe in der Induktions- oder Konsolidierungstherapie. Allerdings bei Betrachtung beider Therapieblöcke zusammen war das Ergebnis signifikant (61% vs. 84 %, $p<0,05$) (Holowiecki, Giebel et al. 2002). In 2 Studien wurde die Fieberinzidenz berichtet. Beide Studien konnten keine signifikante Reduktion der Fieberinzidenz zugunsten des G-CSF Armes zeigen (Ottmann, Hoelzer et al. 1995, Larson, Dodge et al. 1998).

Erhaltungstherapie: Da die Dosierung der Erhaltungstherapie an das Blutbild angepasst wird, soll keine prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.

4.7. Zusammenfassung prophylaktische G-CSF Gabe

Tabelle 14: Zusammenfassung prophylaktische G-CSF Gabe: S3 Leitlinie im Vergleich zur EORTC Leitlinie

Risiko der febrilen Neutropenie S3 Leitlinie	Empfehlung S3 Leitlinie (jeweils unterschiedliche Empfehlungsgrade)	Empfehlung EORTC Leitlinie	Risiko der febrilen Neutropenie EORTC Leitlinie
>40 %	G-CSF	G-CSF	Hoch ≥ 20 %
>20-40 %	G-CSF		
10-20 % mit individuellen RF	G-CSF	G-CS	Intermediär 10-20 % mit individuellen RF
10-20 % ohne individuelle RF	KEIN G-CSF	KEIN G-CSF	Intermediär 10-20 % ohne individuelle RF
< 10 %	KEIN G-CSF	KEIN G-CSF	Niedrig < 10 %

RF: Risikofaktoren; * Diese Empfehlungen gelten nicht für Patienten mit akuten Leukämien und MDS

4.8. G-CSF Präparate und Dosierungen

Eine vergleichende Bewertung zwischen den nicht-pegylierten und pegylierten G-CSF Applikationsformen ist nicht Bestandteil dieser S3 Leitlinie.

Die Dosierungsempfehlungen zu nicht-pegyliertem G-CSF und pegyliertem G-CSF der Hersteller sind akzeptabel und etabliert. Details sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen zu entnehmen (www.fachinfo.de) oder auch den Dokumenten der European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>). Es ist empfehlenswert, die Dosis entsprechend der passenden Ampullendosis auf- oder abzurunden, um den Kosten-Nutzen-Effekt zu optimieren.

GM-CSF ist in Deutschland zwar noch zugelassen aber nicht mehr kommerziell verfügbar und wird aufgrund dessen in dieser S3 Leitlinien nicht thematisiert.

4.8.1. Biosimilars

4.20.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b	Das Biosimilar Filgrastim ist hinsichtlich der Vermeidung der febrilen Neutropenie mit dem G-CSF Originalpräparat vergleichbar.
	Literatur : (Engert, Griskevicius et al. 2009, Gatzemeier, Ciuleanu et al. 2009, Waller, Semiglazov et al. 2010, Blackwell, Semiglazov et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der jüngsten Phase III Studie wurde das Filgrastim Biosimilar EP2006 mit dem Referenzprodukt Neupogen® bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen (Blackwell, Semiglazov et al. 2015). Insgesamt wurden 218 Mamma-Karzinom PatientInnen mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid eingeschlossen und in vier Studienarme randomisiert: zwei Arme erhielten nur ein Produkt (Biosimilar oder Referenz) und zwei Arme erhielten beide Medikamente abwechselnd während eines Zyklus (erst Biosimilar dann Referenz bzw. umgekehrt). Als primärer Studienendpunkt wurde die Dauer der schweren Neutropenie während des ersten Chemotherapiezyklusses erfasst, die für Patienten mit Biosimilar (n=101) $1,17 \pm 1,11$ Tage und für Patienten mit Referenzmedikament (n=107) $1,20 \pm 1,02$ betrug (mittlere Differenz MD: 0,4, 97 % KI: -0,26). Die Behandlung mit dem Biosimilar war der Behandlung mit dem Referenzmedikament nicht unterlegen. Die Anzahl an Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen während der Behandlung war für beide Medikamente ebenfalls ähnlich (Biosimilar, n=22 [20,6 %], Referenz, n=21 [19,6 %]).

Vergleichbare Ergebnisse sind in anderen Studien erzielt worden (Engert, Griskevicius et al. 2009, Gatzemeier, Ciuleanu et al. 2009, Waller, Semiglazov et al. 2010).

4.9. G-CSF Applikationszeitraum

4.9.1. Applikationszeitraum: Nicht pegyliertes G-CSF

4.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die prophylaktische G-CSF Gabe soll frühestens 24h und nicht später als 3 Tage nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen, sofern im Protokoll keine andere Vorgabe angegeben ist.*
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: (Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

* Ausnahme Patienten mit Akuter lymphatischer Leukämie (s. Hintergrundtext dazu)

Hintergrund

Solide Tumoren

In den meisten Studien zur Neutropenieprophylaxe beginnt die G-CSF-Therapie 24 bis 72 Stunden nach Ende der Chemotherapie (siehe Anlage Leitlinienreport). Bei einem späteren Therapiebeginn mit Filgrastim ist die Regeneration der Neutrophilen verzögert, so dass der gewünschte klinische Effekt geringer ist (Crawford, Kreisman et al. 1997).

In 4 RCTs wurde der Einfluss des Zeitpunktes der G-CSF Gabe evaluiert (Itamochi, Irie et al. 1995, Katakami, Hasegawa et al. 1996, Soda, Oka et al. 1996, Papaldo, Lopez et al. 2003). Bei der Bewertung wurden 2 Studien, die ausschließlich in Japanisch veröffentlicht wurden, ausgeschlossen (Itamochi, Irie et al. 1995, Katakami, Hasegawa et al. 1996). Eine Studie bei Mammakarzinom Patienten (n=506) evaluierte 5 verschiedene G-CSF Regime, wobei keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden (Papaldo, Lopez et al. 2003). In einer kleinen Studie mit 33 Patienten wurden 3 verschiedene G-CSF Applikationszeitpunkte untersucht, die keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf infektiöse Komplikationen ergaben (Soda, Oka et al. 1996). In der DGHO Quellleitlinie wurde hierzu die separate Empfehlung gegeben, dass der Applikationszeitpunkt möglicherweise klinisch nicht so entscheidend ist, aber aufgrund des Fehlens weiterer Studien generell nicht empfohlen werden kann (Kish 2001).

NHL/Hodgkin-Lymphom

Zurzeit existieren keine suffizient gepowerten Studien, die eine definitive Aussage zum optimalen Startzeitpunkt der G-CSF Gabe erlauben.

4.9.1.1. Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Der Startzeitpunkt der G-CSF Gabe bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie wurde in 2 kleineren randomisierten Studien bei Patienten mit ALL in der Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie evaluiert (Bassan, Lerede et al. 1997, Hofmann, Seipelt et al. 2002). Durch die Gabe von G-CSF an Tag 4 vs. Tag 15 in der Induktionstherapie konnte eine signifikant reduzierte Inzidenz von dokumentierten Infektionen erzielt werden (35% vs. 71 %, n=80, p=0,007) (Bassan, Lerede et al. 1997). In der zweiten

randomisierten Studie (n=55) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Tag 12 vs. Tag 17 in der Induktionstherapie nachgewiesen werden (Hofmann, Seipelt et al. 2002). Der verzögerte Start der prophylaktischen G-CSF Gabe bis max. Tag 12 könnte gleich effektiv sein, kann aber aufgrund der fehlenden Daten aktuell nicht generell empfohlen werden (Kish 2001). Zurzeit existieren keine suffizient gepowerten Studien, die eine definitive Aussage zum optimalen Startzeitpunkt der prophylaktischen G-CSF Gabe erlauben. Die G-CSF -Gabe wird aber in der Regel in den Studienprotokollen (z.B. GMALL) genau vorgegeben.

4.9.2. Applikationszeitraum: Pegyliertes G-CSF

4.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten die Pegfilgrastim erhalten, soll die Gabe frühestens 24 Stunden nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen, sofern im Protokoll nicht anders angegeben.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation für Mammakarzinom: (Vogel, Wojtukiewicz et al. 2005, Loibl, Mueller et al. 2011, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
EK	EK für andere Tumoren
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Zu dieser Fragestellung liegt eine Studie bei Patienten mit Mammakarzinom vor (Loibl, Mueller et al. 2011). Bei 351 Patienten (ETC Regime) wurde überprüft, ob die Pegfilgrastim Gabe an Tag 4 nach der Chemotherapie der Pegfilgrastim Gabe an Tag 2 nach der Chemotherapie überlegen ist. Die FN Rate war 4.7% für Pegfilgrastim an Tag 2 versus 8.0% an Tag 4 (p=0.271). Damit konnte keine Überlegenheit der Pegfilgrastim Gabe an Tag 4 nachgewiesen werden, vielmehr lag ein Trend zugunsten Pegfilgrastim Gabe an Tag 2 vor.

Ob die Pegfilgrastim Gabe an Tag 2 oder auch verzögert an Tag 4 bei Patienten, die R-CHOP 14 erhielten möglich ist, wurde bei 109 älteren NHL Patienten untersucht (Zwick, Hartmann et al. 2011). Die Rate an Grad 3/4 Infektionen lag bei 9,4% im Tag 2 Arm und bei 6,0% im Tag 4 Arm (nicht signifikant).

4.10. G-CSF Applikationsdauer

Nicht-pegyliertes G-CSF sollte bis zur Normalisierung der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten gegeben werden bzw. sich nach den Vorgaben des verwendeten Therapieprotokolls richten.

Pegyliertes G-CSF wird in einer einmaligen Dosierung subkutan pro Zyklus appliziert.

4.11. G-CSF Einsatz zur dosisdichten oder dosisintensiven Tumorthherapie

Die folgenden Kapitel beziehen sich nicht mehr auf die DGHO Quelleitlinie, da dazu keine Empfehlung gegeben wurde.

4.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In Therapiesituationen, in denen dosisdichte (erhöhte Frequenz) oder dosisintensivierte (erhöhte Dosis) Tumorthapien einen Überlebensbenefit zeigen, soll die prophylaktische Gabe von G-CSF entsprechend des etablierten Therapieprotokolls erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlung bezieht sich insbesondere auf Therapiesituationen, in denen der Patient eine adjuvante oder potenziell kurative Behandlung erhält oder in denen die Überlebensverlängerung Behandlungsprämisse ist. Diese Empfehlung ist analog zu den EORTC Leitlinien von 2011 (Aapro, Bohlius et al. 2011). Zusätzlich konnte eine Metaanalyse von 2013 von Lyman et al. eine signifikante Mortalitätsreduktion bei Patienten zeigen, die einen primären G-CSF Support zur Chemotherapie erhielten (Lyman, Dale et al. 2013).

4.12. G-CSF bei febriler Neutropenie

4.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Beim Auftreten einer febrilen Neutropenie nach Tumorthherapie sollte keine routinemäßige Gabe von G-CSF erfolgen.
Level of Evidence 1a	Literatur: Mhaskar Cochrane Review 2014, ASCO LL Smith 2015 und Penack AGIHO LL
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Analog zu den ASCO 2015 Leitlinien und der Cochrane Analyse von 2014 (Mhaskar, Clark et al. 2014, Smith, Bohlke et al. 2015) ist der routinemäßige G-CSF Einsatz bei Patienten mit Fieber und Neutropenie unter antiinfektöser Therapie nicht zu befürworten. In der Cochrane Analyse konnte gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität durch die G-CSF Gabe zu Antibiotika nicht signifikant gesenkt werden konnte. (HR: 0,74; 95 % KI: 0,47-1,16).

Allerdings bestehen bei dieser Empfehlung auch Ausnahmen. Diese Ausnahmen bilden z.B. Patienten mit prognostisch schlechtem klinischen Verlauf oder mit erhöhtem

Risiko für infektassoziierte Komplikationen. Hochrisikofaktoren sind hierbei z. B. verlängerte (>10 d) oder verstärkte Neutropenie ($<0,1 \times 10^3/\mu\text{l}$), nichtkontrollierte Primärerkrankung, Alter > 65 Jahre, Pneumonie, Hypotension, Sepsis und Pilzinfektionen, multiple Komorbiditäten, Leukämie, Lymphome und Lungenkarzinome sowie Hospitalisation zum Zeitpunkt der Fieberentwicklung (Talcott, Siegel et al. 1992, Garcia-Carbonero, Mayordomo et al. 2001, Berghmans, Paesmans et al. 2002, Clark, Lyman et al. 2005, Kuderer, Dale et al. 2006, Smith, Khatcheressian et al. 2006). In einigen dieser Studien konnte durch den G-CSF-Einsatz die Dauer der Neutropenie, Hospitalisation und Antibiose verkürzt werden (Garcia-Carbonero, Mayordomo et al. 2001, Berghmans, Paesmans et al. 2002, Clark, Lyman et al. 2005). Das Gesamtüberleben blieb allerdings in den meisten Studien durch die alleinige G-CSF-Gabe unbeeinflusst.

Eine Metaanalyse untersuchte 13 Studien mit 1518 Patienten, die G-CSF zusätzlich zur Antibiotikatherapie erhielten, wenn sie zuvor kein G-CSF erhalten hatten (Clark, Lyman et al. 2005). Das Überleben insgesamt war nicht besser, aber es wurde eine grenzwertig signifikant geringere Rate der Infektionsmortalität ($p=0,05$) nachgewiesen. Patienten mit G-CSF-Therapie waren kürzer hospitalisiert (HR: 0,63; 95 % KI, 0,49-0,82; $p=0,0006$) und hatten eine kürzere Dauer der Neutrophilenregeneration (HR: 0,32; 95 % KI, 0,23-0,46; $p=0,00001$). Eine einzelne Studie bei Patienten mit Chemotherapie induzierter febriler Neutropenie und mindestens einem Hochrisiko-Faktor untersuchte den Effekt von G-CSF vs. Placebo. Es konnte mit G-CSF eine signifikante Reduktion der Grad 4 Neutropeniedauer (median 2 versus 3 Tage, $p=0,0004$), der Antibiotikatherapie (5 vs. 6 Tage, $p=0,013$) und der Hospitalisierung (5 vs. 7 Tage, $p=0,015$) erreicht werden. Außerdem waren mit G-CSF die Kosten des Krankenhausaufenthaltes um 17% ($p=0,01$) und die Aufnahmekosten um 11% ($p=0,07$) geringer (Garcia-Carbonero, Mayordomo et al. 2001).

Wenn Patienten unter einer täglichen G-CSF-Prophylaxe stehen, dann sollte G-CSF bei FN fortgeführt werden. Wenn bereits eine Prophylaxe mit langwirksamem Pegfilgrastim oder Lipegfilgrastim erfolgte, dann macht es keinen Sinn erneut mit zusätzlichem G-CSF zu behandeln. Ohne vorherige G-CSF-Therapie sollte therapeutisch nur Filgrastim verwendet werden, da es für langwirksames G-CSF keine Daten gibt.

Bei bestimmten febrilen Patienten können ungünstige prognostische Faktoren vorliegen, wie dokumentierte Infektionen, Blutdruckabfall, Pneumonie, Multiorganversagen, Sepsis oder Pilzinfektion. Auch präexistente Risikofaktoren können zu einem ungünstigen Infektionsverlauf führen, wie Alter > 65 Jahre, schwere Neutropenie $< 100/\text{mm}^3$, vermutliche lang anhaltende Neutropenie (> 10 Tage), Hospitalisierung oder frühere Episoden mit FN. Der Einsatz von G-CSF kann in solchen Situationen erwogen werden (Smith, Khatcheressian et al. 2006, Aapro, Bohlius et al. 2011, Crawford 2014).

4.13. Tumortherapieregime mit Risiko für eine febrile Neutropenie/Neutropenie

In den folgenden Tabellen sind einzelne Tumortherapieregime beispielhaft aufgeführt, um u.a. die Heterogenität der Klassifikation zu demonstrieren. Die Aufnahme von Therapieregimen aus der ASCO-Leitlinie konnte nur für Therapieregime erfolgen, bei denen das Risiko einer febrilen Neutropenie angegeben war. Dabei wird die entsprechende Literatur von der ASCO-Guideline jeweils als Gruppe für die entsprechende Tumorentität und nicht für einzelne Protokolle wiedergegeben. Zusätzlich sind die beispielhaft Evidenztabelle aus der DGHO Leitlinie dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass in der DGHO Leitlinie nur Studien aufgenommen wurden, bei denen der primäre Endpunkt „Inzidenz der febrilen Neutropenie“ war und G-CSF versus Placebo untersucht wurde. Diese Tabellen sind alle komplett unverändert übernommen worden und aufgrund dessen auch nicht mit weiteren Kommentaren versehen worden.

4.13.1. Beispiel Lungenkarzinom

Tabelle 15: Lungenkarzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Tumoransprechen

Tumorthherapie	EORTC 2011 FN Risiko	NCCN 2015 FN Risiko	ASCO 2006 FN Risiko
Cisplatin/Vinorelbin	1-10 % (Wozniak, Crowley et al. 1998)	10-20 % (Pujol, Breton et al. 2005)	10 % (Roth, Johnson et al. 1992, Skarlos, Samantas et al. 1994, Wozniak, Crowley et al. 1998, von Pawel, Schiller et al. 1999, Noda, Nishiwaki et al. 2002, Schiller, Harrington et al. 2002, Fossella, Pereira et al. 2003, Hanna, Shepherd et al. 2004)
Carboplatin/Paclitaxel			4 % (Roth, Johnson et al. 1992, Skarlos, Samantas et al. 1994, Wozniak, Crowley et al. 1998, von Pawel, Schiller et al. 1999, Noda, Nishiwaki et al. 2002, Schiller, Harrington et al. 2002, Fossella, Pereira et al. 2003, Hanna, Shepherd et al. 2004)
Cisplatin/Gemcitabin	1-7 % (Cardenal, Lopez-Cabrerizo et al. 1999, Scagliotti, De Marinis et al. 2002) 4 % (Schiller, Harrington et al. 2002)		4 % (Roth, Johnson et al. 1992, Skarlos, Samantas et al. 1994, Wozniak, Crowley et al. 1998, von Pawel, Schiller et al. 1999, Noda, Nishiwaki et al. 2002, Schiller, Harrington et al. 2002, Fossella, Pereira et al. 2003, Hanna, Shepherd et al. 2004)

Tumorthherapie	EORTC 2011 FN Risiko	NCCN 2015 FN Risiko	ASCO 2006 FN Risiko
Cisplatin/Etoposid	54 % (Font, Moyano et al. 1999)	10-20 % (Cardenal, Lopez-Cabrerizo et al. 1999)	
Carboplatin/Etoposid	10-20 % (Crawford, Armitage et al. 2013)	10-20 % (Crawford, Armitage et al. 2013)	
Carboplatin/Paclitaxel	NSCLC: 0-9 % (Kosmidis, Mylonakis et al. 2000, Schiller, Harrington et al. 2002) SCLC: 9 % (Edelman, Chansky et al. 2004)	10-20 % (Ohe, Ohashi et al. 2007) Wenn Carboplatin > AUC 6 und/oder Patient japanischer Abstammung	4 % (Roth, Johnson et al. 1992, Skarlos, Samantas et al. 1994, Wozniak, Crowley et al. 1998, von Pawel, Schiller et al. 1999, Noda, Nishiwaki et al. 2002, Schiller, Harrington et al. 2002, Fossella, Pereira et al. 2003, Hanna, Shepherd et al. 2004)
Topotecan	28 % (von Pawel, Schiller et al. 1999)	> 20 % (von Pawel, Schiller et al. 1999)	28 % (Roth, Johnson et al. 1992, Skarlos, Samantas et al. 1994, Wozniak, Crowley et al. 1998, von Pawel, Schiller et al. 1999, Noda, Nishiwaki et al. 2002, Schiller, Harrington et al. 2002, Fossella, Pereira et al. 2003, Hanna, Shepherd et al. 2004)

Tabelle 16: Lungenkarzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Inzidenz febrile Neutropenie (entnommen aus DGHO Quelleitlinie)

Studie	Erkrankung	Anzahl Patienten	Chemotherapie (CT) + Intervention	Begin / Ende CSF	Definition von febriler neutropenie	Inzidenz der febrilen Neutropenie	Inzidenz dokumentierter Infektionen	Antibiotika-prophylaxe	Kommentare
Crawford et al. 1991	SCLC Median age: 63 years Range: 31-80 years	211	CDE + G-CSF 230µg/m ² /d sc CDE + placebo	24 h post CT / d17 of ct or unless ANC > 1000/µl postnadir after d12	Fever (≥ 38.2°C) and ANC < 1,000/µL	28% (26/92)* 57% (58/102)*, p<0,001	NR	None	*during first cycle of chemotherapy
Trillet-Lenoir et al. 1993 Trillet-Lenoir et al. 1995	SCLC Median age: 59 years Range: NR	130	CDE + G-CSF 230µg/m ² /d sc CDE + placebo	d4 of CT / d17 of CT or ANC >10,000/µL at d 12-17 of CT	Fever (≥38.2°C) and ANC <1,000/µL	26% (17/65) 53% (34/64)*, p<0,002	MDI 20% (13/66), 33% (21/64), P=0.101	None	*Incidence of culture-confirmed infections only Incidence of infections requiring hospitalization significantly reduced, antibiotic use significantly reduced
Gatzemeier et al. 2000	SCLC Median age: 45 years Range: 39-75 years	280	ACE + G-CSF 150 µg/m ² /d sc ACE + no	d4 of CT / d13 of CT	NR	NR	37% (51/139) 54% (74/137), P=0.004	NR	
Timmer-Bonte et al. 2005	SCLC Median age: 64 years Range: 36-81 years	186	CDE + G-CSF 300-480 µg/d sc CDE + no	d4 of CT / d13 of CT	Fever (≥38.5°C or ≥38.5°C twice in a 12h period) and ANC<500/µL	18% (16/90) 32% (27/85), P=0.01	14% (50/368 cycles) 21% (73/353 cycles), P=NR	Ciprofloxacin, roxithromycin	Infections only reported per cycle

Studie	Erkrankung	Anzahl Patienten	Chemotherapie (CT) + Intervention	Begin / Ende CSF	Definition von febriler neutropenie	Inzidenz der febrilen Neutropenie	Inzidenz dokumentierter Infektionen	Anti-biotika-prophylaxe	Kommentare
Woll et al. 1995	SCLC Median age: 61 years Range: 31-72 years	65	VICE + G-CSF 5 µg/kg/d sc VICE + no	24 h post CT / 48 h before next CT cycle	Temp ≥ 37.5°C and WBC < 1000/µl 70% (24/34), P=NS	65.5% (20/31)	NR	None, only empiric treatment	Higher dose-intensity in the G-CSF group (p< 0.001)
Fukuoka et al. 1997, Negoro et al. 1997, Masuda et al. 1992	Extensive SCLC Median age: 61 years Range: 42-73 years	64	CODE + G-CSF 50 µg/m²/d sc CODE + no	daily, except days of CT	Temp ≥ 38.0°C and ANC <500/µl	44% (14/32) 7% (24/31), P<0.01	NR	NR	Higher dose-intensity in the G-CSF group (p=0.03)
Gatzemeier et al. 2009	SCLC, NSCLC Median age: 59 years Range: 34-78 years	240	Platinum based chemotherapy + G-CSF XM02 5 µg/kg sc Platinum based chemotherapy + G-CSF 5 µg/kg sc	d1 after CT / d14 after CT or ANC ≥ 10.000 /µl (cycle 1) d1 after CT / d14 after CT or ANC ≥ 10.000 /µl (cycle 1)	Fever (> 38.5°C for > 1h) and ANC < 500 /µl or administration of systemic antibiotics	15% (24/160) 8.8% (7/80) P=0.2347	NR	NR	After first cycle all patients were switched to XM02 therefore we evaluated only the first cycle

4.13.2. Beispiel Kolorektales Karzinom

Tabelle 17 : Kolorektales Karzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Tumoransprechen

Tumorthherapie	EORTC FN Risiko	NCCN FN Risiko	ASCO FN Risiko
FOLFOX	0-8 % (Maindrault-Goebel, de Gramont et al. 2001, Sorbye, Glimelius et al. 2004)	10-20 % (Goldberg, Sargent et al. 2006)	6 % (Poon, O'Connell et al. 1991, ASCO 1994, Rougier, Bugat et al. 1997, O'Connell, Laurie et al. 1998, Douillard, Cunningham et al. 2000, Saltz, Cox et al. 2000, Rothenberg, Oza et al. 2003) für FOLFOX-4
FOLFIRI	3-14 % (Leonard, Seymour et al. 2002, Mabro, Louvet et al. 2003)		9.3 % (Poon, O'Connell et al. 1991, ASCO 1994, Rougier, Bugat et al. 1997, O'Connell, Laurie et al. 1998, Douillard, Cunningham et al. 2000, Saltz, Cox et al. 2000, Rothenberg, Oza et al. 2003)
Irinotecan/5-FU/Leukovorin IFL	3-7 % (Saltz, Cox et al. 2000)		7.1 % (Poon, O'Connell et al. 1991, ASCO 1994, Rougier, Bugat et al. 1997, O'Connell, Laurie et al. 1998, Douillard, Cunningham et al. 2000, Saltz, Cox et al. 2000, Rothenberg, Oza et al. 2003)

Tabelle 18: Kolorektales Karzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Inzidenz febrile Neutropenie (entnommen aus DGHO Quelleitlinie)

Studie	Erkrankung	Anzahl Patienten	Chemotherapie (CT) + Intervention	Begin/ Ende CSF	Definition von febriler neutropenie	Inzidenz der febrilen Neutropenie	Inzidenz dokumentierter Infektionen	Antibiotika-prophylaxe	Kommentare
Hecht et al. 2010	Colorectal cancer Median age: 63 years Range: 18-87 years	252	FOLFOX4, FOLFIRI or FOIL + Pegfilgrastim 6 mg /cycle sc FOLFOX, FOLFIRI or FOIL + placebo	d1 post 5-FU, single dose per cycle d1 post 5-FU, single dose per cycle	Fever ($\geq 38.2^{\circ}\text{C}$) and ANC $< 1,000 /\mu\text{L}$	2% (N not reported) 8% (N not reported), P=0.04	NR NR	NR NR	

4.13.3. Beispiel Non-Hodgkin Lymphom

Tabelle 19: NHL, Studien mit primärem Endpunkt: Lymphomansprechen

Tumorthherapie	EORTC FN Risiko	NCCN Kategorie FN Risiko	ASCO FN Risiko	Kommentar	Synopse
R-CHOP 21	19 % (Martinelli, Ferrucci et al. 2003)	10-20 % (Coiffier, Lepage et al. 2002) „elderly patients“	18 % (Velasquez, Cabanillas et al. 1988, Canellos, Anderson et al. 1992, Pettengell, Gurney et al. 1992, Fisher, Gaynor et al. 1993, Velasquez, McLaughlin et al. 1994, Vose, Crump et al. 2003)		< 20 %
CHOP 21	17-50 % (Lyman and Delgado 2003) Analyse für R-CHOP, CHOP und CNOP im 3-wöchentlichen Intervall	> 20 % (für CHOP -14; generelle Empfehlung für G-CSF) (Blayney, LeBlanc et al. 2003)	0 % (Velasquez, Cabanillas et al. 1988, Canellos, Anderson et al. 1992, Pettengell, Gurney et al. 1992, Fisher, Gaynor et al. 1993, Velasquez, McLaughlin et al. 1994, Vose, Crump et al. 2003) Angabe für „high-grade, untreated“ und „CHOP + G-CSF“, n=25		20-40 %
R-CNOP (Mitoxantron statt Doxorubicin)		10-20 % (Economopoulos, Fountzilas et al. 2003)			< 20 %
R-CHOP mit liposomalem PEG-Doxorubicin		10-20 % (Martino, Perea et al. 2002, Zaja, Tomadini et al. 2006)			< 20 %
ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)		> 20 % (Hertzberg, Crombie et al. 2006)			20-40 %

Tumorthherapie	EORTC FN Risiko	NCCN Kategorie FN Risiko	ASCO FN Risiko	Kommentar	Synopse
R-ICE	11.5% – 24% mit Primärprophylaxe (Hertzberg, Crombie et al. 2003, Hertzberg, Crombie et al. 2006)	> 20 % (Kewalramani, Zelenetz et al. 2004) Generelle Empfehlung GCSF, da dosisdichtes Protokoll		„most patients with indolent lymphoma received rituximab“ (EORTC)	> 20 %
DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin)	48 % (Velasquez, Cabanillas et al. 1988)	> 20 % (Velasquez, Cabanillas et al. 1988)	48 % (Velasquez, Cabanillas et al. 1988, Canellos, Anderson et al. 1992, Pettengell, Gurney et al. 1992, Fisher, Gaynor et al. 1993, Velasquez, McLaughlin et al. 1994, Vose, Crump et al. 2003)		> 40 %
R-ESHAP	33.5% (Martin, Conde et al. 2008) Als Salvage-Therapie nach Vorbehandlung inkl. Rituximab				20-40 %
ESHAP	30-64 % (Johnson, Sweetenham et al. 1993, Velasquez, McLaughlin et al. 1994, Ozturk, Barista et al. 2002)	> 20 % (Velasquez, McLaughlin et al. 1994)	30 % (Velasquez, Cabanillas et al. 1988, Canellos, Anderson et al. 1992, Pettengell, Gurney et al. 1992, Fisher, Gaynor et al. 1993, Velasquez, McLaughlin et al. 1994, Vose, Crump et al. 2003)		> 40 %
FC	35 % (Catovsky, Richards et al. 2007) 10 % trotz Primärprophylaxe (Flinn, Neuberg et al. 2007)				20-40 %

Tumorthherapie	EORTC FN Risiko	NCCN Kategorie FN Risiko	ASCO FN Risiko	Kommentar	Synopse
R-FC	33.7 % Grad 3-4 Neutropenie (Hallek, Fingerle-Rowson et al. 2009)				20-40 %
R-Gemcitabin/ Oxaliplatin	43 % Grad 3-4 Neutropenie bei älteren Patienten (Lopez, Gutierrez et al. 2008)				> 20 %

Tabelle 20: Non Hodgkin Lymphom, Studien mit primärem Endpunkt: Inzidenz febrile Neutropenie (entnommen aus DGHO Quelleitlinie)

Studie	Erkrankung	Anzahl Patienten	Chemotherapie (CT) + Intervention	Begin/ Ende CSF	Definition von febriler neutropenie	Inzidenz der febrilen Neutropenie	Inzidenz dokumentierter Infektionen	Anti-biotika-Prophylaxe	Kommentare
Vose et al. 2003	Relapsed and refractory HD, NHL Mean age: 50 years SD: 15	66	ESHAP+ Peg 100µg/kg/cycle sc ESHAP+ G-CSF 5µg/kg/d sc	d6 of CT, single dose per cycle d6 of CT / ANC 10000/ µL (max 12 days)	Fever (≥ 38.2°C) and ANC < 500 /µL	21% (6/29) 19% (6/31), P=NS	NR	NR	
Grigg et al. 2003	Elderly NHL patients Median age: 70 years Range: 60-82 years	50	CHOP + Peg 100 µg/kg/cycle sc CHOP + Peg 60 µg/kg/cycle CHOP + G-CSF 5µg/kg/cycle sc CHOP + G-CSF 5µg/kg/cycle sc	d1 post CT, single dose per cycle d1 post CT, single dose per cycle d1 post CT/ANC 10000/ µL(max 14days) d1 post 2 nd CT /ANC 1000/µL (max 14 days)	Fever (> 38.2°C) and ANC < 500 /µL	0% (0/13) 31% (4/13) 8% (1/13) 0% (0/9), P=NR	NR	NR	
Engert et al. 2009	NHL Median age: 55.5 years Range: 18-83 years	92	CHOP+ G-CSF XM02 5 µg/kg sc CHOP+ G-CSF 5 µg/kg sc	d1 after CT / d14 after CT or ANC ≥ 10.000 /µl (cycle 1)	Fever (> 38.5°C for > 1h) and ANC < 500 /µl or administration of systemic antibiotics	11.1% (7/63) 20.7% (6/29); P=0.1232	NR	NR	After first cycle all patients were switched to XM02 therefore we evaluated only the first cycle

5. Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis

Umgang mit Interessenkonflikten: Enthaltung von einem Mandatsträger bei den Abstimmungen bei Angabe eines relevanten Interessenkonfliktes der Kategorie II.

Nausea und Emesis (Übelkeit und Erbrechen) gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der eingesetzten antineoplastischen Substanz bzw. Strahlentherapie, der Dosis, der Kombination mit anderen Medikamenten und patientenindividuellen Risikofaktoren. Durch eine optimale antiemetische Prophylaxe kann das Erbrechen nach einer hoch emetogenen Tumorthherapie bei ca. 70-80 % der Patienten verhindert werden. Die Kontrolle der Übelkeit bleibt weiterhin eine Herausforderung.

5.1. Klinisches Erscheinungsbild

Zum Symptomkomplex gehören Übelkeit, Würgereiz und Erbrechen. Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird international nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in 4 Schweregraden klassifiziert (Tabelle 21). In antiemetischen Therapiestudien wird allerdings fast ausschließlich nach folgendem Kriterium das Ansprechen definiert:

„Complete Response“ (CR): kein Erbrechen und kein Gebrauch antiemetischer Notfallmedikation („Rescue-Medikation“)

Tabelle 21: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03)

Kriterium	Grad 0	Grad 1 <i>mild</i>	Grad 2 <i>mäßig</i>	Grad 3 <i>schwerwiegend</i>	Grad 4 <i>lebensbedrohlich</i>
Übelkeit	Keine Übelkeit	Etwas, Nahrungsaufnahme nicht eingeschränkt	Mäßig, Nahrungsaufnahme eingeschränkt	Stark, keine Nahrungsaufnahme	-
Erbrechen	Kein Erbrechen	1-2x/Tag	3-5x/Tag	≥ 6x/Tag	Lebensbedrohlich

5.1.1. Definition von Nausea und Emesis nach Tumorthherapie

Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in 3 Formen eingeteilt.

5.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Tumorthherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in 3 Formen eingeteilt:</p> <p>Akut: Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Tumorthherapie</p> <p>Verzögert: Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Tumorthherapie und Dauer bis zu 5 Tage</p> <p>Antizipatorisch: Folge einer klassischen Konditionierung ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung, oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Tumorthherapie.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

5.2. Diagnostik

5.2.1. Anamnese

Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird anamnestisch vor und nach jedem Therapiezyklus, vor Beginn eines neuen Therapiezyklus und bei Dauertherapie in regelmäßigen Abständen erhoben.

5.2.2. Differentialdiagnostik

Zahlreiche Ursachen können bei Tumorpatienten zu Übelkeit und Erbrechen führen, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Andere Ursachen als die Tumorthherapie sind insbesondere dann zu bedenken, wenn kein klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Tumorthherapie und dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen besteht, oder wenn bei länger dauernder Tumorthherapie Übelkeit und Erbrechen als neue Symptome auftreten. In Tabelle 22 werden mögliche Differentialdiagnosen zusammengefasst.

Tabelle 22: Differentialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen

Intraperitoneal	Extraperitoneal	Medikamente/ Metabolische Störung
Obstruktiv <ul style="list-style-type: none"> • Pylorusobstruktion • Dünndarmobstruktion • Dickdarmobstruktion • A. mesent. Superior-Syndrom 	Kardiopulmonal <ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive Krise • Myokardinfarkt • Kardiomyopathie 	Pharmaka <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika • Antimykotika • Antiarrhythmika • Digitalis • Eisenpräparate • Levodopa • Nicht-steroidale Antiphlogistika • Orale Antidiabetika • Orale Kontrazeptiva • Opiate
Infektionen/ Entzündliche Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Graft vs. Host Krankheit • Cholezystitis • Pankreatitis • Appendizitis • Hepatitis 	Labyrinthkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Seekrankheit • Labyrinthitis • Malignom 	Endokrine/ Metabolische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Hypoglykämie • Hyperkalzämie • Urämie • Ketoazidose • Erkrankungen der Schilddrüse/Nebenschilddrüse
Gestörte Motorik <ul style="list-style-type: none"> • Gastroparese • Intestinale Pseudo-obstruktion • Funktionelle Dyspepsie • Gastroösophagealer Reflux 	Zyklisches Erbrechen ZNS <ul style="list-style-type: none"> • Hirndruck • Malignom • Abszess • Blutung • Hydrocephalus • Migräne 	Toxine <ul style="list-style-type: none"> • Leberversagen • Alkohol
Gallenkolik Abdominelle Radiatio	Psychische Ursachen/psychiatrische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Antizipatorisch • Anorexia / Bulimianervosa • Depression • Psychogenes Erbrechen 	
	Postoperatives Erbrechen (PONV)	

5.3. Inzidenz

Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthherapie. Trotz leitliniengerechter Therapie tritt bei ca. 20-30 % der Patienten nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf. Die Inzidenz von Übelkeit ist mit ca. 40-50 % sogar ungleich höher (Hesketh 2008, Jordan, Jahn et al. 2015).

5.4. Risikofaktoren

Dominierender Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist die Tumorthherapie selbst. Zusätzlich wird durch patientenspezifische Risikofaktoren das Emesisrisiko erhöht (Warr 2014).

5.4.1. Tumortherapiespezifische Risikofaktoren

Die Intensität dieser Nebenwirkungen wird von mehreren Faktoren beeinflusst, die in Tabelle 23 zusammengefasst werden.

Tabelle 23: Faktoren des emetogenen Risikos medikamentöser Tumorthherapie

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Art der Therapie	Höher bei Zytostatika als bei antihormoneller Therapie und zielgerichteten Therapien (z.B. Antikörpern oder Kinaseinhibitoren)
Dosierung	Höher bei steigenden Dosierungen
Therapieschema	Höher bei dosisdichten Therapieregimen
Kombination	Höher bei Kombination mit anderen emetogenen Arzneimitteln und bei Kombination mit Strahlentherapie. CAVE: Alleinige Strahlentherapie ist auch mit einem emetogenen Potential verbunden (siehe 12.10 Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie).

Für die Klassifikation des intrinsischen Risikos von Einzelmedikamenten bzw. von Kombinationstherapien hat sich eine Kategorisierung in 4 Risikostufen durchgesetzt. Diese beschreibt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe (Grunberg, Warr et al. 2011).

5.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die antiemetische Prophylaxe richtet sich nach dem Grad der Emetogenität der Tumorthherapie; Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe: Hoch: > 90 % Moderat: >30-90 % Gering: 10-30 % Minimal: < 10 %
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Anhand dieser Risikostratifizierung können parenterale und orale Zytostatika sowie hormonelle und biologische Substanzen diesen 4 Risikoklassen zugeordnet werden (Tabelle 24 und Tabelle 25). In der ersten Klassifikation wurde die moderat emetogene Chemotherapie (MEC) noch in zwei Klassen - 30-60% (moderat) und 60-90% (hoch-moderat) - unterteilt (Hesketh, Kris et al. 1997). Diese Einteilung wurde aber im Verlauf der Jahre in die nunmehr bekannte Klassifikation geändert. Die moderate Kategorie umfasst nunmehr nur noch die Klasse 30-90%. Grund dafür ist, dass die zuverlässige Einteilung der einzelnen Tumortheraeutika in moderat und hoch-moderat nicht praktikabel war und die Risikoklassifikation pragmatischer gestaltet werden sollte (Grunberg, Warr et al. 2011).

Das emetogene Potential der oralen Substanzen ist für jeweils einen kompletten Therapiezyklus angegeben. Bei Kombinationstherapien ist für die Festlegung der Emesisprophylaxe das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potential maßgebend. Bei der Kombination zweier Substanzen mit demselben emetogenen Potential wird das Emesisrisiko nicht potenziert. Eine Ausnahme bildet die Anthrazyklin /Cyclophosphamid basierte Chemotherapie bei Patienten mit Mammakarzinom (Basch, Prestrud et al. 2011, Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016).

Tabelle 24: Emetogenes Potential parenteraler antineoplastischer Substanzen

Emetogenes Potential	Substanzen	
Hoch > 90 %	Anthrazyklin / Cyclophosphamid Kombination ^a Carmustin Cisplatin Cyclophosphamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazin Mechlorethamin Streptozotocin	
Moderat >30-90 %	Alemtuzumab Arsentrioxid Azacitidin Bendamustin Carboplatin Clofarabin Cyclophosphamid $< 1500 \text{ mg/m}^2$ Cytarabin $> 1000 \text{ mg/m}^2$ Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin	Idarubicin Ifosfamide Interferon α , $> 10 \text{ Mio IU/m}^2$ Irinotecan Oxaliplatin Romidepsin Temozolomid ^b Thiotepa ^c Trabectedin Tresosulfan

Emetogenes Potential	Substanzen	
Gering 10-30 %	Aflibercept Asparaginsäure Asparaginsäure, pegyliert Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab Cytarabin < 1000 mg/m ² Dactinomycin Decitabin Docetaxel Doxorubicin, liposomal pegyliert Eribulin Etoposid 5-Fluorouracil Gemcitabin	Ibritumomab-Tiuxetan Interferon α , > 1,5 < 10 Mio IU/m ² Ipilimumab Ixabepilon Methotrexat Mitomycin Mitoxantron Nab-Paclitaxel Nelarabin Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Pentostatin Pertuzumab Radium-223 Temozolomid Topotecan Trastuzumab-Emtansin Vinflunin
Minimal < 10 %	Bevacizumab Bleomycin Buserelin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosin Cladribin Fludarabin Fulvestrant Goserelin Interferon α , < 1,5 Mio IU/m ² Leuprorelin Nivolumab Obinutuzumab	Ofatumumab Pembrolizumab Pixantron Pralatrexat Ramucirumab Rituximab Siltuximab Trastuzumab Triptorelin Vinblastin Vincristin Vinorelbin

^a Die Kombination von Anthrazyklin und Cyclophosphamid bei PatientInnen mit Brustkrebs wird als hoch emetogen eingestuft.

^b Für die intravenöse Gabe von Temozolomid gibt es keine Evidenz. Die Bewertung der Emetogenität basiert auf den Daten zu oralem Temozolomid.

^c Die Bewertung der Emetogenität erfolgte anhand von Studien mit pädiatrischen Patienten.

Tabelle 25: Emetogenes Potential oraler antineoplastischer Substanzen

Emetogenes Potential	Substanzen	
Hoch > 90 %	Hexamethylmelamin	Procarbazin
Moderat >30-90 %	Bosutinib Ceritinib Crizotinib Cyclophosphamid	Imatinib Lomustin Temozolomid Vinorelbin
Gering 10-30 %	Afatinib Alltransretinolsäure Axatinib Capecitabin Dabrafenib Dasatinib Everolimus Estramustin Etoposid Fludarabin Ibrutinib Idelalisib Lapatinib	Lenalidomid Mercaptopurin Nilotinib Olaparib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur Uracil Thalidomid Treosulfan Vandetanib Vorinostat
Minimal < 10 %	Abarelix Abirateron Anagrelid Anastrozol Busulfan Cabozantinib Chlorambucil Degarelix Enzalutamid Erlotinib Exemestan Flutamid Gefitinib Hydroxyurea	Melphalan Lenvatinib Letrozol Melphalan Methotrexat Nindetanib Pomalidomid Ruxolitinib Sorafenib Tamoxifen 6-Thioguanin Vemurafenib Vismodegib

5.4.2. Patientenindividuelle Risikofaktoren

In zahlreichen, in der Mehrzahl retrospektiven Studien wurde der Einfluss patientenindividueller Faktoren auf das Risiko für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen untersucht (Tabelle 26). Ein patientenbezogenes risikostratifiziertes Vorgehen unter Berücksichtigung der genannten individuellen Risikofaktoren ist bei der Festlegung der antiemetischen Prophylaxe nicht vorgesehen, obgleich es eine gute Risikoabschätzung erlaubt. Gegebenenfalls ist die antiemetische Prophylaxe bei Vorhandensein von patientenindividuellen Risikofaktoren anzupassen.

Tabelle 26: Patientenindividuelle Risikofaktoren

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Geschlecht	Höher bei Frauen
Alter	Höher bei jüngeren Patienten
Reisekrankheit, Schwangerschaftserbrechen	Höher bei Patienten mit dieser Vorbelastung
Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen	Höher bei Patienten mit Vorbelastung in einer vorherigen Chemotherapie
Alkoholkonsum	Niedriger bei Patienten mit chronischem starken Alkoholkonsum
Ängstlichkeit	Höher bei ängstlichen Patienten

5.5. Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie induzierten Nausea und Emesis

Die Strategie der Antiemese für die akute und verzögerte Phase von Übelkeit und Erbrechen ist vor Beginn der Tumorthherapie klar zu definieren und umzusetzen, da eine spätere erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung kaum noch wirksam ist. Standard ist die Prophylaxe, basierend auf der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der geplanten medikamentösen Tumorthherapie. Vor jedem neuen Therapiezyklus muss die Wirksamkeit der bisherigen Prophylaxe evaluiert und ggf. angepasst werden. Die wesentlichen zur Verfügung stehenden Antiemetika werden in Kapitel 5.7 kurz diskutiert.

5.5.1. Hoch emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Akute Phase: Bei einer eintägigen medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesisrisiko > 90% soll vor der medikamentösen Tumorthherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA, einem NK ₁ -RA und Dexamethason erfolgen.
Empfehlungsgrad A	Verzögerte Phase: Bei einer eintägigen medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesis Risiko > 90% soll für weitere 2-4 Tage nach Ende der hoch emetogenen Therapie eine Prophylaxe mit Dexamethason erfolgen. War der NK ₁ -RA Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe, ist dieser für 2 weitere Tage mit 80 mg täglich zu applizieren. Die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der medikamentösen Tumorthherapie.
Level of Evidence 1a	Literatur für die akute und verzögerte Phase: (Nakamura, Taira et al. 1999, Campos, Pereira et al. 2001, Chawla, Grunberg et al. 2003, Hesketh, Grunberg et al. 2003, Poli-Bigelli, Rodrigues-Pereira et al. 2003, Warr, Hesketh et al. 2005, Schmoll, Aapro et al. 2006, Rapoport, Jordan et al. 2010, Takahashi, Hoshi et al. 2010, Saito, Yoshizawa et al. 2013, Aapro, Rugo et al. 2014, Hesketh, Rossi et al. 2014, Hu, Cheng et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK ₁ -RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	

Hintergrund

Für die antiemetische Prophylaxe war seit den frühen 90iger Jahren die Kombination aus einem 5-HT₃-RA und Dexamethason als Standard etabliert (Jantunen, Kataja et al. 1997, Jordan, Hinke et al. 2007). Im Jahr 2003 wurden die NK₁-RA in die klinische Praxis eingeführt und gehören bei der Prävention der hoch emetogenen Chemotherapie mittlerweile ebenfalls zum Standardvorgehen. Die entsprechenden Studien werden im Folgenden diskutiert.

Cisplatinhaltige-Therapie (1-Tages-Therapien)

In den zwei größten wesentlichen multizentrischen, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudien Studie 052 (Hesketh, Grunberg et al. 2003) und Studie 054 (Poli-Bigelli, Rodrigues-Pereira et al. 2003) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aprepitant, dem ersten NK₁-RA, versus Placebo in der Phase des akuten und verzögerten Erbrechens bei Patienten, die erstmals eine hoch emetogene Chemotherapie mit Cisplatin (> 70 mg/m² KO) erhielten, geprüft. In der Begleitmedikation war an Tagen 1-4 ein Steroid enthalten, am Tag 1 zusätzlich ein 5-HT₃-RA. Primärer Endpunkt war die „Complete Response“, definiert als kein Erbrechen und kein Bedarf an zusätzlicher antiemetischer Therapie bis zu 5 Tagen nach der Cisplatin-Gabe („overall Phase“). Zusammenfassend konnte durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant bei cisplatinhaltigen Chemotherapien eine um durchschnittlich 20 % bessere „Complete Response“ an den Tagen 1-5 („overall Phase“) und an den Tagen 2-5 (verzögerte Phase) erzielt werden.

Die Frage, ob die zusätzliche Gabe eines 5-HT₃-RA (hier Ondansetron) an den Tagen 1-4 zu Dexamethason die Aprepitant-Gabe möglicherweise verzichtbar macht, wurde in einer multizentrischen internationalen Phase-III-Studie (HEC II Studie) geprüft (Schmoll,

Aapro et al. 2006). Patienten im Kontrollarm erhielten Ondansetron und Dexamethason an den Tagen 1-4. Patienten im experimentellen Arm erhielten an Tag 1 Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason gefolgt von Aprepitant (Tag 2-3) und Dexamethason (Tag 2-4). Primärer Endpunkt war die „Complete Response“ an den Tagen 1-5. Die Complete Response an den Tagen 1-5 betrug im Kontrollarm 61 % versus 72 % im Aprepitant Arm ($p = 0,003$).

In der EASE Studie konnte die Äquivalenz von Fosaprepitant 150 mg an Tag 1 gegenüber dem oralen Aprepitant 125 mg oral an Tag 1 gefolgt von Aprepitant 80 mg oral Tag 2 und 3 gezeigt werden (Grunberg, Chua et al. 2011).

Seit 2015 ist NEPA als fixe orale Dosiskombination bestehend aus dem neuen NK₁-RA (Netupitant) in Kombination mit dem 5-HT₃-RA (Palonosetron) zugelassen. Netupitant (300mg)/ Palonosetron (0,5 mg) in Kombination mit Dexamethason hat sich in der entsprechenden Zulassungsstudie bei cisplatinhaltiger Chemotherapie als signifikant wirksamer gezeigt als die Gabe von Palonosetron und Dexamethason im Kontrollarm (CR overall Phase: 89,6 % versus 76,5 %) (Hesketh, Rossi et al. 2014) und vergleichbar wirksam in Hinblick auf den Observationsarm mit Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason (CR overall Phase: 89,6 % (NEPA) versus 86,6% Apr/Ond).

Anthrazyklin/Cyclophosphamid (AC)-basierte Chemotherapie bei Patienten mit Mammakarzinom

In allen internationalen Leitlinien ist die AC-basierte Chemotherapie mittlerweile als hoch emetogen klassifiziert (Basch, Prestrud et al. 2011, Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016). In Analogie zu den Zulassungsstudien hoch emetogener Chemotherapie wurde in der sog. Warr-Studie bei AC-basierter Chemotherapie Aprepitant über 3 Tage appliziert, wobei die Kombination mit Ondansetron und Dexamethason allerdings nur am Tag 1 gegeben wurde. Patienten im Kontrollarm erhielten Ondansetron und Dexamethason an Tag 1 und Ondansetron für 2 weitere Tage. Primärer Endpunkt war ebenfalls die „Complete Response“. In dieser Studie konnte bei AC-basierter Chemotherapie durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant in der overall Phase eine um 9 % höhere CR erzielt werden ($p = 0,015$) (Warr, Hesketh et al. 2005). Im Gegensatz zur hoch emetogenen Chemotherapie konnte allerdings kein signifikanter Effekt von Aprepitant in der verzögerten Phase (Tag 2-5) des Erbrechens erzielt werden. Erwähnenswert ist, dass die Responderate in der verzögerten Phase mit 55 % (Kontrollarm 49 %) deutlich geringer war als in Phase-III-Studien bei cisplatinhaltigen Chemotherapien (Complete Response 75-76 %), sodass eine Reklassifizierung von AC-basierter Chemotherapie als hoch emetogene Chemotherapie nur folgerichtig ist.

In einer weiteren großen Phase-III-Studie ($n = 1449$) bei AC haltiger Chemotherapie wurde die Effektivität von NEPA (Netupitant/Palonosetron) und Dexamethason Tag 1 versus Palonosetron und Dexamethason Tag 1 geprüft (Aapro, Rugo et al. 2014). Über den Tag 1 hinaus erfolgte keine weitere antiemetische Prophylaxe. Die Complete Response betrug an den Tagen 1-5 66,6 % im Kontrollarm und 74,3 % im experimentellen Arm ($p = 0,001$).

5.5.2. Moderat emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Akute Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesisrisiko > 30-90 % (Ausnahme Carboplatin, s. nächste Empfehlung) soll vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA und Dexamethason erfolgen.
Empfehlungsgrad B O	Verzögerte Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit bekanntem emetogenen Potential in der verzögerten Phase (Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Bendamustin) sollte die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 erfolgen. Bei anderen medikamentösen Tumorthapien mit einem moderaten Emesisrisiko kann auf eine antiemetische Prophylaxe an den Tagen 2-3 verzichtet werden.
Level of Evidence 1a	Literatur für die akute und verzögerte Phase : (www.mascc.org 2016) (Jantunen, Kataja et al. 1997, Hesketh, Sanz-Altamira et al. 2012)
EK	Bendamustin
Abstimmung im Plenum	Konsens

5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Akute Phase: Bei einer carboplatinhaltigen Chemotherapie (ab AUC ≥ 4) soll vor deren Applikation eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist und Dexamethason erfolgen.
Empfehlungsgrad O	Zusätzlich kann die Gabe eines NK ₁ -RA erfolgen.
Empfehlungsgrad B	Verzögerte Phase: Bei einer carboplatinhaltigen Chemotherapie (ab AUC ≥ 4) sollte eine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason an den Tagen 2-3 erfolgen.
Empfehlungsgrad A	Falls der NK ₁ -RA Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe war, soll dieser für 2 weitere Tage mit 80 mg täglich appliziert werden. Die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der Carboplatintherapie.
Level of Evidence 1a	Für die akute und verzögerte Phase. De novo: (Gralla, Jordan et al. 2010, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK ₁ -RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	

Hintergrund

Bei der moderat emetogenen Chemotherapie ergeben sich seit Publikation der letzten MASCC/ESMO und ASCO Leitlinien 2 Hauptfragestellungen (Roila, Herrstedt et al. 2010, Basch, Prestrud et al. 2011):

- Hat ein NK₁-RA einen Stellenwert bei moderat emetogener Chemotherapie?

Zu dieser Fragestellung wurden 7 relevante Studien diskutiert, eine zu rein moderat emetogener Chemotherapie inkl. Carboplatin (Weinstein, Jordan et al. 2016) zwei zu moderat und AC-basierter Chemotherapie (Rapoport, Jordan et al. 2010, Schwartzberg, Modiano et al. 2015), drei zu rein carboplatinhaltiger Chemotherapie (Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Yahata, Kobayashi et al. 2015) und zwei zu rein oxaliplatinhaltiger Chemotherapie (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015). Eine Zusammenfassung der Studienergebnisse findet sich in Tabelle 27.

Moderat emetogene Chemotherapie „alle“:

Das Risiko ohne Antiemese zu erbrechen liegt in dieser Risikokategorie zwischen 30-90 % und hat damit die weiteste Spannbreite aller emetischen Risikoklassen. Demzufolge ist es nicht trivial, eine generelle Empfehlung für die gesamte Risikokategorie auszusprechen, da davon auszugehen ist, dass es sowohl zu einer Über- als auch Untertherapie kommen kann. Die erste Phase-III-Studie, die ausschließlich Patienten (n = 1000) mit moderat emetogener Chemotherapie (AC-basierte Chemotherapie ausgeschlossen) einschloss, wurde 2016 vollpubliziert (Weinstein, Jordan et al. 2016) Verglichen wurde die 3-fach Kombination Fosaprepitant, Ondansetron, Dexamethason versus Ondansetron und Dexamethason. Der primäre Endpunkt „Complete Response“ in der verzögerten Phase wurde erreicht (78,9 % versus 68,5 %, p < 0,001). Anzumerken ist, dass in dieser Studie > 50 % der Patienten eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhielten, sodass die Ergebnisse auch vor diesem Hintergrund interpretiert werden müssen. In der Rapoport Phase-III-Studie von 2010 erfolgte eine post hoc Analyse zu den rein moderat emetogenen Chemotherapien (> 50 % der Patienten erhielten eine AC-basierte Chemotherapie). Von diesen 429 Patienten erzielten 73,9 % eine CR mit der 3-fach Kombination (Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason) im Vergleich zu 65,5 % im Kontrollarm (carboplatinhaltige Chemotherapie eingeschlossen). Zusätzliche Subgruppenanalysen (präspezifiziert) kommen aus der Zulassungsstudie von Rolapitant (Schwartzberg, Modiano et al. 2015), in die insgesamt 1369 Patienten eingeschlossen wurden. Von diesen Patienten erhielten 228 eine rein moderat emetogene Chemotherapie (carboplatinhaltige Chemotherapie ausgeschlossen). Die Complete Response lag im Rolapitant Arm bei 66,9 % und im Kontrollarm bei 54,1 % (p = 0,049).

Carboplatinhaltige Chemotherapie

Carboplatin zählt zu den stärksten emetogenen Substanzen der moderat emetogenen Risikogruppe. Es ist davon auszugehen, dass die emetogene Potenz von Carboplatin eher unterschätzt wird, zumal zwei Zulassungsstudien zu Carboplatin sehr hohe „nausea and vomiting“ Raten berichtet haben: Kombinationsdaten mit Cyclophosphamid: 93 % und 94 % vs. 98 % und 96 % für Cisplatin (Swenerton, Jeffrey et al. 1992, Hannigan, Green et al. 1993) Die Emesisraten lagen bei 84 % für Carboplatin/Cyclophosphamid vs. 97 % für Cisplatin/Cyclophosphamid (p < 0.001) in einer Studie und bei 82 % vs. 91 % (p = 0.007) in der anderen Studie (damalige antiemetische Prophylaxe: Metoclopramid, Diphenhydramin, Prochlorperazin und Dexamethason).

Erste Daten zur Wirksamkeit der 3-fach Antiemese kommen von einer Subgruppenanalyse der Rapoport Studie (Gralla, Jordan et al. 2010, Rapoport, Jordan et al. 2010) Hier betrug die „No emesis“ Rate 84 % in der Aprepitant Gruppe vs. 70 % in

der 5-HT₃RA/Dexamethason Kontrollgruppe. Nachfolgende randomisierte Phase-II- und Phase-III-Studien haben diesen Benefit mit absoluten Differenzraten zwischen 10-15 % in Hinblick auf die „Complete Response“ an den Tagen 1-5 bestätigt (Tabelle 27) (Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Yahata, Sonoda et al. 2014). Die Subgruppenanalyse der Phase-III-Sicherheitsstudie zum NK₁-RA NEPA erbrachte vergleichbare Ansprechraten bei carboplatinhaltiger Chemotherapie (Jordan, Gralla et al. 2014). Auch die prädefinierte Subgruppenanalyse der Rolapitant Zulassungsstudie zeigte einen signifikanten Benefit in der Carboplatin-Gruppe durch die NK₁-RA haltige antiemetische Prophylaxe mit einer Complete Response von 80 % vs. 65 % im Gesamtbeobachtungszeitraum (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015). Anzumerken ist, dass in den aufgeführten Studien eine Carboplatindosis AUC ≥ 4 verwendet wurde. Aufgrund dieser konsistenten Datenlage sprechen sich die aktualisierten MASCC/ESMO Leitlinien für die Prophylaxe mit einem zusätzlichen NK₁-RA bei carboplatinhaltiger Chemotherapie aus (www.mascc.org 2016). In den vorliegenden S3 Leitlinien ist die Empfehlung mit einer „kann“ Empfehlung etwas konservativer beschieden worden.

Oxaliplatinhaltige Chemotherapie

Bei der oxaliplatinhaltigen Chemotherapie sind die Studienergebnisse widersprüchlich (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015). Zu erwähnen ist, dass die Ergebnisse von Hesketh aus einer Studie (n = 710) mit dem nicht zugelassenen NK₁-RA Casopitant stammen, der aufgrund von Sicherheitsaspekten und nicht aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht zugelassen wurde. Die Complete Response an den Tagen 1-5 im Casopitant Arm war mit 86 % nahezu identisch mit 85 % des Kontrollarms. Die Ergebnisse der Nishimura Studie stellen sich anders dar. Von den 413 eingeschlossenen Patienten betrug die „No Emesis“ Rate im Aprepitant Arm 95,7 % und im Kontrollarm 83,6 % an den Tagen 1-5. Analog zu den MASCC/ESMO 2015 LL erfolgt bei oxaliplatinhaltiger Chemotherapie keine Empfehlung zur Primärprophylaxe mit einem NK₁-RA (www.mascc.org 2016).

Tabelle 27: Studienergebnisse NK1-RA bei moderat emetogener Chemotherapie

Referenz/ Studien- design	Patienten/ Tumorart/ CTX-Dosis	N	Experimenteller Arm	N	Kontrollarm	Primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	No emesis overall	No nausea overall	Kommen- tar
Rein moderat emetogene Chemotherapie											
Weinstein et.al, 2016 Phase III	1000/ versch. Tumor- erkrankunge n/ k.A.	502	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 12 mg PO, FAPR 150 mg IV <u>Tag 2-3:</u> Placebo	498	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo <u>Tag 2-3:</u> OND 8 mg PO	CR verzögerte Phase	78,9 % vs. 68,5 %	77,1 % vs. 66,9 %	82,7 % vs. 72,9 %	65,3 % vs. 61,6 %	Inkl. Carbo- platin (> 50 %). Keine separate Aus- wertung
Hesketh et al., 2015 (MEC-Sub- gruppe)	228/ versch. Tumor- erkrankunge n/ k.A.	130	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, ROL 180 mg PO <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO	98	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO	CR in verzögerter Phase	66,9 % vs. 60,2 %	66,9 % vs. 54,1 %	80,8 % vs. 66,3 %	48,5 % vs. 43,9 %	MEC ohne Carbo- platin
Rapoport et al., 2010	429/ versch. Tumor- erkrankunge n/ k.A.	226	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 12 mg PO, APR 125 mg PO <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg PO	203	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo; <u>Tag 2-3:</u> OND 16 mg PO	Kein Erbrechen in der Gesamt- phase	83,2 % vs. 71,3 %	73,9 % vs. 65,5 %	83,2 % vs. 71,3 %	k.A.	AC haltiger Arm nicht darge- stellt

Referenz/ Studien- design	Patienten/ Tumorart/ CTX-Dosis	N	Experimenteller Arm	N	Kontrollarm	Primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	No emesis overall	No nausea overall	Kommen- tar
Rein carboplatinhaltige Chemotherapie											
*Gralla et al., 2010 (Subgruppe aus Rapoport, 2010)	192/ versch. Tumor-erkrankungen/k.A.	102	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 12 mg PO, APR 125 mg PO <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg PO	90	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 20 mg PO; Placebo <u>Tag 2-4:</u> OND 16 mg PO	Kein Erbrechen über 5 Tage	84,3 % vs. 70%	k.A.	84,3 % vs. 70%	k.A.	Keine Angaben zu CR oder no nausea
**Hesketh et al., 2015 (Carbo-Subgruppe)	401/ versch. Tumor-erkrankungen/k.A.	192	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, ROL 180 mg PO <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO	209	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO	CR verzögerter Phase	82,3 % vs. 65,6 %	80,2 % vs. 64,6 %	87,5 % vs. 73,7 %	62,5 % vs. 51,2 %	

Referenz/ Studien- design	Patienten/ Tumorart/ CTX-Dosis	N	Experimenteller Arm	N	Kontrollarm	Primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	No emesis overall	No nausea overall	Kommen- tar
Yahata et al., 2015	297/ Gynäko- logische Tumoren/ AUC 5-6 + Paclitaxel	151	<u>Tag 1:</u> 5HT ₃ -RA (no Palo), DEX 20 mg, APR 125 mg; <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg	146	<u>Tag 1:</u> 5HT ₃ -RA (no PALO) DEX 20 mg; <u>Tag 2-3:</u> Placebo	HSR#		61,6 % vs. 47,3 %	78,2 % vs. 54,8 %	39,7 % vs. 33,6 %	
Tanioka et al., 2013	91/ Gynäko- logische Tumoren/AU C 5-6	45	<u>Tag 1:</u> GRN 1 mg IV, DEX 12mg IV, APR 125 mg PO <u>Tag 2-3:</u> DEX 4 mg IV, APR 80 mg PO	46	<u>Tag1:</u> GRN 1 mg IV, DEX 20 mg IV, Placebo; <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg IV, Placebo	CR in der Gesamtphase	62 % vs. 52 %	62 % vs. 52%	83 % vs. 78 %	53 % vs. 39 %	
Ito et al., 2013	133/Lungen karzinom/ AUC 6 +Paclitaxel oder Pemetrexed	66	<u>Tag 1:</u> 1. Generation 5HT ₃ RA, Dex 8 mg, Apr 125 mg <u>Tag 2-3:</u> DEX 8mg Apr 80 mg	67	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA, Dex 8 mg <u>Tag 2-3:</u> Dex 8 mg	CR in der Gesamtphase	79,9 % vs. 71,9 %	79,9 % vs. 71,9 %	k.A.	46,7 % vs. 58,3 %	

Referenz/ Studien- design	Patienten/ Tumorart/ CTX-Dosis	N	Experimenteller Arm	N	Kontrollarm	Primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	No emesis overall	No nausea overall	Kommen- tar
Rein oxaliplatin-haltige Chemotherapie											
Hesketh et al., 2011	Kolorektales Karzinom/ (85 -130 mg/m ²)	355	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 8 mg IV, CAS 90 mg IV <u>Tag 2-3:</u> OND 8 mg PO	352	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 8 mg IV, Placebo <u>Tag 2-3:</u> OND 8 mg PO	CR in der Gesamtphase	86 % vs. 85 %	86 % vs. 85 %	90 % vs. 89 %	55 % vs. 63 %	
Nishimura et al., 2015	370/ Kolorektales Karzinom/ >85 mg/m ²	187	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA IV, DEX 6,6 mg und APR 125 mg PO oder FAPR 150 mg IV <u>Tag 2-3:</u> APR:DEX 4 mg PO Tag 2-3, APR 80mg Tag 2-3 oder FAPR: Dex 4 mg PO an Tag 2, DEX 8mg PO an Tag 3	183	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA IV, DEX 9,9 mg <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg PO	Kein Erbrechen in der Gesamtphase	95,7 % vs. 83,6 %	85 % vs. 74,3 %	95,7 % vs. 83,6 %	65,2 % vs. 59,6 %	

Abkürzungen: 5HT₃-RA: 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonist, APR: Aprepitant, AUC: Area under the curve, Carbo: Carboplatin, CAS: Casopitant, CR: complete response, DEX: Dexamethason, FAPR: Fosaprepitant, GRN: Granisetron, IV: intravenös, kA: keine Angabe, MEC: moderat emetogene Chemotherapeutika, OND: Ondansetron, PO: per os, ROL: Rolapitant, *Gralla 2010 (Poster), ** Hesketh 2015 (Poster)

2. Gibt es einen zu bevorzugenden 5-HT₃-RA bei moderat emetogener Chemotherapie, seitdem die AC-basierte Chemotherapie als hoch emetogen klassifiziert wurde?

In den bisherigen internationalen Leitlinien wurde Palonosetron als der zu bevorzugende 5-HT₃-RA bei moderat emetogener Chemotherapie empfohlen (Roila, Herrstedt et al. 2010, Basch, Prestrud et al. 2011). Dies ist auch noch bei dem fokussierten ASCO Leitlinien Update der Fall (Hesketh, Bohlke et al. 2016). Das fokussierte ASCO Update hat sich alleinig auf den Stellenwert der neuen fixen Kombination aus NK₁-RA (Netupitant)/ 5-HT₃-RA (Palonosetron) konzentriert. In den aktualisierten MASCC/ESMO Leitlinien wird bei der moderat emetogenen Chemotherapie kein bevorzugter 5-HT₃-RA mehr empfohlen, obgleich die Studien, die zu der Empfehlung führten das Palonosetron favorisierten. Hintergrund dieser Empfehlung ist, dass die MASCC/ESMO nunmehr auch die AC-basierte Chemotherapie als hoch emetogen klassifiziert hat. Diese Zulassungsstudien zu Palonosetron inkludierten zu > 60 % Mammakarzinom Patientinnen mit AC-basierter Chemotherapie (Eisenberg, Figueroa-Vadillo et al. 2003, Gralla, Lichinitser et al. 2003) sodass die ursprüngliche Empfehlung nicht aufrechterhalten werden konnte, da der Anteil an rein moderat emetogener Chemotherapie zu gering war (www.mascc.org 2016).

5.5.3. Gering emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.6.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Akute Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesisrisiko 10-30 % kann die antiemetische Prophylaxe entfallen oder mit Dexamethason, 5-HT ₃ -RA oder Metoclopramid erfolgen.
Empfehlungsgrad A	Verzögerte Phase: Bei einer Tumorthherapie mit einem Emesisrisiko 10-30 % soll keine primäre antiemetische Prophylaxe an den Tagen 2-3 erfolgen.
Level of Evidence 5	Leitlinienadaptation für die akute und verzögerte Phase. (www.mascc.org 2016)
Abstimmung im Plenum	Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist	

Hintergrund

Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei gering emetogener Tumorthherapie liegen keine Daten aussagekräftiger randomisierter Studien vor. Beobachtungsstudien legen nahe, dass es bei gering emetogener Chemotherapie häufig zur Übertherapie kommt. In einer italienischen Beobachtungsstudie wurden Patienten, die mit 5-Fluorouracil plus Folinsäure behandelt wurden, hälftig jeweils mit einem 5-HT₃-RA bzw. Placebo behandelt (2001). Die emetische Kontrolle war in beiden Patientengruppen vergleichbar. Die Empfehlungen sind analog den MASCC/ESMO LL (www.mascc.org 2016).

5.5.4. Minimal emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Akute Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesisrisiko < 10 % soll keine antiemetische Primär-Prophylaxe erfolgen.
Empfehlungsgrad A	Verzögerte Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesisrisiko < 10 % soll keine antiemetische Primär-Prophylaxe an den Tagen 2-3 erfolgen.
Level of Evidence 5	Leitlinienadaptation für die akute und verzögerte Phase. (Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Bei minimalem Risiko wird in Analogie zu den MASCC/ESMO und ASCO LL in der Erstlinientherapie keine Prophylaxe empfohlen (Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016). Randomisierte Studien existieren in diesem Setting nicht. Beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist eine Prophylaxe ab dem nächsten Therapiekurs indiziert.

5.5.5. Mehrtageschemotherapie

5.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einer Mehrtages-Chemotherapie mit PEB (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin) sollte vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA, einem NK ₁ -RA und Dexamethason erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016) (Jordan, Kinitz et al. 2009, Albany, Brames et al. 2012, Olver, Grimison et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Abk.: 5-HT₃-RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK₁-RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist

Hintergrund

Bei der Mehrtages-Chemotherapie liegen fast ausschließlich Studiendaten zur Chemotherapie mit PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) vor. Sowohl in den MASCC/ESMO und ASCO Leitlinien wird die Kombination eines 5-HT₃-RA mit einem NK₁-RA und Dexamethason empfohlen (Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016). Über optimale Dauer und Regime der antiemetischen Prophylaxe ist keine belastbare Aussage möglich. Bei mehrtägiger Cisplatintherapie empfehlen die MASCC/ESMO-

Leitlinien bei Verwendung von Palonosetron, diesen nur an den Tagen 1, 3 und 5 zu geben, wie in der Einhorn Studie gezeigt (Einhorn, Brames et al. 2007).

Maßgeblich für die Aufnahme des NK₁-RA in die internationalen Leitlinie war die randomisierte Cross-over Studie von Albany (Albany, Brames et al. 2012).

In dieser Phase-III-Studie wurde die Gabe von Aprepitant versus Placebo zusätzlich zur standardmäßigen antiemetischen Prophylaxe (5HT₃-RA und Dexamethason) bei Patienten mit Hodenkarzinom unter Cisplatin-Kombinationschemotherapie miteinander verglichen. Die antiemetische Prophylaxe ist aufgrund der Komplexität tabellarisch dargestellt (Tabelle 28).

Tabelle 28: Behandlungsregime in der Studie zu Aprepitant bei cisplatinhaltiger Chemotherapie (Albany, Brames et al. 2012)

Behandlung	Tag 1-2	Tag 3	Tag 4-5	Tag 6-7	Tag 8
Intervention	Dex 20 mg + 5-HT ₃ -RA	Apr 125 mg + 5-HT ₃ -RA	Apr 80 mg + 5-HT ₃ -RA	Apr 80 mg + Dex 4 mg 1x/d	Dex 4 mg 2x/d
Placebo	Dex 20 mg + 5-HT ₃ -RA	Placebo + 5HT ₃ -RA	Placebo + 5HT ₃ -RA	Placebo + Dex 8 mg 2x/d	Dex 4 mg 2x/d

Dex – Dexamethason, Apr - Aprepitant

Patienten, die Aprepitant zusammen mit einem 5-HT₃-RA und Dexamethason erhielten, wiesen eine signifikant höhere Rate des kompletten Ansprechens im Gesamtbeobachtungszeitraum auf als die Kontrollgruppe (42 % vs. 13 %, p < 0,001).

In einer weiteren einarmigen Studie erhielten die Patienten mit Aprepitant, analog zum Einsatz bei Eintagestherapien, am Tag 1 mit 125 mg und an den Tagen 2 bis 7 mit 80 mg zusätzlich zu einem 5-HT₃-RA (Tag 1-5) und Dex (Tag 1-8) (Olver, Grimison et al. 2013). Die Rate des kompletten Ansprechens lag bei 41 % im ersten Zyklus und zwischen 45 und 56 % in den drei weiteren Zyklen.

5.5.6. Hochdosischemotherapie

5.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan sollte vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA, einem NK ₁ -RA und Dexamethason erfolgen.
Level of Evidence 1b	LL Adaptation: (Schmitt, Goldschmidt et al. 2014, www.mascc.org 2016)
Abstimmung im Plenum	Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK ₁ -RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	

5.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Hochdosis-Chemotherapien (exklusive Melphalan, s. Extra Empfehlung) soll eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA und Dexamethason erfolgen, zusätzlich kann der Einsatz eines NK ₁ -RA erwogen werden.
Level of Evidence 1b	LL Adaptation: (Stiff, Fox-Geiman et al. 2013, www.mascc.org 2016)
Abstimmung im Plenum	Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK ₁ -RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	

Hintergrund

In einer randomisierten Studie bei Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan (100 mg/m², Tag 1-2) erhielten die Patienten entweder ein aprepitanthaltiges Regime in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder nur Granisetron und Dexamethason (Schmitt, Goldschmidt et al. 2014). Bei Patienten, die die 3-fach Antiemese erhielten, waren das Auftreten der Chemotherapie induzierten Übelkeit und das Erbrechen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Der primäre Endpunkt, der als kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Therapie innerhalb von 120 Stunden nach Melphalan-Gabe definiert war, wurde von 58 % der Patienten der Aprepitant-Gruppe erreicht; in der Kontrollgruppe nur von 41 % der Patienten.

Bei anderen Hochdosiskonzepten sind die Chemotherapie-Protokolle in den Einzelstudien sehr heterogen, sodass eine klare Empfehlung für weitere Einzelprotokolle nicht möglich ist. Insgesamt war die antiemetische Dreifachkombination der Zweifachkombination in Bezug auf die Wirksamkeit überlegen. So lag in einer randomisierten Studie mit 179 Patienten, die entweder eine autologe oder allogene SCT erhielten, die absolute Differenz der „No emesis“ Rate bei 51 % zugunsten der 3-fach Antiemese (5-HT₃-RA, Aprepitant und Dexamethason) im Vergleich zur Kontrollgruppe (5-HT₃-RA und Dexamethason) (Stiff, Fox-Geiman et al. 2013).

Über optimale Dauer und Regime der antiemetischen Prophylaxe ist keine belastbare Aussage möglich.

5.5.7. Kontinuierliche orale Tumorthherapie

5.11.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 5	Es existiert keine standardisierte antiemetische Prophylaxe für eine kontinuierliche orale Tumorthherapie. Die Entscheidung für oder gegen eine antiemetische Prophylaxe ist in Abhängigkeit von Therapie (Tabelle 25) und individuellen Risikofaktoren zu treffen (Tabelle 26).
	LL Adaptation: (Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Zur antiemetischen Prophylaxe bei den neueren kontinuierlichen oralen Tumorthapien existieren weder randomisierte Studien, noch Beobachtungsstudien.

5.5.8. Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen

Antizipatorisches Erbrechen wird durch drei Faktoren ausgelöst: Erstens durch klassische Konditionierung nach Übelkeit und Erbrechen bei vorhergehenden Therapien, zweitens als Folge patientenindividueller und therapiebezogener Faktoren und drittens durch Angst und negative Erwartungen (Morrow, Roscoe et al. 1998)

5.12.	Konsensbasiertes Empfehlung
EK	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen ist bei Auftreten nur schwer therapierbar. Deswegen soll eine antiemetische Prophylaxe, bereits vom ersten Therapiezyklus an erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

5.13.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen können angewendet werden: <ul style="list-style-type: none"> - Verhaltenstherapie, einschließlich Desensibilisierung und Hypnose - Benzodiazepine
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Ist es zur „erlernten“ Form des antizipatorischen Erbrechens gekommen, lassen sich die Symptome mit den klassischen Antiemetika kaum beherrschen. Hier steht demzufolge das Vermeiden des Auftretens insbesondere durch eine gut abgestimmte Prophylaxe vom ersten Tag des ersten Zyklus der Chemotherapie oder Bestrahlung im Vordergrund. Zudem gehört auch die Aufklärung vor Behandlungsbeginn mit Hinweis

auf die Integration der Antiemese in den Therapieplan. Therapeutisch stehen beim antizipatorischen Erbrechen als einem kognitiven Prozess primär psychologische Interventionen zur Diskussion. Hier seien die progressive Muskelrelaxation, die systemische Desensibilisierung, die Hypnose und die kognitive Distraction (Aapro, Molassiotis et al. 2005) als Beispiele genannt. Ihre Umsetzung in die Praxis ist allerdings häufig nur begrenzt möglich (Morrow GR 1998). Eine Behandlung mit niedrig dosierten Benzodiazepinen wird häufig in der Praxis eingesetzt (Aapro, Molassiotis et al. 2005).

Akupunktur oder Akupressur werden auch zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie eingesetzt. Stimuliert wird der Perikard-Punkt (P6), entweder mit einer Akupunkturnadel oder einem Armband. In den publizierten Studien wurde die Akupunktur in Kombination mit medikamentöser Prophylaxe eingesetzt. Darunter wurden einige positive Ergebnisse beschrieben, bisher aber keine statistisch signifikanten Verbesserungen bei Erwachsenen im Rahmen randomisierter Studien. Geringe unerwünschte Wirkungen sind in etwa 10 % der Fälle zu erwarten. Schwerwiegende Komplikationen wie Pneumothorax und Hepatitis treten sehr selten auf.

5.6. Therapie der Tumorthherapie induzierten Nausea und Emesis

Kommt es trotz antiemetischer Prophylaxe nach der medikamentösen Tumorthherapie zu Übelkeit und/oder Erbrechen ist zu überprüfen, ob der Patient eine leitliniengerechte Antiemese erhalten hat. Die weitere therapeutische Herangehensweise ist hierbei unabhängig vom emetogenen Potential des Chemotherapeutikums.

5.14.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei anhaltender Übelkeit und/ oder Erbrechen nach der Chemotherapie trotz optimaler Antiemese und sichergestellter Therapieadhärenz sind parallel zur medikamentösen Therapie andere Ursachen, wie z.B. emetogene Komedikation, intrakranieller Druck oder gastrointestinale Obstruktionen zu bedenken. (siehe auch Tabelle 22)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

5.15.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei unzureichend kontrollierter Übelkeit und/oder Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe während eines Therapiezyklus sollte keine Dosiserhöhung der 5HT ₃ -RA/NK ₁ -RA über die empfohlene Tagesdosis hinaus erfolgen. Die Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse sollte nicht erfolgen. Im Folgezyklus sollte ein alternatives antiemetisches Schema angewandt werden.
	Literatur: (Aapro 2002, Hesketh, Bohlke et al. 2016, www.mascc.org 2016)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK ₁ - RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	

5.16.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Bei Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler Antiemese sind folgende Medikamente als Rescue-Antiemese einsetzbar:</p> <p>Neuroleptika und andere Dopamin- Rezeptor- Antagonisten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olanzapin, initial 1 x 5 mg p.o. (im Vgl. höchste Wirksamkeit, Off-Label-Use) • Haloperidol, initial 1-3 x 1 mg p.o. • Metoclopramid, 3 x 10 mg p.o. (Tageshöchstdosis 0,5 mg/kg KG bis maximal 30 mg) über 5 Tage • Levomepromazin, initial 3 x 1-5 mg p.o. • Alizaprid, initial 3 x 50 mg <p>Benzodiazepine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lorazepam, initial 1 x 1-2 mg p.o. • Alprazolam, initial 1 x 0,25-1,0 mg p.o. <p>H1-Blocker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dimenhydrinat, initial 3 x 50-100 mg p.o. oder 1-2 x 150 mg rektal
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Tabelle 29: Reserve- Antiemetika

Arzneimittel	Dosis (siehe auch Empfehlung 5.52)	Zulassung (nur bezügl. Übelkeit, Erbrechen)
Olanzapin	1 x 5 mg p.o.	Nein
Haloperidol	1-3 mg pro Tag	Nein, aber Dosis-empfehlung für Erbrechen
Metoclopramid	3 x 10 mg p.o. (Tageshöchstdosis 0,5 mg/kg KG bis maximal 30 mg) über 5 Tage	Verzögerte Übelkeit und Erbrechen nach Chemo- oder Strahlentherapie
Levomepromazin	3 x 1-5 mg p.o.	Nein
Alizaprid	3 x 50 mg	Erbrechen und Übelkeit bei Zytostatikatherapie
Lorazepam	1 x 1-2 mg p.o.	Nein
Alprazolam	1 x 0,25-1,0 mg p.o.	Nein
Dimenhydrinat	3 x 50-100 mg p.o. oder 1-2 x 150 mg rektal	Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere Kinetosen

5.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler Antiemese sollte Olanzapin als Rescue Antiemese dem Metoclopramid vorgezogen werden (Off-Label-Use). Die sedierende Komponente ist zu beachten.
Level of Evidence 1a	Literatur: (Navari, Nagy et al. 2013, Chanthawong, Subongkot et al. 2014, Hocking and Kichenadasse 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für die Behandlung von Patienten mit rezidivierendem Erbrechen trotz leitliniengerechter Prophylaxe bei hoch emetogener Tumorthherapie gibt es nur wenige randomisierte Studien (Ausnahme Olanzapin) mit relativ kleinen Patientenzahlen (Gralla, Osoba et al. 1999).

Eine wiederholte Gabe der zuvor verabreichten Antiemetika zeigt keine überzeugende Effektivität. Auch die Anwendung einer anderen Substanz aus der Gruppe der 5-HT₃-RA lindert die Beschwerden meist nicht. Bei Patienten, die eine Kombination aus einem 5-HT₃-RA und einem Steroid erhalten haben, ist die zusätzliche Gabe eines NK₁-RA empfehlenswert, wie die Ergebnisse einer Phase-II-Studie gezeigt haben (Hesketh, Younger et al. 2009).

Besonders hervorzuheben ist Olanzapin, ein atypisches Neuroleptikum als Rescue-Antiemetikum, welches im Vergleich zu Metoclopramid deutlich besser wirkt (Navari, Nagy et al. 2013). In einer Phase-III-Studie (n = 276) wurden Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie nach Versagen der antiemetischen Prophylaxe (Fosaprepitant, Palonosetron und Dexamethason) randomisiert. Als Rescue-Antiemese erhielten die Patienten in einem Arm Metoclopramid für 3 Tage und im anderen Arm Olanzapin für 3 Tage. Kein Erbrechen oder Übelkeit traten bei 70 %/68 % in der Olanzapin Gruppe auf und nur zu 31 %/23 % in der Metoclopramid Gruppe auf.

Cannabinoide

Im Ausnahmefall sind Cannabinoide (z.B. Tetrahydrocannabinol (THC), initial 3 x 5 mg, maximale empfohlene Tagesdosis 50 mg) zu erwägen. Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen wird in den MASCC/ESMO und ASCO LL nur der Einsatz in Erwägung gezogen, wenn die Patienten eine Intoleranz gegenüber 5HT₃-RA, Steroiden und NK₁-RA aufweisen. In einer randomisierten Studie mit 17 Patienten konnte eine Überlegenheit von Cannabinol gegenüber Placebo in der „Breakthrough“ Emesis nachgewiesen werden (Duran, Perez et al. 2010).

5.7. Antiemetika

5.7.1. 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA)

5-HT₃-RA sind hoch wirksam in der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie. Vier 5-HT₃-RA sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation verfügbar und mit den entsprechenden empfohlenen Dosierungen in Tabelle 30 aufgeführt.

Bei Anwendung der 5-HT₃-RA sind folgende Grundsätze zu beachten (www.mascc.org 2016):

- die geringste wirksame Dosis ist ausreichend
- die tägliche Einmalgabe ist ausreichend
- eine orale Gabe ist der intravenösen Gabe unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit ebenbürtig

Tabelle 30: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

5-HT ₃ -RA	Empfohlene Dosis intravenös	Empfohlene Dosis oral
Granisetron*	1 mg	2 mg
Ondansetron	8 mg	16 mg
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg

*auch als transdermales Pflaster mit 3,1 mg/24 h im Handel.

In direkt vergleichenden Studien zwischen den 5-HT₃-RA zeigte sich weitgehende Äquieffektivität bezüglich der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Tumorthherapie. In der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist ihr Stellenwert eher als gering einzuschätzen. Eine Ausnahme stellt Palonosetron dar, das auch in der verzögerten Phase wirksam ist. Dies konnte mit signifikantem Ergebnis in den Zulassungsstudien demonstriert werden, wobei der überwiegende Anteil der Patienten kein Steroid zur Prophylaxe erhielt (Eisenberg, Figueroa-Vadillo et al. 2003, Gralla, Lichinitser et al. 2003). In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Palonosetron in der verzögerten Phase bei hoch emetogener und AC-basierter Chemotherapie untersucht (Saito, Aogi et al. 2009). Im Vergleich zu Granisetron konnte durch die Gabe von Palonosetron eine signifikant bessere Symptomkontrolle in der verzögerten Phase erzielt werden (verzögerte komplette Kontrolle: 73,3 % vs. 44,5 %; p = 0,0001).

Nebenwirkungen, die als Substanzklasseneffekte bei mehr als 5 % der Patienten in großen randomisierten Studien auftraten, sind Kopfschmerzen (10-20 %), Obstipation (10-20 %), Diarrhoe (5-15 %), Anorexie, Fatigue und Fieber. In den meisten Fällen lagen die Nebenwirkungen im Schweregrad 1 und 2. Unter der Therapie mit 5-HT₃-RA kann es zu asymptomatischen und transienten EKG-Veränderungen mit Verlängerung der PR- und der QTc-Zeit sowie zur Verbreiterung des QRS-Komplexes kommen. Diese EKG-Veränderungen sind nicht für Palonosetron beschrieben (Morganroth, Flaharty et al. 2015).

5.7.2. Neurokinin₁-Rezeptor-Antagonisten (NK₁-RA)

NK₁-RA sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie. Die empfohlenen Dosierungen der drei in Europa zugelassenen NK₁-RA sind Tabelle 31 zu entnehmen.

Tabelle 31: NK₁-Rezeptor-Antagonisten

NK ₁ -RA	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag
Aprepitant	oral	125 mg	1
		80 mg	2-3
Fosaprepitant	intravenös	150 mg	1
¹ Netupitant + Palonosetron (NEPA)	oral	300 mg + 0,5 mg	1

¹in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg

Bisher liegen keine Ergebnisse randomisierter Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Netupitant vs. Aprepitant und Fosaprepitant vor. In der Sicherheits-Phase-III-Studie zu Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist z.B. Aprepitant als Observationsarm mitgelaufen, ein prädefinierter Wirksamkeitsvergleich war nicht vorgesehen (Gralla, Bosnjak et al. 2014). Neben Aprepitant und Fosaprepitant ist Netupitant/Palonosetron in die fokussierten aktualisierten ASCO Leitlinien mit aufgenommen und entsprechend empfohlen worden (Hesketh, Bohlke et al. 2016).

NK₁-RA sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Nebenwirkungen, die bei mehr als 5 % der Patienten in großen randomisierten Studien unter Aprepitant und Fosaprepitant auftreten, sind Fatigue (17 %) und Aufstoßen (14 %). Eine relativ spezifische Nebenwirkung ist der Schluckauf (4,5 %). Unter der Therapie kann es zu einem asymptomatischen Anstieg von Leberenzymen kommen. Die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist ebenfalls gut verträglich. Hauptnebenwirkungen sind Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Fatigue (1,2 %).

Alle drei in Europa zugelassenen NK₁-RA sind moderate Cytochrom 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren. Daher ist bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason, welches ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert wird, die Dosis von Dexamethason zu halbieren. Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die 20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht aber auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben. Vermutete Interaktionen von Aprepitant (bisher existieren nur Daten zu Aprepitant) mit Zytostatika wie Docetaxel, Vincristin oder Etoposid konnten in Pharmakokinetik-Studien bislang nicht bestätigt werden (Loos, de Wit et al. 2007, Aapro and Walko 2010).

5.7.3. Kortikosteroide

Steroide werden sowohl für die Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Form des Erbrechens eingesetzt (Ioannidis, Hesketh et al. 2000, Grunberg 2007). Der Wirkmechanismus ist nach wie vor nicht vollständig geklärt (Grunberg 2007). Sowohl

Dexamethason als auch Prednison oder Prednisolon können eingesetzt werden. Da in fast allen großen randomisierten Studien Dexamethason als Kortikosteroid verwendet wurde, gilt Dexamethason als Standard. In Tabelle 32 sind die empfohlenen Dosierungen aufgeführt.

Tabelle 32: Kortikosteroide - Dexamethason

Risikogruppe	Ziel	Applikation	Empfohlene Dosis ²	Tag
Hoch emetogen	Akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 20 mg oder 1 x 12 mg ¹	1
	Verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	2-4
Moderat emetogen	Akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	1
	Verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	2-3
Gering emetogen	Akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 4-8 mg	1

¹wenn in Kombination mit Aprepitant, Fosaprepitant oder Netupitant/ Palonosetron (NEPA)

² die Äquivalenzdosis von 8 mg Dexamethason sind 50-80 mg Prednison bzw. Prednisolon

Die Kombination aus einem Setron und einem Kortikoid ergibt einen Effektzugewinn von 10-30 % gegenüber der Setron-Monotherapie. Der Vorteil einer Kombinationstherapie konnte bereits in zahlreichen Studien und auch Metaanalysen belegt werden (Roila, Tonato et al. 1991, Ioannidis, Hesketh et al. 2000).

Akute Nebenwirkungen der prophylaktischen Gabe von Dexamethason sind häufig. In einer prospektiven Studie mit Fokus auf die Nebenwirkungen wurden Schlafstörungen (45 %), Verdauungsbeschwerden (27 %), innere Unruhe (27 %), gesteigerter Appetit (19 %), Gewichtszunahme (16 %), Akne (15 %) und eine Gesichtsrötung beobachtet (Vardy, Chiew et al. 2006).

5.7.4. Neuroleptika, Dopamin- Rezeptor- Antagonisten und weitere Reserve Antiemetika

Neuroleptika wirken als Dopamin-Rezeptor-Antagonisten gegen Übelkeit und Erbrechen. Einzelne Substanzen wirken auch als Antagonisten an H1-Rezeptoren oder anticholinerg, so dass mehrere Mechanismen gleichzeitig gegen Übelkeit und Erbrechen adressiert werden. Eine antiemetische Therapie sollte mit maximal einem Neuroleptikum gleichzeitig durchgeführt werden, kann aber mit Substanzen kombiniert werden, die andere Rezeptoren als Dopaminrezeptoren ansprechen. Bei allen Neuroleptika sind mögliche kardiale Nebenwirkungen und natürlich andere bekannte Nebenwirkungen (s.u.) zu beachten.

5.7.4.1. Olanzapin

In den letzten Jahren gewann das atypische Neuroleptikum Olanzapin als antiemetische „Rescue-Medikation“ an Bedeutung (Navari 2014). In der Studie zur Rescue-Therapie mit Olanzapin vs. Metoclopramid konnte eine deutliche Überlegenheit

von Olanzapin gezeigt werden, hierzu sei auch auf das Kapitel 2.6 verwiesen (Navari, Nagy et al. 2013). Die empfohlene Dosierung liegt bei 5-10 mg in einer täglichen Einmalgabe. Extrapyramidale Nebenwirkungen werden bei Olanzapin aufgrund seiner Zugehörigkeit zu den „Atypika“ nur sehr selten beobachtet, allerdings besteht eine sedierende Wirkung, die nicht zu unterschätzen ist. Eine Zulassung von Olanzapin für CINV existiert nicht.

5.7.4.2. Haloperidol

Haloperidol wirkt ganz überwiegend als Dopamin-Rezeptor-Antagonist gegen Übelkeit und Erbrechen (Climent, Palau et al. 1998). Die Gabe von Haloperidol in niedrigen Dosierungen findet zur Rescue-Antiemese eine weite Verbreitung, da bei typischen Startdosierungen kaum eine relevante Sedierung auftritt. In höheren Dosierungen können sich neben einer Sedierung auch extrapyramidalmotorische Störungen finden. Bei einer intramuskulären oder subkutanen (Off-Label-Use) Gabe sollte beachtet werden, dass die zuvor oral genommene Menge um 50% reduziert werden muss.

5.7.4.3. Metoclopramid (MCP)

In niedrigen Dosierungen wirkt Metoclopramid über eine D₂-Rezeptorblockade, in höheren Dosierungen tritt ein zusätzlicher 5-HT₃-Rezeptorantagonismus auf (Gralla, Itri et al. 1981). MCP kann zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei gering emetogener Tumorthherapie eingesetzt werden. Es wird ebenfalls als Rescue-Antiemetikum eingesetzt, ist aber dem Olanzapin unterlegen. Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Durchfall und innere Unruhe. Seltener, aber belastende Nebenwirkungen sind extrapyrimidale Bewegungsstörungen und tardive Dyskinesie, die häufiger bei jungen Patienten beobachtet werden. Seit 2014 empfiehlt die EMA die Anwendungsdauer und die Tageshöchstdosis von MCP aufgrund von potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen auf 0,5 mg/kg Körpergewicht mit maximal 30 mg (3 x 10 mg) pro Tag zu reduzieren (<http://www.ema.europa.eu> accessed 30.12.2014).

5.7.4.4. Levomepromazin

Die Wirkung erklärt sich über den kombinierten Antagonismus an Dopamin-, H₁- und Acetylcholinrezeptoren. Über den H₁-Antagonismus erklärt sich eine oft erwünschte sedierende Wirkung. Levomepromazin spielt eine Rolle als Reserve-Antiemetikum.

5.7.4.5. Benzodiazepine

Benzodiazepine (z.B. Lorazepam, Diazepam) haben keine primäre antiemetische Wirkung. Allerdings sollte diese Substanzgruppe nicht unterschätzt werden, da sie durch ihre anxiolytische Wirkung und ihren sedierenden Effekt insbesondere beim antizipatorischen und beim unstillbaren Erbrechen sehr wirkungsvoll sein kann (Hesketh 2008). Studien mit Lorazepam haben eine hohe Patientenakzeptanz bewiesen. Da Lorazepam jedoch objektiv nur einen kleinen Beitrag zur antiemetischen Wirksamkeit leistet, wird die Verwendung als Mono-Antiemetikum nicht empfohlen. Eine randomisierte Doppelblindstudie zeigte, dass die bekannten angstlösenden Wirkungen von Lorazepam unter Chemotherapie sehr bedeutend sind, wenn es einer effektiven Antiemetika-Kombination beigefügt wird (Morrow GR 1998, Aapro, Molassiotis et al. 2005).

5.7.4.6. Cannabinoide

In einer Übersichtsarbeit wird die Überlegenheit der oralen Cannabinoide (wie z.B. Dronabinol, Nabilon) gegenüber den damals konventionellen Medikamenten wie Metoclopramid oder Haloperidol bei Chemotherapie induziertem Erbrechen dargestellt

(Tramer, Carroll et al. 2001). Zu berücksichtigen ist, dass die Spannweite möglicher Nebenwirkungen über Sedation und Euphorie bis zu Halluzination und Dysphorie reicht.

5.7.4.7. Ingwer

Die antiemetische Potenz von Ingwer, die kürzlich nachgewiesen wurde, beruht auf einem Antagonismus am 5-HT₃-Rezeptor (Abdel-Aziz, Windeck et al. 2006, Walstab, Kruger et al. 2013). In einer randomisierten Studie (n = 576) konnte nunmehr auch ein antiemetischer Effekt in der akuten Phase nachgewiesen werden, der bei der Gabe von Ingwer mit einem Setron und Dexamethason aufgetreten war (Ryan, Heckler et al. 2012). In einer Metaanalyse waren die Ergebnisse allerdings noch inkonklusiv (Marx, Teleni et al. 2013).

5.8. Zusammenfassung antiemetische Prophylaxe

Tabelle 33: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe der akuten und verzögerten Phase

Emetogenes Risiko (Risiko ohne Antiemese zu erbrechen)		Akute Phase (vor der medikamentösen Tumorthherapie)	Verzögerte Phase (ab 24 h nach der medikamentösen Tumorthherapie)
Hoch > 90 %	hoch emetogen und AC- basierte Chemotherapie bei Patienten mit Mammakarzinom	5-HT ₃ -RA	-
		NK ₁ -RA	¹
		Dexamethason	Dexamethason Tag 2-4
Moderat 30-90 %	carboplatinhaltige Chemotherapie ³	5-HT ₃ -RA	-
		NK ₁ -RA („kann“)	¹
		Dexamethason	fakultativ Dexamethason Tag 2-3
	moderat (außer Carboplatin)	5-HT ₃ -RA	-
		Dexamethason	²
Gering 10-30 %		Dexamethason oder 5-HT ₃ -RA oder MCP	-
Minimal < 10 %		Keine Routineprophylaxe	Keine Routineprophylaxe

¹ Gabe von Aprepitant an den Tagen 2 und 3 entsprechend der Zulassung; die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/ Palonosetron nur an Tag 1

² Gabe von Dexamethason in der verzögerten Phase nur bei Chemotherapien mit erhöhtem Potential für verzögertes Erbrechen empfohlen (z.B. Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Bendamustin)

³ randomisierte Studien liegen nur für Kombinationstherapien mit Carboplatin AUC >4 vor.

6. Tumorthherapie induzierte Diarrhoe

Umgang mit Interessenkonflikten: kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Die Tumorthherapie induzierte Diarrhoe ist eine häufige, den Patienten belastende und bedrohliche Nebenwirkung. Neben klassischen Chemotherapeutika verursachen auch zielgerichtete Substanzen wie Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren teils schwere Verläufe von Diarrhoen. Die Inzidenz hängt von dem verwendeten Therapieregime, der Komorbidität und individuellen Begleitfaktoren ab. Das pathogenetische Wissen um die Tumorthherapie induzierte Diarrhoe basiert hauptsächlich auf den klassischen Zytostatika. Hier wird das klinische Erscheinungsbild einer Darmschleimhautmucositis aufgrund einer direkten Affektion der Epithelzellen des unteren Gastrointestinaltraktes, evtl. in Kombination mit Dysmotilität und Ausschüttung sekretorischer Faktoren genannt. Davon abgegrenzt werden muss die akut einsetzende Diarrhoe unter Irinotecan im Sinne eines cholinergen Syndroms. Zielgerichtete Moleküle haben eine andere Pathogenese, die bislang noch nicht ausreichend verstanden wird (Keefe and Anthony 2008). Durch prophylaktische Maßnahmen und effektive supportive Therapiemöglichkeiten der Diarrhoen wird nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessert, sondern auch der Erfolg der Tumorthherapie durch Verhinderung von Therapieverzögerungen bzw. -abbrüchen maßgeblich gefördert.

6.1. Klinisches Erscheinungsbild

Die Einteilung der Tumorthherapie induzierte Diarrhoe nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) hat sich neben der mehr oder weniger konsequenten Erfassung in klinischen Prüfungen auch im klinischen Alltag bewährt. Vorteil dieser strikten Einteilung ist die Vergleichbarkeit des Schweregrades zwischen verschiedenen Patienten und im Therapieverlauf eines individuellen Patienten. Nachteilig daran ist, dass subjektive unangenehme Begleiterscheinungen der Diarrhoe (Bauchkrämpfe, nächtlicher Stuhlgang, Fieber und Übelkeit), Elektrolytentgleisung, Hypovolämie, Neutropenie etc. sowie Dauer und Volumen der Diarrhoe hiermit nicht aufgeführt werden. Diese Komplikationen sind aber mitunter therapieentscheidend und sollen daher erfasst werden.

Tabelle 34: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Vers. 4.03)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Diarrhoe	< 4 Stühle/d über Baseline	4-6 Stühle/d über Baseline	≥ 7 Stühle/d über Baseline; Stuhlinkontinenz, Hospitalisation indiziert; limitierte Aktivitäten d. tägl. Lebens	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert	Tod

6.2. Diagnostik

6.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Bereits vor Beginn einer potenziell Diarrhoe-induzierenden Tumorthherapie sollen in der Anamnese auch die Stuhlgewohnheiten des Patienten erfasst werden (Baseline). Andernfalls kann im späteren Verlauf keine korrekte Einteilung des Schweregrades nach NCI-CTCAE erfolgen. Eine Aufklärung über das Risiko sowie die gegebenenfalls

erforderlichen Reaktionen ist obligat. Treten Symptome auf, ist der wesentliche Schritt die Abschätzung des Schweregrades und die Erfassung komplikativer Konstellationen. Neben Dauer, Häufigkeit und Konsistenz des Stuhlgangs muss danach gefragt werden, ob Übelkeit und Erbrechen vorliegen und ob Trinken und Essen noch möglich sind. Hautturgor, Befeuchtung der Schleimhäute, Gewichtsverlauf, Trinkmenge, Urinfarbe und Kreislaufparameter helfen den Flüssigkeitsverlust abzuschätzen. Wichtig ist auch die primäre Selbsttherapie durch den Patienten mit zu erfassen wie z.B. wann und wieviel Loperamid wurde schon eingenommen? Neben der möglichen Assoziation der Diarrhoe zur Chemotherapie kommen insbesondere auch andere Medikamente (z.B. Antibiotika, NSAID, prophylaktische Laxantien bei Opioid-Therapie) oder aber eine Übertragung von Durchfallerregern in Frage. Hinweise auf eine entzündliche Ursache unabhängig von der antineoplastischen Therapie können sein: Fieber, Tenesmen/Bauchschmerzen und Blutbeimengungen. Vielfach erscheint Patienten eine Assoziation zu Nahrungsmitteln naheliegend, was sich in der Praxis aber selten als ursächlich bestätigen lässt.

Die körperliche Untersuchung fokussiert auf das Abdomen (Druckschmerzhaftigkeit, Resistenzen, peritonitische Reizung, Abwehrspannung, Darmgeräusche) und schließt die Erfassung von Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, peripherer Durchblutung, Rekapillarierungszeit, Sauerstoffsättigung sowie die Temperatur mit ein. Eine rektale Untersuchung kann ein Passage Hindernis erfassen (harter Stuhl, Tumor) als deren Konsequenz eine „Überlaufdiarrhoe“ auftreten kann.

6.2.2. Differenzialdiagnostik

Ob Abweichungen von den bei nicht-onkologischen Patienten üblichen Abläufen (DEGAM S1-Handlungsempfehlung Akuter Durchfall) sinnvoll sind, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Differenzialdiagnostische Untersuchungen sind im Wesentlichen indiziert bei besonders schweren oder anhaltenden Tumorthherapie induzierten Diarrhoe (CID) Verläufen, Steatorrhoe, Fieber, Neutropenie, Blutbeimengungen, anderen nicht zwanglos auf die Tumorthherapie zurückzuführenden Beschwerden oder Befunden sowie anamnestisch früheren Problemen/ stationären Aufnahmen mit Diarrhoe.

6.2.2.1. Stuhldiagnostik

Bei Patienten mit Diarrhoe ohne Tumorthherapie in der Vorgeschichte führen Stuhlkulturen nur in etwa 1,5-5 % der Fälle zu einem Erregernachweis (Kist, Mauch et al. 2013). In einem Kollektiv mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der medikamentösen Verursachung der Diarrhoe wird die Quote des positiven Erregernachweises eher noch niedriger sein. Andererseits wird man durch Krankheit und Therapie von einer gewissen Abwehrschwäche sowie einer höheren Wahrscheinlichkeit von Kontakten mit anderen (infektiösen) Patienten ausgehen müssen. In den Standardstuhlkulturen wird in der Regel auf *Campylobacter*, *Salmonellen*, *Shigellen* und *Yersinien* getestet. Bei schweren und ungeklärten Verlaufsformen werden zudem gezielte Anforderungen auf fakultativ enteropathogene Erreger (*Pseudomonas spp.*, *Aeromonas spp.*, toxinbildende *Clostridium perfringens*-, *Staphylococcus aureus*- oder *Klebsiella oxytoca*-Stämme) empfohlen (Kist, Mauch et al. 2013). Insbesondere bei blutigen Stühlen muss die Stuhluntersuchung auch auf EHEC und vor allem *Clostridium difficile* (Toxinnachweis und Kultur) erfolgen. Für die Details der Diagnostik von *Clostridium-difficile*-Infektionen gibt es internationale Leitlinien (Cohen, Gerding et al. 2010, Debast, Bauer et al. 2014). Grundprinzip ist die Kombination von sensitiven Suchtests (GLDH-Nachweis mittels Enzymimmunoassay) mit einem Bestätigungstest für den Toxinnachweis im Stuhl (Enzymimmunoassay bzw. Nukleinsäure-Amplifikationstests).

Goldstandard in Studien ist die Kultur auf Spezialmedien mit dem Toxinnachweis im Überstand. Für die initiale Entscheidungsfindung ist die Kultur allerdings aufgrund der prolongierten Bearbeitungszeit von > 3 Tagen nicht geeignet (Lubbert, John et al. 2014). Bei stark immunsupprimierten Patienten oder bei Patienten mit entsprechenden Umgebungskontakten sollte die Untersuchung zusätzlich Noro-, Rota-, Adeno- und Astro-Viren einschließen (Kist, Mauch et al. 2013). Chronisch-wässrige Durchfälle bei Patienten mit therapeutisch induzierter Immunsuppression bedürfen zudem unabhängig von einer Auslandsanamnese einer Protozoen-Diagnostik (Mikrosporidiose, Kryptosporidiose, Lambliose) aus mindestens 2 Stuhlproben mittels Mikroskopie nach Spezialfärbung bzw. via Antigennachweis (Baron, Miller et al. 2013, Kist, Mauch et al. 2013).

6.2.2.2. Labordiagnostik

Bei mit Fieber einhergehender Diarrhoe ist bei Tumorpatienten die Abnahme von Blutkulturen obligat. Ein Blutbild mit Differenzierung liefert Information zu verschiedenen Aspekten (Leukozytose als Entzündungsreaktion, Neutropenie als Marker für Infektionsrisiko, Hämoglobin als Marker möglicher Hämokonzentration bzw. bestehender Blutungen, Thrombopenie als Marker für Blutungsneigung). Eine unproportionale Thrombopenie kann Anlass zur Bestimmung der Fragmentozyten und EHEC-Diagnostik sein. In der klinischen Chemie sind Elektrolytbestimmungen sowie Albumin und Gesamteiweiß zur Erfassung des Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlustes entscheidend. Die Bestimmung des CRP kann helfen, entzündliche Konstellationen zu erkennen, kann aber auch tumorbedingt erhöht sein. Harnstoff und Kreatinin erlauben abzuschätzen, ob bereits eine prärenale Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt. Übelkeit und Änderung der Resorptionssituation kann zu einem Blutzuckerabfall führen. Schilddrüsenhormone und TSH helfen, eine Hyperthyreose (z.B. durch Kontrastmittel-Exposition) zu erkennen. Bei kritisch Kranken sind Leberfunktionsparameter obligat. Bei Patienten mit Hypotonie oder Tachykardie ist eine Blutgasanalyse und die Bestimmung des Laktats anzuraten.

6.2.2.3. Bildgebende Diagnostik

Unter den bildgebenden Techniken kann der Ultraschall hilfreich sein (Verdickungen der Darmwand, Infektionsfoci u.a.), eine Indikation zum konventionellen Röntgen des Abdomens dürfte sich nur selten ergeben. Wenn klinisch Zeichen der peritonealen Reizung vorliegen, (Abwehrspannung, Loslassschmerz) muss ein CT erwogen werden, um weitere Komplikationen rechtzeitig zu erfassen (Perforation, Ileus, Enterokolitis u.a.).

6.2.2.4. Endoskopie

Erst bei persistierenden, zunehmenden Beschwerden werden endoskopische Untersuchungen empfohlen, um z. B. mittels Duodenalbiopsie CMV- und andere Virusinfektionen sowie Infektionen mit *Giardia lamblia* zu erfassen. In der Sigmoidoskopie kann eine *Clostridium difficile*-Infektion eine typische Morphologie zeigen, andererseits erfordert die Bildung von Pseudomembranen wohl auch Neutrophile, weshalb bei febriler Neutropenie die typischen Veränderungen nicht vorliegen müssen. Bei Verdacht auf neutropene Entercolitis ist die Koloskopie wegen der Gefahr der Perforation kontraindiziert, weshalb (bei verbesserter mikrobiologischer Diagnostik) in jüngerer Zeit die Indikation zu Sigmoido- und Koloskopie eher mit Zurückhaltung gestellt wird.

6.3. Inzidenz

Diarrhoe ist eine häufige Nebenwirkung der Chemo- und Target-Therapie und ist abhängig vom verabreichten Arzneimittel und der Dosierung. In Tabelle 35 werden die Häufigkeiten der Diarrhoe Grad 3-4 einzelner Zytostatika beispielhaft aufgelistet, die in kontrollierten klinischen Studien ermittelt wurden.

Tabelle 35 : Inzidenz der Diarrhoe bei ausgewählten Chemotherapieregimen

Therapeutikum/ Therapieregime	Inzidenz Grad 3-4 Diarrhoe (%)	Literatur
Irinotecan	6 %	(Saltz, Douillard et al. 2001)
Irinotecan mit Fluorouracil oder Folinsäure	15 %	
Docetaxel	5 %	(O'Shaughnessy, Miles et al. 2002)
Docetaxel mit Capecitabin	14 %	
Bolus Fluorouracil mit Folinsäure	16 %	(Chau, Norman et al. 2005)
Infusionales Fluorouracil	5 %	
FOLFOXIRI	20 %	(Falcone, Ricci et al. 2007)
FOLFIRI	12 %	
FOLFIRI	14 %	(Fuchs, Marshall et al. 2007)
mIFL	19 %	
CapelRI	47 %	
FOLFIRI	11 %	(Van Cutsem, Kohne et al. 2011)
FLOX	10 %	(Tveit, Guren et al. 2012)
FOLFOXIRI= FOLFIRI= mIFL= CapelRI= FLOX=	Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil und Folinsäure (Leucovorin) Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil und Irinotecan Irinotecan mit Bolus Fluorouracil Capecitabin und Irinotecan Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Bolus Fluorouracil	

Die Inzidenz im klinischen Alltag variiert erheblich und wurde bislang in der Literatur nicht systematisch erfasst. Die Inzidenz der Diarrhoe kann sich bei der Gabe von Kombinationspräparaten (beispielsweise Zytostatika und Tyrosinkinaseinhibitor) potenzieren. In Tabelle 3 sind einige Target-Therapeutika aufgeführt, die in mindestens 5 % der Studienpatienten eine Diarrhoe Grad 3-4 induziert haben.

Tabelle 36: Inzidenz der Diarrhoe ab > 5 % bei zielgerichteten Substanzen (Beispiele)

Therapeutikum/ Therapieregime	Inzidenz Grad 3-4 Diarrhoe (%)	Literatur
Afatinib	14,4 %	(Sequist, Yang et al. 2013)
Axitinib	11 %	(Rini, Escudier et al. 2011)
Bevacizumab	2-6,7 %	(Escudier, Pluzanska et al. 2007, Miles, Chan et al. 2010)
Bortezomib	8 %	(Kane, Farrell et al. 2006)
Bosutinib	9 %	(Brummendorf, Cortes et al. 2015)
Cabozantinib	12 %	(Smith, Smith et al. 2013, Vaishampayan 2013)
Ceritinib	7 %	(Shaw and Engelman 2014)
Cetuximab (mit FOLFIRI)	16 %	(Van Cutsem, Kohne et al. 2011)
Cetuximab (mit FLOX)	17 %	(Tveit, Guren et al. 2012)
Ibrutinib	6 %	(Wang, Rule et al. 2013)
Idelalisib	14 %	(Flinn, Kahl et al. 2014, Gopal, Kahl et al. 2014)
Ipilimumab	5 %	(Hodi, O'Day et al. 2010, Andrews and Holden 2012)
Lapatinib	9,7 %	(Cameron, Casey et al. 2008)
Regorafenib	5-8 %	(Grothey, Van Cutsem et al. 2013)
Sorafenib	2-7,8 %	(Escudier, Lassau et al. 2007, Beck, Procopio et al. 2011)
Sunitinib	5-7,8 %	(Motzer, Hutson et al. 2007, Gore, Szczylik et al. 2009)
Vandetanib	10 %	(Leboulleux, Bastholt et al. 2012, Campbell, Seib et al. 2013)
Ziv-aflibercept	19,3 %	(Van Cutsem, Tabernero et al. 2012)

6.4. Risikofaktoren

Das Vorliegen von Risikofaktoren kann einen Einfluss auf personalisierte Therapieentscheidungen haben. Insbesondere allgemeine Risikofaktoren sollten daher vor Beginn einer potenziell Diarrhoe-induzierenden Tumorthherapie erfasst werden. Der prädiktive Wert genetischer Untersuchungen zur Abschätzung substanzspezifischer Toxizität ist umstritten.

6.4.1. Allgemeine Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren, die die Inzidenz und Stärke der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe erhöhen können, zählen u.a.:

- Erhöhtes Lebensalter
- Reduzierter Performance-Status
- Simultane Radiotherapie des Bauch-Beckens-Bereichs
- Vorbestehende Darmdysfunktion (z.B. Reizdarmsyndrom, Gallensäuremalabsorption, Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Laktoseintoleranz)
- Vorgegangene Darm-Operation mit resultierender Darmdysfunktion
- Bestehende Mangelernährung oder ein erhöhtes Risiko, zu Beginn der Therapie eine Mangelernährung zu entwickeln (Body-Mass-Index $<18 \text{ kg/m}^2$ oder $> 5 \%$ Gewichtsverlust in den vergangenen 3 Monaten)
- Stoma

6.4.2. Substanzspezifische Risikofaktoren

6.4.2.1. Irinotecan

Gilbert-Syndrom, Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase-Mangel (UGT1A1)

6.4.2.1.1. Routinetestung UGT1A1*28-Polymorphismus

6.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Vor Einleitung einer Irinotecan basierten Chemotherapie soll eine Routinetestung des UGT1A1*28-Polymorphismus nicht erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

SN38 ist der aktive Metabolit von Irinotecan. Der Abbau findet in der Leber u. a. über das Enzym Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) statt. Genetische Polymorphismen können die Enzymfunktion beeinflussen (Stingl, Bartels et al. 2014). Beim Gilbert-Syndrom liegt ein homozygotes UGT1A1*28 Allel vor. Patienten mit diesem Polymorphismus haben sowohl ein erhöhtes Risiko für Hämatoxizität als auch für eine schwere Irinotecan induzierte Diarrhoe. Dies ist insbesondere bei hohen Dosierungen ($300\text{-}350 \text{ mg/m}^2$) der Fall (Wasserman, Myara et

al. 1997, Kadakol, Ghosh et al. 2000). Eine generelle Testung aller Patienten vor Therapie auf UGT1A1-Polymorphismen kann nicht empfohlen werden, sollte aber im Einzelfall nach Auftreten von schwerer Toxizität vor einer weiteren Applikation von Irinotecan erwogen werden.

6.4.2.2. 5-Fluorouracil (5-FU) /Fluoropyrimidin

6.4.2.2.1. Dehydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel Routinetestung auf DPD-Insuffizienz

6.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Für eine generelle Routinetestung auf eine DPD-Insuffizienz vor Einleitung einer 5-FU-/Fluoropyrimidin basierten Chemotherapie ist der Stellenwert nicht eindeutig belegt.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Dehydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist ein Abbauenzym des 5-FU. Zahlreiche beschriebene Polymorphismen im codierenden DPYD-Gen haben Einfluss auf die Enzymaktivität und damit auf potenzielle 5-FU-/Fluoropyrimidin-Toxizität (van Kuilenburg, Meisma et al. 2003, Morel, Boisdron-Celle et al. 2006, Offer, Fossum et al. 2014). Der Effekt von DPD-Polymorphismen wird durch weitere genetische Polymorphismen (z.B. MIR27A) moduliert, die ebenfalls Auswirkungen auf die 5-FU-/Fluoropyrimidin-Toxizität haben (Amstutz, Offer et al. 2015). Ein Aktivitätsmangel anderer Enzyme des 5-FU-Metabolismus wie beispielsweise der Thymidilat-Synthetase kann ebenfalls mit einem erhöhtem Risiko für Diarrhoe einhergehen (Pullarkat, Stoecklacher et al. 2001, Lecomte, Ferraz et al. 2004).

Meulendijks et al (2015) untersuchten in einer Metaanalyse 8 Studien (n= 7365) auf den Zusammenhang zwischen verschiedenen Polymorphismen des DPD-Gens und schwerer (Grad ≥ 3) Fluoropyrimidin assoziierter Toxizität bei Patienten unter Therapie mit Fluoropyrimidinen (Meulendijks, Henricks et al. 2015). Es zeigte sich eine signifikant höhere Toxizität bei den Polymorphismen DPYD c.1679T>G (RR 4,40; 95 % KI 2,08–9,30; $p < 0,0001$) und c.1236G>A/HapB3 (RR 1,59; 95 % KI 1,29–1,97; $p < 0,0001$), sowie bei den bereits bekannteren Varianten DPYD*2A und c.2846A>T (RR 2,85; 95 % KI 1,75–4,62; $p < 0,0001$ und 3,02; 95 % KI 2,22–4,10; $p < 0,0001$). Eine prospektive Studie von Deenen 2016 (n = 2038) konnte im Vergleich zu historischen Kontrollen (n = 48) durch eine an den DPYD*2A Genotyp angepasste Dosierung das Auftreten von schweren (Grad ≥ 3) Fluoropyrimidin assoziierten Toxizitäten deutlich verringern (von 73 % (95 % KI, 58 %-85 %) in historischen Kontrollen auf 28 % (95 % KI, 10 %-53 %)) (Deenen, Meulendijks et al. 2016). Eine Dosisreduktion des 5-FU um 15-50 % bei Patienten mit DPD-Insuffizienz führte bei Launay et al. (2016) zu keinem Unterschied im klinischen Ansprechen bei ähnlicher Toxizität zwischen den Patienten mit DPD-Insuffizienz und Dosisreduktion (n = 15) und den Patienten ohne DPD-Insuffizienz (n = 44) (Launay, Dahan et al. 2016); (CR+PR 40 % versus 43 %, stabile Erkrankung 40 % versus 37 %).

Allerdings sind die diagnostischen Tests bislang weder validiert noch in der Routine verfügbar. Die bisher erfolgten Studien zum Zusammenhang zwischen DPD-Testung

und klinischem Outcome sind zudem oft monozentrisch, teils retrospektiv (Ciccolini 2015). Daher ist der Stellenwert einer Routinetestung einer DPD-Insuffizienz noch unzureichend belegt und zunächst die Validierung sinnvoller Testverfahren erforderlich.

Nach Auftreten schwerer Toxizität wird die genetische Testung vor der nächsten Applikation von 5-FU/Fluoropyrimidin erwogen (Sven, Nijenhuis et al. 2011, Caudle, Thorn et al. 2013).

6.5. Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe

Zur Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe wurden Studien mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt, wobei selten mehr als eine Studie zu einer spezifischen Substanz publiziert ist. Darüber hinaus sind die von den Autoren gewählten Outcome-Parameter i. d. R. nicht einheitlich und vergleichbar. Zur Einteilung der Diarrhoe nach Schweregrad wurde beispielsweise sowohl das Grading nach NCI-CTCAE als auch nach den WHO-Kriterien angewandt. Um die Ergebnisse der Studien besser abbilden zu können, wurde ein Diarrhoe-Score berechnet. Der Diarrhoe-Score ist der Mittelwert des jeweils höchsten pro Patient aufgetretenen Diarrhoe-Grades innerhalb einer Studienpopulation.

Die Ergebnisse der dargestellten Studien beziehen sich zu einem großen Teil auf die spät einsetzende Irinotecan induzierte Diarrhoe. Eine sichere Übertragung der Studienergebnisse auf andere Substanzen, insbesondere der zielgerichteten Therapien, ist somit fraglich.

6.5.1. Medikamentöse Prophylaxe

6.3.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b	Eine medikamentöse Prophylaxe der Diarrhoe als Standardvorgehen ist bei keinem Tumortherapieregime mit Nutzen belegt.
	Literatur: (Jebb, Osborne et al. 1994, Jebb, Marcus et al. 1995, Bozzetti, Biganzoli et al. 1997, Coghlin Dickson, Wong et al. 2000, Ychou, Douillard et al. 2000, Daniele, Perrone et al. 2001, Pytlik, Benes et al. 2002, Tamura, Yasutake et al. 2004, Karthaus, Ballo et al. 2005, de Jong, Kehler et al. 2006, Osterlund, Ruotsalainen et al. 2007, Sornsuvi, Komindr et al. 2008, Antoun, Boige et al. 2009, Li, Ping et al. 2009, Coyle, Lungulescu et al. 2013, Middleton, Brown et al. 2013, Hoff, Saragiotto et al. 2014, Kee, Morris et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine generelle Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe kann anhand der aktuellen Datenlage nicht gegeben werden. Bei immunkompetenten Patienten kann jedoch, nach strenger Nutzen-Risiko Abwägung, die Gabe von Synbiotika erwogen werden (Kapitel 1.5.1.13). Die einzelnen in wenigen Studien geprüften Substanzen werden in den folgenden Empfehlungen behandelt. Die Reihenfolge der Substanzen ist in alphabetischer Ordnung.

6.5.1.1. AGI004 (Mecamylamin)

6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit AGI004 (Mecamylamin) soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Coyle, Lungulescu et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

AGI004 ist ein Perkutanpflaster mit dem Wirkstoff Mecamylamin. Mecamylamin wirkt hypotensiv als selektiver Antagonist enterischer Neuronen und hemmt die Darmmotilität. Zum präventiven Einsatz von AGI004 bei Patienten mit Chemotherapie induzierter Diarrhoe und Tumoren unterschiedlicher Genese wurde eine randomisierte Studie von Coyle et al. 2013 ausgewertet (Coyle, Lungulescu et al. 2013). Patienten mit Studienmedikation hatten hinsichtlich des Auftretens akuter Diarrhoe (OR: 2,21; 95 % KI: 1,07-4,55) und des Therapieansprechens (OR: 1,49; 95 % KI: 0,73-3,04) keinen signifikanten Vorteil gegenüber Patienten der Placebogruppe, ebenso unterschied sich die Verwendung von Loperamid als Rescue in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (OR: 0,65; 95 % KI: 0,31-1,37).

6.5.1.2. Budesonid

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Budesonid soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Karthaus, Ballo et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Budesonid ist ein synthetisches Steroid, welches oral verabreicht wird. Es wirkt topisch im Darm, wo es die Funktion der Darmmukosa wieder herstellt und die Absorption von Flüssigkeit begünstigt. Es wird zur Therapie inflammatorischer Darmerkrankungen angewendet. Zum Einsatz von Budesonid zur Prävention der Irinotecan induzierten verzögerten Diarrhoe bei Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalen Karzinom wurde eine Studie von Karthaus et al. ausgewertet (Karthaus, Ballo et al. 2005). Diese randomisierte Studie schließt 56 Patienten ein, von denen 27 mit Budesonid und 29 in einer Kontrollgruppe behandelt wurden. Es konnte ein geringer, aber nicht signifikanter Vorteil des präventiven Einsatzes von Budesonid versus Placebo

nachgewiesen werden (OR: 0,49; 95 % KI: 0,17-1,43). Da seit 2009 keine weiteren Studien dazu gefunden wurden bei doch geringer Fallzahl der vorliegenden Studie und potentieller Nebenwirkungen wurde obige Empfehlung ausgesprochen.

6.5.1.3. Calcium Aluminosilicat (CASAD, Heilerde)

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit CASAD (Heilerde) soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Kee, Morris et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Calcium Aluminosilicat (Calcium aluminosilicate clay, CASAD, Heilerde) wird zur Bindung von Gift- und Bitterstoffen verwendet. Es wird unter anderem zur Abschwächung einer Aflatoxin-Vergiftung eingesetzt, da es im Gastrointestinaltrakt an die Dicarboxylgruppe des Aflatoxin bindet. Da der toxische Irinotecan-Metabolit SN38 ebenfalls eine Dicarboxylgruppe besitzt, lag die Vermutung nahe, dass die orale Gabe von Calcium Aluminosilicat möglicherweise das Auftreten Irinotecan induzierter Diarrhoen verhindert oder dessen Schwere reduziert. Zur Prävention der Irinotecan induzierten Diarrhoe durch Gabe von Calcium Aluminosilicat bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Kee et al. ausgewertet (N= 94), in welcher 49 Patienten mit CASAD behandelt wurden (Kee, Morris et al. 2014). Bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe (OR: 0,61; 95 % KI: 0,25-1,50) konnte ein geringer, aber nicht signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe festgestellt werden. Weitere Studien bleiben abzuwarten.

6.5.1.4. Cyclosporin A

6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Cyclosporin A soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b-	Literatur: (Middleton, Brown et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Immunsuppressivum Cyclosporin A wirkt über die Bindung und Hemmung der kanalikulären Transportproteine der Leber, ABCC2 und ABCB1, die für den Transport von Irinotecan und dessen Stoffwechselprodukten SN38 und SN38G zuständig sind. In einer präklinischen Untersuchung konnte die Hemmung der biliären Irinotecan-Sekretion nachgewiesen werden (Gupta, Safa et al. 1996). Freies SN38 ist enterotoxisch und gilt als Ursache der Irinotecan induzierten Diarrhoe. Durch Hemmung des biliären Transports sollte die Toxizität verringert werden. Zum präventiven Einsatz von Cyclosporin A bei Irinotecan induzierter Diarrhoe bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Middleton 2013 ausgewertet (Middleton, Brown et al. 2013). Die Studie schließt 672 Patienten ein, von denen 331 mit Cyclosporin behandelt wurden und wurde aufgrund fehlender Verblindung mit dem Evidenzniveau 1b bewertet. Die Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich weder in der Anzahl an Patienten mit Diarrhoe Grad 2 (OR: 0,84; 95 % KI: 0,58-1,20) noch mit Diarrhoe Grad 3 und 4 (0,89; 95 % KI: 0,58-1,39).

6.5.1.5. Enkephalin BW942C

Hintergrund

Da das Medikament BW942C in Deutschland, der Schweiz und Österreich keine Zulassung hat, wird auf eine Empfehlung verzichtet.

BW942C ist ein Enkephalin-ähnliches Peptid und wirkt bereits in relativ geringer Dosierung über die Stimulation des Opiat-Rezeptors verlangsamen auf die Darmperistaltik (Vaupel, Cone et al. 1990). Zum präventiven Einsatz des Enkephalins BW942C wurde eine Studie von Kris et al. ausgewertet, die aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten (n = 30) mit dem Evidenzniveau 2b bewertet wurde (Kris, Gralla et al. 1988). Die Anzahl an „loose bowel movements“ (OR: 0,03; 95 % KI: 0,00-0,27) und das Auftreten der Diarrhoe aller Schweregrade (OR: 0,18; 95 % KI: 0,04-0,87) konnte durch Gabe der Studienmedikation signifikant reduziert werden.

6.5.1.6. Glutamin

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Glutamin soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Jebb, Marcus et al. 1995, Bozzetti, Biganzoli et al. 1997, Coghlin Dickson, Wong et al. 2000, Daniele, Perrone et al. 2001, Pytlik, Benes et al. 2002, 2004, Sornsuvit, Komindr et al. 2008, Li, Ping et al. 2009)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Aminosäure Glutamin stellt für Zellen mit hoher Umsatzrate, wie etwa Enterozyten, einen Hauptenergieträger dar und ist unter anderem für die Integrität des Darmes verantwortlich. Zum Einsatz von oral verabreichtem Glutamin zur Reduktion der Dauer

der Chemotherapie induzierten Diarrhoe wurden 4 randomisierte Studien unterschiedlichster methodischer Qualität ausgewertet, die insgesamt 201 Patienten einschließen, von denen 99 mit Glutamin behandelt wurden (Jebb, Marcus et al. 1995, Bozzetti, Biganzoli et al. 1997, Coghlin Dickson, Wong et al. 2000, Daniele, Perrone et al. 2001). Alle Studien waren Placebo kontrolliert. Zwischen Interventions- und Placebogruppe ist eine nicht signifikante Reduktion der Dauer der Diarrhoe zu verzeichnen (MD -0,44; 95 % KI: -1,56-0,68). Die Studien von Pytlik 2002 und Sornsuvit 2008 untersuchten den Einsatz von parenteral verabreichtem Glutamin zur Reduktion der Dauer der Diarrhoe. Auch hier wurde eine nichtsignifikante Reduktion in der Interventionsgruppe ersichtlich (MD: -0,68; 95 % KI: -2,72-1,36) (Pytlik, Benes et al. 2002, Sornsuvit, Komindr et al. 2008). In einer Metaanalyse von Sun et al. wurde ein positiver Effekt von Glutamin auf die Dauer der Diarrhoe postuliert (Sun, Wang et al. 2012). Diese widersprüchliche Aussage ist das Ergebnis methodischer Mängel bei der Interpretation der zugrunde liegenden Daten der Metaanalyse.

6.5.1.7. Keratinozyten-Wachstumsfaktoren

6.5.1.7.1. Palifermin Hintergrund

Palifermin ist ein rekombinanter Keratinozyten-Wachstumsfaktor (Rubin, Osada et al. 1989) und ist derzeit in Deutschland zur Behandlung der oralen Mucositis bei Patienten mit myeloablativer Radiochemotherapie als Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation zugelassen. Zum Einsatz von Palifermin wurde eine Studie ausgewertet, die insgesamt 154 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie unter Induktionschemotherapie einschließt, von denen 76 mit Palifermin behandelt wurden (Bradstock, Link et al. 2014). Da die Inzidenz und Schwere der Diarrhoe nur ein sekundärer Studienendpunkt war, wurde keine Empfehlung für Palifermin formuliert. Patienten der Palifermingruppe hatten einen signifikant geringeren Diarrhoe-Score als Patienten der Placebogruppe (MD: -0,42; 95 % KI: -0,72 bis -0,12).

6.5.1.7.2. Repifermin Hintergrund

Da Repifermin in Deutschland, der Schweiz und Österreich keine Zulassung hat, wird keine Empfehlung gegeben.

Repifermin ist die gekürzte Form des rekombinanten Keratinozyten-Wachstumsfaktors-2 (KGF-2) (Freytes, Ratanatharathorn et al. 2004). Zu den pharmakologischen Effekten des Repifermin zählen Zellproliferation und -differenzierung. Im Tiermodell wurde hierdurch die Heilung ulzerierter oraler und gastrointestinaler Mucosa begünstigt (Han, Li et al. 2000). Zur Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Diarrhoe mit Repifermin bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation nach Konditionierungschemotherapie wurde eine Studie von Freytes et al. ausgewertet (Freytes, Ratanatharathorn et al. 2004). Die Studie wurde aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 42, von denen Diarrhoehäufigkeiten für 28 Patienten berichtet wurden) und der teilweise unzureichenden Darstellung der Ergebnisse mit dem Evidenzniveau 2b- bewertet. Die Patienten der Interventionsgruppe entwickelten nichtsignifikant häufiger Diarrhoen aller Schweregrade (OR: 3,55; 95 % KI: 0,32-39,14).

6.5.1.8. Natriumhydrogencarbonat

6.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Natriumhydrogencarbonat soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b -	Literatur: (Tamura, Yasutake et al. 2004)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Durch orale Gabe von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3) wird der pH-Wert des Stuhls erhöht (Takeda, Kobayashi et al. 2001). Die Hypothese der Wirksamkeit lautet, dass durch Alkalisierung des Stuhls der toxische Irinotecan-Metabolit SN38 im Darmlumen in seine weniger toxische Carboxylform umgewandelt wird und so das Auftreten der verzögerten Diarrhoe nach Irinotecan-Gabe abschwächt bzw. verhindert wird. Zur Prävention der Irinotecan induzierten Diarrhoe bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom wurde eine Cross-over Studie von Tamura et al. ausgewertet (Tamura, Yasutake et al. 2004). Aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 10$) und der fehlenden Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- bewertet. Patienten der Interventionsgruppe wiesen einen nicht signifikant geringeren Diarrhoe-Score im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (MD: -0,60; 95 % KI: -1,70-0,50).

6.5.1.9. Neomycin

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Neomycin soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur: (de Jong, Kehrer et al. 2006)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bakterielle β -Glucuronidasen reaktivieren den inaktiven Irinotecan-Metaboliten SN38G im Darmlumen zum toxischen Metaboliten SN38, der letztendlich für die Entstehung der verzögerten Diarrhoe nach Irinotecan-Gabe verantwortlich gemacht wird. Die Annahme der Wirksamkeit durch die präventive Gabe des Antibiotikums Neomycin war, dass β -Glucuronidase produzierende Bakterien gehemmt werden. Zur Prävention der Irinotecan induzierten Diarrhoe bei Patienten mit soliden Tumoren wurde eine Studie von de Jong 2006 ausgewertet ($n = 62$), von denen 28 in der Neomycingruppe behandelt wurden (de Jong, Kehrer et al. 2006). Patienten der Interventionsgruppe

entwickelten nicht signifikant häufiger eine Diarrhoe Grad 2 (OR: 1,87; 95 % KI: 0,56-6,22) bzw. seltener eine Grad 3 Diarrhoe (OR: 0,45; 95 % KI: 0,14-1,52), was zu einem nicht signifikant geringerem Diarrhoe-Score der Neomycingruppe führte (MD: -0,27; 95 % KI: -0,76-0,22).

6.5.1.10. Octreotid LAR

6.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Octreotid LAR soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b-	Literatur: (Hoff, Saragiotto et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Somatostatin-Analogon Octreotid gilt als effektive Behandlung der Chemotherapie induzierten Diarrhoe. Zum präventiven Einsatz von Octreotid LAR bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Hoff et al. 2014 ausgewertet (Hoff, Saragiotto et al. 2014). Diese open-label Studie schließt 139 Patienten ein, von denen 68 Patienten mit Octreotid behandelt wurden. Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe (OR: 0,87; 95 % KI: 0,39-1,94), der Gesamtzahl an stattgehabten Diarrhoe-Episoden (OR: 1,20; 95 % KI: -6,16-8,56), sowie des berechneten Diarrhoe-Scores (MD: -0,03; 95 % KI: -0,33-0,27) kein signifikanter Unterschied festgestellt (Für die Berechnung des Diarrhoe Scores wurden nur die Patienten mit stattgehabter Diarrhoe berücksichtigt.).

6.5.1.11. Racecadotril

6.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Racecadotril soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b-	Literatur: (Ychou, Douillard et al. 2000)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens;

Hintergrund

Racecadotril ist ein Enkephalinase-Inhibitor und stoppt den endogenen Enkephalin-Abbau. Enkephaline wirken als endogene Opioide im Gastrointestinaltrakt antisekretorisch. Durch Gabe von Racecadotril sollte die Halbwertszeit der Enkephaline erhöht und dadurch die Sekretion erniedrigt werden. Seit 2008 ist Racecadotril in

Deutschland zur Behandlung der akuten Diarrhoe bei Erwachsenen (seit 2004 bei Kindern und Säuglingen) zugelassen. Zur Prävention der Irinotecan induzierten verzögerten Diarrhoe mit Racecadotril bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Ychou 2000 ausgewertet. Die Studie schließt 136 Patienten ein, von denen 66 mit Racecadotril behandelt wurden und wurde aufgrund fehlender Verblindung mit dem Evidenzniveau 1b- bewertet (Ychou, Douillard et al. 2000). Die Anzahl an Patienten mit Diarrhoe Grad 2 (OR: 1,29; 95 % KI: 0,62-2,62), Grad 3 (OR: 0,82; 95 % KI: 0,4-1,64), Grad 4 (OR: 1,03; 95 % KI: 0,20-5,30), Grad 3 und 4 (OR: 0,83; 95 % KI: 0,42-1,64) sowie dem berechneten Diarrhoe-Score (MD: 0,01; 95 % KI: -0,38-0,40) in der Interventionsgruppe unterschied sich nicht signifikant von den Ergebnissen der Kontrollgruppe.

6.5.1.12. Synbiotika

6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Synbiotika kann bei immunkompetenten Patienten erwogen werden.
Level of Evidence 1b-	Literatur: (Osterlund, Ruotsalainen et al. 2007)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Als Synbiotikum wird eine Kombination aus Probiotikum (Zubereitung lebensfähiger Mikroorganismen) und Präbiotikum (Nahrungsgrundlage für Darmbakterien, häufig nicht-verdaubare Kohlenhydrate) bezeichnet. Der Einsatz von Probiotika in der Therapie der akuten Diarrhoe bei Kindern (Huang, Bousvaros et al. 2002) und bei Antibiotika assoziierter Diarrhoe (Szajewska and Mrukowicz 2001) gilt als erfolgversprechend, ebenso wie der Einsatz des Präbiotikums Guarkernmehl in der Therapie der akuten Diarrhoe bei Kindern (Alam, Meier et al. 2000). Zum Einsatz von Synbiotika zur Prävention der 5-Fluorouracil induzierten Diarrhoe bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Osterlund 2007 ausgewertet (Osterlund, Ruotsalainen et al. 2007). Die Studie schließt 150 Patienten ein, von denen 97 in der Synbiotikagruppe behandelt wurden und wurde aufgrund fehlender Verblindung der Kontrollgruppe mit dem Evidenzniveau 1b- bewertet. Patienten der Interventionsgruppe litten im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger häufig unter Diarrhoen der Schweregrade 3 und 4 (OR: 0,47; 95 % KI: 0,22-0,98). Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs bewertet den Einsatz von Synbiotika wie folgt: „...könnte in Absprache mit dem Patienten in einem ganzheitlichen Konzept zum Einsatz kommen, wobei sie eine effiziente Prävention und insbesondere Therapie der Diarrhoe v.a. unter Irinotecan nicht ersetzt.“ (Moehler, Al-Batran et al. 2011). Die Gabe von Probiotika wird als seltener Grund für das Auftreten einer Sepsis gesehen (Redman, Ward et al. 2014). Patienten mit entsprechendem Risikoprofil, insbesondere immunsupprimierte Personen, sollten daher nicht mit Probiotika therapiert werden. Die Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Synbiotika kann unter Abwägung potentieller Nebenwirkungen erwogen werden. Für die Diarrhoe in anderen Kontexten, wie zum

Beispiel der Antibiotika assoziierten Diarrhoe und Clostridium-difficile-Infektionen, sind nach zunächst tendenziell eher positiven Metaanalysen (Hempel, Newberry et al. 2012, Johnston, Ma et al. 2012) die Empfehlungen eher wieder zurückhaltender geworden, nachdem eine sehr große randomisierten Studie (Allen, Wareham et al. 2013) keinen Nutzen zeigen konnte. Inwiefern diese Ergebnisse auf die Tumorthherapie induzierte Diarrhoe übertragbar sind, ist nicht klar.

6.5.1.13. Transforming growth factor beta 2 (TGF-β2)

6.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit TGF-β2 soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b-	Literatur: (Antoun, Boige et al. 2009)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der Transforming growth factor beta (TGF-β) ist ein bioaktives Polypeptid mit Auswirkungen auf Zellwachstum und -differenzierung. Natürlicherweise kommt er im menschlichen Körper und der Muttermilch sowie in Kuhmilch vor (Donnet-Hughes, Duc et al. 2000). TGF-β2 findet als Beimischung zu Sonden- und Trinknahrung im Rahmen der Therapie entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern bereits Anwendung (Heuschkel, Salvestrini et al. 2008). Zum präventiven Einsatz von TGF-β2 bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom und 5-Fluorouracil haltiger Chemotherapie wurde eine Studie von Antoun et al. ausgewertet (Antoun, Boige et al. 2009). Aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 13) von denen 9 mit TGF-β2 behandelt wurden und fehlender Angaben zu Patientencharakteristika wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- bewertet. Die Inzidenz der 5-Fluorouracil induzierten Diarrhoe bei Patienten der Interventionsgruppe war nicht signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (OR: 0,27; 95 % KI: 0,02-3,65).

6.5.1.14. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)

Der Einsatz chinesischer Kräutermethoden wurde bereits in der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ bewertet: "In pflanzlichen Präparaten aus Asien im Kontext der traditionellen chinesischen Medizin und des Ayurveda wurden wiederholt Beimengungen aus Schwermetallen, Pestiziden und medizinischen Substanzen wie Kortikosteroide und Cumarine gefunden. Der Einsatz ist bei fehlendem Nutznachweis nicht empfehlenswert." (Pox and Schmiegel 2013) Bei der de novo Recherche zur TCM wurden erwartungsgemäß viele Publikationen inkl. RCTs jedoch mit Volltexten nur in chinesischer Sprache gefunden. Eine systematische Aufarbeitung der Literatur war daher nicht möglich, weshalb zum Themenfeld der TCM keine Aussage getroffen werden kann.

6.6. Therapie der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe

Die Therapie der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe orientiert sich im Wesentlichen an den Empfehlungen zur Therapie der Chemotherapie induzierten Diarrhoe (CID). Aufgrund mangelnder Evidenz kann zur Therapie der durch zielgerichtete Substanzen ausgelösten Diarrhoe keine differenzierte Empfehlung gegeben werden. In der Regel wird aber analog der CID vorgegangen. Dosisreduktionen sollten individuell und unter Beachtung der Fachinformation erfolgen.

6.6.1. Medikamentöse Therapie

6.6.1.1. Loperamid

6.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei unkomplizierten Diarrhoen (Grad 1 und 2 ohne Risikokonstellation) soll die Therapie der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Loperamid erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Loperamid ist ein lokal im Darm wirksames Opioid, welches zur Verlangsamung der Darmperistaltik und zu verminderter Sekretion beiträgt. Es hat sich als Standardtherapie jeglicher Tumorthherapie induzierter Diarrhoe im klinischen Alltag etabliert. Qualitativ hochwertige RCT's liegen jedoch nicht vor.

Anmerkung: Die empfohlene Dosierung von initial 4 mg gefolgt von 2 mg alle 2-4 Stunden (Algorithmus zu Assessment und Management einer CID nach Benson 2004, Abbildung 1) überschreitet die Dosis gemäß Fachinformation, darauf sind die Patienten hinzuweisen.

In der Drug Safety Mail 2016-19 der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 8.6.2016 wird vor schwerwiegenden kardialen Ereignissen / Herzrhythmusstörungen bei Einnahme von Loperamid in höheren Dosierungen als empfohlen, gewarnt z. B. im Zusammenhang mit Fehlgebrauch oder Missbrauch. Dabei trat die Mehrzahl der berichteten kardialen Ereignisse bei Personen auf, die bewusst hohe Dosen von Loperamid eingenommen haben, entweder gegen Entzugssymptome eines Opioidmissbrauchs oder um ein Euphoriegefühl zu induzieren. Bei anderweitig nicht erklärbaren kardialen Ereignissen wie QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, anderen ventrikulären Arrhythmien, Synkopen oder Herzstillstand sollte die Einnahme von Loperamid als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden (AkdÄ 2016).

6.6.1.2. Octreotid

6.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei initial schweren Diarrhoen (ab Grad 3), die einer stationären Aufnahme bedürfen, kann die Therapie der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Loperamid in Kombination mit Octreotid erfolgen. (Off-Label-Use)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Das kurz wirksame Somatostatin-Analogon Octreotid ist in Deutschland zur Behandlung von funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Akromegalie zugelassen. Die Verwendung als Antidiarrhoikum geschieht außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use). Es wird subkutan verabreicht und wirkt über eine Verringerung der intestinalen Motilität sowie des Wasser- und Elektrolyttransportes (Ruskone, Rene et al. 1982).

Loperamid ist ein lokal im Darm wirksames Opioid, welches ebenfalls zur Verlangsamung der Darmperistaltik und zu verminderter Sekretion beiträgt. Im Gegensatz zu Octreotid kann Loperamid oral eingenommen werden. Es hat sich als Standardtherapie jeglicher Tumorthherapie induzierter Diarrhoe etabliert. Zur Therapie der Chemotherapie induzierten Diarrhoe wurden 4 Studien ausgewertet, die die Behandlung Octreotid versus Loperamid vergleichen. Hinsichtlich der „Complete Treatment Response“ (definiert als komplettes Ansprechen nach Gabe der Medikation) konnten die Studien von Cascinu 1993, Gebbia 1993 und Nikou 1994 in die Auswertung aufgenommen werden (Cascinu, Fedeli et al. 1993, Gebbia, Carreca et al. 1993, Nikou, Polyzos et al. 1994). Bei diesem Endpunkt hatten Patienten, die Octreotid erhielten ein signifikant höheres Therapieansprechen als Patienten, die Loperamid erhielten (OR: 20,90; 95 % KI: 6,21-70,26).

Geller et al. hingegen definierten das Therapieansprechen als „Major Response“ (Besserung der Diarrhoe um ≥ 50 % des ursprünglichen Stuhl-Volumens) (Geller, Gilmore et al. 1995). Hier hatten Patienten, die Loperamid erhielten, ein signifikant höheres Therapieansprechen als Patienten, die Octreotid erhielten (OR: 0,10; 95 % KI: 0,01-0,98). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in dieser Studie das Octreotid mit 150 µg Octreotid in 250 ml Kochsalzlösung i.v./24 h deutlich geringer dosiert war als die Octreotid-Dosierungen der anderen Studien (bis zu 500 µg t.i.d. bis zur kompletten Remission (Gebbia, Carreca et al. 1993).

Zur Therapie der Cisplatin induzierten Diarrhoe mit Octreotid wurde eine Placebo kontrollierte Studie von Cascinu 1994 ausgewertet (Cascinu, Fedeli et al. 1994). Die Studie schließt 43 Patienten mit Tumoren unterschiedlicher Genese ein und wurde mit dem Evidenzniveau 1b bewertet. Patienten, die nach einer vorangegangenen Cisplatin-Gabe unter Diarrhoe litten wurden im folgenden Zyklus randomisiert, um Octreotid oder Placebo zu erhalten. Patienten, die mit Octreotid behandelt wurden, erlebten signifikant weniger häufig eine Diarrhoe als Patienten, denen ein Placebo verabreicht wurde (OR: 0,02; 95 % KI: 0,00-0,14)

Insgesamt stellt sich die Studienlage uneinheitlich dar, so dass eine klare evidenzbasierte Empfehlung nicht möglich ist und deswegen ein Expertenkonsens erfolgt. Die DGHO-Therapieempfehlungen von Vehreschild et al. (Diagnosis and

management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)) empfiehlt die initiale Gabe von Loperamid. Bei starker bis schwerer Diarrhoe oder bei therapierefraktärer Diarrhoe mit Loperamid (Diarrhoe dauert trotz Gabe von Loperamid über 48 Stunden an) sollte die Gabe von Octreotid s.c. dreimal täglich als Zweitlinientherapie erfolgen (Vehreschild, Vehreschild et al. 2013).

Anmerkung: Octreotid ist für die symptomatische Behandlung von Diarrhoen bei endokrin aktiven Tumoren zugelassen, nicht für die CID allgemein.

6.6.2. Weitere therapeutische Interventionen

6.6.2.1. Antibiotika

Zur Behandlung der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Antibiotika existieren keine randomisierten therapeutischen Interventionsstudien. Es kann daher keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Wenn ein gesicherter Erregernachweis vorliegt, sei an dieser Stelle auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) „Diarrhoe und andere gastrointestinale Komplikationen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen“ (Vehreschild, Vehreschild et al. 2013) verwiesen. In dieser Leitlinie werden auch Empfehlungen zu Therapie und Management der infektiösen Diarrhoe gegeben.

6.6.2.2. Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin)

Zur Behandlung der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit anticholinergen Substanzen existieren keine randomisierten therapeutischen Interventionsstudien. Es kann daher keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Nach intravenöser Applikation von Irinotecan tritt bei etwa 9 % der Patienten innerhalb von 24 Stunden ein cholinerges Syndrom auf (Rougier, Bugat et al. 1997). Die Patienten leiden unter abdominellen Krämpfen, Erbrechen, verstärkter Schweißbildung, Bradykardie und wässriger Diarrhoe. Zur Sekundärprävention kann bei Patienten mit vorangegangenen cholinergen Syndrom Atropin verabreicht werden. Atropin wird auch in der Therapie des cholinergen Syndroms eingesetzt (Atropinsulfat, 250 µg s.c.).

6.6.2.3. Budesonid

Zur Behandlung der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Budesonid existieren keine randomisierten therapeutischen Interventionsstudien. Es kann daher keine Empfehlung ausgesprochen werden.

6.6.2.4. Codein

Zur Behandlung der Tumorthherapie induzierten Diarrhoe mit Codein existieren keine randomisierten therapeutischen Interventionsstudien. Es kann daher keine Empfehlung ausgesprochen werden.

6.7. Behandlung der therapierefraktären Diarrhoe

Zur Behandlung der therapierefraktären Tumorthherapie induzierten Diarrhoe existieren keine randomisierten therapeutischen Interventionsstudien. Diese schwere Verlaufsform erfordert jedoch zur Vermeidung komplizierter Hospitalverläufe, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie Neutropenie, immer eine klinische Intervention. Ein pragmatischer Algorithmus, der bis heute gängiger Expertenkonsensus ist, wurde bereits 2004 von Benson et al. publiziert (Benson, Ajani et al. 2004). Die Empfehlungen zur Therapie der refraktären Diarrhoe lehnen sich daher an diesen Konsensus an.

Tritt bei Patienten mit Diarrhoe Grad 1 und 2 innerhalb von 12 - 24 Stunden nach Loperamid-Gabe (initial 4 mg, danach 2 mg alle 4 Stunden) keine Besserung der Symptomatik ein, kann die Loperamid-Dosierung auf 2 mg alle 2 Stunden gesteigert werden. Bleibt die Diarrhoe dennoch bestehen, sollte eine Salvagetherapie verabreicht werden. Allerdings sind die meisten Optionen der Salvagetherapie als Off-Label-Use zu betrachten.

6.7.1.1. Therapie der refraktären Diarrhoe

6.17.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Bei der unter Loperamid-refraktären Diarrhoe sollte zusätzlich zum Elektrolyt- und Flüssigkeitsausgleich eines der folgenden Medikamente eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Octreotid (100-150 µg s.c. 3x täglich., Dosisescalation 500 µg s.c. 3x täglich) (Off-Label-Use) • Codein (15-60 mg maximal 4x täglich) (Off-Label-Use) • Budenosid (9 mg 1x täglich) (Off-Label-Use) • Racecadotril (100 mg 3x täglich) • Orale Aminoglykoside (Off-Label-Use) • Tinctura opii (0,6-1,2 ml oral, 3x täglich)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

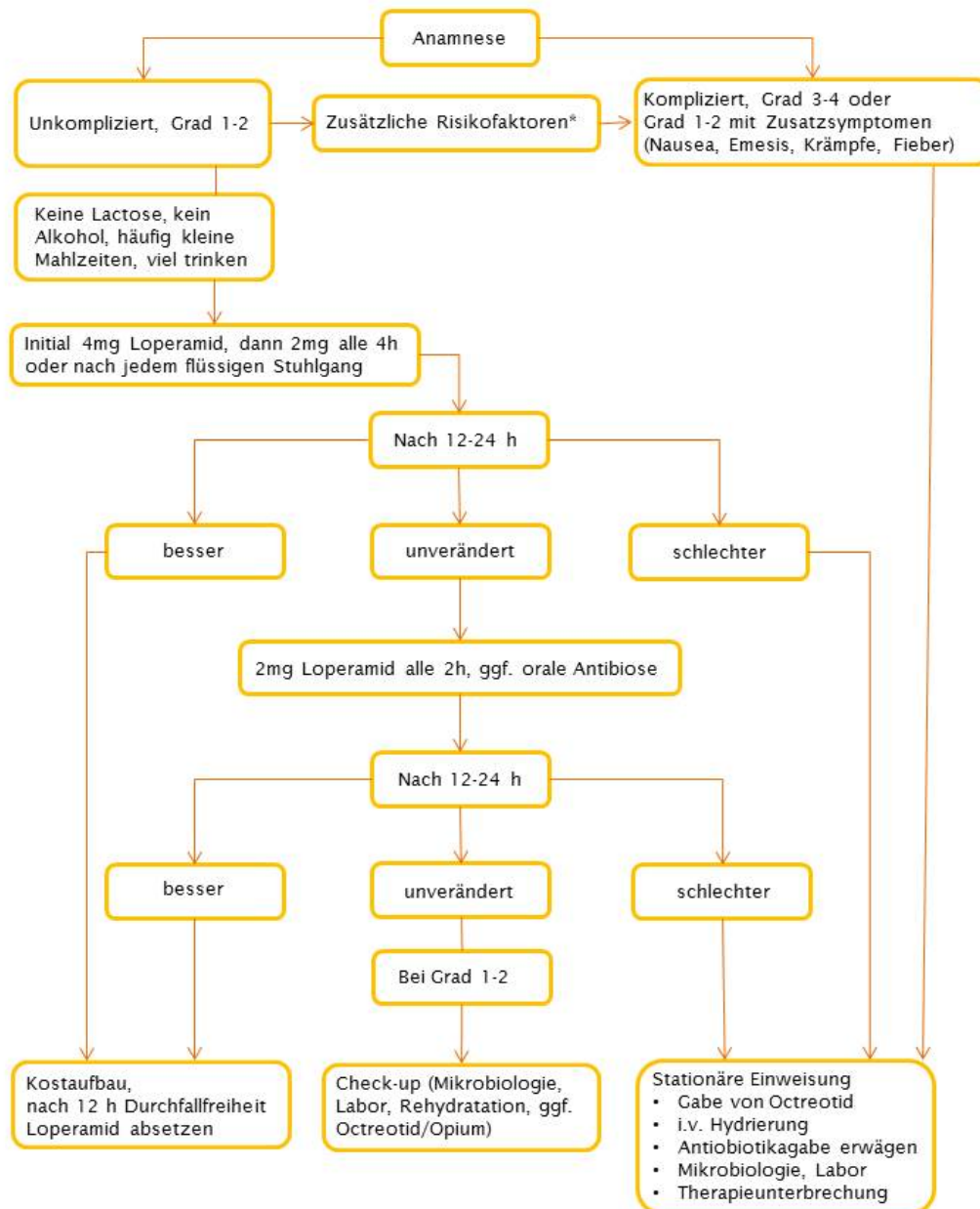
Hintergrund

Die wichtigste Intervention ist aber der Ausgleich des Wasser- und Elektrolytverlustes. Bei persistierender Diarrhoe über 24-48 Stunden nach Erstdiagnose sollte eine intravenöse Rehydrierung mit isotoner Elektrolytlösung erfolgen. Außerdem wird zu folgender erweiterter Diagnostik geraten:

- Stuhluntersuchung (Blut, Leukozyten, *Clostridium difficile*, *Salmonellen*, *Escherichia coli*, *Camphylobacter*, ggf. andere Erreger einer infektiösen Colitis)
- Blutbild und Elektrolyte
- Abdominelle Untersuchung

Verschlechtert sich die Diarrhoe trotz Loperamid-Gabe auf Grad 3 oder 4 oder kommt bei Patienten mit Diarrhoe Grad 1 oder 2 ein weiterer Risikofaktor (z.B. abdominelle Krämpfe, Übelkeit/Erbrechen, reduzierter Allgemeinzustand, Fieber, Sepsis,

Neutropenie, offene Blutungen, Dehydratation) hinzu, sollte der Patient ins Krankenhaus eingewiesen werden. Dort sollte eine Therapie mit Octreotid, Antibiotika, und v. a. Rehydrierung erfolgen. Weiterhin sollte spätestens jetzt die weiterführende Diagnostik (s.o.) eingeleitet werden. Bis zum vollständigen Abklingen der Symptomatik sollte die Gabe von Chemotherapeutika ausgesetzt werden. Für folgende Zyklen wird eine Reduzierung der Chemotherapie-Dosis angeraten (Benson, Ajani et al. 2004). Abbildung 1 fasst den beschriebenen Algorithmus zusammen.



*Risikofaktoren: Krämpfe, Nausea/Emesis ≥ 2 , geringer Karnofsky-Index, Fieber, Sepsis, Neutropenie, Dehydratation

Abbildung 1: Algorithmus zu Assessment und Management einer CID (modifiziert nach (Benson, Ajani et al. 2004))

6.8. Behandlung der Diarrhoe bei simultaner Radiochemotherapie

Siehe Kapitel „Radiogene Enteritis“ unter „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“.

7. Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie

Umgang mit Interessenkonflikten: kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Vorbemerkungen

Wie in allen Kapiteln dieser Leitlinie wurde ausschließlich auf die Tumorbehandlung erwachsener Patienten fokussiert. Thema des Kapitels ist die orale Mucositis unter Chemotherapie. Die Mucositis, die den Gastrointestinaltrakt oder die Atemwege betrifft wird ebenso wenig abgehandelt wie die orale Mucositis durch den Einsatz zielgerichteter Tumortheraeutika. Orale Mucositis durch Strahlentherapie (alleinige Bestrahlung oder Radiochemotherapie) wird im Abschnitt 10 „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“ behandelt, wenn die Strahlentherapie das führende auslösende Agens ist. In diesem Kapitel wird nur die orale Mucositis abgehandelt, bei der die Systemtherapie das führende auslösende Agens ist. Dabei finden sich zwei Gruppen der Systemtherapie mit wesentlichen Unterschieden: Chemotherapie (CTX), Chemotherapie in Zusammenhang mit Stammzelltransplantation (HSZT, mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung). Wesentliche Grundlage dieses Kapitels ist die MASCC-ISOO LL, ergänzt durch eine Updaterecherche bis zum 01.04.15 (s. Leitlinienreport).

Orale Mucositis (OM) ist eine Schädigung der Mucosa im Mund- und Rachenbereich, die durch eine Tumorthherapie hervorgerufen wird. OM ist gekennzeichnet durch eine Atrophie des Plattenepithels, Schädigung von Gefäßen und Ulzeration. Es besteht eine Interaktion zu Veränderungen im Speichelfluss und der oralen Keimbesiedlung. Besonders in der ulzerativen Phase hat die OM häufig eine Vielzahl klinischer Konsequenzen, dazu gehören: Schmerzen, eingeschränkte orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, erhöhtes Infektionsrisiko und in der Folge eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten.

Das Phänomen der OM durch Tumorthherapie ist noch nicht vollständig entschlüsselt. Während frühere Ansätze OM als Folge einer lokalen viralen oder bakteriellen Infektion oder unspezifischen zytotoxischen Effekten von Chemo- oder Radiotherapien an basalen Epithelstammzellen der Mucosa ansahen, nehmen aktuelle Untersuchungen ein Zusammenwirken von verschiedensten zellulären Elementen der Mucosa an. Viele verschiedene Prozesse, Strukturen und Signalwege sind dabei beteiligt: Zellkinetik, extrazelluläre Matrix, Apoptose, Integrität der tight junctions, Entzündungszytokine, Veränderungen der oralen Flora (Al-Dasooqi, Sonis et al. 2013). Der Prozess ist dabei dynamisch und interaktiv: die Reaktionen der Epithelzellen sind Folge einer Reihe von Ereignissen in der Submucosa. Der Verlauf findet in 5 klinischen Phasen statt und ist entgegen früherer Annahmen nicht nur eine Reaktion auf ein einmaliges schädigendes Ereignis (Sonis, Elting et al. 2004).

- **Initiierung** → direkte und irreversible Schädigung der DNA
- **Hochregulierung und Erzeugung von Messenger-Signalen** → Transkriptive Faktoren regeln eine Anzahl von Genen in Endothelium, Fibroblasten, Makrophagen und Epithelium hoch, was zu einer Produktion von Boten- und Wirkproteinen führt, bspw. entzündungsförderliche Zytokine und Enzyme.
- **Signalübertragung und Amplifikation** → führt zur Apoptosis (Zelltod) und Gewebeschädigung, durch eine Abfolge von biologisch vermittelten Ereignissen kommt es zu einer Verstärkung (Amplifikation) des Effekts.

- **Ulzeration und Entzündung** → dieser Prozess führt zu Ulzeration des Epithelgewebes mit dem erhöhten Risiko der Bakteriämie und Sepsis v.a. bei Granulozytopenie (< 1,0 Gpt/l).
- **Wundheilung** → geschieht meist spontan und hängt von einer erfolgreichen Kommunikation zwischen Mesenchym- und Epithelgewebe ab.

7.1. Inzidenz und Risiko

Die Inzidenz oraler Mucositis weist in Abhängigkeit von Therapie und individuellen Risikofaktoren eine hohe Varianz auf.

7.1.1. Therapiebezogenes Risiko für OM

7.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Zu den therapiebezogenen Risikofaktoren, die Inzidenz und Ausprägung der oralen Mucositis erhöhen, zählen Art und Dosierung der Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochdosischemotherapie • Allogene Knochenmarktransplantation
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer Übersichtsarbeit von Sonis et al. (2004) werden die Inzidenzdaten der OM Grad 3-4 für eine große Anzahl verschiedener Mono- oder Multichemotherapien berichtet (Sonis, Elting et al. 2004). Da solche Angaben meist schwer zu finden sind, sollen alle Schemata gezeigt werden, die ein hohes Risiko für schwere orale Mucositis haben. Dieses hohe Risiko wurde als $\geq 10\%$ OM Grad 3/4 definiert (Avritscher, Cooksley et al. 2004, Al-Dasooqi, Sonis et al. 2013).

Tabelle 37: Schemata für ein hohes Risiko einer schweren oralen Mucositis (Sonis, Elting et al. 2004)

Substanz	Studienanzahl	Patientenzahl	Inzidenz der OM
Anthrazykline	19	1139	10 %
Anthrazykline und Paclitaxel	10	790	11 %
Anthrazykline und Docetaxel	17	845	11 %
Anthrazykline und Docetaxel und Cyclophosphamid	2	105	11 %
Anthrazykline und Docetaxel und 5FU	2	108	66 %

Substanz	Studienanzahl	Patientenzahl	Inzidenz der OM
Anthrazykline und Docetaxel und Platin	2	53	12 %
Docetaxel	16	1697	13 %
Docetaxel und 5FU	3	303	46 %
Docetaxel und 5FU und Platin	2	115	43 %
Paclitaxel und 5FU und Platin	3	225	27 %
Docetaxel und andere	3	77	18 %
Paclitaxel und andere	6	257	13 %
Platin, MTX, Leucovorin	3	73	18 %
5FU Dauerinfusion	3	146	14 %
5FU und Leukovorin	21	3177	14 %
5FU und Platin	12	508	18 %
5FU Dauerinfusion und andere S.	7	213	12 %
5FU und Leukovorin und Taxane	4	145	41 %
5FU und Leukovorin und Mitomycin C	3	161	15 %

5 FU: 5- Fluorouracil

Der gleiche Autor gibt auch Häufigkeiten für orale Mucositis durch Chemotherapie im Rahmen der HSZT von Erwachsenen an.

Tabelle 38: Häufigkeiten für orale Mucositis durch CTX (Sonis, Elting et al. 2004)

Substanz	Studienanzahl	Patientenzahl	Inzidenz der OM
Konditionierung mit TBI	8	611	64 %
Konditionierung mit Busulfan ohne TBI	10	360	52 %
Stammzellen bei Myelom	5	139	36 %
Andere Konditionierung - TBI	3	439	31 %
Stammzellen bei soliden Tumoren	9	266	27 %

TBI: Total body irradiation

Im Rahmen jeder Systemtherapie sollte zu Beginn eine Beurteilung des Risikos für das Auftreten der OM erfolgen. Das Management erfolgt risikoadaptiert.

7.1.2. Patientenbezogenes Risiko für OM

7.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren, die Inzidenz und Ausprägung der oralen Mucositis erhöhen, zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlechte Mundgesundheit und -hygiene • Reduzierter Speichelfluss • Genetische Faktoren • Eingeschränkte Nieren/Leberfunktion • Vorausgegangene Tumorthherapie (z.B. Kopf-Hals-Tumoren)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Außer der Art der Chemotherapie finden sich weitere Faktoren, die das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten oralen Mucositis beeinflussen. Avritscher et al. (2004) sowie Al Dasooquie et al (2013) haben für patientenbezogene Risikofaktoren eine Aufstellung von Informationen aus verschiedenen Quellen vorgenommen. Demnach besteht ein höheres Risiko tendenziell für Frauen unter Therapie mit 5FU, für Patienten mit schlechter Mundhygiene und bestehender oder simultan auftretender Xerostomie, bei Vorliegen bestimmter genetischer Faktoren, bei eingeschränkter Nieren/Leberfunktion und bei Zustand nach einer früheren Krebstherapie.

7.2. Erfassung und Dokumentation

Zur Erfassung der OM gehört neben einer Befragung des Patienten bezüglich der Symptomatik eine standardisierte Untersuchung der Mundschleimhaut. Die Ergebnisse sollten entsprechend eines etablierten Klassifikationssystems erfasst und dokumentiert werden. Eine Kombination von Selbst- und Fremdbeobachtungsskalen kann sinnvoll sein (McGuire, Fulton et al. 2013).

7.2.1. Ablauf

Initiale und fortlaufende Inspektion der Mundhöhle ist zum einem durch die Patienten und zum anderen durch Arzt oder Pflegende durchzuführen (McGuire, Fulton et al. 2013). Zum Assessment sind die im Abschnitt 6.2.2. beschriebenen Instrumente anzuwenden. Alternativ zu einem standardisierten Assessment können die Patienten nach Schmerzen im Mund- und Rachenraum und den daraus resultierenden funktionalen Beeinträchtigungen beim Essen, Trinken, Sprechen und Schlucken befragt werden. Anschließend erfolgt eine systematische Untersuchung der Mundhöhle für Anzeichen einer OM an den Prädilektionsstellen (vgl. Abbildung.1). Die Untersuchung bei Patienten unter HSZT-Therapie im stationären Bereich sind täglich etwa zur gleichen Zeit durchzuführen. Bei allen anderen Patienten wird eher die wöchentliche Untersuchung die Regel sein. Bei ausgeprägter oraler Mucositis oder Stimmveränderung ist zum Ausschluss einer kritischen Beteiligung des Kehlkopfes eine frühzeitige Laryngoskopie in Erwägung zu ziehen.

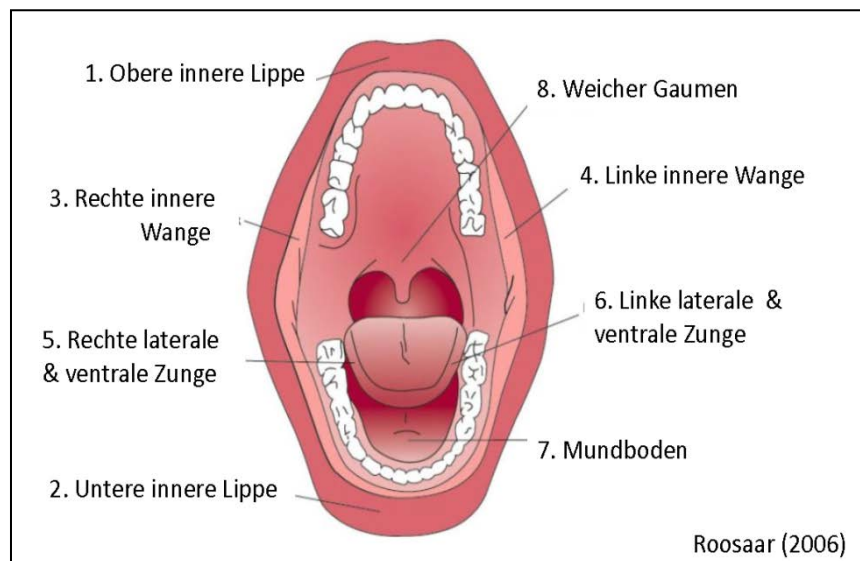





Abbildung 2: Prädilektionsstellen oraler Mucositis (Quelle: Roosaar 2006)

7.2.2. Klassifikationssysteme

Eine genaue und konsequente Erfassung der Häufigkeit und Schwere einer Therapie induzierten oralen Mucositis sind von großer Bedeutung für die klinische Versorgung. Am häufigsten werden die globalen Einzel-Item-Skalen der WHO, der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und des Nationalen Cancer Institutes (NCI) der CTCAE V.4.0 verwendet (vgl. Tabelle 39). Sie verbinden eine Inspektion des Mund-Rachenraumes mit den klinischen Zeichen einer Schädigung der Mucosa. Wichtig sind diese Skalen für die Bestimmung der Ausprägung der oralen Mucositis (Gradeinteilung); da sie leicht voneinander abweichen, muss beim Vergleich von Studienergebnissen immer beachtet werden, welche Klassifikation verwendet wurde.

Tabelle 39: Aufstellung der Klassifikationssysteme der oralen Mucositis (Rostock and Saller 2007, SERVICES, National Institutes of Health et al. 2009)

WHO - Grad 0	WHO - Grad 1	WHO - Grad 2	WHO - Grad 3	WHO - Grad 4
Normal	Wunden und Erytheme	Erytheme, Ulzerationen, feste Nahrung möglich	Ulzerationen, flüssige Ernährung	Blutende Ulzerationen, Nahrungsaufnahme über den Mund nicht möglich
CTC - Grad 0	CTC - Grad 1	CTC - Grad 2	CTC - Grad 3	CTC - Grad 4
keine Anzeichen	Aufnahme fester Nahrung möglich	Schmerzen Aufnahme fester/breiiger Nahrung möglich	starke Schmerzen nur noch flüssige Nahrung möglich	massive Schmerzen Ernährung ausschließlich über enterale Sonde oder parenteral lebensbedrohliche NW
RTOG - Grad 0	RTOG - Grad 1	RTOG - Grad 2	RTOG - Grad 3	RTOG - Grad 4
keine Anzeichen	Erytheme Wundsein – milde Schmerzen	kleinfleckige Mucositis/Erosionen Sekretion/Beläge Schmerzen, Analgesie nötig	Großflächige Erosionen Großflächige Fibrinbeläge Schmerzen, ggf. Opioide nötig	Zusätzlich Ulzera mit Blutung oder Nekrosen
RTOG - Grad 0	RTOG - Grad 1	RTOG - Grad 2	RTOG - Grad 3	RTOG - Grad 4
				
WHO: Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation; CTC: Common toxicity criteria; RTOG: Toxizitätskriterien der Radiation Therapy Oncology Group				

7.2.3. Assessmentinstrumente für OM

Eine wichtige Gruppe von Erfassungsinstrumenten sind die Beobachtungsskalen, sog. objektive Skalen. Diese Instrumente ermöglichen eine Erfassung der Ausprägung der Mucositis über beobachtbare Kriterien, sie sind spezifischer auf die Mundhöhle bezogen als die etablierten Klassifikationen, und detaillierter. Die orale Mucositis Assessment Skala – OMAS erfasst valide und reliabel die Ausprägung der oralen Mucositis über die Beobachtung von neun Stellen im Mundbereich (Sonis, Eilers et al. 1999).

Eine weitere Gruppe von Erfassungsinstrumenten kombiniert objektive, subjektive und funktionale Aspekte der Mucositis. Diese Instrumente wurden hauptsächlich von Pflegekräften mit dem Schwerpunkt Mundpflege entwickelt. Ein häufig angewendetes klinisches Instrument ist der Oral Assessment Guide – OAG (Eilers, Berger et al. 1988). Der OAG besteht aus acht Kategorien mit je drei Abstufungen der Ausprägung der oralen Mucositis je Kategorie. In einer Gesamtbewertung wird die orale Mucositis beim OAG in keine, mäßige und schwere klassifiziert. Erfasst wird die orale Mucositis durch die Fremdeinschätzung der Pflegekräfte oder Ärzte.

Zur Selbsteinschätzung der Patienten wurde bisher für Erwachsene der Oral Mucositis Daily Questionnaire – OMDQ veröffentlicht (Stiff, Erder et al. 2006). Der OMDQ wurde für eine klinische Studie entwickelt und in der Gruppe von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen mit hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) getestet. Das Instrument erfasst in 10 Fragen täglich den Einfluss der oralen Mucositis auf die Aktivitäten des täglichen Lebens. In der Studie konnten durch Selbsteinschätzung der Patienten mit dem OMDQ, orale Mucositis und funktionale Einschränkung 1-3 Tage früher festgestellt werden, im Vergleich zur Fremdeinschätzung der Ärzte oder Pflegekräfte (Stiff, Erder et al. 2006).

Ort/Stelle	Ulzerationen/Pseudomembrane				Erythem			
Oberlippe	0	1	2	3	0	1	2	3
Unterlippe	0	1	2	3	0	1	2	3
Rechte Wange	0	1	2	3	0	1	2	3
Linke Wange	0	1	2	3	0	1	2	3
Zunge vertikal/lateral rechts	0	1	2	3	0	1	2	3
Zunge vertikal/lateral links	0	1	2	3	0	1	2	3
Mundboden	0	1	2	3	0	1	2	3
Gaumen weich	0	1	2	3	0	1	2	3
Gaumen hart	0	1	2	3	0	1	2	3
Oberlippe	0	1	2	3	0	1	2	3
Unterlippe	0	1	2	3	0	1	2	3

0 = keine Läsion	0 = keine
1 = <1 cm ²	1 = nicht schwer
2 = <1-3 cm ²	2 = schwer
3 = >3 cm ²	3 = sehr schwer

OMAS, National Cancer Institute (NCI), USA, gemäss Sonis S et al., 1999

Datum									
Ulzerationen/ Pseudomembrane									
Erythem									
Handzeichen									

Abbildung 3: Erfassungs- und Beurteilungsskala für orale Mucositis, Oral Mucositis Assessment (OMAS) Sonis et al 1999.

Kategorie	1	2	3
Stimme	Normal	tief oder rau	Schwierigkeiten beim Sprechen/Sprechen schmerzhaft
Schlucken	schluckt normal	Schlucken etwas schmerzhaft	Kann nicht schlucken
Lippen	glatt, rosa und feucht	trocken und rissig	ulzeriert und blutend
Zunge	rosa, feucht mit Papillen	belegt oder fehlende Papillen, scheint schimmrig mit oder ohne Rötung	Blasen vorhanden oder rissig
Speichel	wässrig	verdickt oder zäh	fehlt
Schleimhäute	rosa und feucht	gerötet oder belegt (vermehrt weisslich) ohne Ulzerationen	Ulzerationen mit oder ohne Blutungen
Zahnfleisch	rosa und straff	ödematös mit oder ohne Rötung	Spontane Blutungen oder solche unter Druck z.B. beim Beissen
Zähne/Zahnprothesen	sauber, keine Ablagerungen	Zahnstein oder Ablagerungen lokal (falls vorhanden, zwischen den Zähnen)	Zahnstein oder Ablagerungen ganz allgemein in der Zone zwischen Zahn und Zahnfleisch

Bewertung (alle Punkte zusammenzählen)	
Bis zu 8 Punkten	keine Mukositis
9-16 Punkte	mäßige Mukositis
17-24 Punkte	schwere Mukositis

The Oral Assessment Guide (OAG) Eilers et al., 1988, 2003

Datum								
Punkte								
Handzeichen								

Abbildung 4: Erfassung- und Beurteilungsskala für Orale Mukositis (Oral Assessment Guide-OAG) Eilers et al. 1988 und 2003.

Fragebogen zur täglichen Erfassung der Mukositis (OMDQ)

Helfen Sie uns bei der Beurteilung Ihrer Mundschleimhaut zur Vorbeugung von schmerzhaften Entzündungen, die als Nebenwirkungen der Behandlung auftreten können. Bitte beantworten Sie folgende Fragen.

1. Wie würden Sie Ihre ALLGEMEINE BEFINDLICHKEIT in den LETZTEN 24 STUNDEN einschätzen?

(kreisen Sie eine Zahl ein)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

schlimmstmöglich halb zwischen schlimmstmöglich und
ausgezeichneter Befindlichkeit ausgezeichnete
Befindlichkeit

2. Wie stark waren Ihre MUND- UND RACHENSCHMERZEN in den LETZTEN 24 STUNDEN? (kreisen Sie eine Zahl ein)

keine Schmerzen	0
ein wenig Schmerzen	1
mäßige Schmerzen	2
starke Schmerzen	3
extreme Schmerzen	4



Wenn Sie 0 eingekreist haben, gehen Sie bitte zu Frage 4

3. Wie stark schränkte Sie der Mund- und Rachenschmerz in den letzten 24 Stunden bei den folgenden Tätigkeiten ein? (kreisen Sie eine Zahl ein)

	keine Einschränkung	leichte Einschränkung	mäßige Einschränkung	starke Einschränkung	nicht möglich
a. Schlucken _____	0	1	2	3	4
b. Trinken _____	0	1	2	3	4
c. Essen _____	0	1	2	3	4
d. Sprechen _____	0	1	2	3	4
e. Schlafen _____	0	1	2	3	4

4. Wie stark hatten Sie in den LETZTEN 24 STUNDEN DURCHFALL? (kreisen Sie eine Zahl ein)

kein Durchfall	0
ein wenig Durchfall	1
mäßiger Durchfall	2
starker Durchfall	3
extremer Durchfall	4

Darstellung gem. The Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ) Stiff et al 2006. | Dt. Übersetzung Dr. Patrick Jahn (Universitätsklinikum Halle (Saale))

[illegible]

Abbildung 5: Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ) Stiff et al 2006.

7.3. Prophylaxe der oralen Mucositis

7.3.1. Allgemeine Maßnahmen zur Prävention für alle Therapiekonzepte

7.3.1.1. Standardisierte Mundpflege

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mucositis soll in allen Altersgruppen und bei allen Krebsbehandlungsarten mit einem Risiko für OM erfolgen.</p> <p>Diese besteht aus:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pflege durch den Patienten <ol style="list-style-type: none"> a. Mundspülung (=regelmäßige Mundbefeuchtung) b. Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste c. Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürsten d. Vermeidung von Noxen (Alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige Lebensmittel) e. Fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen 2) Risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt 3) Engmaschige klinische Kontrolle
Level of Evidence 2b	MASCC LL Adaptation 2014: (McGuire, Fulton et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Ergebnisse aus der Recherche für die MASCC Leitlinie und das Update für diese Leitlinien zeigen, dass die Studien (insgesamt 24) zur Wirksamkeit von oralen Mundpflegprotokollen einen überwiegend positiven Effekt haben und der OM wirksam vorbeugen können. Diese Empfehlung gilt für alle Tumorthérapien (McGuire, Fulton et al. 2013). Dabei fanden sich durchaus Variationen in den Mundpflegeprotokollen, die Gemeinsamkeiten lassen sich aber gut in der oben genannten Liste zusammenfassen.

Ziel der Mundpflege ist die Wirkungen von Mikroorganismen zu verringern, therapiebedingte Symptome wie Schmerz oder Blutungen zu reduzieren und Weichteilinfektionen mit systemischen Komplikationen zu vermeiden. Mundpflegeprotokolle werden im Regelfall vom Patienten selbst angewendet. Das onkologische Team benutzt sie zur systematischen Anleitung der Patienten und seiner Bezugspersonen hinsichtlich der Durchführung der Mundpflege. Sie integrieren meist Prophylaxe und Therapie und sollten in der Anwendung einfach und verständlich sein.

Folgende Bestandteile in der klinischen Anwendung werden von der MASCC/ISOO (McGuire, Fulton et al. 2013) Arbeitsgruppe empfohlen:

- Vorbeugende Pflegemaßnahmen
- Befragung und Untersuchung in angemessenen Abständen (OM, Schmerzen, Ernährung)
- Ggf. interdisziplinäre Betreuung (Dentalhygieniker, Ernährungsberater und Pharmazeut)
- Stadien adaptierte Therapie der Mucositis und ihrer Symptome

Nur 3 Studien evaluierten die Wirksamkeit von professioneller Zahnpflege zur Prävention oraler Mucositis (Rojas de Morales, Zambrano et al. 2001, Melkos, Massenkil et al. 2003, Djuric, Hillier-Kolarov et al. 2006). Die Studieninterventionen verwendeten unterschiedliche Techniken und Substanzen. Der Sinn und die medizinische Notwendigkeit einer zahnärztlichen Begleitung der Tumorthherapie in Form von Assessment und Behandlung oraler und dentaler Infektionen/Komorbiditäten auch für die Prophylaxe der Mucositis ist als standard of care anzusehen, somit gibt auch die MASCC/ISOO Arbeitsgruppe die entsprechende Empfehlung. Die zahnärztlichen Maßnahmen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Versorgung kariöser, erhaltungswürdiger Zähne
- Glättung scharfer Kanten an Zähnen/Zahnersatz
- Ggf. Entfernung geschädigter, schlecht gepflegter Zähne
- Sanierung von Schleimhautdefekten
- Behandlung/Prophylaxe von Druckstellen bei Prothesen
- Fluoridierungsprophylaxe wie angemessen

7.3.1.2. Mundspülungen mit Wasser oder NaCl

7.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Regelmäßige Mundspülungen sollen alle Patienten mit einem Risiko für OM prophylaktisch durchführen.
0	Dies kann mit Wasser oder NaCl 0,9% erfolgen. Der Nutzen anderer Inhaltsstoffe ist nicht belegt, eine Empfehlung kann nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b	MASCC LL Adaptation 2014: (McGuire, Fulton et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens Starker Konsens

Hintergrund

Soweit nicht anders angegeben, sind die Empfehlungen dieses Abschnitts der MASCC Leitlinien-Publikation von McGuire entnommen. Sie wurden teilweise durch Daten der Update-Recherche ergänzt.

Mundspülung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %)

8 Studien untersuchten den Effekt von Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) Mundspülungen zur Prävention von oraler Mucositis in unterschiedlichen Behandlungssettings ohne Radiotherapie (Kenny 1990, Epstein, Vickars et al. 1992, Graham, Pecoraro et al. 1993, Feber 1996, Vokurka, Bystricka et al. 2005, Arun Maiya, Sagar et al. 2006, Sorensen, Skovsgaard et al. 2008, Bhatt, Vendrell et al. 2010, Soga, Sugiura et al. 2010). Die meisten Studien verwendeten gewöhnliche Kochsalzlösungen zusammen mit weiteren Maßnahmen. Studien die ausschließlich Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) Mundspülung verwendeten, zeigten keinen eindeutig positiven Effekt (McGuire, Fulton et al. 2013). Grundsätzlich ist der Nutzen von Mundspülungen/Mundbefeuchtung eindeutig erwiesen. Mit NaCl 0,9 % hat man eine physiologische Lösung, die häufig eingesetzt wurde und sicher ist. Sie kann daher ebenso empfohlen werden wie Wasser. Die Update-Recherche ergab eine weitere retrospektive Kohorten Studie an HSZT-Patienten, die Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) als Kontrollintervention gegen Kryotherapie vergleicht. Die Patienten der Kontrollgruppe hatten eine zwar häufigere und ausgeprägtere orale Mucositis, aber hinsichtlich Dauer der Mucositis und Verweildauer in der Klinik ergaben sich keine Unterschiede.

Natriumhydrogencarbonat Mundspülung

2 Studien (Kenny 1990, Dodd, Dibble et al. 2000) untersuchten die Wirksamkeit von Natriumhydrogencarbonat Mundspülung zur Prävention oraler Mucositis bei Chemotherapie/HSZT. Die Studien zeigten keine klare Evidenz für einen positiven Effekt. In Deutschland ist diese Methode nicht etabliert. Die Update Recherche erbrachte eine weitere RCT, in der die Wirksamkeit von Natriumhydrogencarbonat Mundspülung mit Chlorhexidin Mundspülung verglichen wurde (Choi and Kim 2012). 25 % der Patienten die Natriumhydrogencarbonat Mundspülung im Vergleich zu 62,5 % der Patienten in der Chlorhexidin-Gruppe entwickelten eine orale Mucositis Grad ≥ 2 .

Mehrfachsubstanz-Lösungen zur Mundspülung

Lediglich 2 Studien evaluierten die Wirksamkeit von Mehrfachsubstanz-Lösungen zur Mundspülung bei der Prophylaxe oraler Mucositis (Dodd, Dibble et al. 2000, Bhatt, Vendrell et al. 2010). Der wichtigste Bestandteil dieser Mischungen sind topische Anästhetika (bspw. Lidocain). Aufgrund unzureichender Studienergebnisse kann deshalb keine Empfehlung zur Anwendung von lidocainhaltigen Mundspülungen zur Prophylaxe oraler Mucositis ausgesprochen werden.

Calciumphosphat Mundspülungen

2 Studien untersuchten gesättigte Calciumphosphat Mundspüllösung zur Prävention oraler Mucositis bei Patienten mit HSZT (Papas, Clark et al. 2003, Bhatt, Vendrell et al. 2010). Die Calciumphosphat Mundspüllösung wurde dabei in einer Studie in Kombination mit anderen Interventionen angewendet (bspw. Kryotherapie, Chlorhexidin und Salzwasser Mundspülung) (Bhatt, Vendrell et al. 2010). Aufgrund unzureichender Studienergebnisse, kann deshalb keine Empfehlung zur Anwendung von Calciumphosphat Mundspüllösung zur Prophylaxe oraler Mucositis ausgesprochen werden. In der Update-Recherche fand sich ein Review (vom Hersteller gesponsert), der viele neue Einzeluntersuchungen zusammenführte und eine Tendenz zur Wirksamkeit dieser Lösung in der Prophylaxe aufweist.

Mundspülung mit Salbei:

Zur Mundspülung mit Salbeilösung oder Salbeitee konnten bislang keine klinischen Studien bei Chemotherapie induzierter Mucositis gefunden werden. Lediglich in einer Arbeit von Steinmann et al. zu Radiotherapie induzierter Mucositis wurde Salbeitee als Mundspülung der Kontrollgruppe verwendet, es bestand zur Interventionsgruppe mit Traumeel S kein Unterschied in der Schwere der Mucositis (Steinmann, Eilers et al. 2012).

7.3.2. Prophylaxe oraler Mucositis bei Chemotherapie

7.3.2.1. Orale Kryotherapie- Schleimhautkühlung durch Lutschen von Eiswürfeln

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	30 Minuten orale Kryotherapie (Lutschen von Eiswürfeln) soll zur Prophylaxe oraler Mucositis bei Patienten angewendet werden, die Bolus 5-Fluorouracil Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1c	MASCC LL Adaptation 2014 (Peterson, Ohn et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

22 Studien untersuchten die Wirksamkeit des Lutschens von Eis während der Chemotherapie-Gabe. Die Evidenz ermöglicht eine Empfehlung für die Anwendung dieser Kryotherapie bei Patienten, die eine Bolusgabe 5-Fluorouracil erhalten (Peterson, 2013). Die Update-Recherche ergab eine weitere Studie aus 2012. Die Empfehlung zur Anwendung der Kryotherapie wird durch diese weiter bestätigt (Katranci, Ovayolu et al. 2012).

7.3.2.2. Low-Level-Lasertherapie

7.6.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von Low-Level-Lasertherapie zur Prophylaxe von oraler Mucositis bei Chemotherapie liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur: (Arbabi-Kalati and Moridi 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Update-Recherche zur MASCC-LL ergab eine doppelblinde RCT mit 48 Studienteilnehmern. Sie untersuchte die Wirksamkeit von intraoraler Low-Level-Lasertherapie zur Prophylaxe in eine Kohorte von Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Chemotherapie-Regimen. Der Laser wurde mit einer Wellenlänge von 630 nm, einer Intensität von 30 mW und einer Energiedichte von 5 J/cm² appliziert. Hinsichtlich der Ausprägung von schwerer OM (≥ 3 WHO-Skala) ergab sich ein RR von 0,05 (95 % KI >0,01; 0,77) (Arbabi-Kalati and Moridi 2013). Auch wenn die Ergebnisse vielversprechend sind, reicht die Evidenz nicht aus, um eine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Low-Level-Lasertherapie zur Prophylaxe der oralen Mucositis bei Chemotherapie auszusprechen.

7.3.2.3. Sucralfat

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht zur Prophylaxe einer oralen Mucositis bei Patienten mit Chemotherapie eingesetzt werden.
Level of Evidence 1a	MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Sucralfat bildet in saurer Umgebung eine geleeartige Konsistenz aus und bildet so einen Schutzfilm auf der Mucosa. Die Dosierung variierte zwischen den Studien von 1 g/15 ml Suspension bis zu 14 g pro Tag (2 g/ 7-mal pro Tag) Suspension. Die Verabreichung erfolgte meistens als Mundspülung, in einzelnen Studien wurde die Suspension auch geschluckt (Saunders, Epstein et al. 2013). 4 Studien evaluierten die Wirksamkeit von Sucralfat speziell für die Prävention von Chemotherapie induzierter oraler Mucositis (Shenep, Kalwinsky et al. 1988, Pfeiffer, Madsen et al. 1990, Giorgi, Bascioni et al. 1996, Castagna, Benhamou et al. 2001, Nottage, McLachlan et al. 2003). Lediglich eine Studie ohne Kontrollgruppe zeigte einen positiven Effekt im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien. Die anderen 3 Studien inklusive zweier großer RCTs zeigten keinen positiven Effekt von Sucralfat auf die Häufigkeit und Ausprägung oraler Mucositis. Die Studienergebnisse rechtfertigen eine Empfehlung gegen die Anwendung von Sucralfat.

7.3.2.4. Keine Prophylaxe oraler Mucositis bei Chemotherapie durch folgende Substanzen

7.8.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 5	<p>Für folgende Substanzen (topisch oder systemisch) liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol • Capsaicin • Glutamin iv oder oral • Honig • Kamille • Kamilloosan • Kaugummi • Kefir • Methadon • Nystatin • Pentoxyphyllin • Povidon-Jod • Rhodiola algida • Tetrachlorodecaoxid (TCDO) • Vitamin A • Vitamin E • Kombinationen von Vitaminen
	MASCC LL Adaptation 2014 Literatur Honig Update: (Jensen, Jarvis et al. 2013, Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013, Saunders, Epstein et al. 2013, Yarom, Ariyawardana et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für die genannten Substanzen gibt es Publikationen, allerdings oft auf niedrigem Evidenzniveau und oft sind sie nicht sehr bekannt oder auch in Deutschland nicht eingeführt. Für andere gibt es Literatur und populärwissenschaftliche Publikationen, die im Alltag immer wieder zu Diskussionen führen. Diese sollen daher hier etwas ausführlicher dargestellt werden.

Vitamin E

Vitamin E kann aufgrund seiner antioxidativen und zellmembranstabilisierenden Eigenschaften einen protektiven Effekt auf die orale Mucosa ausüben. Eine von zwei Studien mit kleinen Stichproben, die die Wirksamkeit von topisch angewendeten Vitamin E untersuchten, berichtet einen positiven Effekt und die andere Studie keinen.

Kombination von Vitaminen

In einer Kohortenstudie konnte kein positiver Effekt einer Kombination von Vitaminen, Mineralien und anderen Nahrungsergänzungsstoffen zur Prävention von Chemotherapie induzierter oraler Mucositis bei Brustkrebspatientinnen erreicht werden. Aufgrund von unzureichender oder widersprüchlicher Studienergebnisse, kann deshalb keine Empfehlung zur Anwendung von Vitaminen zur Prävention oraler Mucositis ausgesprochen werden.

7.3.3. Prophylaxe oraler Mucositis bei HSZT

7.3.3.1. Orale Kryotherapie- Schleimhautkühlung durch Lutschen von Eiswürfeln

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Orale Kryotherapie durch Lutschen von Eiswürfeln kann zur Prophylaxe der oralen Mucositis bei Patienten mit HSZT mit Hochdosis-Melphalan (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.
Level of Evidence 1b	MASCC LL Adaptation 2014 (Peterson, Ohrn et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

22 Studien untersuchten die Wirksamkeit des Lutschens von Eis während der Chemotherapie. Die Evidenz ermöglicht eine Empfehlung für die Anwendung bei Patienten, die hochdosiert Melphalan als Konditionierung für eine HSZT erhalten, unabhängig ob eine begleitende Ganzkörperbestrahlung mit erfolgt oder nicht (Peterson, Ohrn et al. 2013). Die Wirkung beruht auf der kurzen Halbwertszeit von Melphalan; die Reduktion der Durchblutung durch Kälte führt zu einem geringeren Gewebeschaden, so lang das Melphalan in der Blutbahn ist. Die Empfehlung ist also, das Eis während der Infusion zu lutschen, und ggf. noch 30 min danach, nicht während der gesamten CTX-Dauer. Die Update-Recherche ergab acht weitere Publikationen zu diesem Themenkomplex, davon eine randomisiert-kontrollierte Studie. Diese bestätigen die Wirksamkeit der oralen Kryotherapie. Eine 5 Jahres Follow-up Analyse von Patienten, die im Rahmen der HSZT an einer randomisierten Studie zur Anwendung von Eis zur Mucositisprophylaxe teilnahmen, zeigte im Langzeitverlauf keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Kompromittierung des Therapieerfolgs der KMT durch Eis war nicht zu beobachten (Svanberg, Ohrn et al. 2015).

7.3.3.2. Low-Level-Lasertherapie

7.10.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Es ist keine ausreichende Evidenz für oder gegen die Laserbehandlung zur Prophylaxe von oraler Mucositis bei Patienten, die für eine HSZT konditionierende Hochdosischemotherapie erhalten, vorhanden. Das schließt Patienten mit und ohne Ganzkörperbestrahlung ein. Ebenfalls besteht keine Möglichkeit zur Differenzierung zwischen autologer oder allogener HSZT.
	MASCC LL Adaptation 2014: (Khouri, Stracieri et al. 2009, Silva, Mendonca et al. 2011, Hodgson, Margolis et al. 2012, Migliorati, Hewson et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014, Ferreira, da Motta Silveira et al. 2015, Silva, Sacono et al. 2015, Ferreira, da Motta Silveira et al. 2016)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die LL der MASCC/ISOO empfiehlt, dass die Low-Level-Lasertherapie (LLLT) in dieser Indikation angewendet werden kann „suggestion“ (Migliorati, Hewson et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014). Obwohl die Mehrzahl der Studien zur Wirksamkeit der LLLT einen positiven Effekt belegen, ist die Variabilität bei den Laser-Parametern und der Studienqualität insgesamt sehr groß. Die Update-Recherche ergab 4 weitere RCTs mit insgesamt 215 Studienteilnehmern zur Wirksamkeit der Lasertherapie in diesem Setting (Silva, Mendonca et al. 2011, Hodgson, Margolis et al. 2012, Ferreira, da Motta Silveira et al. 2015, Ferreira, da Motta Silveira et al. 2016). Aus der Studie von Hodgson et al. (2012) wurde in der Metaanalyse nur die „Low-Risk-Group“ berücksichtigt (Hodgson, Margolis et al. 2012). Die „High-Risk-Group“ wurde aufgrund der Pädiatrischen Patienten ausgeschlossen.

Zum Einsatz kamen Laser der Art InGaAlP (Indium Gallium Indium Arsenide Antimonide Phosphide) und GaAlP (Gallium Indium Arsenide Antimonide Phosphide) mit einer Wellenlänge von 650 bis 780 nm, einer Intensität von 25 bis 100 mW und einer Energiedichte von 0,16 bis 6,3 J/cm². Hinsichtlich der Ausprägung von schwerer OM (≥ 3 WHO-Skala) ergab sich ein RR von 0,22 (95 % KI: 0,06-0,72). Lediglich 2 Studien kontrollierten die Wirksamkeit von LLLT mit einer Placebointervention (Hodgson, Margolis et al. 2012, Ferreira, da Motta Silveira et al. 2015). Ebenfalls waren die Stichproben hinsichtlich des Einsatzes von Ganzkörperbestrahlung (TBI) innerhalb der Transplantationsvorbereitung heterogen. Lediglich 3 Studien haben nur Patienten ohne TBI eingeschlossen (Hodgson, Margolis et al. 2012, Ferreira, da Motta Silveira et al. 2015, Ferreira, da Motta Silveira et al. 2016). Eine Differenzierung hinsichtlich autologer oder allogener HSZT war ebenfalls nicht möglich. Aus diesem Grund bleiben erhebliche Zweifel hinsichtlich der Belastbarkeit der Studienergebnisse bestehen und es kann keine Empfehlung bezüglich der Anwendung von LLLT zur Prophylaxe oraler Mucositis ausgesprochen werden.

7.3.3.3. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor als Mundspülung

Zwei Cochrane Reviews von Clarkson et al. und Worthington et al. kommen zum Ergebnis, dass die topische oder systemische GM-CSF Gabe nicht zur Prophylaxe oder Behandlung von oraler Mucositis bei Patienten mit Hochdosischemotherapie und anschließender autologer HSZT empfohlen werden kann (Clarkson, Worthington et al. 2010, Worthington, Clarkson et al. 2011). Die Update-Recherche führte zu einer neuen

Wirksamkeitsstudie (Phase II RCT, doppel-blind, placebokontrolliert) für GM-CSF zur Prophylaxe der oralen Mucositis bei Patienten mit Hochdosischemotherapie und HSZT. Die Patienten der Gruppe mit GM-CSF Mundspray entwickelten im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger orale Mucositis ≥ 2 . Grades (78.6 % vs. 50 %, $p = 0,496$). Die Empfehlung der MASCC/ISOO gegen den Einsatz von GM-CSF wird damit bestätigt. Außerdem ist sie in Deutschland nicht erhältlich.

7.3.3.4. Glutamin

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Intravenöse Verabreichung von Glutamin soll nicht zur Prophylaxe der oralen Mucositis bei Patienten mit HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.
Level of Evidence 1c	MASCC LL Adaptation 2014 (Jensen, Jarvis et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

5 Studien untersuchten die Wirksamkeit von Glutamin (i.v.) zur Vermeidung oraler Mucositis bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen mit Hochdosischemotherapie und mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung zur Vorbereitung der HSZT. Lediglich eine sehr kleine Studie ($n = 22$) ergab einen geringfügig positiven Effekt für die Glutamingabe ($p = 0,047$) (Piccirillo, De Matteis et al. 2003). 4 RCTs haben jedoch übereinstimmend keine verbesserte Wirksamkeit von Glutamin (i.v.) im Vergleich zum Placebo zur Reduktion der Ausprägung von oraler Mucositis finden können (van Zaanen, van der Lelie et al. 1994, Pytlik, Benes et al. 2002, Blijlevens, Donnelly et al. 2005, Kuskonmaz, Yalcin et al. 2008). Darüber hinaus war in einer dieser Studien die Gabe von Glutamin (i.v.) verbunden mit einer größeren Anzahl von Rezidiven ($p = 0,02$) und erhöhter Mortalität ($p = 0,05$) (Pytlik, Benes et al. 2002). Die Evidenz führt zu einer Empfehlung gegen die Anwendung Glutamin als i.v. Gabe.

7.3.3.5. Pentoxifyllin

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Pentoxifyllin per os sollte nicht zur Prophylaxe der oralen Mucositis bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (mit oder ohne Gesamtkörperbestrahlung) erfolgen.
Level of Evidence 2b	MASCC LL Adaptation 2014: (Jensen, Jarvis et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Pentoxifyllin verbessert den Blutfluss und vermindert die Viskosität. Außerdem soll Pentoxifyllin antiinflammatorisch wirken, deshalb wurde untersucht, ob es zur Reduktion der Toxizität (u.a. Mucositis) bei Patienten mit Knochenmarkstransplantationen (KMT) angewendet werden kann (Attal, Huguët et al. 1993). Insgesamt untersuchten 4 Studien die Wirksamkeit von Pentoxifyllin (p.o.) zur Prävention oraler Mucositis bei Patienten mit KMT. Lediglich eine Phase-I-Studie ergab einen positiven Effekt mit einer geringeren Inzidenz von oraler Mucositis im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (Bianco, Appelbaum et al. 1991). 3 weitere Studien ergaben keine verbesserte Wirksamkeit für Pentoxifyllin, die Update-Recherche ergab keine weiteren Studien.

7.3.3.6. Pilocarpin

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Pilocarpin in Tablettenform sollte nicht zur Prophylaxe der oralen Mucositis bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (mit oder ohne Gesamtkörperbestrahlung) gegeben werden.
Level of Evidence 1c	MASCC LL Adaptation 2014 (Jensen, Jarvis et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Pilocarpin ist ein direktes Parasympathomimetikum mit einer nichtselektiven Muscarinrezeptor- und geringfügigen Beta-Adrenozeptoren-Aktivität. Außerdem stimuliert Pilocarpin die Speichelsekretion (Fox, Atkinson et al. 1991). Eine kleine Phase-III-RCT (n = 31) ergab im Vergleich zum Placebo keinen positiven Effekt von Pilocarpin als Tabletten auf die Ausprägung oraler Mucositis (Fox, Atkinson et al. 1991). Die Update-Recherche ergab keine weiteren Studien. Die Anwendung kann daher nicht empfohlen werden.

7.3.3.7. Rekombinanter humaner Keratinozytenwachstumsfaktor-1 (KGF-1/Palifermin)

7.14.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1c	Auf Grund widersprüchlicher Daten ist für oder gegen die Anwendung des rekombinanten humanen Keratinozytenwachstumsfaktor-1 (KGF-1/Palifermin) zur Prophylaxe der oralen Mucositis bei Hochdosismotherapie keine Empfehlung möglich. Palifermin ist seit dem 06.04.2016 wegen des geringen Umsatzes europaweit vom Markt genommen worden.
	MASCC LL Adaptation 2014 (Raber-Durlacher, von Bultzingslowen et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)

7.14.	Evidenzbasiertes Statement
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Palifermin (Keratinozytenwachstumsfaktor-1) ist die einzige Substanz die sowohl von der US Food and Drug Administration als auch von der European Medicines Agency für die Anwendung bei oraler Mucositis zugelassen ist. Der Wirksamkeitsnachweis basiert auf einer großen randomisierten, kontrollierten Studie und anderen unterstützenden Studien (Spielberger, Stiff et al. 2004, Stiff, Emmanouilides et al. 2006). Die MASCC/ISOO Leitlinie empfiehlt Palifermin in der Anwendung zur Prävention oraler Mucositis für Patienten, die eine hochdosierte Chemotherapie und eine Ganzkörperbestrahlung mit anschließender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) zur Behandlungen hämatologischer Malignome bekommen.

Die Update-Recherche ergab 3 weitere Studien, die jedoch keine Wirksamkeit von Palifermin belegen konnten (Jagasia, Abonour et al. 2012, Blijlevens, de Chateau et al. 2013, Nguyen, Shayani et al. 2015). Ein RCT evaluierte die Wirksamkeit von Palifermin zur Prävention oraler Mucositis bei Patienten mit hochdosierter Melphalan-Chemotherapie und anschließender autologer HSZT (Blijlevens, de Chateau et al. 2013). Die Studie hatte ein dreiarmliges Design. Die Patienten erhielten entweder Palifermin für 3 Tage vor der Hochdosistherapie und 3 Tage nach der HSZT, oder Palifermin (60 mg/kg/Tag) i.v. nur für 3Tage vor der Hochdosistherapie, die dritte Gruppe erhielt ein Placebo. Die Studie zeigte keine Wirksamkeit von Palifermin hinsichtlich der Ausprägung der OM. Darüber hinaus zeigten die Patienten in der Gruppe, die Palifermin vor der Hochdosistherapie und nach der HSZT erhalten haben, gegenüber der Placebogruppe mehr Infektionen und Fieber in der Phase der Neutropenie. Auch die doppelblinde und placebokontrollierte RCT von Jagasia et al (2012) an Patienten mit konditionierender Hochdosischemotherapie zur Vorbereitung einer HSZT konnte keine Wirksamkeit hinsichtlich Inzidenz von Grad 3-4 oraler Mucositis zeigen (Jagasia, Abonour et al. 2012). Lediglich eine monozentrische retrospektive Analyse zeigt diesbezüglich eine Wirksamkeit von Palifermin (Nguyen, Shayani et al. 2015), jedoch sind die Studienergebnisse aufgrund des retrospektiven nicht-randomisierten Designs besonders verzerrungsanfällig und können im Vergleich zu den RCT Ergebnissen bei der Empfehlung keine Berücksichtigung finden.

Zusammenfassend beruht die positive Empfehlung der MASCC/ISOO lediglich auf einem RCT. In der Zeit danach wurden 2 weitere RCT's publiziert, die beide keine signifikante Reduktion der OM durch Palifermin in diesem Setting nachweisen konnten. Daher kann aktuell aufgrund widersprüchlicher Evidenz auf gleichem Niveau (1c) keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Palifermin ausgesprochen werden.

Am 06.04.2016 wurde Palifermin wegen des geringen Umsatzes europaweit vom Markt genommen worden.

7.3.3.8. Keine Prophylaxe OM bei HSZT durch folgende Substanzen

7.15.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 4	<p>Für folgende Substanzen liegt bei Hochdosischemotherapie keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zur Prophylaxe bei oraler Mucositis zu rechtfertigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir • chinesische Kräuter • Clarithromycin • Colchizin • Glutamin oral oder in Kombination von oral mit iv • Immunglobuline • Misoprostol • Nystatin • Povidon-Jod • Propanthelin • Traumeel S® • Vitamin A
	MASCC LL Adaptation 2014: (Jensen, Jarvis et al. 2013, Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013, Saunders, Epstein et al. 2013, Yarom, Ariyawardana et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für die genannten Substanzen gibt es einzelne Studien, allerdings auf dem Level von Fallserien und damit mit niedrigem Evidenzniveau. Zudem sind viele der Substanzen in Deutschland nicht sehr bekannt.

Colchizin Mundspülung

Colchizin Mundspülung konnte in einer Studie an hämatologischen Patienten mit Hochdosischemotherapie die Ausprägung und Dauer oraler Mucositis im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (NaCl 0,9 % Mundspülung) signifikant reduzieren. Colchizin wurde von den Patienten sehr gut toleriert. Die Arbeitsgruppe entschied sich aufgrund der einzigen Studie, der hohen Unsicherheit und aufgrund des Studiendesigns dafür, keine Empfehlung auszusprechen. Die Update-Recherche ergab in diesem Setting keine neueren Ergebnisse.

7.4. Therapie der oralen Mucositis

7.4.1. Allgemeine Maßnahmen zur Therapie oraler Mucositis

7.4.1.1. Orale Mundpflegeprotokolle

7.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Orale Mundpflegeprotokolle sollten begleitend zur Therapie der oralen Mucositis fortgeführt werden. Ein spezieller Zusatz wird nicht empfohlen.
Level of Evidence 5	MASCC LL Adaptation 2014 (McGuire, Fulton et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Mundpflegeprotokolle

Die Mehrzahl der Studien evaluierte die Wirksamkeit von Mundpflegeprotokollen zur Prävention oraler Mucositis. Lediglich 3 Studien untersuchten den Effekt spezifisch bezüglich der Behandlung der oralen Mucositis (Seto, Kim et al. 1985, Dodd, Larson et al. 1996, Dodd, Miaskowski et al. 2003). Die meisten Studien zur präventiven Wirkung führten jedoch die Mundpflegeprotokolle weiter, wenn Patienten eine orale Mucositis im Laufe der Studie entwickelten. Die meisten Studien berichteten übereinstimmend positive Effekte von Mundpflegeprotokollen (McGuire, Fulton et al. 2013).

Gemischte-Lösungen zur Mundspülung

Lediglich eine Studie evaluierte die Wirksamkeit gemischter Lösungen zur Mundspülung bei der Behandlung bestehender oraler Mucositis (Cerchiatti, Navigante et al. 2003). Der wichtigste Bestandteil dieser Mischungen sind topische Anästhetika (bspw. Lidocain). Die Wirksamkeit in der Analgesie ist für die Einzelsubstanzen belegt (s.u.). Gemischte Lösungen werden daher nicht empfohlen.

7.4.2. Therapie oraler Mucositis bei Chemotherapie:

7.4.2.1. Low-Level-Lasertherapie

7.17.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3b	Für die Anwendung von Low-Level-Lasertherapie zur Therapie von oraler Mucositis bei Chemotherapie liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur: (Cunha, Eduardo et al. 2012, Ottaviani, Gobbo et al. 2013, Freitas, Campos et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Im Rahmen der Update-Recherche fanden sich 3 Studien mit positiven Effekten bezüglich der Lasertherapie bei Chemotherapie induzierter oraler Mucositis außerhalb der Hochdosistherapie mit HSZT, bspw. bei 5-Fluorouracil Gabe (Cunha, Eduardo et al. 2012, Ottaviani, Gobbo et al. 2013, Freitas, Campos et al. 2014). Die Studien waren Pilotstudien mit kleinen Fallzahlen oder hatten eine nicht-randomisierte Gruppeneinteilung. Aufgrund der unzureichenden Evidenz kann daher keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von LLLT zur Therapie von oraler Mucositis bei Chemotherapie ausgesprochen werden.

7.4.2.2. Morphingabe

7.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Bedarf sollten Opiode in der systemischen Schmerztherapie bei oraler Mucositis durch Chemotherapie eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Gabe von Morphinen in retardierter Form zur systemischen Schmerztherapie ist effektiv und etabliert. Es handelt sich um eine medizinische Standardbehandlung, die dem WHO-Schema zur Schmerztherapie folgt. Obwohl die Studien die Anwendung lediglich in der Risikogruppe der Patienten mit HSZT untersuchten, besteht Konsens unter den Experten, dass die Empfehlung auf alle Patienten mit Mucositis bedingten Schmerzen zu erweitern ist.

Studien zur topischen Anwendung von Morphin bei Mucositis wurden in Kollektiven mit Radiochemotherapie erhoben, dennoch kann man daraus schließen, dass der analgetische Effekt auch bei Chemotherapie induzierter Mucositis zum Tragen kommt.

Die Expertengruppe hält die Anwendung daher für möglich, eine Empfehlung kann jedoch nicht daraus abgeleitet werden. Die Update-Recherche ergab keine weiteren Studien zur Anwendung von Morphin in diesem Setting.

Transdermales Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid mit einer starken Aktivität am μ -Opioid-Rezeptor. Es ist ungefähr 100-fach potenter als Morphin. Wegen der raschen Anflutung und kurzen Wirksamkeit hat sich die Anwendung als transdermales Pflaster etabliert, das über einen Zeitraum von 3 Tagen eine gleichbleibende Dosis pro Zeiteinheit freigibt. Es handelt sich um ein Standardverfahren der systemischen Schmerztherapie, gerade bei Schluckstörungen und nicht möglicher oraler Medikamenteneinnahme.

In 3 Studien wurde die Wirksamkeit im Setting der oralen Mucositis nachgewiesen, weshalb sich die MASCC-ISOO Leitlinie eindeutig für eine Verwendung von transdermalem Fentanyl ausspricht. Die Update-Recherche ergab keine weiteren Studien zur Anwendung von Fentanyl in diesem Setting.

7.4.2.3. Mundspülung mit Doxepin

7.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Mundspülung mit Doxepin (0,5%) kann bei Schmerzen durch orale Mucositis bei Chemotherapie angewendet werden.(Off-Label-Use)
Level of Evidence 1b	Literatur: (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014, Leenstra, Miller et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Doxepin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit analgetischen Eigenschaften. 2 Studien, beide nicht placebokontrolliert, untersuchten die Wirkung auf Schmerzen durch OM bei topischer Anwendung (einmal bei CTX, einmal bei RTX) (Epstein, Truelove et al. 2001, Epstein, Epstein et al. 2008). In beiden fand sich eine Schmerzlinderung innerhalb von 5 min, die bis zu 6 Stunden anhielt und nach erneuter Gabe sogar noch effektiver war. Die MASCC-ISOO hat daher eine Empfehlung zur Anwendung von Doxepin in dieser Form ausgesprochen. Die Update-Recherche ergab eine weitere Studie zur Anwendung von Doxepin in diesem Setting bei Patienten (n = 155) mit deutlich besserer Schmerzlinderung bei Nebenwirkungen in Form von Brennen und Geschmacksveränderung durch Doxepin (Leenstra, Miller et al. 2014).

Doxepin 0,5% Spülung z.B.: 1 Ampulle (2ml) mit Doxepin-HCL28,26 mg (entspricht 25 mg Doxepin) verdünnt auf 5 ml mit Wasser ad Injektionem.

7.4.2.4. Sucralfat

7.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht zur Therapie von oraler Mucositis bei Patienten mit Chemotherapie eingesetzt werden.
Level of Evidence 1a	MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

2 randomisierte doppelblinde RCT's (n = 131 und n = 40) untersuchten die Wirkung von Sucralfat in der Therapie von Chemotherapie induzierter OM. Beide zeigten keinen Unterschied bezüglich Dauer und Schwere der OM zwischen den Gruppen. Diese Studienergebnisse rechtfertigen eine Empfehlung gegen die Anwendung von Sucralfat (Loprinzi, Ghosh et al. 1997, Chiara, Nobile et al. 2001).

7.4.2.5. keine Aussage zur Therapie OM bei Chemotherapie durch folgende Substanzen möglich

7.21.	Evidenzbasierte Statement
Level of Evidence 2b	Für folgende Substanzen liegt in Studien keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zur Therapie der oralen Mucositis bei Chemotherapie zu rechtfertigen: <ul style="list-style-type: none"> • Honig • KGF/Palifermin (syst.)
Level of Evidence 4	<ul style="list-style-type: none"> • Capsaicin • Methadon • Schmerztherapie mit Dyclonine oder Benzocain (in der Mischlösung MGI-209)
	MASCC LL Adaptation 2014 (Lalla, Bowen et al. 2014) Literatur Update : Raeessi 2014 (Raeessi, Raeessi et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für die genannten Substanzen gibt es Studien auf sehr unterschiedlichem Evidenzniveau. Teils mit sich widersprechendem Ergebnis. Einzelne führen im Alltag immer wieder zu Diskussionen und sollen daher hier etwas ausführlicher dargestellt werden.

GM-CSF

4 Studien untersuchten die Wirksamkeit von GM-CSF subcutan oder als Mundspülungen zur Behandlung einer bestehenden oralen Mucositis bei Patienten mit Chemotherapie (Ibrahim and al-Mulhim 1997, Hejna, Kostler et al. 2001). Aufgrund unzureichender und widersprüchlicher Studienergebnisse kann keine Empfehlung zur Anwendung von GM-CSF Mundspülung zur Behandlung oraler Mucositis ausgesprochen werden (Masucci, Broman et al. 2005). 2 Cochrane Reviews von Clarkson et al. (Clarkson, Worthington et al. 2010) und Worthington et al. (Worthington, Clarkson et al. 2011) kommen ebenfalls zur Empfehlung, dass die topische oder systemische GM-CSF Gabe nicht zur Prophylaxe oder Behandlung oraler Mucositis empfohlen werden kann. Die Update-Recherche ergab keine zusätzlichen Studien.

Honig

In der Update-Recherche fand sich eine Studie, die die Wirkung von Honig auf vorhandene Mucositis unter Chemotherapie untersuchte. Eingeschlossen waren 75 Patienten, randomisiert wurde zwischen optisch und geschmacklich gleichen sirupartigen Lösungen aus Honig, Honig plus Kaffee und Steroiden. Am wirkungsvollsten war in dieser Studie die Kombination von Honig und Kaffee. Allerdings ist dies keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung dieser Maßnahme (Raeesi, Raeesi et al. 2014).

7.4.3. Therapie der oralen Mucositis bei HSZT

7.4.3.1. Low-Level-Lasertherapie

7.22.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3b	Für die Anwendung von Low-Level-Lasertherapie zur Therapie von oraler Mucositis bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur : (Genot-Klastersky, Klastersky et al. 2008, Eduardo, Bezinelli et al. 2009)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

2 Studien, eine RCT (Antunes, de Azevedo et al. 2007) und eine klinische Studie ohne Kontrollgruppe (Khoury, Stracieri et al. 2009) , evaluierten an insgesamt 66 Patienten die Wirksamkeit von LLLT zur Therapie von OM bei Patienten mit HSZT. Der Laser Energiedichte von 2 J/cm² (Antunes, de Azevedo et al. 2007) bzw. 4 J/cm² (Khoury, Stracieri et al. 2009) appliziert. Für die Therapiestudie ergab sich eine Vermeidung der

Entwicklung on OM ≥ 3 WHO-Skala von 11 % (95 % KI: 1-35 %) (Antunes, de Azevedo et al. 2007). Aufgrund der verfügbaren Evidenz kann daher keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Low-Level-Lasertherapie zur Therapie von oraler Mucositis bei HSZT ausgesprochen werden. Die Update-Recherche ergab keine neuen Studien.

7.4.3.2. Morphin

7.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Analgesie mit Opioiden soll bei Bedarf zur Therapie der oralen Mucositis bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) eingesetzt werden.
Level of Evidence 1c	MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Gabe von Morphinen zur systemischen Schmerztherapie ist effektiv und etabliert. Es handelt sich um eine medizinische Standardbehandlung, die dem WHO-Schema zur Schmerztherapie folgt. Die Bezeichnung Patienten kontrollierte Analgesie bezieht sich meistens auf die i.v. Gabe von Opioidanalgetika, wie bspw. Morphin oder Hydromorphon. Dabei haben die Patienten die Möglichkeit über eine selbstapplizierte Bolusgabe die Schmerzen zu kontrollieren. 7 RCTs haben die Wirksamkeit der Patienten kontrollierten Analgesie zum Schmerzmanagement bei Patienten, die eine orale Mucositis im Zusammenhang mit einer HSZT erleben, untersucht (Hill, Chapman et al. 1990, Hill, Jacobson et al. 1991, Hill, Mackie et al. 1991, Mackie, Coda et al. 1991, Hill, Coda et al. 1992, Collins, Geake et al. 1996, Coda, O'Sullivan et al. 1997, Pillitteri and Clark 1998). Die Studien verglichen entweder unterschiedliche Opiode, oder sie verglichen die Patienten kontrollierte Bolusgabe versus Dauerinfusion oder verschiedenen Methoden des Monitorings. In allen 7 Studien konnte übereinstimmend festgestellt werden, dass durch die Patienten kontrollierte Analgesie die Schmerzen, die im Zusammenhang mit einer oralen Mucositis entstehen, wirksam kontrolliert werden konnten. Darüber hinaus führte die Patienten kontrollierte Analgesie zu einem geringeren Verbrauch an Opioiden (Hill, Chapman et al. 1990, Mackie, Coda et al. 1991, Pillitteri and Clark 1998). Obwohl die Studien die Anwendung lediglich in der Risikogruppe der Patienten mit HSZT untersuchten besteht Konsens unter den Experten, die Empfehlung auf alle Patienten mit Mucositis bedingten Schmerzen zu erweitern. Die Update-Recherche ergab keine weiteren Studien zur Anwendung von Morphin in diesem Setting.

Transdermales Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid mit einer starken Aktivität am μ -Opioid-Rezeptor. Es ist ungefähr 100-fach potenter als Morphin. Wegen der raschen Anflutung und kurzen Wirksamkeit hat sich die Anwendung als transdermales Pflaster etabliert, das über einen Zeitraum von drei Tagen eine gleichbleibende Dosis pro Zeiteinheit freigibt. Es handelt sich um ein Standardverfahren der systemischen Schmerztherapie, gerade bei Schluckstörungen und nicht möglicher oraler Medikamenteneinnahme.

In 3 Studien wurde die Wirksamkeit im Setting der oralen Mucositis nachgewiesen, weshalb sich die MASCC-ISOO Leitlinie eindeutig für eine Verwendung von transdermalem Fentanyl ausspricht. Die Update-Recherche ergab keine weiteren Studien zur Anwendung von Fentanyl in diesem Setting.

7.4.3.3. Sucralfat Mundspülung

7.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat Mundspülung soll nicht zur Therapie der oralen Mucositis bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.
Level of Evidence 1a	MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

2 Studien untersuchten die Wirksamkeit von Sucralfat bei der Behandlung der Chemotherapie induzierten oralen Mucositis. Eine doppelblinde RCT mit 131 Patienten, die eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil erhalten haben, ergab keine Differenz zwischen Sucralfat und Placebo hinsichtlich Ausprägung der oralen Mucositis. Eine zweite ebenfalls doppelblinde RCT mit 40 Patienten bestätigt das Ergebnis, so dass die Empfehlung gegen die Anwendung von Sucralfat zur Therapie der oralen Mucositis unter Chemotherapie ausgesprochen wird. Die Update-Recherche führte zu keinen neuen Studien.

7.4.3.4. Benzydamin, Diphenhydramin, Mesalazin, Prostaglandin E2

7.25.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 4	Für folgende Substanzen liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zur Therapie der oralen Mucositis bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) zu rechtfertigen: <ul style="list-style-type: none"> • Benzydamin • Diphenhydramin • Mesalazin • Prostaglandin E2
	MASCC LL Adaptation 2014 (Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für die genannten Substanzen gibt es Literatur, allerdings oft mit widersprüchlichem Ergebnis und auf niedrigem Evidenzniveau. Substanzen, die im Alltag immer wieder zu Diskussionen führen, sollen hier etwas ausführlicher dargestellt werden.

Diphenhydramin Mundspülung (in Mischung mit anderen Substanzen)

2 Studien evaluierten die Therapie oraler Mucositis mit Diphenhydramin Mundspülung bei Patienten mit Hochdosischemotherapie (Dodd, Dibble et al. 2000, Turhal, Erdal et al. 2000). Allerdings wurde Diphenhydramin in Kombination mit zusätzlichen Substanzen eingesetzt, außerdem widersprechen sich die Ergebnisse zwischen den Studien erlauben keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Diphenhydramin Mundspülung in dieser Patientengruppe (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Prostaglandin E2 Lutschtabletten

Eine Studie evaluierte die Wirksamkeit von Prostaglandin E2 Lutschtabletten bei der Therapie oraler Mucositis bei Patienten unter Hochdosischemotherapie (Pretnar, Glazar et al. 1989). Lediglich 9 von 11 Patienten, die Prostaglandin E2 Lutschtabletten erhielten beschreiben eine Besserung der oralen Mucositis im Vergleich zu 3 Patienten unter herkömmlicher Mundspülung. Damit ist keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Prostaglandin E2 Lutschtabletten in dieser Patientengruppe (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

8. Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität

Umgang mit Interessenkonflikten: Enthaltung von einem Mandatsträger bei den Abstimmungen zu den EGFR-Inhibitoren bei Angabe eines relevanten Interessenkonfliktes der Kategorie II.

Im Rahmen einer medikamentösen Tumorthherapie kommt es häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen an der Haut. Die Hauttoxizitäten werden von vielen Patienten als entstellend und stigmatisierend empfunden und gehen oft mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher.

In der Leitlinie erfolgt eine Fokussierung auf die den Patienten besonders beeinträchtigenden Erscheinungsbilder der Hauttoxizitäten:

- Akneiformes Exanthem (Rash)
- Alopezie
- Hand-Fuß-Syndrom
- Nagelveränderungen
- Xerosis cutis/ Pruritus

8.1. Akneiformes Exanthem (Synonym: Rash)

Das anti-EGFR induzierte, papulopustulöse Exanthem wird im deutschen Sprachraum als akneiformes Exanthem bezeichnet, im angloamerikanischen Sprachraum mit „Rash“ (Definition siehe Tabelle 40, Grading siehe

Tabelle 41). Das akneiforme Exanthem ist die häufigste Nebenwirkung der gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR (HER1, ErbB1) gerichteten Tumorthérapien (EGFR-Inhibitoren). Es handelt sich um einen Wirkstoffklassen-Effekt.

Für Cetuximab und Erlotinib ist eine positive Korrelation von akneiformem Exanthem und Tumorsprechen bzw. Gesamtüberleben nachgewiesen. Die Akzeptanz der Therapie (und des Exanthems) kann durch entsprechende Information des Patienten über diesen Zusammenhang gesteigert werden.

8.1.1. Klinisches Erscheinungsbild

Die Art der EGFR-Inhibitor induzierten Hautreaktionen variiert in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Man unterscheidet EGFR-Inhibitor induzierte Hautreaktionen der frühen Phase (bis ca. 4 Wochen nach Beginn der Behandlung) und der späten Phase (ab ca. 5. Therapiewoche). Das Spektrum der Hautreaktionen reicht von lokalisierten Erythemen bis hin zu generalisierten papulopustulösen Exanthemen und schließt in der späten Phase auch die Xerosis cutis, z.T. verbunden mit einem ausgeprägten Pruritus, schmerzhaftes Fissuren an den Fingerkuppen und Zehen, Nagel- und Nagelbettveränderungen sowie Haar- und Wimpernveränderungen ein.

Nach Absetzen der Anti-EGFR-Therapie kommt es in der Regel nach ca. 4-6 Wochen zu einer Restitutio ad integrum. Die Hautveränderungen heilen meist ohne Residuen, insbesondere ohne Narbenbildung, ab.

8.1.2. Diagnostik

Im Regelfall erfolgt keine spezifische Diagnostik, das klinische Bild des akneiformen Exanthems stellt durch den zeitlichen Zusammenhang mit der Tumorthherapie die Diagnose.

Tabelle 40: Definition des akneiformen Exanthems nach CTCAE Version 4.03.

Akneiformes Exanthem
Auftreten von Papeln und Pusteln typischerweise im Gesicht, an der Kopfhaut und im oberen Brust- und Rückenbereich.

Tabelle 41: Grading des akneiformen Exanthems nach CTCAE Version 4.03.

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Leichte Hautreaktion	Moderate Hautreaktion	Schwere Hautreaktion	Lebensbedrohliche Hautreaktion	Tod
Papeln und/oder Pusteln <10% KOF mit oder ohne Pruritus und Gespanntheit	Papeln und/oder Pusteln 10-30% KOF mit oder ohne Pruritus oder Gespanntheit psychosoziale Auswirkungen	Papeln und/oder Pusteln >30% KOF mit oder ohne Pruritus und Gespanntheit häufig assoziiert mit lokaler Superinfektion	Papeln und/oder Pusteln jede % KOF mit oder ohne Pruritus und Gespanntheit extensive Superinfektion, i.v.-Antibiose	Papeln und/oder Pusteln jede % KOF

Das Klassifizierungssystem wurde in den vergangenen Jahren geändert. Während in der NCI CTCAE Version 3.0 eine Hautreaktion Grad 3 ab einer betroffenen Körperoberfläche (KOF) von 50 % klassifiziert wurde, handelt es sich in der aktuellen NCI CTCAE-Version 4.03 bereits bei 30 % betroffener Körperoberfläche um eine Grad 3-Reaktion (National Institutes of Health 2010).

Außerdem wurde in vielen Studien nicht explizit zwischen dem akneiformen Exanthem und anderen klinischen Erscheinungsformen der Hauttoxizität wie Xerosis cutis, Nagelveränderungen etc. unterschieden. Dadurch, und durch die Änderungen im Klassifizierungssystem, ist es schwierig bis unmöglich, die publizierten Studien miteinander zu vergleichen.

8.1.3. Inzidenz und Risikofaktoren

8.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines akneiformen Exanthems ist die Art der medikamentösen Tumorthherapie.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hautreaktionen treten bei 40-90 % aller mit einem EGFR-Inhibitor behandelten Patienten auf (siehe Tabelle 42).

Beim Einsatz der monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab werden bei 70-90 % der Patienten eine oder mehrere Hautreaktionen beobachtet. In einer prospektiven Phase III Studie, die die Nichtunterlegenheit von Panitumumab im Vergleich zu Cetuximab nach Versagen der konventionellen Chemotherapie mit Blick auf das Gesamtüberleben untersuchte (ASPECCT-Studie), wiesen beide EGFR-Antikörper, als Monosubstanz verabreicht, keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz und Schwere von Hautreaktionen auf (74 % vs. 78 % Grad 2; 12 % vs. 10 % Grad 3; < 0,5 % vs. 0 % Grad 4) (Price, Peeters et al. 2014). Es ist erwähnenswert, dass die Autoren das Auftreten des Rash und der akneiformen Dermatitis von den anderen Hautreaktionen getrennt dargestellt haben. Rash und Dermatitis treten bei beiden EGFR-Antikörpern in gerundet 70 % Grad 1/2 bzw. in gerundet 10 % Grad 3/4 auf. Damit liegt die Inzidenz des akneiformen Exanthems deutlich unter den Schätzungen aus älteren Studien was möglicherweise das Ergebnis einer Umsetzung von bereits publizierten Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von Hauttoxizität ist.

Die Inzidenz des Rash bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren ist geringer. 30 % bis 80 % der behandelten Patienten entwickeln eine Hautreaktion WHO CTCAE Grad 1-4 (siehe Tabelle 42). Bei HER2-/ErbB2-Inhibitoren wie z.B. Trastuzumab werden kutane Nebenwirkungen nicht beobachtet.

Für Lapatinib hat sich ein Alter ≤ 50 Jahre als zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten eines akneiformen Exanthems gezeigt. Eine zusätzliche ungeplante Analyse der NeoALTTO-Studie ergab, dass jüngere Patienten ≤ 50 Jahre signifikant häufiger ein akneiformes Exanthem entwickelten als ältere Patienten (74.4 % vs. 47.9 %; $p < 0.0001$) (Azim, Agbor-Tarh et al. 2013).

Tabelle 42: Inzidenz des akneiformen Exanthems bei ausgewählten Therapeutika (Potthoff, Hassel et al. 2010, Rosen, Wu et al. 2012, Yang, Schuler et al. 2012, Lacouture, Schadendorf et al. 2013, Price, Peeters et al. 2014)

Arzneistoff	Inzidenz akneiformes Exanthem alle Grade	Inzidenz akneiformes Exanthem Grad 3 und 4
EGFR-spezifische monoklonale Antikörper		
Cetuximab	70- 90 %	ca. 10 %
Panitumumab	70- 90 %	ca. 10 %
Reversible EGFR-„small molecule“-Tyrosinkinase-Inhibitoren		
Erlotinib	49-80 %	5-9 %
Gefitinib	37-66 %	2-3 %
Dualer VEGFR2- und EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor		
Vandetanib	46,1 %	3,5 %
Inhibitor der ErbB-Rezeptor-Familie (Irreversible Inhibition der EGFR (ErbB1)-, HER2 (ErbB2)- und ErbB4-Rezeptortyrosinkinase, Inhibition der Transphosphorylierung von ErbB3)		
Afatinib	89,1 %	16,2 %
Dualer EGFR (HER1/ErbB1)- und HER2 (ErbB2)-Inhibitor (Reversible Inhibition)		
Lapatinib	28-45 %	Selten

8.1.4. Prophylaxe des akneiformen Exanthems

8.2.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>Zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems und der folgenden Xerosis cutis sollen dem Patienten folgende Verhaltens- und Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung mechanischer und chemischer Noxen mit Mikrotraumatisierungen der Haut (z. B. Hitze, Feuchtigkeit, Nassrasur, Okklusionseffekte durch enges Schuhwerk) • UV- Schutz: Vermeidung von direkter Sonneneinstrahlung oder künstlicher UV Strahlung (Solarien), durch Sonnencreme vergleichend schlechter Schutz daher entsprechende Kleidung • Basispflegemaßnahmen: Verwendung pH 5-neutrale Bade-/Duschöle, Pflege mit harnstoffhaltigen Creme 5-10 % mindestens 2x täglich.
Level of Evidence 5	Für Verhaltens- und Basismaßnahmen
Empfehlungsgrad B	<p>Zusätzlich sollte neben Einhaltung der Verhaltens- und Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie eine orale Prophylaxe mit Tetracyclinen (Minocyclin oder Doxycyclin) erfolgen, um den Schweregrad des akneiformen Exanthems zu verringern.</p> <p>Die erprobte prophylaktische Anwendung in den Studien war 8 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxycyclin 2x 100 mg (ggf. Dosisreduktion auf 2x 50 mg bei KG < 70 kg) (Off-Label-Use) oder • Minocyclin 2x 50 mg (Off-Label-Use)
Level of Evidence 1b	<p>Literatur für medikamentöse Tetrazyklin Prophylaxe: (Scope, Agero et al. 2007, Jatoi, Rowland et al. 2008, Jatoi, Dakhil et al. 2011, Arrieta, Vega-González et al. 2015, Yamada, Iihara et al. 2015)</p> <p>(EK für die Dosisreduktion von Doxycyclin)</p>
Empfehlungsgrad 0	Aufgrund mangelnder Evidenz kann für oder gegen ein topisches Steroid zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems keine Empfehlung ausgesprochen werden.
Level of Evidence <2	Für Prophylaxe mit topischem Kortikosteroid
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das akneiforme Exanthem manifestiert sich primär an lichtexponierten Stellen am Körper, d.h. in erster Linie im Gesicht sowie im Bereich des Dekolletés. Bei schütterem Haar oder Bestehen einer Alopezie kommt es zudem häufig zu einer Photosensibilisierung der Kopfhaut.

Jegliche Manipulation an der Haut (mit Steigerung der Infektgefahr), Hitze, Feuchtigkeit, Waschen und Baden mit heißem Wasser, Rasieren (Mikrotraumatisierung der Haut), starkes Reiben mit dem Handtuch, Okklusionseffekte wie z.B. zu enges Schuhwerk sowie die Verwendung von austrocknenden Externa im Rahmen der Körperhygiene wie z.B. adstringierende Syndets steigern das Risiko für das Auftreten eines akneiformen Exanthems und sollten während einer EGFR-Inhibitor-Therapie vermieden werden.

Verhaltens- und Basismaßnahmen

Die oben genannten Basispflegemaßnahmen wurden nicht in Studien untersucht, sondern entsprechen der „good clinical practice“. Die Empfehlung zur hydratisierenden Pflege erfolgt in Analogie zu ähnlichen dermatologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Psoriasis oder atopischem Ekzem. Gleiche oder ähnliche Konzepte in entsprechenden Studien sind aber auch zur Grundlage genommen worden (Lacouture, Mitchell et al. 2010).

Sonnencreme: Der präventive Einsatz von Sonnencreme zur Vorsorge von EGFR-induzierten Hautausschlägen wurde in einer randomisierten Studie mit Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen gefunden und ausgewertet (n = 110). Jatoi et al. (2010) intervenierte bei 54 Patienten mit einer Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 60, zudem 7,5 % Titaniumdioxid und 7,5 % Zinkoxid) 2x täglich an lichtexponierten Stellen am Körper (Gesicht, Brust, Extremitäten) für 28 Tage (Jatoi, Thrower et al. 2010). In gleicher Weise erhielten Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz von Rash nach 4 Wochen erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die Inzidenz von Rash \geq Grad 2 (nach NCI-CTCAE v3.0) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen durch die Intervention. Da nur weniger als 80 % der Patienten die Studie bis zum Ende fortsetzten und hierbei Gruppenunterschiede zwischen den beiden Studienarmen bestanden (55 % der Interventionsgruppe und 73 % der Kontrollgruppe schlossen alle Komponenten der Studie ab), ist von einem erhöhten Verzerrungsrisiko der Ergebnisse auszugehen.

Die Inzidenz des Gesamt-Rash ergab sowohl nach 4 Wochen (OR: 0,89; 95% KI: 0,34-2,33) als auch nach 8 Wochen (OR: 1,17; 95% KI: 0,48-2,82) keinen signifikanten Vorteil durch die Behandlung mit Sonnencreme. Auch das Auftreten von Rash \geq Grad 2 nach 4 Wochen bei Patienten der Interventionsgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (OR: 0,47; 95% KI: 0,22-1,01). Der Effekt zeigte allerdings eine Tendenz in Richtung Intervention. Zusammenfassend ist kein ausreichender Beleg zugunsten der Anwendung von Sonnenschutzpräparaten erbracht worden. Die entscheidende Empfehlung zur Prophylaxe ist die Vermeidung von UV-Strahlung sowie Hautschutz durch lichtundurchlässige Kleidung.

Systemische medikamentöse Prophylaxe

Zum präventiven Einsatz von Tetrazyklinen zur Behandlung EGFR-induzierter Hautausschläge („Rash“) wurden 4 randomisierte Studien mit insgesamt 281 Patienten ausgewertet. Dies sind 2 Studien von Jatoi et al. (2008 mit n = 61; 2011 mit n = 65; Intervention mit 2x 500 mg Tetrazyklin), eine Studie von Scope et al. (2007, n = 48; Intervention mit 1x 100 mg Minocyclin sowie halbseitig Tazaroten Creme) sowie eine Studie von Arrieta et al. (2015, n = 90; Intervention mit 2x 250 mg Tetrazyklin (Scope, Agero et al. 2007, Jatoi, Rowland et al. 2008, Jatoi, Dakhil et al. 2011, Arrieta, Vega-González et al. 2015). Bei Jatoi et al. (Jatoi, Rowland et al. 2008, Jatoi, Dakhil et al. 2011) und Arrieta et al. (Arrieta, Vega-González et al. 2015) wurde die Inzidenz von

Rash nach 4 Wochen als Studienendpunkt festgelegt. In den Jatoi et al.-Studien erfolgte die Kontrolle der Rash-Inzidenz auch nach 8 Wochen. Die Inzidenz von Hautausschlägen \geq Grad 2 nach 4 Wochen wurde als primäres (Jatoi, Dakhil et al. 2011, Arrieta, Vega-González et al. 2015) oder sekundäres (Scope, Agero et al. 2007, Jatoi, Rowland et al. 2008) Ziel erfasst. Die Schwere des Hautausschlags wurde nach NCI-CTCAE v3.0 (Scope, Agero et al. 2007, Jatoi, Rowland et al. 2008, Jatoi, Dakhil et al. 2011) bzw. NCI-CTCAE v4.0 (Arrieta, Vega-González et al. 2015) ausgewertet. Scope et al. definierte die Differenz der „face lesion counts“ nach 8 Wochen als primäres Outcome (Scope, Agero et al. 2007).

Ergebnisdarstellung: Aufgrund der ähnlichen Interventionen und der gleichen Auswertung mittels der NCI-CTCAE v3.0 konnte ein Pooling der 2 Jatoi et al.-Studien und der Scope et al.-Studie im Hinblick auf die Inzidenz von Rash \geq Grad 2 durchgeführt werden (Scope, Agero et al. 2007, Jatoi, Rowland et al. 2008, Jatoi, Dakhil et al. 2011):

Bei Jatoi et al. 2008 konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Rash \geq Grad 2 nach 4 Wochen verzeichnet werden (Jatoi, Rowland et al. 2008), während in den 2 anderen Studien und im Gesamteffekt kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Rash-Inzidenz vorhanden war. Auffällig ist die Tendenz des Effektschätzers Richtung Placebo bei Jatoi et al. von 2011 (Jatoi, Dakhil et al. 2011). Als Ursache für diese Abweichung von anderen vergleichbaren Studien hält Jatoi et al. das Auftreten von Superinfektionen für möglich. Die Rash-Inzidenz \geq Grad 2 vier Wochen nach Ende der Tetrazyklinbehandlung wurde bei Scope et al. nicht untersucht. Die Therapie mit Minocyclin über 8 Wochen zeigte bei Scope et al. nur nach 4 Wochen eine signifikante Reduktion der „face lesion counts“ der Interventionsgruppe (MD: -49,20; 95% KI: -95,96 – (-2,44)) (Scope, Agero et al. 2007). Arrieta et al. führte keine Placebo-Kontrolle durch und die Bewertung des Rashs erfolgte mithilfe der NCI-CTCAE v4.0. Ein Pooling war somit nicht möglich. Unter Tetrazyklin zeigte sich nach 4 Wochen Intervention sowohl eine Inzidenz-Reduktion des gesamten Rash (OR: 0,26; 95% KI: 0,11-0,64) als auch von Rash \geq Grad 2 (OR: 0,33; 95% KI: 0,12-0,92).

Nebenwirkungen durch die Gabe von Tetrazyklinen wurden in keiner der Studien beobachtet. Insgesamt ist ein positiver Effekt unter Tetrazyklin-Behandlung im Hinblick auf die Reduktion des Schweregrades des Rashs (Rash \geq Grad 2) festzustellen. Eine Reduktion der Inzidenz konnte nicht erzielt werden.

Ergänzend seien hier retrospektive Daten von Yamada et al. genannt. Sie untersuchten 55 Patienten mit metastasiertem Kolorektalen Karzinom und Therapie mit Panitumumab (Yamada, Iihara et al. 2015). Dabei wurden 25 Patienten prophylaktisch mit Minocyclin behandelt, reaktiv 13 Patienten. Das Auftreten eines akneiformen Exanthems \geq Grad 2 war signifikant niedriger in der Gruppe der prophylaktischen Behandlung (44 vs. 84,6 %). Das Tumorsprechen war in beiden Gruppen gleich. Die Studie von Grande et al. (n = 51) wird nicht weiter dargestellt, da einarmig und die Prophylaxe mit Lymecyclin durchgeführt wurde (Grande, Narducci et al. 2013).

Doxycyclin scheint im Vergleich zu Minocyclin ein vorteilhafteres Sicherheitsprofil für Patienten mit gestörter Nierenfunktion zu besitzen. Minocyclin hingegen hat eine geringere photosensibilisierende Wirkung. Doxycyclin und Minocyclin sind allerdings nur im therapeutischen Nutzen zugelassen, die prophylaktische Anwendung ist als off-label use anzusehen.

Topische Kortikosteroide

Der alleinige Einsatz von topischen Kortikosteroiden wurde in Bezug auf akneiformes Exanthem isoliert nicht in Studien untersucht. In der Studie von Lacouture et al. 2010 wurde zwischen reaktiver und prophylaktischer Anwendung mehrerer Maßnahmen randomisiert, unter anderem der Anwendung von topischen Kortikosteroiden (detaillierte Darstellung im nächsten Absatz). Da diese Maßnahme jedoch nur Teil eines Maßnahmenkataloges (Feuchtigkeitspflege, Sonnenschutz, Steroide und Antibiotika) war, kann keine generelle Empfehlung gegeben werden (Lacouture, Mitchell et al. 2010).

Kombination verschiedener Therapeutika

Zwei randomisierte Studien (STEPP-Studie von Lacouture et al. 2010 und J-STEPP-Studie von Kobayashi et al. 2015), in denen verschiedene Therapeutika zur Prävention von Panitumumab induzierten Hauttoxizitäten bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom zum Einsatz kamen, wurden ausgewertet (n = 190) (Lacouture, Mitchell et al. 2010, Kobayashi, Komatsu et al. 2015).

In der Studie von Lacouture et al. (2010), in der verschiedene Therapeutika zur Prävention von Panitumumab induzierten Hauttoxizitäten bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom (n = 95) untersucht wurden, erhielten 48 Patienten über einen Zeitraum von 6 Wochen täglich Feuchtigkeitscreme auf verschiedene Stellen des Körpers, Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 15 mit UVA- und UVB-Schutz) auf lichtexponierte Hautareale, bevor sie ins Freie gingen, abends 1 %ige Hydrocortison-Creme auf unterschiedliche Stellen des Körpers sowie zweimal täglich 100 mg Doxycyclin (Lacouture, Mitchell et al. 2010). Die übrigen Patienten wurden reaktiv nach Auftreten von Hauttoxizitäten mit allen Therapeutika versorgt, die der Untersucher zur Behandlung als nötig erachtete; die jeweiligen Therapeutika konnten zu jedem Zeitpunkt innerhalb der 6 Wochen verabreicht werden. Zusätzlich konnten diese Patienten Sonnencreme und Feuchtigkeitscreme nutzen, wann immer sie es wünschten.

Die japanische J-STEPP-Studie orientierte sich methodisch an der Arbeit von Lacouture. 47 Patienten erhielten hier für 8 Wochen die präventive Behandlung, bestehend aus Feuchtigkeitscreme und 0,5%ige Hydrocortisoncreme zweimal täglich auf verschiedene Körperpartien, Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 25 mit UVA- und UVB-Schutz) auf lichtexponierte Hautareale bevor die Patienten außer Haus gingen, sowie täglich 100 mg Minocyclin (Kobayashi, Komatsu et al. 2015). Die 48 reaktiv behandelten Patienten konnten ebenfalls Feuchtigkeitscreme oder Sonnencreme nutzen, wenn sie es forderten. Im Gegensatz zur STEPP-Studie wurde bei Kobayashi et al. (2015) zusätzlich zur nicht verblindeten Bewertung noch ein zentraler Review mittels eines verblindeten Dermatologen durchgeführt. Als primärer Studienendpunkt beider Arbeiten wurde die Inzidenz von Hauttoxizitäten (wie beispielweise akneiformer Dermatitis, pustulöser Rash, Pruritus etc.) \geq Grad 2 (nach NCI-CTCAE v3.0) nach 6 Wochen erfasst. Sekundäre Endpunkte bei Kobayashi et al. waren unter anderem die Inzidenz schwerer Hauttoxizitäten im zentralen Review sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten selbiger. Aufgrund des fehlenden Placebovergleichs erlauben die Studien keine Aussage zur generellen Wirksamkeit der Therapieverfahren.

Da beide Studien annähernd die identische Kombinationstherapie verwendeten und die Bewertung nach demselben Grading-System vorgenommen wurde, konnten die Ergebnisse gepoolt werden. Die Kombination verschiedener Therapeutika verringerte signifikant das Auftreten von Panitumumab induzierten Hauttoxizitäten \geq Grad 2 in der Präventionsgruppe gegenüber der Reaktionsgruppe (OR: 0,21; 95 % KI: 0,11-0,39).

Allgemein wurden bei Lacouture et al. (2010) als häufigste Hauttoxizitäten unter Panitumumab-Therapie akneiforme Dermatitis (77 % der Präventionsgruppe vs. 85 % der Reaktionsgruppe), Pruritus (63 % vs. 68 %), pustulöser Rash (27 % vs. 40 %) sowie Paronychien (17 % vs. 36 %) verzeichnet. Auch bei Kobayashi et al. (2015) führte der akneiforme Rash die Reihe der Nebenwirkungen an (76,1 % vs. 81,3 %).

8.1.4.1. Weitere topische Prophylaxe

8.1.4.1.1. Niacinamid-Creme (Vit B3)

8.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine topische Prophylaxe des EGFRi induzierten akneiformen Exanthems mit Niacinamid-Creme kann erwogen werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Wohlrab, Bangemann et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die präventive Verwendung einer lipophilen und niacinhaltigen Creme gegen Zytostatika induzierte Hauttoxizitäten wurde in einer randomisierten multizentrischen Cross-over-Studie von Wohlrab et al. (2014) geprüft (n = 95) (Wohlrab, Bangemann et al. 2014). Ein Teil der Patienten (n = 46) erhielt über 6 Wochen – ab dem ersten Tag der Chemotherapie – 2x täglich ein Testpräparat (lipophile Creme mit 4 % Niacinamid, Sheabutter und Quellwasser) auf den gesamten Körper. Anschließend erfolgte eine Standardpflege der Haut (üblicher Körperschutz der Patienten in individueller Quantität und Frequenz) für weitere 6 Wochen. Der andere Teil der Patienten wurde zuerst mit der Standardpflege und im Anschluss mit der niacinhaltigen Creme behandelt.

Parameter für den primären Endpunkt war der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI). Als sekundäre Endpunkte wurden die Inzidenz von Pruritus, Hauttrockenheit und -irritationen (mittels visueller Analogskala „VAS“) definiert. Es zeigten sich zwischen der Behandlung mittels Testpräparat und der Standardpflege nach 6 Wochen keine signifikanten Unterschiede im DLQI. Lediglich im Unterpunkt „symptoms and feelings“ des DLQI konnte eine signifikante Überlegenheit der Niacin-Creme gegenüber der Standardpflege sowohl nach 4 Wochen (p = 0,006) als auch 2 Wochen nach dem Cross-over (p = 0,049) festgestellt werden. Zudem zeigte sich nach 6 Wochen Behandlung ein signifikanter Vorteil des Testpräparates gegenüber der Standardpflege im Hinblick auf Pruritus (p = 0,034), Trockenheit (p = 0,002) und Irritationen der Haut (p = 0,0312). Von den 21 Patienten, die die Studie nicht beendeten, gaben 5 Patienten allgemeine Beschwerden durch die Creme und 6 weitere einen unangenehmen Geruch vom Testpräparat an. Da sich nur für die sekundären Endpunkte ein Vorteil ergab, wurde eine „Kann-Empfehlung“ ausgesprochen.

8.1.4.1.2. Vitamin K

8.4.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <2*	Aufgrund mangelnder Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien kann für oder gegen eine topische Prophylaxe des EGFRi induzierten akneiformen Exanthems mit Vitamin K keine Empfehlung ausgesprochen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

* Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt

Hintergrund

Zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems mit Vitamin K existieren bisher nur einarmige Studien bzw. Fallserien, die noch nicht vollpubliziert sind (Ocvirk, Ebert Motara et al. 2012, Pinto, Rosati et al. 2013). Die entsprechenden RCTs befinden sich in der Auswertung (EVITA: RCT, doppelblind; DERMATUX: RCT; ERBIMOX: RCT), so dass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

8.1.4.1.3. Evozac® Haut-Spray

Eine Empfehlung zu Evozac® Haut-Spray wird nicht ausgesprochen, da es auf dem deutschsprachigen Markt nicht zur Verfügung steht. Dennoch wird die gefundene Evidenz dargestellt. Der Einsatz von Evozac® Haut-Spray (beinhaltet Evaux Thermalquellen-Wasser mit 2,2mg/l Lithium, Polysorbate 20, Phenoxyethanol, Zinc-Gluconat, Caprylyl-Glycol und Chlorphenesin) zur Prävention von Gefitinib induzierten kutanen Symptomen bei Patienten mit NSCLC (Stadium IIIB oder IV) wurde in einer randomisierten Studie von Wang et al. (2014) ausgewertet (n = 118) (Wang, Yang et al. 2014). Über 4 Wochen – beginnend am Tag der ersten Gefitinib-Therapie – applizierten Patienten der Interventionsgruppe 3x täglich Evozac® Haut-Spray auf das Gesicht. Patienten der Kontrollgruppe erhielten über den gleichen Zeitraum physiologische Saline. Primärer Endpunkt war die absolute Zahl von dermalen Läsionen nach dem Behandlungszeitraum von 4 Wochen. Die Inzidenz von Rash \geq Grad 2 (nach NCI-CTCAE v3.0) wurde als sekundärer Studienendpunkt erfasst. Unter der präventiven Applikation von Evozac® Haut-Spray zeigte sich nach 4 Wochen keine signifikante Reduktion von Rash aller Schweregrade (OR: 0,56; 95 % KI: 0,24-1,28. Die Behandlung mit Evozac® Haut-Spray ergab allerdings eine signifikante Abnahme des Rashs \geq Grad 2 im Vergleich zum Einsatz von normaler Saline (17.6% vs 36.0%, OR: 0,38; 95 % KI: 0,15-0,96).

8.1.4.1.4. Tazaroten

Das Präparat Tazaroten ist auf dem deutschsprachigen Markt nicht mehr erhältlich. In einer Studie von Scope et al. (2007, n = 48) mit Patienten mit Kolorektalem Karzinom unter Cetuximab-Therapie erhielt die Interventionsgruppe neben 100 mg Minocyclin oral pro Tag, eine 0,05 %ige Tazaroten-Creme zweimal täglich auf nur eine Gesichtshälfte (Scope, Agero et al. 2007). Nach 4 Wochen konnte bei 34 Patienten (87 %) kein Unterschied des Rash-Schweregrades zwischen beiden Gesichtshälften festgestellt werden. Bei 4 Patienten verschlechterte sich das Exanthem; 14 Patienten (32,6 %) beendeten die Studie aufgrund lokaler Irritationen vorzeitig.

8.1.5. Therapie des akneiformen Exanthems

Für einen optimalen Behandlungserfolg ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen und Dermatologen entscheidend.

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines akneiformen Exanthems sollen die Basismaßnahmen fortgesetzt werden (s. Empfehlung 5.2).
Level of Evidence 5	
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Die weitere Therapie des akneiformen Exanthems, neben der Fortführung der Basismaßnahmen, richtet sich nach dem CTCAE Schweregrad:
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit akneiformem Exanthem CTCAE Grad 1 sollte die weitere Therapie enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Basismaßnahmen inklusive oraler Antibiotikagabe und • Topische Behandlung mit antibiotikahaltiger Creme 2x tgl. (z.B. Metronidazol, Nadifloxacin)
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit akneiformem Exanthem CTCAE Grad 2 sollte die weitere Therapie enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Wie Grad 1 und • Topisches Steroid Klasse 2-3 (z.B. Prednicarbat-Creme)
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit akneiformen Exanthem CTCAE Grad 3/4 sollte eine dermatologische Mitbetreuung erfolgen. Die weitere Therapie sollte enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Dosismodifikation bzw. Therapieunterbrechung gemäß Fachinformation (Siehe Empfehlung 5.7) • wie Grad 2 und zusätzliche weitere Therapieoptionen: • Systemische Glukokortikoide • Systemische Antibiotikatherapie nach Antibiogramm • ggf. orales Isotretinoin (CAVE: keinesfalls in Kombination mit systemischer Antibiotikatherapie wegen Gefahr von lebensbedrohlichem Hirnödem)
Level of Evidence 5	
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

8.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Patienten mit akneiformen Exanthem ab CTCAE Grad 3 soll substanzabhängig eine Therapieunterbrechung erfolgen.</p> <p>Nach Abklingen des Exanthems auf CTCAE ≤ 2 und bei Indikation zur Fortführung der Therapie soll substanzabhängig eine Dosismodifikation gemäß Fachinformation erfolgen.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Aufgrund des Mangels an randomisierten Studien kann keine evidenzbasierte Aussage zur besten Therapie der EGFR-Inhibition bedingten Hauttoxizität getätigt werden. Die möglichen Aussagen beruhen auf retrospektiven Analysen, Fallberichten und Kohortenstudien.

Verhaltens- und Basismaßnahmen

Die Empfehlung zur hydratisierenden Pflege erfolgt in Analogie zu ähnlichen dermatologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Psoriasis oder atopischem Ekzem. Gleiche oder ähnliche Konzepte in entsprechenden Studien sind aber auch zur Grundlage genommen worden.

Tetrazykline

Es gibt keine randomisierten Studien, die den Therapieeffekt der Tetrazykline untersuchen. Es gibt nicht-randomisierte Studien, die einen Effekt bei der Therapie mit Tetrazyklinen bei Follikulitis ≥ 2 beschreiben, obwohl die Fallzahl klein und die Heterogenität groß war. Dabei wurden sowohl Doxycyclin als auch Minocyclin in der gleichen Dosis wie in der Prophylaxe verwendet und führte nach unterschiedlicher Therapiedauer z.T. in Kombination mit lokaler Therapie zu einer Besserung der Follikulitis (Walton, Gilbeau et al. 2003, Matheis, Socinski et al. 2006, DeWitt, Siroy et al. 2007, de Noronha e Menezes, Lima et al. 2009, Bachet, Peuvrel et al. 2012).

Lokale Maßnahmen

Die MASCC Leitlinien von 2012 empfehlen die lokale Gabe von kortikoidhaltiger Creme und lokaler Antibiose mit Clindamycin 1% (Lacouture, Anadkat et al. 2011). Beispiele der von der MASCC empfohlenen mittel- bis hochpotenten topischen Steroide sind Triamcinolonacetonid 0,1%, und 0,2%, Fluticason. Die MASCC empfiehlt die steroidhaltigen Externa zweimal täglich dünn aufzutragen, wobei auch die Anwendung im Gesicht in dieser Indikation kurzzeitig unter engmaschiger Kontrolle akzeptabel ist. Okklusive Verbände sollten vermieden werden und die Patienten sollten angewiesen werden, die Therapiedauer möglichst kurz zu halten.

Wehler et al (2013) verglichen 3 Kohorten ohne ($n = 20$, historisch), mit prophylaktischer ($n = 15$) und reaktiver Behandlung ($n = 15$) Cetuximab induzierter Hauttoxizität (Wehler, Graf et al. 2013). Die Therapie wurde mit topischem Metraonidazol bei Grad 1, zusätzliche Gabe von Minozyklin 2x 50 mg bei Grad 2 und

topischem Kortikoid sowie topisches Nadifloxacin bei Grad 3 Toxizität. In dieser Studie mit früher Intervention waren bei keiner der gewählten Vorgehensweisen Therapieabbrüche oder Dosisreduktionen von Cetuximab erforderlich.

Gerber et al. verglichen retrospektiv 49 Patienten mit 3 unterschiedlichen Therapiealgorithmen (Gerber, Meller et al. 2012). 21 Patienten erhielten Mometasonfuroat-Creme 2x täglich für 3 Wochen, 23 Patienten erhielten Nadifloxacin 1 % Creme morgens und Prednicarbat 0,25 % Creme abends für 3 Wochen und 5 Patienten mit starken Problemen (EGFR-induced Rash Severity Score > 50) erhielten die gleichen Cremes und zusätzlich systemische Retinoide (Isotretinoin 10-20mg/d) für 3 Wochen. Bei allen Kohorten wurde ein gutes Therapieansprechen beobachtet.

Tabelle 43: Die Behandlungsempfehlungen für papulopustulöse Rash nach MASCC

Pharmakologische Behandlung und Präventionsmaßnahmen			
Darreichungsform	Empfohlene Behandlung	Empfohlene Prävention	Keine Empfehlung
Topisch	Mittel- bis starkes Kortikosteroid bid Clindamycin 1% bid	Hydrokortison 1% Crème bid	Benzoylperoxid, Calcineurin Inhibitor, Retinoide, Salizylsäure
Systemisch	Doxycyclin 100mg bid Minocyclin 100 mg/d Isotretinoin 20-30 mg/d	Doxycyclin 100mg bid Minocyclin 100 mg/d	Tetracyclin 500 mg bid
Literatur: (Melosky, Burkes et al. 2009, Lacouture, Anadkat et al. 2011)			

Für eine systemische Steroidtherapie existieren keine validen Daten. Klassische Akne-Medikamente wie Benzoylperoxid, topische Retinoide oder Salicylsäure sollten wegen der austrocknenden Effekte nicht verwendet werden.

Bei schmerzhaftem akneiformem Exanthem sollten Analgetika wie Paracetamol oder Ibuprofen eingesetzt werden. Bei Juckreiz werden der Einsatz eines oralen Antihistaminikums, Kühlung bzw. Anwendung von gekühlten Lotionen empfohlen. Lokalanästhetika sollten wegen möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen nicht verwendet werden.

8.1.5.1. Weitere Therapiemaßnahmen

8.1.5.1.1. Vitamin K

8.8.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <2	Aufgrund mangelnder Evidenz* aus randomisierten kontrollierten Studien kann für oder gegen eine topische Therapie des EGFRi induzierten akneiformen Exanthems mit Vitamin K keine Empfehlung ausgesprochen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

* Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt, nicht randomisierte Studien wurden insofern nicht weiter aufgearbeitet.

Hintergrund

Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt. Entsprechende Studien wurden nicht gefunden. Im Rahmen der Prophylaxe stehen einige Studien vor dem Abschluss (siehe 8.1.4.1 Weitere topische Prophylaxe).

8.1.5.1.2. Calcineurinantagonisten

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine topische Therapie des EGFRi induzierten akneiformen Exanthems mit Calcineurinantagonisten sollte nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Scope, Lieb et al. 2009)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der therapeutische Einsatz von Pimecrolimus wurde an insgesamt 24 Patienten untersucht. In einer einarmigen Studie konnte zwar eine stärkere Reduktion der Anzahl von Läsionen im Gesicht in standardisierten Fotografien im Behandlungsarm nachgewiesen werden, im Patientenfragebogen und im Schweregrad des Exanthems ließen sich jedoch keine Unterschiede feststellen, eine Placebo-Kontrolle erfolgte nicht (Scope, Lieb et al. 2009). In seltenen Fällen wurde über die Entstehung maligner Erkrankungen wie Hautkrebs und Lymphome während der Therapie berichtet, so dass diese Therapie in diesem Setting nicht zu befürworten ist.

8.2. Alopezie

Alopezien (Haarausfall) sind unter einer Vielzahl von anti-tumörösen Medikamenten möglich. Dabei ist der Chemotherapie induzierte Haarausfall (CIA) einer der häufigsten und emotional stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen unter Chemotherapie. Die Angst in der Bevölkerung vor dieser Stigmatisierung ist groß. CIA stellt damit nicht nur eine psychische Belastung dar, sondern ist auch immer wieder Ursache für eine Ablehnung einer Chemotherapie (Tierney and Taylor 1991, Hackbarth, Haas et al. 2008).

8.2.1. Klinisches Erscheinungsbild

Da es sich überwiegend um ein anagen- dystrophisches Effluvium, d.h. um einen akuten Haarausfall der gerade in der Wachstumsphase befindlichen Haare, handelt, tritt die CIA am Kopf mesit wenige Wochen nach Therapiebeginn auf. Neben der Kopfbehaarung kann seltener und meist auch erst im Verlauf auch die Gesichts- und Schambehaarung betroffen sein, da in diesem Bereich die Wachstumsphase des Haarfollikels kürzer ist. Zum Nachwachsen der Haare kommt es meist innerhalb von wenigen Wochen nach Beendigung der Therapie (Trueb 2010). Das nachwachsende Haar kann sich gegenüber der ursprünglichen Behaarung in Farbe (heller oder dunkler) und Struktur (lockig, „Adriamycin-Dauerwelle“) anders darstellen.

Neben chemotherapien können auch andere Tumortheraeutika eine diffuse Alopezie auslösen wie z.B. Tyrosinkinase Inhibitoren, Interferon-alpha oder auch hormonell wirksame Stoffe wie z.B. Tamoxifen. Der Mechanismus ist hierzu bisher überwiegend ungeklärt. Für BRAF-Inhibitoren wie vor allem Vemurafenib, Dabrafenib aber auch Sorafenib kann das Ausmaß jedoch so ausgeprägt sein, dass die betroffenen Patienten eine Zweithaarversorgung wünschen.

8.2.2. Diagnostik

Im Regelfall erfolgt im Rahmen der CIA keine spezifische Diagnostik, das klinische Bild stellt im zeitlichen Zusammenhang mit der Tumorthherapie die Diagnose. Anamnestisch ist die Trichodynie zu berücksichtigen, also die Frage nach Missempfindungen und Berührungsschmerz der Kopfhaut. Für Patient reported Outcomes stehen Fragenbögen zur Hautzufriedenheit, wie z.B. der HautZuf-30 zur Verfügung.

In Einzelfällen kann bei z.B. ausbleibendem oder gestörtem Nachwachsen eine mikroskopische Haaruntersuchung auch ein Trichogramm erfolgen, um die Anzahl und Verteilung gesunder sowie dystropher Haare und den Haarausfall zu objektivieren.

8.2.3. Inzidenz und Risikofaktoren

8.2.3.1. Therapie assoziierte Risikofaktoren

8.10.	Konsensbasiertes Statement
EK	Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer Tumorthherapie induzierten Alopezie ist die medikamentöse Tumorthherapie (Tabelle 44). Individuelle Risikofaktoren sind nicht bekannt.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die CIA kann hinsichtlich des Beginns und der Intensität variieren: Bei anti-Mikrotubuli-Agentien wie z.B. Paclitaxel > 80 %, 60-100 % für Topoisomerase Hemmstoffe wie z.B. Doxorubicin, > 60 % für Alkylantien wie z.B. Cyclophosphamid und 10-50 % für Antimetabolite wie z.B. 5-FU. Die Kombination von zwei oder mehreren Zytostatika („Polychemotherapie“) ist mit einer höheren Inzidenz im Vergleich zu einer Monotherapie verbunden (Trueb 2010). Auch der Applikationsweg (oral vs. intravenös), die Dosis, das Applikationsschema sowie die Halbwertszeit des Präparates spielen eine Rolle.

Tabelle 44: Häufigkeit von CIA bei klassischen Chemotherapeutika (Trueb 2010)

häufig	Gelegentlich	selten
Cyclophosphamid	Amsacrin	Carboplatin, Cisplatin
Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin	Bleomycin	Capecitabin
Docetaxel, Paclitaxel	Busulfan, 5-FU	Carmustin
Etoposid, Ifosfamid	Cytarabin, Gemcitabin	Fludarabin
Topotecan, Irinotecan	Lomustin, Melphalan	6-Mercaptopurin
Vindesin, Vinorelbin	Thiotepa	Methotrexat, Mitoxantron
	Vinblastin, Vincristin	Procarbazin, Streptozotocin, Raltritrexed

Tabelle 45: Häufigkeit der Alopezie bei ausgewählten zielgerichteten Substanzen nach Belum et al. 2015 (Belum, Marulanda et al. 2015)

häufig	gelegentlich	seltener bzw. nicht berichtet (=NB)
Vismodegib	Brentuximab	Ado-trastuzumab emtansine
Sorafenib	Trametinib	Bortezomib
Vemurafenib	Pazopanib	Vandetanib (NB)
Regorafenib	Afatinib	Bosutinib (NB)
Dabrafenib	Bevacizumab	Ponatinib (NB)
Cabozantinib	Cetuximab	Panitumumab (NB)
Nilotinib	Erlotinib	Trastuzumab (NB)
	Crizotinib	Carfilzomib (NB)
	Dasatinib	Ibrutinib (NB)
	Axitinib	Ruxolitinib (NB)
	Sunitinib	Ofatumumab (NB)
	Imatinib	Rituximab (NB)
	Everolimus	
	Alemtuzumab	
	Temsirolimus	
	Ipilimumab	

8.2.4. Prophylaxe der Alopezie

Seit Jahrzehnten wird nach präventiven Maßnahmen zur Verhinderung einer CIA gesucht. Neben medikamentösen Verfahren, die allesamt weitestgehend erfolglos waren, hat sich die Forschung zuletzt auf eine Kühlung der Kopfhaut fokussiert.

8.2.4.1. Nicht-medikamentöse Prophylaxe der Alopezie

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Verhinderung einer höhergradigen Chemotherapie induzierten Alopezie kann unter Nutzen-Risiko-Abwägung eine Kopfhautkühlung bei Chemotherapie angeboten werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Edelstyn, MacDonald et al. 1977, Lovejoy 1979, Kennedy, Packard et al. 1983, Satterwhite and Zimm 1984, Villani, Inghirami et al. 1986, Parker 1987, Robinson, Jones et al. 1987, Giaccone, Di Giulio et al. 1988, Peck, Mitchell et al. 2000, Macduff, Mackenzie et al. 2003, Mols, van den Hurk et al. 2009, Kargar, Sarvestani et al. 2011, van den Hurk, Breed et al. 2012, Betticher, Delmore et al. 2013, Shin, Jo et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund*Kopfhautkühlung*

Wissenschaftlich gibt es 2 Rationalen für eine Kopfhautkühlung. Zum einen die Auslösung einer Vasokonstriktion, die den Blutfluss zum Haarfollikel während der höchsten Plasmakonzentrationen der Chemotherapeutika reduziert, zum anderen eine reduzierte biochemische Aktivität, die den Haarfollikel weniger anfällig für eine Schädigung durch das Chemotherapeutikum macht (Bulow, Friberg et al. 1985).

Kopfhautkühlung („Scalp cooling“) zur Prävention von Chemotherapie induzierter Alopezie wurde in der Metaanalyse von Shin et al. in zehn Studien gefunden und ausgewertet (n = 818) (Shin, Jo et al. 2015). Die Patienten, überwiegend Frauen, waren größtenteils an Brustkrebs erkrankt und wurden mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen behandelt. In allen Studien erhielt die Interventionsgruppe eine Kopfhautkühlung mit Hilfe von speziellen Kühlkappen und die Kontrollgruppe keine spezielle Behandlung zur Alopezie-Prävention. Unterschiede fanden sich in der Dauer der Kopfhautkühlung zwischen den einzelnen Studien. Sie variierte zwischen 10-20 min vor, während und bis 90 min nach Chemotherapie (Villani, Inghirami et al. 1986, Parker 1987, Robinson, Jones et al. 1987, Giaccone, Di Giulio et al. 1988, Macduff, Mackenzie et al. 2003, Kargar, Sarvestani et al. 2011, van den Hurk, Breed et al. 2012, Betticher, Delmore et al. 2013).

Shin et al. legte als primären Endpunkt seiner Metaanalyse das Versagen der Prävention fest, welches durch das Auftreten von Alopezie Grad III-IV oder das Tragen einer Perücke definiert wurde. Als sekundären Endpunkt wählte Shin et al. die Inzidenz von Nebenwirkungen durch die Intervention. 3 der 10 erfassten Studien sind randomisiert (Parker 1987, Giaccone, Di Giulio et al. 1988, Macduff, Mackenzie et al. 2003).

Die 7 klinisch kontrollierten Studien zeigen zwar zum Teil eine umfangreichere Studiengröße, jedoch fehlt ihnen die Randomisierung, sodass ihre Ergebnissicherheit niedriger als die der randomisierten Studien zu bewerten ist.

Da die Interventionen ähnlich waren und ein gemeinsamer Endpunkt gefunden wurde, wurden durch die Autoren die 10 Studien gemeinsam gepoolt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion in der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens von Perücken unter der präventiven Behandlung durch Kopfhautkühlung (OR

0,38; 95% KI: 0,32-0,45; $p < 0,001$). Häufig beobachtete Nebenwirkungen waren unerträgliche Kälte und Kopfschmerzen mit Inzidenzraten von 4-33%.

In einem weiteren systematischen Review von Grevelman et al. wurden 2520 Patienten aus 53 Publikationen und 3 persönlichen Kommunikationen eingeschlossen, von denen 7 randomisierte Studien waren (Grevelman and Breed 2005). Eine gemeinsame Analyse der Daten war schwierig, da die Chemotherapie-Regime sowie die Arten der Kopfhautkühlung (Eis-, Gelkappen oder Kühlmaschinen) stark variierten. In 6 der 7 randomisierten Studien fand sich ein signifikanter Vorteil für die Kopfhautkühlung im Hinblick auf den Haarerhalt. Bei den nicht-randomisierten Studien zeigen 13 von 14 im Vergleich zu historischen Kontrollen Vorteile in bestimmten Indikationen. Auch dabei wurde die Kopfhautkühlung generell gut toleriert mit Kopfschmerzen als wichtigste Nebenwirkung, selten klaustrophobische Gefühle. Positive Ergebnisse waren dabei insbesondere unter einer Chemotherapie mit Anthracyklinen oder Taxanen zu verzeichnen, in der Kombination der beiden Substanzen (z.B. Epirubicin + Docetaxel) mit weniger Effekt (Macduff, Mackenzie et al. 2003). Dabei gab es Hinweise dafür, dass die Kopfhautkühlung bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) eher erfolgversprechend war.

Nur bei wenigen Studien wurden mögliche Spätfolgen untersucht. So fanden Grevelman et al. (2005) nur bei 24 von insgesamt 58 Studien (inklusive zweier Case reports mit jeweils nur einem Patienten) eine Nachuntersuchung bezüglich der Frequenz von Kopfhautmetastasen statt (Grevelman and Breed 2005). 16 der 24 Studien fanden in der Folge keine Kopfhautmetastasen. In 6 Studien wurde über Kopfhautmetastasen bei 9 Patienten berichtet. Bis heute ist also nicht abschließend geklärt, ob die Kopfhautkühlung eine Metastasierung in diesem Gebiet begünstigt. Die berichtete Häufigkeit ist allerdings so niedrig, dass ein Zusammenhang mit der Kopfkühlung eher unwahrscheinlich scheint.

Ein weiterer Grund für die zurückhaltende Anwendung der Kopfhautkühlung ist, dass sich die Studienendpunkte immer auf eine Verhinderung der Grad 3 und 4 Alopezie beziehen, für den Patienten aber auch eine Alopezie Grad 2 (WHO) mit einem Haarausfall bis zu 50 % durchaus sichtbar und belastend ist.

Kopfhautkompression

Shin et al. (2015) schloss eine Studie mit präventiver Kopfhautkompression („Scalp compression“) zur Vermeidung von Doxorubicin induzierter Alopezie in seine Metaanalyse ein (Shin, Jo et al. 2015). In der randomisierten Studie von Lovejoy et al. ($n = 6$) erhielten onkologische Patienten der Interventionsgruppe vor, während und 15 Minuten nach Doxorubicin-Therapie Stauschläuche mit einem Druck von 50 mmHg über dem systolischen Blutdruck um den Kopf (Lovejoy 1979). Eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens einer Perücke konnte nicht erreicht werden (OR: 0,24; 95% KI: 0,01-8,62).

Kombination von Kopfhautkühlung und -kompression

Studien zur Kombination aus Kopfhautkühlung („Scalp cooling“) und Kopfhautkompression („Scalp compression“) zur Prävention von Doxorubicin induzierter Alopezie wurde in der Metaanalyse von Shin et al. (2015) in drei Studien gefunden und ausgewertet ($n = 122$). Edelstyn ($n = 77$) (Edelstyn, MacDonald et al. 1977), Kennedy ($n = 19$) (Kennedy, Packard et al. 1983) und Satterwhite ($n = 26$) (Satterwhite and Zimm 1984) konnten unter der präventiven Behandlung mit Kühlkappen kombiniert mit Kompressionsverbänden bzw. Stauschläuchen eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens von

Perücken zeigen (OR: 0,16; 95% KI: 0,03-0,75). Da die Kontrollgruppe jeweils keine Prophylaxe erhielt, ist unklar, ob durch die Kompression zusätzlich zur Kühlung ein positiver Effekt entstand.

8.2.4.2. Alimentäre Prophylaxe der Alopezie mit Hirse

Hirse (*Panicum miliaceum*) enthält neben Aminosäuren und Vitaminen auch Phytoöstrogene. Es wird als Therapeutikum gegen Haarausfall vermarktet, allerdings ohne dass eine Wirksamkeit bislang in größeren Studien nachgewiesen wäre.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 84 Patienten wurde Hirse als präventive Maßnahme zur Behandlung von CIA verwendet. In dieser Studie von Gardani et al. (2007), die Patienten mit soliden Tumoren einschloss, erhielt die Interventionsgruppe (n = 28) 300 mg/d echte Hirse oral 7 Tage vor der ersten Chemotherapie bis zum Ende der Behandlung, während der Kontrollgruppe keine spezielle präventive Therapie zugeteilt wurde (Gardani, Cerrone et al. 2007). Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder das Tragen einer Perücke.

Echte Hirse als präventive Behandlung zeigte einen signifikanten Effekt auf die Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder des Tragens einer Perücke (OR: 0,35; 95% KI: 0,14-0,89). Allerdings muss dieses Ergebnis mit großer Vorsicht interpretiert werden, da es sich um eine einzelne kleine Studie mit nur 28 Patienten in der Interventionsgruppe ohne Randomisierung handelt.

8.2.5. Medikamentöse Prophylaxe der Alopezie

8.12.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der Zytostatika induzierten Alopezie.
	Literatur : (Granai, Frederickson et al. 1991, Rodriguez, Machiavelli et al. 1994, Hidalgo, Rinaldi et al. 1999, Shin, Jo et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund:

Minoxidil

2% Minoxidil topisch: Minoxidil ist für die Behandlung der androgenetischen Alopezie zugelassen. Das ursprünglich als Antihypertensivum entwickelte Medikament scheint bei topischer Anwendung durch Erweiterung der Kapillaren die Haarfollikeldurchblutung und damit das Haarwachstum zu verbessern.

In der Metaanalyse von Shin et al. (2015) wurde in 2 Studien die topische Anwendung von 2 % Minoxidil als Prävention von Doxorubicin induzierter Alopezie gefunden und ausgewertet (Shin, Jo et al. 2015). In beiden Studien, in denen nur Frauen mit überwiegend Brustkrebs eingeschlossen waren, wurde 2x täglich 2 % Minoxidil topisch appliziert, beginnend 24 Stunden (Rodriguez et al. (Rodriguez, Machiavelli et al. 1994), n = 48) bzw. 1-2 Wochen (Granai et al. (Granai, Frederickson et al. 1991), n = 10) vor der ersten Chemotherapie. Die randomisierte Studie von Rodriguez et al. war placebokontrolliert, wohingegen bei Granai et al. die nicht behandelte Seite jeder

Patientin als Kontrolle diente. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten schwerer Alopezie (Alopezie Grad III-IV) oder das Tragen einer Perücke gewählt, als sekundärer Endpunkt das Auftreten toxischer Nebenwirkungen von Minoxidil. Aufgrund gleicher Interventionen und Outcomes konnten die beiden Studien gemeinsam gepoolt werden. Die gepoolten Daten zeigen keine signifikante Reduktion in der Inzidenz von Alopezie Grad III-IV oder das Tragen einer Perücke durch die präventive Gabe von topischem Minoxidil (OR: 0,81; 95% KI: 0,22-0,93).

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass es unter der topischen Therapie mit 2%-Minoxidil Lösung schneller zu einem erneuten Wachstum der Haare nach dem Haarverlust kommt. In einer kleinen randomisierten Studie von Duvic et al. (Duvic, Lemak et al. 1996) wurden 20 Frauen mit Brustkrebs unter unterschiedlichen Chemotherapien untersucht: In der Interventionsgruppe (n = 11) wurde 2x täglich 1 ml Minoxidil 2 % während und bis 4 Monate nach der Chemotherapie appliziert. Die Minoxidil- Gruppe hatte dabei im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Placebo ein längeres Zeitintervall bis zum kompletten Haarausfall (61,8 vs. 50,3 d, p = 0,15) und ein kürzeres Zeitintervall vom Start der Therapie bis zum kompletten erneuten Haarwachstum (148,5 vs 187,2 d, p = 0,07).

Topitriol

Topitriol topisch: Topitriol-Creme (Vitamin D3) als präventive Maßnahme von durch Cyclophosphamid, Doxorubicin und 5-FU induzierter Alopezie wurde in einer Studie von Hidalgo et al. bei Brustkrebs-Patienten (n = 14) angewendet (Hidalgo, Rinaldi et al. 1999). Die Interventionsgruppe (n = 12) erhielt Topitriol-Creme unterschiedlicher Konzentration (500 oder 1000 µg täglich) für 7 Tage bis zum Beginn der Chemotherapie oder 2000 µg täglich für 5 Tage vor und nach Chemotherapie. Die Kontrollgruppe (n = 2) erhielt ein Placebo (500 oder 1000 µg täglich) für 7 Tage. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz von Alopezie ≥ Grad 2 (nach der NCI-CTC) erfasst, als sekundäre Endpunkte die Inzidenz von durch die Intervention entstandener Dermatitis, systemischen Nebenwirkungen und Serum- und Urin-Calcium-Konzentrationen der Patienten.

Alle Patienten entwickelten eine Alopezie Grad 2 (nach der NCI-CTC) 20-30 Tage nach Chemotherapie, die topische Anwendung von Topitriol war somit ohne nennenswerten Effekt. 8 von 12 mit Topitriol behandelten Patienten entwickelten eine makulopapulöse Dermatitis. Es wurden keine Auffälligkeiten der Serum- oder Blut-Calcium-Werte festgestellt.

8.2.6. Therapie der Alopezie

8.13.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 5	Es besteht keine wirksame medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie der Tumorthherapie induzierten Alopezie.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es gibt keine Evidenz für eine Therapie der CIA. Da der Haarausfall aufgrund der Haarwachstumsphasen verzögert zur Schädigung erfolgt, ist auch offensichtlich, dass eine Therapie bei bereits einsetzendem Haarausfall nicht erfolgversprechend ist. Darüber hinaus waren medikamentöse Verfahren auch im präventiven Ansatz nicht erfolgreich.

8.2.7. Aufklärung und Vorbereitung des Patienten

8.14.	Konsensbasiertes Statement
EK	Aufgrund der Stigmatisierung bei Tumorthherapie induzierter Alopezie und fehlender Prophylaxe- und Therapieoptionen sollen Patienten auf die Situation vorbereitet, unterstützende Gespräche angeboten und ein gewünschter Haarersatz frühzeitig rezeptiert werden.
	Literatur : (Hackbarth, Haas et al. 2008, McGarvey, Leon-Verdin et al. 2010)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zur Wirksamkeit einer Alopezie-Aufklärung mit Simulation der Kahlheit liegt eine Studie vor. McGarvey et al. nutzten ein Computerprogramm zur psychischen Unterstützung von Krebspatientinnen mit Alopezie (n = 45) (McGarvey, Leon-Verdin et al. 2010). Das Programm „Help with Adjustment to Alopecia by Image Recovery“ („HAAIR“) zur Simulation von Kahlheit und dem Tragen einer Perücke wurde der Interventionsgruppe zur Verfügung gestellt, die Kontrollgruppe nutzte einen Ressourcen-Raum mit Perücken. Ausgewertet wurden neben Akzeptanz und Handhabung des „HAAIR“-Systems die Differenz in der durch Alopezie verursachten Belastung (erfasst mit dem BSI-18, GSI und IHQ) und die Veränderung des Tumor-Copings.

Alle Patientinnen der Interventionsgruppe waren erfreut über die Nutzung des „HAAIR“-Systems. Interventions- und Kontrollgruppe zeigten nach erfolgreichem Haarverlust eine signifikant geringere psychische Belastung im Vergleich zur Basisuntersuchung vor Beschäftigung mit der zu erwartenden Alopezie. Die Verbesserung bestand in der Gruppe, die HAAIR nutzte im 3 Monats-Follow-up weiter fort, während die psychische Belastung in der Kontrollgruppe wieder zunahm.

8.2.8. Informationen zum Ersatzhaar/ Perücke

Perücken, die wie eine zweite Haut mit Haar gemacht werden sind oft vom eigenen Haar nicht zu unterscheiden. Sie können aus Kunst- oder Echthaar gefertigt sein und auf unterschiedliche Trägerstoffe (Tüll, Stoffbänder, feine Gaze "Monofilament") aufgebracht sein. Eine Alternative bei lichtem Haar sind sogenannte Streuhaare (rezeptfrei), die die Haare optisch dichter wirken lassen können.

Die Versorgung mit Perücken wird durch die Krankenkassen zumindest zum Teil mit unterstützt, d.h. Perücken sind verschreibungsfähig. Die Kasse akzeptiert Rezepte für Perücken ohne große Umstände. Doch nicht jede Krankenkasse leistet für die Perücke auf Rezept denselben Betrag. Von Kasse zu Kasse gibt es deutschlandweit und in den

einzelnen Regionen erhebliche Unterschiede. Nur wenige Kassen ersetzen den vollen Betrag für die Perücke auf Rezept, in der Regel sollte man davon ausgehen, dass ein Anteil selbst übernommen werden muss. Der von der Kasse getragene Betrag hängt auch davon ab, ob Echthaar verschrieben wurde oder nicht (z.B. bei empfindlicher Kopfhaut, Allergien, usw.).

Echthaar oder Kunsthaar

Echthaarperücken zeichnen sich durch eine lange Haltbarkeit und natürliche Eigenschaften aus. Sie können gefärbt, geglättet, gelockt und individuell geschnitten werden. Kunsthaarperücken gibt es in verschiedenen Qualitätsklassen. Bei günstigen Kunsthaarperücken ist die Frisur kaum wandelbar, bei höheren Qualitäten lässt sich die Frisur verändern und kommt dem Echthaar recht nahe.

Tressen (maschinell gearbeitet auf Montur/Stoffbänder)

Tressenperücken sind leicht zu frisieren, geben der Frisur Stand und Volumen am Haaransatz und lassen ausreichend Luft an die Kopfhaut.

Monofilament (Oberkopf handgeknüpft, Hinterkopf maschinell gearbeitet auf Montur/Stoffbänder)

Monofilament ist eine feine Gaze die immer handgeknüpft wird und auf dem Kopf, wenn keine Haare mehr vorhanden sind, wie eine Kopfhaut aussieht. Die Haare wirken wie auf der Kopfhaut gewachsen.

Monofilament 100% handgeknüpft (ganzer Oberkopf handgeknüpft, Hinterkopf handgeknüpft feines Baumwollgewebe)

Vollständig handgeknüpfte Perücken sind auf feinem Tüll gearbeitet, hierdurch entsteht ein hoher Tragekomfort. Der Baumwolltüll ist eine atmungsaktive Naturfaser und daher besonders für empfindliche Kopfhaut und Allergiker geeignet.

Streuhaare

Falls lediglich dünnes oder liches Haar zu erwarten ist, können Streuhaare eine rezeptfreie und kostengünstige Alternative sein. Sie können auch zum Kaschieren von Narben auf der Kopfhaut angewandt werden. Streuhaare bestehen aus kleinsten, natürlich gewonnenen Mikrofasern, die statisch aufgeladen sind und sich so mit den Haaren verbinden können.

8.3. Hand- Fuß- Syndrom

8.3.1. Klinisches Erscheinungsbild

Das Hand-Fuß-Syndrom (HFS) ist klinisch definiert durch schmerzhafte erythematöse Läsionen betont palmoplantar, welche in Zusammenhang mit einer medikamentösen Tumorthherapie auftreten. Die Bezeichnungen palmo-plantare Erythrodysästhesie und Chemotherapie induziertes akrales Erythem werden in der Literatur ebenfalls für das HFS verwendet (Burgdorf, Gilmore et al. 1982). Klinisch kann man mindestens zwei Varianten des HFS abgrenzen (Tabelle 46) und es ist unklar, ob es sich bei dem HFS um eine heterogene Sammlung verschiedener Krankheitsbilder oder verschiedener zugrundeliegender Mechanismen handelt (Baack and Burgdorf 1991).

In zeitlichem Zusammenhang mit der auslösenden Therapie kommt es zuerst zum Auftreten von Dysästhesien palmo-plantar. Bei dem HFS Typ I (Tabelle 46) nehmen innerhalb einiger Tage die Beschwerden zu, es kommt zu brennenden Schmerzen und scharf begrenzter Erythembildung mit ödematösen Schwellungen, die übergehen können in Blasenbildung, Desquamation der Hornschicht mit nachfolgenden Ulzerationen oder Erosionen. In Einzelfällen wurde eine Keratoderm-artige Verdickung der Hornschicht beschrieben (Jucgla, Sais et al. 1995, Rios-Buceta, Buezo et al. 1997). Die Läsionen sind primär palmoplantar lokalisiert (wobei die Fußsohlen häufig stärker betroffen sind), können in ausgeprägten Fällen aber auch Hand- und Fußrücken sowie Intertrigines und Areale eng anliegender Kleidung betreffen.

Das HFS Typ II (Tabelle 46) ist insbesondere an Druckpunkten der Handflächen und Fußsohlen lokalisiert, kann aber je nach individueller mechanischer Belastung auch an anderen Stellen wie Fußkanten, Amputationsstümpfen oder Ellenbogen auftreten. Im Gegensatz zu dem HFS Typ I sind Läsionen an Hand-, Fußrücken und intertriginösen Arealen bislang nicht beschrieben worden.

Klinisch kommt es initial zu Missempfindung und Erythemen, gefolgt von einem zunehmenden, scharf begrenzten Erythem mit zunehmender Schmerzhaftigkeit und einer kallusartigen Verquellung und Verdickung der Hornschicht in den Erythemen. Daher wurde auch der Begriff „palmar-plantar epidermal hyperplasia“ verwendet (Beldner, Jacobson et al. 2007). Im Bereich der verquollenen Hornschicht kann es zur Bildung von prallen grossen Blasen kommen. Das klinische Bild des HFS Typ II kann innerhalb von Tagen deutlich zunehmen.

Je nach Ausprägung der Hautveränderungen und der Beschwerden werden 3 (NCI-Klassifikation) oder 4 (WHO-Klassifikation) Schweregrade unterschieden (Tabelle 47).

In der Regel tritt das HFS innerhalb der ersten Therapiewochen mit der auslösenden Substanz auf, bei bestimmten Medikamenten wie Capecitabin, Cytarabin oder Sunitinib kann das HFS auch nach einigen Therapiemonaten auftreten (Nagore, Insa et al. 2000, Abushullaih, Saad et al. 2002).

Nach Absetzen oder Unterbrechen der zugrundeliegenden Therapie kommt es innerhalb einiger Wochen zu einem deutlichen Rückgang der Beschwerden und Abheilen der Hautveränderungen, häufig begleitet durch eine exfoliative Schuppung (Nagore, Insa et al. 2000). Bleibende Schäden nach Absetzen der verursachenden Substanz sind selten und können sich durch persistierende Missempfindungen oder kutane Läsionen wie Erythemen und Schuppung äußern (Banfield, Crate et al. 1995).

Tabelle 46: Vergleich des Hand-Fuß-Syndroms unter Chemotherapie und Multikinaseinhibitor (MKI)-Therapie (modifiziert nach Degen et al. (Degen, Alter et al. 2010))

	Typ I	Typ II
Häufige Auslöser	Bei höher dosierten Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil, Doxorubicin	Multikinaseinhibitoren wie Sorafenib und Sunitinib, BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib und Dabrafenib
Beginn	Bei höher dosierten Pulstherapien: nach 1-21 Tagen Bei kontinuierlichen niedrig-dosierten Therapien: bis zu mehrere Monate	Sorafenib: 2.-4. Therapiewoche Sunitinib: häufig nach 1-3 Therapiemonaten
Abklingen	1-2 Wochen nach Absetzen	1-2 Wochen nach Absetzen
Lokalisation	Flächiger, kann auch andere Körperregionen (insbesondere Intertrigines, Hand-, Fußrücken) betreffen	Mehr lokalisiert, Druckstellen palmoplantar
Klinik	Schmerzhaft Erythem, Ödem, Blasen, Desquamation	Schmerzhaft Kallusartige Hyperkeratosen und Blasen, z.T. umgeben von erythematösem Halo
Pathogenese	Hinweise auf Schweiß assoziierte Toxizität	Hinweise auf vaskulären Mechanismus

Tabelle 47: Schweregradeinteilung des Hand-Fuß-Syndroms (Lassere and Hoff 2004) *-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Grad	WHO	WHO-Korrelation Histologie	National Cancer Institute (NCI-CTCAE* Version 3.0)	National Cancer Institute (NCI-CTCAE* Version 4.02)
1	(dezent) Erythem, Missempfindungen möglich, normale Aktivität möglich	Erweiterte Kapillaren	Minimale Hautveränderungen (z.B. Erythem), keine Schmerzen	Minimale Hautveränderungen (z.B. Erythem, Schwellung oder Hyperkeratose), keine Schmerzen
2	Erythematöse Schwellung, Schmerzen bei mechanischer Belastung palmoplantar	Isolierte Keratinozytennekrosen in höheren Epidermislagen	Hautveränderungen (z.B. Blasen, Blutung, Schwellung) oder Schmerzen, keine Funktions-einschränkung	Hautveränderungen (z.B. Blasen, Blutung, Schwellung oder Hyperkeratose) mit Schmerzen und Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten

Grad	WHO	WHO-Korrelation Histologie	National Cancer Institute (NCI-CTCAE* Version 3.0)	National Cancer Institute (NCI-CTCAE* Version 4.02)
3	Schmerzhafte erythematöse Schwellung, Fissuren, Alltagsaktivitäten eingeschränkt	Nekrose Basalzellschicht Keratinozyten	Ulzerierende Dermatitis oder Hautveränderungen mit Schmerzen und Funktions-einschränkung	Schwere Hautveränderungen (z.B. Blasen, Blutung, Schwellung oder Hyperkeratose) mit Schmerzen und Beeinträchtigung Selbstversorgung
4	Stark schmerzhafte erythematöse Schwellung, Blasenbildung und Ulzeration möglich, Alltagsaktivitäten nicht möglich	Nekrose komplette Epidermis	-	-

8.3.2. Diagnostik

Für die Diagnose des HFS sind in der Regel die Anamnese mit Exposition zu einem medikamentösen Auslöser und das klinische Bild (Kapitel 8.3.1) ausreichend. Die Histologie des HFS ist vereinbar mit den Veränderungen durch eine toxische Einwirkung und nicht typisch für einen bestimmten Auslöser (Tabelle 48) (Baack and Burgdorf 1991, Nagore, Insa et al. 2000).

8.3.3. Inzidenz und Risikofaktoren

Das HFS wurde gehört zu häufigen Nebenwirkungen einer Therapie mit Anthrazyklinen (Doxorubicin, pegyliertes liposomal verkapseltes Doxorubicin (PLD)), Taxanen (Docetaxel) und Pyrimidinanaloga (Cytarabin=Cytosin-Arabinosid, 5-FU und Derivate wie Capecitabin) (Tabelle 48). Daneben wurde das Auftreten eines HFS wesentlich seltener auch bei zahlreichen weiteren Substanzen beschrieben, wie für Paclitaxel, Hydroxyurea, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid, Cisplatin, Daunorubicin, Etoposid, Vinorelbine, Irinotecan und Epirubicin (Baack and Burgdorf 1991, Nagore, Insa et al. 2000).

Bei den molekular gezielten Ansätzen in der medikamentösen Tumorthherapie gehört das HFS zu den häufigen Nebenwirkungen der Multikinaseinhibitoren Sorafenib und Sunitinib sowie der BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib (Tabelle 48).

Aus diesen Inzidenzdaten ergeben sich -neben der oben dargestellten Klinik und Histologie- weitere Hinweise, dass dem HFS eine toxische Einwirkung zugrunde liegt. Dazu gehört zum einen die Dosisabhängigkeit, die sowohl für Chemotherapien wie 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cytarabin (Nagore, Insa et al. 2000) als auch für MKI wie Sorafenib (Strumberg, Awada et al. 2006, Azad, Aragon-Ching et al. 2009) beschrieben wurde. Zum anderen spricht dafür das häufigere Auftreten bei verlängerter Exposition mit der Substanz (z.B. bei protrahierten oder kontinuierlichen niedrig dosierten Infusionsregimen, liposomalen Zubereitungen mit langer Halbwertszeit oder

kontinuierlicher oraler Zufuhr). Weiterhin kommt es zu einer Zunahme von Häufigkeit und Schwere eines HFS bei der Kombination zweier Substanzen, die beide ein HFS verursachen können (Tabelle 48). So stellte die Zugabe von Docetaxel einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines HFS unter Capecitabin dar (Heo, Chang et al. 2004).

Tabelle 48: Häufigkeitsangaben zum Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms unter verschiedenen medikamentösen Tumorthérapien (modifiziert nach Degen et al. (Degen, Alter et al. 2010).

Medikament	Dosierung	Inzidenz HFS	Inzidenz schweres HFS (Grad ≥ 3)	Referenz
Sorafenib	2x400mg/d	34%	Grad 2/3: 30% Grad 3: 9%	(Chu, Lacouture et al. 2008)
Sorafenib	2x400mg/d	48%	17%	(Lee, Lee et al. 2009)
Sorafenib+ Bevacizumab	2x200-400mg/d	79%	Grad 2/3 57%	(Azad, Aragon-Ching et al. 2009)
Sunitinib	50mg/d	36%	23%	(Lee, Lee et al. 2009)
Sunitinib	37,5-50mg/d	19%	6%	(Rosenbaum, Wu et al. 2008)
Sunitinib+ Interferon alpha	37,5-50mg/d	Keine Angabe	16%	(Rosenbaum, Wu et al. 2008)
Regorafenib	Wochen 1-3: 160 mg / Tag Woche 4: Therapiepause	61%	20%	(Belum, Wu et al. 2013)
Cabozantinib	140 mg 1 x tgl.	35.3%	9.5%	(Belum, Serna-Tamayo et al. 2015)
Docetaxel	100mg/m ² alle 3 Wochen	6-37%	0-4%	(Wardley, Pivot et al. 2010)
Doxorubicin	30mg/m ² d1-3 alle 14 Tage	22-26%		(Nagore, Insa et al. 2000)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)	40-50mg/m ² alle 3-4 Wochen	40-50%	Grad 2/3: 20%	(Lorusso, Di Stefano et al. 2007)

Medikament	Dosierung	Inzidenz HFS	Inzidenz schweres HFS (Grad ≥ 3)	Referenz
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)	20mg/m ² alle 2-3 Wochen	34-48%	2-5%	(Sehouli, Oskay-Ozcelik et al. 2006, Strauss, Hemsén et al. 2008)
Capecitabin	2x1250mg ² /d	50-60%	10-17%	(Nagore, Insa et al. 2000, Gressett, Stanford et al. 2006)
5-Fluorouracil	Bolus	6-13%	0.5%	(Levy, Piedbois et al. 1998, Yen-Revollo, Goldberg et al. 2008)
5-Fluorouracil	kontinuierlich	35%	7%	(Yen-Revollo, Goldberg et al. 2008)
5-Fluorouracil	+DPD Inhibitor (Eniluracil)	5%	Selten	(Yen-Revollo, Goldberg et al. 2008)
Cytarabin (Cytosin Arabinosid)	1000mg/m ²	14-33%		(Nagore, Insa et al. 2000)
Cytarabin (Cytosin Arabinosid)	100mg/m ²	Selten		(Nagore, Insa et al. 2000)
Docetaxel+ Capecitabin		56-63%	24-26%	(O'Shaughnessy 2002, Heo, Chang et al. 2004)
Vemurafenib	2x960mg	25%	<1%	(Robert, Karaszewska et al. 2015)
Dabrafenib	2x150mg	27%	<1%	(Long, Stroyakovskiy et al. 2014)
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib 2x150mg, Trametinib 2mg	4-10%	0%	(Long, Stroyakovskiy et al. 2014, Robert, Karaszewska et al. 2015)

8.3.4. Prophylaxe des Hand- Fuß- Syndroms (HFS)

8.3.4.1. Basismaßnahmen

8.15.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Prophylaxe des Hand- Fuß- Syndroms sollen dem Patienten folgende Verhaltens- und Basismaßnahmen empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung mechanischer Belastung (Druck, Reibung, Hitze) • Vermeidung von chemischen Noxen wie längerem Kontakt mit Wasser, Reinigungsmittel • Behandlung von Vorerkrankungen wie Intertrigo, Nekrosen, Mykosen, Hyperkeratosen
Empfehlungsgrad B	Zusätzlich sollte eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms mit harnstoffhaltiger Creme 5-10 % mehrfach täglich (mind. 2x tgl.) erfolgen. Evidenz besteht für Capecitabine und Sorafenib.
Level of Evidence 5	Für Basismaßnahmen
Level of Evidence 1b	Literatur für harnstoffhaltige Cremes: (Wolf, Qin et al. 2010, Hofheinz, Gencer et al. 2015, Ren, Zhu et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es gibt keine kontrollierten Studien zur Effektivität von supportiven Maßnahmen zur Prävention eines HFS. Sie werden jedoch als fester Bestandteil in der Prävention und Therapie eines HFS angesehen. Hierbei sollte eine Schulung des Patienten über das HFS und mögliche Triggerfaktoren möglichst schon vor Therapiebeginn erfolgen. Allgemeinmaßnahmen bestehen aus folgenden Punkten: Ab Beginn der Therapie sollen mechanische Belastungen der Haut wie Druck (Heben und Tragen, längere Spaziergänge), Reibung (eng anliegende Kleidung und enge Schuhe) sowie Hitzeeinwirkung vermieden werden. Die Füße können durch zeitweiliges Hochlagern der Beine entlastet werden.

Wichtig ist eine Untersuchung der Hände und Füße auf das Vorliegen von Hauterkrankungen wie Ekzeme, Pilzkrankungen der Haut, Hyperkeratosen oder Fehlstellungen, die zu ungleicher Druckbelastung der Haut führen können, vor Therapiebeginn. Eine Fußpflege und eine dermatologische oder orthopädische Behandlung sollten bei auffälligen Befunden erfolgen.

Harnstoffhaltige Cremes

Es gibt 3 RCTs, die den prophylaktischen Effekt von harnstoffhaltigen Cremes untersuchen. In einer multizentrischen doppelblinden Studie bei mit Capecitabin behandelten Patienten wurde eine Creme, die gemäß der Inhaltsstoffe von Cotaryl Cream mit zusätzlich 12 % Harnstoff und 6 % Milchsäure hergestellt wurde 2x täglich versus Vanicream (PSI Pharmaceutical Specialties, Rochester, MN) 2x täglich als wirkstofffreien Vergleichsarm (Wolf, Qin et al. 2010) aufgetragen. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit eines Patienten-berichteten mittelstark bis starkem HFS gemäß CTCAE 3.0 innerhalb der ersten 3 Therapiewochen. Hierzu beurteilten die Patienten täglich in einem Tagebuch die Schwere von Symptomen des HFS orientiert an den NCI-CTCAE Version 3.0. Bei insgesamt 108 auswertbaren Patienten war die Inzidenz eines mittelstarken bis starken HFS zwischen den beiden Gruppen in den ersten 3 Therapiewochen vergleichbar und lag bei 13,6 % in der harnstoff-/milchsäurehaltigen Creme versus 10,2 % im wirkstofffreien Vergleichsarm. Bereits am ersten Therapietag, dem ersten Tag der Chemotherapie entsprechend, notierten einige Patienten in ihrem Tagebuch Symptome eines HFS, vor allem in der Gruppe der harnstoff-/milchsäurehaltigen Creme, so dass möglicherweise von den Patienten eine Reizung durch die Creme vor allem in der Verumgruppe als HFS fehlinterpretiert wurde. In einer weiteren, offenen RCT bei Patienten, die eine Sorafenib-Therapie erhielten, wurde eine 10 % harnstoffhaltige Creme (10 % Harnstoff in Eucerin, Beiersdorf, Hamburg, Deutschland) und Best Supportive Care versus ausschließlich Best Supportive Care (BSC) erprobt, wobei die Verwendung anderer Topika bis zum Auftreten eines HFS untersagt war (Ren, Zhu et al. 2015). Primärer Endpunkt war die Häufigkeit eines HFS beliebigen Grades (nach einem modifizierten Beurteilungsschema) innerhalb der ersten 12 Wochen der Sorafenib-Therapie. 871 Patienten wurden in der Studie randomisiert. Bezüglich des primären Endpunkts war die harnstoffhaltige Creme plus BSC der ausschließlichen BSC signifikant überlegen mit einer Häufigkeit von 56,0 % versus 73,6 % ($p < 0,001$). Auch bezüglich der sekundären Endpunkte eines Auftretens eines HFS \geq Grad 2, der medianen Zeit bis zum Auftreten eines HFS war die Gruppe, die mit 10 % harnstoffhaltiger Creme behandelt hatten, überlegen. Auch die vom Patienten ausgefüllten Hand-Fuß-Lebensqualitätsbögen zeigten zwischen Woche 4 und Woche 14 einen niedrigeren Wert in der Gruppe, die mit 10 % harnstoffhaltiger Creme behandelt hatten. Die dritte RCT berichtet von der Überlegenheit 10 % harnstoffhaltige Creme versus Mapisal, und wird im Part Mapisal ausführlich beschrieben (Hofheinz, Gencer et al. 2015).

8.3.4.2. Substanzspezifische Maßnahmen

8.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zusätzlich zur Basisprophylaxe ggf. Durchführung substanzspezifischer Maßnahmen: Unter Infusion mit Docetaxel kann eine Prophylaxe des HFS und der Nagelveränderungen durch Kühlung erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Scotte, Tourani et al. 2005, Mangili, Petrone et al. 2008, Scotte, Banu et al. 2008, McCarthy, Shaban et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Kühlung bei Taxantherapie- Docetaxel

Bei Docetaxel liegt ein monozentrischer RCT vor, bei dem ein Gelhandschuh bei einer Temperatur von -4°C verwendet wurde, der insgesamt 90 min vom Patienten getragen wurde (15 Minuten vor und nach der Infusion und über die 60 Minuten Infusionsdauer von Docetaxel) (McCarthy, Shaban et al. 2014). Die Patienten dienten als ihre eigene Kontrolle, indem der gefrorene Gelhandschuh nur an einer Hand getragen wurde, die randomisiert zugeordnet wurde. Die Evaluation erfolgte über Fotos durch einen verblindeten Rater. Von 53 Patienten waren aufgrund der ebenfalls hohen Abbruchquote (32 von 53 Patienten, 61,5 %) aufgrund Unzufriedenheit mit der Intervention nur 21 Patienten auswertbar. Es ergab sich kein Unterschied im Endpunkt Erythrodermie oder Nagelveränderungen (Grading jeweils nach CTCAE Version 4). Einschränkungen bei der Studie waren das monozentrische Design und die hohe Abbruchquote. Die hohe Abbruchquote war in früheren monozentrischen Studien mit gefrorenen Gelhandschuhen oder Gelsocken nicht aufgetreten (Scotte, Tourani et al. 2005, Mangili, Petrone et al. 2008, Scotte, Banu et al. 2008). Bei einer Studie handelte es sich um eine intra-individuell kontrollierte, aber nicht randomisierte Studie, bei der Patienten mit einer Docetaxel-Therapie, jeweils die rechte Hand bei Docetaxelgabe mit einem gefrorenen Gelhandschuh (Elasto-Gel, Cedex, Akromed, Frankreich) über insgesamt 90 Minuten gekühlt wurde (Scotte, Tourani et al. 2005). Endpunkte waren Toxizität an Nägeln und Händen nach den NCI-CTC Version 2. Ferner wurde die Zufriedenheit mit der Intervention durch die gefrorenen Gelhandschuhe abgefragt mit 4 Antwortmöglichkeiten: unzufrieden, nicht sehr zufrieden, zufrieden, und sehr zufrieden. Von 45 Patienten waren 6 Patienten unzufrieden mit der Intervention und 5 dieser Patienten brachen die Kühlintervention ab (5/45 Patienten, 11,1 %). Bei Nageltoxizität und Hauttoxizität ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der behandelten Seite und der Kontrollseite; eine Hauttoxizität trat in 24 % der Patienten bei der mit einem gefrorenen Gelhandschuh versehenen Hand versus 53 % an der Kontrollhand auf ($p = 0,0001$). Eine weitere nicht randomisierte intra-individuell kontrollierte Studie von derselben Gruppe untersuchte den Effekt einer gefrorenen Gelsocke (Elasto-Gel frozen flexible sock, Akromed, Frankreich) am rechten Fuß versus keine Behandlung des anderen Fußes bei einer Docetaxel-Therapie (Scotte, Banu et al. 2008). Die Behandlung mit der gefrorenen Gelsocke war bezüglich der Vermeidung von Nageltoxizitäten der Nichtbehandlung signifikant überlegen. Die Häufigkeit von Hauttoxizitäten an den Füßen, die nach NCI-CTC Version 3 beurteilt wurden, war ein sekundärer Endpunkt und sie waren niedrig (2 % im Behandlungsarm versus 6 % im Kontrollarm) und nicht signifikant unterschiedlich zwischen rechtem und linkem Fuß. Hier gab nur 1 Patient von 48 behandelten Patienten an, mit der Intervention unzufrieden zu sein (Auswahl: unzufrieden, zufrieden, sehr zufrieden), und kein Patient brach die Studie aufgrund einer Unzufriedenheit mit der Intervention ab. Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Eisbeuteln um Hand- und Fußgelenke während einer Chemotherapie mit PLD (Mangili, Petrone et al. 2008). Hier gab es keinen intra-individuellen Vergleich. Als Vergleich dienten Patienten ohne Kühlintervention, die als erste Gruppe in die Beobachtungsstudie eingeschlossen worden waren, während die später eingeschlossenen Patienten Kühlintervention erhielten. Hier gab es Unterschiede in Basisdaten zwischen den Gruppen, die allerdings nicht signifikant waren. In einer multivariaten Analyse war die durchgeführte Kühlung ($p = 0,0097$) neben einer niedrigeren PLD Dosis ($p = 0,0305$) ein unabhängiger protektiver Faktor für die Entstehung eines HFS.

In der Praxis bewährt sich eine Kühlung unter Verwendung von Kühlpads, auf die Hände und/ oder Füße gelegt werden als einfach umsetzbar und für die Patienten gut verträglich.

8.3.4.3. Weitere geprüfte Optionen zur Prophylaxe

8.3.4.3.1. Mapisal

8.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe des Capecitabin induziertem Hand- Fuß-Syndroms mit Mapisal (topische Therapie) soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Lademann, Martschick et al. 2014, Hofheinz, Gencer et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Mapisal ist eine Salbe, die verschiedene Antioxidantien und einen hohen Radikalschutzfaktor enthält. In dem offenen RCT wurde Mapisal 3x täglich versus eine 10 % harnstoffhaltige Creme 3x täglich, jeweils appliziert nach Waschen der Hände, bei mit Capecitabin behandelten Patienten untersucht (Hofheinz, Gencer et al. 2015). Bezüglich des primären Endpunkts, der Entwicklung eines HFS irgendeinen Grades innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen, war Mapisal der harnstoffhaltigen Creme signifikant unterlegen mit dem Auftreten eines HFS in 30/76 Fällen (39,5 %) in der Mapisalgruppe versus 17/76 Patienten im Vergleichsarm (22,4 %), (OR 2,37; 95% KI 1,14-4,84; $p = 0.029$). Die Verteilung des Schweregrads unter den von HFS betroffenen Patienten war zwischen Mapisal und der harnstoffhaltigen Creme vergleichbar. Auch war die Zeit bis zum Auftreten des HFS irgendeinen Grades bei den mit harnstoffhaltiger Creme behandelten Patienten länger als bei den Patienten in der Mapisalgruppe. Hingegen war die Entwicklung eines HFS vom Grad ≥ 2 zwischen den Gruppen vergleichbar. Signifikante Unterschiede gab es weiterhin im DLQI (Dermatology Life Quality Index), bei dem Mapisal der Vergleichsgruppe ebenfalls unterlegen war. Die Studie bestätigte damit nicht die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit Mapisal bei mit PLD behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom, bei der bei regelmäßiger Anwendung von Mapisal ein HFS seltener als erwartet auftrat bzw. sich ein nach Unterbrechung der Mapisalthherapie aufgetretenes HFS nach Wiederbeginn des Mapisals besserte oder abheilte (Lademann, Martschick et al. 2014).

8.3.4.3.2. Pyridoxin (Vitamin B6)

8.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe des Hand- Fuß-Syndroms mit Pyridoxin (Vitamin B6) soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1a	Literatur bei Capecitabin: (Chen, Zhang et al. 2013, Zhou, Peng et al. 2013, Jo, Shin et al. 2015)
EK	bei anderen Substanzen
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zur Prophylaxe des HFS mittels Pyridoxin liegen 3 Metaanalysen vor (Chen, Zhang et al. 2013, Zhou, Peng et al. 2013, Jo, Shin et al. 2015). In der Mehrzahl der Studien wurden Patienten mit capecitabinhaltiger Chemotherapie untersucht, in der Studie von Gruenigen et al. wurde Pyridoxin zur Vermeidung des HFS unter PLD erprobt (von Gruenigen, Frasure et al. 2010).

Zur Bestimmung des Schweregrads des HFS wurden die NCI-CTCAE Kriterien Version 2 oder 3 verwendet. Die Dosen von Pyridoxin lagen zwischen 60 mg/d und 400 mg/d.

In die Metaanalyse von Chen et al. gingen 5 Studien ein (Chen, Zhang et al. 2013): (Chalermchai, Tantiphlachiva et al. 2010, Fang, Wu et al. 2010, Kang, Lee et al. 2010, von Gruenigen, Frasure et al. 2010, Corrie, Bulusu et al. 2012). Hier fand sich in placebokontrollierten Studien weder ein Effekt von Pyridoxin auf die Entwicklung eines HFS beliebigen Grads (Pyridoxin versus Placebo - RR: 0,96; 95 % KI (0,86-1,06), noch auf die Inzidenz eines HFS \geq Grad 2, RR: 0,95, 95 % KI 0,73-1,24). Die Studie von Chalermchai et al. wurde getrennt betrachtet, da sie nicht placebokontrolliert war, sondern Pyridoxin 400 mg/d mit Pyridoxin 200 mg/d verglichen wurde (Chalermchai, Tantiphlachiva et al. 2010). In dieser kleinen RCT, in die 56 Patienten eingeschlossen wurden, hatte sich ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz des HFS \geq Grad 2 gefunden mit einer niedrigeren Inzidenz bei der Pyridoxindosis von 400 mg/d (RR: 0,55; 95 % KI (0,33-0,92).

In einer weiteren Metaanalyse aus 2013 (Zhou, Peng et al. 2013) zur Prävention HFS durch Pyridoxin, das sich auf Capecitabin behandelte Patienten beschränkte, wurden nur Studien mit einem Kontrollarm mit Placebo oder ausschließlicher Beobachtung berücksichtigt, aber es wurden neben 3 RCT (Kang, Lee et al. 2010, Corrie, Bulusu et al. 2012, Braik, Yim et al. 2014) auch retrospektive Studien (Mortimer, Lauman et al. 2003, Yoshimoto, Yamashita et al. 2010) berücksichtigt. Auch hier zeigte die gepoolte Analyse, dass Pyridoxin weder das Auftreten des Capecitabin assoziierte HFS beliebigen Grades (OR: 0,91; 95% KI 0,67-1,24) noch des HFS \geq Grad 2 (OR: 1,17; 95 % KI 0,82-1,67) reduzierte. Eine Studie von 2014 ging in keine der beiden Metaanalysen ein (Ota, Tatsumi et al. 2014). Es handelt sich um einen RCT zu Pyridoxin 60 mg/d bei Patienten ohne Placebokontrolle, die eine Chemotherapie mit Capecitabin erhielten. Sie zeigte keinen Unterschied zwischen der behandelten und unbehandelten Gruppe,

wobei in beiden Gruppen jeweils 18 von 30 Patienten (60,0 %) ein HFS \geq Grad 2 nach NCI-CTCAE entwickelten (Ota, Tatsumi et al. 2014).

In einer Metaanalyse von Jo et al. wurden 8 Prophylaxe- und 3 Therapiestudien mit Pyridoxin untersucht (Jo, Shin et al. 2015). Für die Prophylaxe konnte keinerlei Vorteil zugunsten von Pyridoxin nachgewiesen werden. In zwei nicht randomisierten Studien wird ein positiver Effekt bei der Therapie beschrieben, in der einzigen randomisierten Therapiestudie konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden.

8.3.4.3.3. Topische Antiperspirantien

Im Sinne einer experimentellen Therapie wurde eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms mit topischen Antiperspirantien untersucht.

In einer RCT von Templeton et al. 2014 wurde bei Patienten, die mit PLD behandelt wurden, ein Antiperspirant, nämlich eine lipidarme Öl-in-Wasser Creme, die 15 % Aluminium-Chlorohydrat enthält (Excipial Deo Forte, Spirig, Pharma Ltd., Egerkingen, Schweiz) versus dieselbe Grundlage ohne das Aluminium-Chlorohydrat untersucht (Templeton, Ribi et al. 2014). Die Therapie sollte in der ersten Woche täglich, dann 3x wöchentlich an den Handflächen und Fußsohlen erfolgen. Dabei wurde jeweils eine Körperseite dem Verumarm und eine Körperseite dem Placeboarm nach dem Zufallsprinzip zugeteilt. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit des Auftretens eines HFS Grad 2 oder 3 nach NCI CTCAE Version 3.0 an einer Seite. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten begannen 90 die placebokontrollierte topische Behandlung. Von ihnen gingen 52 Patienten nach den prädefinierten Kriterien in die Auswertung ein. 30/52 Patienten hatten ein HFS Grad 2 oder 3 entwickelt. Von diesen 30 Patienten trat bei 6 Patienten ein HFS Grad 2 oder 3 nur auf der Placeboseite und bei einem Patienten nur auf der Verumseite auf ($p = 0,07$). Als mögliche Nebenwirkung der Topika wurde nur ein Ereignis angesehen, ein Brennen palmo-plantar. Einschränkungen der Studie sind die unvollständige Compliance, die Topika wurden seltener als vorgesehen aufgetragen. Der Unterschied zwischen der Gruppe, die das Antiperspirants einsetzte zur Verumgruppe war gering.

8.3.4.3.4. Celecoxib

Zur Prophylaxe mit Celecoxib liegen 3 RCTs vor, die nachfolgend beschrieben werden. Aufgrund der aktuellen Datenlage unter Einbeziehung des potentiellen Nebenwirkungsspektrums und unklarer Wirkung auf das Tumoransprechen wurde keine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms mit Celecoxib erarbeitet.

Es gibt 3 RCTs, die den prophylaktischen Effekt des COX-2 Inhibitors Celecoxib auf das Auftreten eines HFS untersuchen. An einer Institution wurden 2 dieser RCT monozentrisch als offene Studie und über einen weitgehenden überlappenden Zeitraum und mit sehr ähnlichem Design durchgeführt (Zhang, Wu et al. 2011, Zhang, Wu et al. 2012). Es wurde zu einer Capecitabin beinhaltenden Chemotherapie (Capecitabin als Monotherapie oder kombiniert mit Oxaliplatin) randomisiert bei einem Teil der Patienten Celecoxib 200 mg 2x täglich jeweils während der ersten 2 Wochen (entsprechend der Capecitabin-Gaben) der dreiwöchigen Therapiezyklen dazugegeben. Endpunkt war die Prävention eines HFS in der Celecoxib-Gruppe, das nach NCI-CTCAE Version 4.0 klassifiziert wurde. In beiden Studien war die Häufigkeit für das Auftreten eines HFS Grad 1 und eines HFS Grad 2 signifikant seltener in der Celecoxib-Gruppe, auch ein HFS Grad 3 trat numerisch in den Celecoxib-Gruppen seltener auf. Dieser Unterschied war jedoch in beiden Studien nicht signifikant. In der Studie von Zhang 2011 traten ein HFS Grad 1 in der Celecoxib-Gruppe in 29 % der 51 Patienten versus

bei 52 % von 50 Patienten im Vergleichsarm auf ($p = 0,017$) und Grad 2 entsprechend 11,8 % in der Celecoxib-Gruppe versus 30 % in der Vergleichsgruppe ($p = 0,024$) (Zhang, Wu et al. 2011). Ein HFS Grad 3 trat bei 5 Patienten in der Vergleichsgruppe und bei einem mit Celecoxib-behandelten Patienten auf. In der Studie von Zhang et al. 2012 traten ein HFS Grad 1 in der Celecoxib-Gruppe in 37,4 % der 68 Patienten versus bei 74,6 % von 71 Patienten im Vergleichsarm auf ($p = 0,034$), und ein HFS Grad 2 14,7 % bei in der Celecoxib-Gruppe versus 29,6 % in der Vergleichsgruppe ($p = 0,035$) (Zhang, Wu et al. 2012). Ein HFS Grad 3 trat bei 2 Patienten in der Vergleichsgruppe, aber nicht bei Celecoxib-behandelten Patienten auf. Bezüglich anderer unerwünschten Ereignissen gab es keine Unterschiede in den beiden Studien.

Bei der dritten multizentrischen RCT wurde Celecoxib 400 mg 2x täglich versus Placebo doppelblind bei 2 verschiedenen Chemotherapien (Irinotecan plus 5-Fluoruracil/ Leucovorin (FOLFIRI) oder Irinotecan plus Capecitabin (CAPIRI)) verabreicht (Kohne, De Greve et al. 2008). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die sekundären Endpunkte schlossen Sicherheitsaspekte klassifiziert nach NCI-CTC Version 2 ein. Die Studie wurde frühzeitig nach Einschluss von 85 Patienten geschlossen, aufgrund des Auftretens von 8 nicht progressionsbedingter Todesfällen, die allerdings gleichmäßig auf Celecoxib- und Placebogruppe verteilt waren. Bezüglich des medianen PFS und des medianen Gesamtüberlebens waren die Celecoxib- und die Placebogruppe ähnlich, jedoch war die Ansprechrate jeweils in den Celecoxib-Gruppen numerisch geringer als in den Placeboarmen, und in der CAPIRI-Gruppe war die relative Capecitabin-Dosis in der Celecoxib-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe. Ein HFS trat bei jeweils bei 7 Patienten in der CAPIRI-Gruppe plus Placebo ($n = 21$) und in der CAPIRI-Gruppe plus Celecoxib ($n = 23$) auf.

8.3.5. Therapie des HFS

8.19.	Konsensbasiertes Statement
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines Hand- Fuß-Syndroms CTCAE Grad 1-2 sollen die prophylaktischen Maßnahmen (s. Empfehlung 5.15 und 5.16) weitergeführt werden.
Level of Evidence 5	
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

8.20.	Konsensbasiertes Statement
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines HFS ab CTCAE Grad 3 sollen die prophylaktischen Maßnahmen (s. Empfehlung 5.16) weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad A	Zusätzlich soll substanzabhängig eine Vergrößerung der Therapieintervalle oder eine Dosisreduktion der auslösenden Substanz gegen den Nutzen der Therapie abgewogen werden.
Empfehlungsgrad B	Zusätzlich dazu sollte eine antientzündliche Therapie mit topischen Glucocorticoiden der Klasse 2-3 erfolgen (s. Tabelle 49).
Empfehlungsgrad 0	Zusätzlich kann ein Hydrokolloidverband plantar angewandt werden.
Level of Evidence 5	Für prophylaktischen Maßnahmen und topische Glucocorticoide
Level of Evidence 2b	Literatur: Für Hydrokolloidverband: (Shinohara, Nonomura et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Als Klasse 2 und 3 Steroide sind in Tabelle 49 beispielhaft einige Substanzen aufgeführt.

Tabelle 49: Beispiele für topische Steroide der Klasse 2 und 3

Steroid Klasse	Produktbeispiele
Topische Steroide Klasse 2	Prednicarbat (z.B. Dermatop®) Methylprednisolonaceponat (z.B. Advantan®) Hydrocortison 17-butytrat (z.B. Laticort®)
Topische Steroide Klasse 3	Mometasonfumarat (generisch) Betamethason (z.B. Linola Cort Beta®, Celestan®)

Hintergrund

Dosisreduktion

Bei Auftreten eines HFS vom Grad > 2 ist zu erwägen die nächste Therapiegabe zu verzögern, bis das HFS gebessert ist, und bei Rezidiven die Dosis des Chemotherapeutikums oder des Kinaseinhibitors zu verringern. Hierzu gibt es aber keine kontrollierten Studien. Für Capecitabine wird durch den Hersteller ein Behandlungsabbruch bei Grad 4 HFS empfohlen bzw. bei weniger stark ausgeprägtem HFS die Unterbrechung der Therapie bis das HFS auf Grad 1-0 zurückgegangen ist. Danach wird eine Therapiefortführung mit reduzierter Dosierung empfohlen.

Ceramidhaltiger Hydrokolloidverband

In einer RCT von Shinohara et al. (2014) wurden Patienten mit Nierenzellkarzinom, die unter Sorafenib 400 mg 2x täglich ein HFS Grad 1 entwickelten, eingeschlossen. Patienten des einen Studienarmes erhielten Hydrokolloidverbände, die Ceramid enthielten und alle 2-3 Tage gewechselt wurden, die anderen Patienten cremten 3x täglich mit einer harnstoffhaltigen Creme. Es wurden nur die Fußsohlen behandelt, nicht die Hände. Der primäre Endpunkt war die Verschlechterung des HFS an den Füßen auf Grad 2 oder 3. Die Inzidenz eines HFS Grad ≥ 2 war niedriger im Hydrokolloidverbandsarm mit 5/17 Patienten (29,4 %) versus 11/16 Patienten (68,8 %) im mit harnstoffhaltiger Creme behandelten Vergleichsarm ($p = 0,03$). Einschränkungen bei dieser Studie sind das offene Design sowie die Kürze der Studiendauer von einem Monat, so dass keine Aussage zu einem längerfristigen Nutzen des Hydrokolloidverbands getroffen werden kann (Shinohara, Nonomura et al. 2014).

8.3.5.1. Experimentelle Ansätze, Topisches Sildenafil

In einer kleinen RCT wurden Patienten, die ein HFS unter einer Therapie mit Capecitabin oder Sunitinib entwickelten, eingeschlossen (Meadows, Rushing et al. 2015). Es wurde eine sildenafilhaltige Creme (Sildenafil 1% in Kühlsalbe) 2x täglich versus der Creme ohne Sildenafil getestet. 9 der 10 eingeschlossenen Patienten waren auswertbar. Bezüglich des primären Endpunkts, einer Reduktion des Grads des HFS nach den NCI-CTCATE Version 4.0 Kriterien zu irgendeinem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums von 8 Wochen, zeigte sich kein Unterschied.

8.4. Nagelveränderungen

Nagelveränderungen können als Nebenwirkungen bestimmter Zytostatika oder zielgerichteter Therapien auftreten. Am häufigsten sind sie beim Einsatz von Taxanen und EGF-Rezeptor-Inhibitoren zu sehen (Robert, Sibaud et al. 2015). Sie sind meist schmerzlos. Ausgeprägte Paronychien und Nagelveränderungen mit sekundärer Superinfektion können mit erheblichen Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten und auch mit starken Schmerzen verbunden sein und dadurch von den Patienten als sehr belastend empfunden werden, verbunden mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität.

8.4.1. Klinisches Erscheinungsbild

Nagelveränderungen können sich auf verschiedene Weise klinisch manifestieren. Im Zusammenhang mit einer konventionellen Chemotherapie präsentieren sie sich häufig in Form von Farbveränderungen (Melanonychia, Leukonychia), durch Ablösung der Nägel vom Nagelbett (Onycholyse), durch Beau-Reil-Querfurchen oder durch Brüchigkeit der Nägel (Onychorrhexis). Zielgerichtete Substanzen, insbesondere Anti-EGFR- und MEK- Inhibitoren-Therapien gehen im Unterschied dazu häufiger mit Beeinträchtigungen des Perionychiums einher, etwa Nagelgeschwüren oder pyogenen Granulomen. Das typische klinische Erscheinungsbild der Nagelveränderungen durch ausgewählte systemisch verabreichte Zytostatika und ausgewählte zielgerichtete Substanzen ist in Tabelle 50 und Tabelle 51 aufgeführt.

Tabelle 50: Nagelveränderung durch systemische Chemotherapien (nach Robert et al. 2015) (Robert, Sibaud et al. 2015)

Auslösender Wirkstoff	Klinische Besonderheiten	Kommentar
Melanonychia (Hyperpigmentierung des Nagels)		<i>Auftreten 1-2 Monate nach Beginn der Chemotherapie, meist wenige Monate nach Absetzen der Therapie reversibel</i>
Cyclophosphamid	diffuse schwarze Pigmentierung, longitudinale Melanonychia, dunkelgraue Pigmentierung des proximalen Teils der Nagelplatte	
Doxorubicin	alternierende Bänder dunkelbrauner und weißen Linien, dunkelbraune Pigmentierung in Querbändern	
Hydroxycarbamid	Distale, diffuse dunkelbraune Pigmentierung	
Busulfan	Orangefarbene Verfärbung durch hämorrhagische Überzüge aus dem Nagelbett	
Taxane	Orangefarbene Verfärbung durch hämorrhagische Überzüge aus dem Nagelbett	
Capecitabin		
Cisplatin		
Bleomycin		
Leukonychia (weiße Färbung der Nagelplatte)		<i>Echte Leukonychia (weiße undurchsichtige Bänder, die mit dem Nagel mitwachsen) oder scheinbare Leukonychia (weiße transparente Färbungen, die nicht mit dem Nagel mitwachsen)</i>
Doxorubicin	Meist echte Leukonychia	

Auslösender Wirkstoff	Klinische Besonderheiten	Kommentar
Cyclophosphamid	Meist echte Leukonychia	
Vincristin	Meist echte Leukonychia	
Onycholysis (Separation der Nagelplatte vom Nagelbett)		
Taxane (Docetaxel>Paclitaxel)	Hämorrhagische Onycholysis,	manchmal assoziiert mit inflammatorischem Erythem der dorsalen Handbereiche oder im perimalleolaren oder Achilles-Bereich
Capecitabin		
Etoposid		
Mitoxantron		
Doxorubicin		
Periunguale Läsionen		Insgesamt seltener als bei zielgerichteten Therapien (Ausnahme: Taxane)
Taxane	Entzündungen der proximalen Nagelfalte	
Capecitabin	Paronychia, pyogene Granulome	sporadisch auftretend
Methotrexat	Paronychia, pyogene Granulome	sporadisch auftretend
Doxorubicin	Paronychia, pyogene Granulome	sporadisch auftretend
Bleomycin	Distale vaskuläre Veränderungen im periungualen Bereich, (Raynaud Syndrom oder sklerodermatöse Veränderungen, gegebenenfalls auch Fingergangrän und -nekrose)	Schnelle und dauerhaftes Absetzen der Behandlung notwendig

Anmerkung: Zudem kommt es bei verschiedenen Substanzen zu vermindertem Nagelwachstum und verminderter Nageldicke sowie Beau-Reil- Querfurchen

Tabelle 51: Nagelveränderung durch zielgerichtete Therapien nach Robert et al. 2015 (Robert, Sibaud et al. 2015)

Auslösender Wirkstoff	Klinische Besonderheiten	Kommentar
Toxische Effekte auf Nagelplatte und Nagelbett		Veränderungen der Nagelpigmentierung möglich, aber insgesamt seltener als bei zytotoxischen Chemotherapien
Imatinib	Longitudinale, transversale oder diffuse Melanonychia von Finger- und Zehennägeln	
Anti-EGFR, MEK-Inhibitoren	Brüchige und brechende Nägel, mitunter assoziiert mit Onychoschizia, Onychorrhexis oder Onycholysis	
mTOR-Inhibitoren	Verdünnung der Nagelplatte, Onychodystrophie, brüchige Nägel, distale Onycholysis, Xanthochromie	
VEGFR-Inhibitoren	Subunguale Splitterblutungen (rote, braune oder schwarze longitudinale Linien im Nagel)	Inzidenz 25 bis 70 % (Sorafenib > Sunitinib oder Pazopanib); Auftreten während der ersten Wochen nach Behandlungsbeginn, später spontane Rückbildung und Nachwachsen gesunder Nägel unabhängig von Weiterführen der Behandlung
Toxische Effekte auf das periunguale Gewebe		

Auslösender Wirkstoff	Klinische Besonderheiten	Kommentar
EGFR-Inhibitoren bzw. Inhibitoren der ErbB-Familie (monoklonale Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren inklusive Lapatinib, Pertuzumab und Afatinib)	Paronychia; pyogene Granulome	<p>Graduelles Auftreten spätestens 6 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, zunächst als akute Paronychia oder abakterielles pyogenes Granulom</p> <p>sekundäre Infektionen mit Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus; häufig) oder Hefen (Candida albicans; selten) können auftreten.</p>
MEK-Inhibitoren (inklusive Selumetinib, Cobimetinib und Tremetinib)	Paronychia; pyogene, granulomatöse Läsionen	<p>Inzidenz vermutlich geringer als bei EGFR-(ErbB-Familien) Inhibitoren;</p> <p>sekundäre Infektionen mit Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus; häufig) oder Hefen (Candida albicans; selten) können auftreten.</p>
mTOR-Inhibitoren	Paronychia; pyogene, granulomatöse Läsionen	<p>Sekundäre Infektionen mit Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus; häufig) oder Hefen (Candida albicans; selten) können auftreten.</p>

8.4.2. Diagnostik

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter einer Therapie mit Nageltoxizität- auslösenden (Substanzen Tabelle 50 und Tabelle 51) soll eine regelmäßige Inspektion der Finger- und Fußnägel erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund:

Eine definierte Diagnostik zur frühzeitigen Erhebung einer beginnenden Nageltoxizität ist in der Literatur nicht beschrieben. Müssen aufgrund der Behandlung ernsthafte Nagelveränderungen befürchtet werden (Tabelle 50 und Tabelle 51), beispielsweise beim Einsatz von Taxanen (insbesondere Docetaxel) oder EGFR-Inhibitoren, sollten die Finger- und Fußnägel der Patienten regelmäßig klinisch untersucht werden.

8.4.3. Inzidenz und Risikofaktoren

Das Risiko, Nageltoxizitäten zu entwickeln, geht in erster Linie von der verwendeten Tumorthherapie aus (Tabelle 50 und Tabelle 51), individuelle Risikofaktoren sind nicht bekannt. In der Fachliteratur sind keine gesicherten Inzidenzraten aus größeren Untersuchungen für spezifische Zytostatika oder zielgerichtete Medikamente aufgeführt.

8.4.3.1. Therapie assoziierte Risikofaktoren

Zur Docetaxel induzierten Nageltoxizität liegen diverse Einzelfallberichte vor (Rafi, Friedrich et al. 2003, Woo, Shim et al. 2004, Lau, Hui et al. 2011, Akoglu 2014). In einer prospektiven Untersuchung von Hong et al. (2007), in der 84 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Erstlinie mit einer Docetaxel/Cisplatin-Kombinationstherapie (dreiwöchentlich oder wöchentlich) behandelt wurden, wurde die Nageltoxizität mit Hilfe der Kriterien der National Cancer Institutes (NCI), Version 3 ermittelt (Hong, Park et al. 2007). 22 Patienten (26 %) entwickelten Nagelveränderungen, darunter neun (11 %) vom Grad 3. Die Patienten mit Grad-3-Nagelveränderungen konnten die geplante Chemotherapie trotz topischer und/oder oraler antiseptischer, analgetischer oder antibiotischer Therapie nicht fortführen. Die meisten Nagelveränderungen wurden bei den Patienten dokumentiert, die das wöchentliche Docetaxel-Schema erhalten hatten ($p = 0,02$). Die Anzahl der Chemotherapiezyklen und die kumulative Docetaxel-Dosis waren dabei eng mit der Entwicklung von Nagelveränderungen assoziiert. Das kumulative Risiko, Nagelveränderungen zu entwickeln, stieg von 10 % nach 2,8 Monaten auf 40 % nach 6 Monaten. Einer multivariaten Analyse zufolge erwiesen sich die wöchentliche Docetaxel-Verabreichung (OR: 0,084; $p = 0,01$) und die Anzahl der Chemotherapiezyklen (OR: 0,232; $p = 0,02$) als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Nagelveränderungen.

Periunguale Läsionen nach einer EGFR-basierten Therapie traten einer Metaanalyse zufolge bei 17,2 % der Patienten auf, mit einem relativen Risiko von 76,94 ($p < 0,001$) (Garden, Wu et al. 2012). Die Häufigkeit schwergradiger Läsionen trat schätzungsweise bei 1 bis 4 % der Patienten auf. Diese substanzabhängigen Nebenwirkungen, die

tumorunabhängig auftreten, betreffen auch moderne ErbB-Inhibitoren wie Lapatinib, Pertuzumab und Afatinib (Garden, Wu et al. 2012, Lacouture, Schadendorf et al. 2013).

Es gibt zudem Beobachtungen, dass vermehrt schwere Nagelinfektionen mit *Staphylococcus aureus* auftreten können, wenn eine Trastuzumab-basierte Chemotherapie durch Pertuzumab ergänzt wird, ohne dass eine genaue Inzidenz angegeben werden kann (Mortimer, Jung et al. 2014).

8.4.4. Prophylaxe der Nagelveränderungen

Viele Nagelveränderungen, die durch systemische Krebstherapien verursacht werden, beeinträchtigen die Nagelmatrix nur vorübergehend und sind oft asymptomatisch und reversibel. Dies ist beispielsweise der Fall für Beau-Reil-Querfurchen, Onychomadesis, Melanonychia und echte oder scheinbare Leukonychia. Diese Nagelveränderungen erfordern keine präventiven Maßnahmen (Robert, Sibaud et al. 2015). Die Patienten sollten aber vor Behandlungsbeginn informiert werden, dass Nagelveränderungen während der Therapie auftreten können.

Präventive Maßnahmen sollten erwogen werden, wenn aufgrund der Behandlung ernstere Nagelveränderungen befürchtet werden müssen (siehe Tabelle 50 und Tabelle 51), beispielsweise beim Einsatz von Taxanen. Zur Prophylaxe von Nagelveränderungen liegen allerdings zurzeit keine ausreichenden Daten aus RCT`s vor. Die folgenden Empfehlungen wurden im Expertengremium überwiegend im Konsens auf der Basis von Einzelfallberichten und Erfahrungswissen formuliert.

8.4.4.1. Allgemeine Maßnahmen

8.22.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 5	Zur Prophylaxe von Nagelkomplikationen wird empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> • Vermeiden von mechanischer Belastung wie Reibungen und Druck auf Nagel und Nagelplatte (z B übermäßige Maniküre, künstliche Nägel, Nägelkauen, Entfernen der Nagelhaut, drückendes Schuhwerk) • Vermeidung von chemischen Noxen wie längerem Kontakt mit Wasser, acetonhaltige Nagellackentferner, Reinigungsmittel • Nagelpflege (gerade geschnittene, nicht zu kurze Nägel; tägliches Eincremen des periungualen Gewebes mit harnstoffhaltigen Externa)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zur Prävention von Veränderungen der Nagelplatte und zur Prävention von periungualen Läsionen unter einer Therapie mit EGFR- oder MEK-Inhibitoren wird empfohlen, wiederholte Traumata, Reibungen und Druck auf Nagel und Nagelplatte zu vermeiden, etwa durch übermäßige Maniküre, künstliche Nägel, Nägelkauen, Niednägel oder Entfernen der Nagelhaut (Abushullaih, Saad et al. 2002, Fox 2007, Hu, Sadeghi et al. 2007, Nakamura, Kajita et al. 2009, Lacouture, Anadkat et al. 2011, Robert, Sibaud et al. 2015). Bei längerem Kontakt mit Wasser, etwa beim Geschirrspülen, sollten Baumwollhandschuhe und darüber Schutzhandschuhe auf Vinylbasis getragen werden.

Die Benutzung von Nagellackentfernern mit Aceton und Nagelhärtern sollte vermieden werden. Die Nägel sollten regelmäßig geschnitten (gerade und nicht zu kurz) und die Ecken mit einer Nagelfeile abgerundet werden. Die Nagelhaut und das periunguale Gewebe sollten täglich eingecremt werden (Fox 2007, Galimont-Collen, Vos et al. 2007). An den Füßen sollten Baumwollsocken und gut passende, nicht drückende Schuhe getragen werden.

8.4.4.2. Nicht-medikamentöse Prophylaxe von Nagelveränderungen Kühlung bei Taxantherapie- Docetaxel

8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Unter Infusion mit Docetaxel sollte eine Prophylaxe der Nagelveränderungen durch Kühlung erfolgen. Für andere Substanzen liegt hierfür keine Evidenz vor.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Scotte, Tourani et al. 2005, Mangili, Petrone et al. 2008, Scotte, Banu et al. 2008, Ishiguro, Takashima et al. 2012, McCarthy, Shaban et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

In Ergänzung der Empfehlung zur Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms unter Taxantherapie durch Kühlung beschreiben mehrere Studien auch die Auswirkung von Kühlung auf Taxan induzierte Onycholysen. (Kapitel 8.3).

Eine Studie mit 45 Patienten ergab, dass die Benutzung von Frozen Gloves (Temperatur -30°C) während der Verabreichung von Docetaxel alle 3 Wochen die Studienteilnehmer vor Taxan induzierten toxischen Effekten auf die Nägel schützte. An Händen, die durch Frozen Gloves geschützt waren, zeigten sich in 11 % der Fälle Nageltoxizitäten im Vergleich zu 51 % der ungeschützten Hände ($p = 0,0001$) (Scotte, Tourani et al. 2005). Onycholysen von Grad 1 oder 2 wurden bei 11 % der geschützten und 51 % der ungeschützten Nägel dokumentiert, Grad 2 Onycholysen bei 0 % der geschützten und 22 % der ungeschützten Nägel. Eine andere Untersuchung der gleichen Autoren zeigte, dass auch Fußnägel durch die Verwendung von gefrorenen Socken („Frozen Socks“) geschützt werden können. Toxische Nageleffekte waren bei den geschützten Füßen signifikant geringer als bei den ungeschützten (0 % vs. 21 %; $p = 0,002$) (Scotte, Banu et al. 2008). Die Kälteanwendung an den Händen scheint auch dann effektiv zu sein, wenn die Frozen Gloves nicht auf -25 bis -30°C, sondern nur auf -10 bis -20°C heruntergekühlt werden (Ishiguro, Takashima et al. 2012).

Eine weitere randomisierte Studie mit 53 Patienten unter Docetaxel-Therapie, von denen nur 21 auswertbare Daten lieferten, ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf Haut- und Nageltoxizitäten zwischen Händen, die durch Frozen Gloves geschützt waren, und ungeschützten Händen (McCarthy, Shaban et al. 2014).

In der Praxis bewährt sich eine Kühlung unter Verwendung von Kühlpads, auf die Hände und/ oder Füße gelegt werden als einfach umsetzbar und für die Patienten gut verträglich.

Dunkler Nagellack wird mitunter zur Prävention der UV induzierten Onycholyse unter Taxan-Therapie genannt. Ein Zusammenhang zwischen UV-Licht-Exposition und dem Auftreten einer Taxan induzierten Onycholyse ist jedoch nicht sicher nachgewiesen (Robert, Sibaud et al. 2015).

8.4.4.3. Medikamentöse Prophylaxe von Nagelveränderungen

Spezifische standardisierte medikamentöse Maßnahmen zur Prophylaxe von Nagelveränderungen stehen bisher nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend ist die Prophylaxe der Nagelveränderungen an den Basismaßnahmen für das akneiformen Exanthems zu orientieren.

Biotin oral

Die Gabe von oralem Biotin kann zur Prävention oder Therapie brüchiger Nägel versucht werden (Floersheim 1989); der präventive Wert einer solchen Intervention kann aufgrund fehlender Daten in kontrollierten Studien jedoch nicht beurteilt werden (Scheinfeld, Dahdah et al. 2007).

8.4.5. Therapie der Nagelveränderungen

8.4.5.1. Nicht-medikamentöse Interventionen

8.24.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 5	<p>Auch nach dem Auftreten von Nagelveränderungen wird die Fortführung der Basismaßnahmen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermeiden von mechanischer Belastung wie Reibungen und Druck auf Nagel und Nagelplatte (z B übermäßige Maniküre, künstliche Nägel, Nägelkauen, Entfernen der Nagelhaut, drückendes Schuhwerk) • Vermeidung von chemischen Noxen wie längerem Kontakt mit Wasser, acetonhaltige Nagellackentferner, Reinigungsmittel • Nagelpflege (gerade geschnittene, nicht zu kurze Nägel; tägliches Eincremen des periungualen Gewebes mit harnstoffhaltigen Externa)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Standardisierte nicht-medikamentöse Interventionen zur Therapie von Nagelveränderungen sind in der Fachliteratur nicht beschrieben. Ganz allgemein wird empfohlen, bereits beanspruchte Nägel vor wiederholten Traumata, Reibungen und Druck zu schützen, die Nägel regelmäßig zu schneiden, aber übermäßige Maniküre zu vermeiden. Bei Reinigungstätigkeiten (Haushalt, Geschirrspülen) sollten Handschuhe getragen werden, um peringuale Traumata zu minimieren (Lacouture, Anadkat et al. 2011).

8.4.5.2. Medikamentöse Interventionen

Auch standardisierte topische oder orale Interventionen zur Therapie von Nagelveränderungen sind in der Fachliteratur nicht beschrieben. Daher erfolgen die folgenden Empfehlungen einem Expertenkonsens auf der Basis von Einzelfallberichten und Erfahrungswissen.

Als häufige Toxizität unter EGFR- Therapie sind für Paronychien separate Empfehlungen aufgeführt, Therapieoptionen weiterer Nageltoxizitäten sind in Tabelle 51 zusammengefasst.

8.25.	Konsensbasierte Empfehlung:
EK	Bei Auftreten von Paronychien unter EGFR-Therapie sollten von der periläsionalen Haut mikrobiologische Kulturen angelegt werden, um Erreger zu identifizieren und gezielt behandeln zu können.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

8.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei fehlendem Ansprechen auf lokale Therapiemaßnahmen sollte bei Paronychien eine systemische antimikrobielle Therapie entsprechend dem Erregerspektrum (Abstrich) erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Nagelbettentzündungen (Paronychien) bergen das Risiko von Superinfektionen mit Bakterien und Pilzen und können in seltenen Fällen zu schweren Komplikationen wie Erysipelen oder tiefen Infektionen führen (Robert, Sibaud et al. 2015). Die tägliche Anwendung von antiseptischen Maßnahmen (Chlorhexidin und Jod-Polyvidon) oder Cremes wird empfohlen. Im Falle einer Infektion sollten von der periläsionalen Haut bakteriologische Kulturen angelegt werden, um den Erreger zu identifizieren und gezielt behandeln zu können. Die generelle Anwendung topischer Antibiotika oder Antimykotika wird nicht empfohlen (Lacouture, Anadkat et al. 2011). Unbehandelte Infektionen nicht-infizierte Paronychien können als Erstlinienbehandlung mit potenten topischen Steroiden wie etwa Clobetasol behandelt werden. Lacouture et al. (2011) empfehlen auch die Anwendung topischer Calcineurininhibitoren, die allerdings im Rahmen der S3 LL nicht empfohlen werden (Lacouture, Anadkat et al. 2011).

Therapieoptionen weiterer Nageltoxizitäten sind in Tabelle 52 dargestellt, die therapeutischen Maßnahmen orientieren sich an Robert 2015, Lacouture 2011 und Potthoff 2010 (Potthoff, Hassel et al. 2010, Lacouture, Anadkat et al. 2011, Robert, Sibaud et al. 2015).

Tabelle 52: Therapieoptionen weiterer Nageltoxizitäten

Nageltoxizität	Therapieoption
Taxan induziertes Hämatom mit Anheben der Nagelplatte	stadiengerechtes Eingreifen: wiederholtes Nagelschneiden, Drainage des Nagelbettes mit Punktion des Hämatoms, bei Ablösung der Nagelplatte Entfernung dieser
Abszeßbildung unter der Nagelplatte	Öffnung des Abszesses unter Lokalanästhesie, ggf. orale Antibiotikatherapie
pyogene granulomatöse Läsionen	Topische Behandlung mit Steroiden, wöchentliche Anwendung einer 10 %igen wässrigen Silbernitratlösung; ggf. physikalische Entfernung via Elektrodesikkation
Fissuren der Fingerspitzen	Touchieren mit Silbernitratlösung, Abdecken mit flüssigem Filmverband, feuchtes Okklusionsmilieu z.B. durch Hydrokolloidpflaster, topische Steroide, ggf. orale Antibiotikatherapie

8.4.5.3. Medikamentöse Interventionen - orale Therapie

8.4.5.3.1. Biotin

Die Einnahme von oralem Biotin bei brüchigen Nägeln wird häufig in der Praxis angewendet, kann aufgrund fehlender Daten in kontrollierten Studien jedoch nicht beurteilt werden (Scheinfeld, Dahdah et al. 2007).

8.5. Xerosis cutis/Pruritus

Pruritus ist eine häufige und für die Patienten sehr belastende Nebenwirkung einer medikamentösen Tumorthherapie.

In der Leitlinie erfolgt eine Konzentration auf den durch EGFR- Inhibitor-Therapien, Tyrosin-/Multikinase-Inhibitoren und Immuntherapie induzierten Pruritus.

Häufigster Auslöser des Pruritus ist eine Xerosis cutis, diese tritt typischerweise erst nach einigen Wochen Therapie auf. Pruritus kann jedoch auch mit einem Erythem oder einem akneiformen Exanthem vergesellschaftet sein und bereits in der frühen Phase der EGFRi induzierten Hautreaktionen Therapie auftreten. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der Tumorthherapie, der Kombination mit anderen Medikamenten und patientenindividuellen Risikofaktoren. Die Pathophysiologie des Pruritus ist weitgehend unklar. Die Inhibition der EGFR der Keratinozyten in der Basalmembran der Haut scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Xerosis cutis und eines Pruritus zu spielen. Es gibt Hinweise, dass Mastzellmediatoren wie Histamin möglicherweise auch zur Entstehung eines Pruritus beitragen (Ensslin, Rosen et al. 2013).

Pruritus führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Schlafstörungen, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit sowie Störungen der Sexualität treten häufig bei Patienten mit Pruritus auf. Das akneiforme Exanthem und der Pruritus geht mit der größten Einschränkung der Lebensqualität der Patienten einher und wurde von den Patienten deutlich belastender empfunden als eine Alopezie, Nagelveränderungen, ein

Hand-Fuß-Syndrom, Mundschleimhautveränderungen und Fissuren (Gandhi, Oishi et al. 2010, Rosen, Case et al. 2013). Durch eine optimale Prophylaxe kann der Pruritus meist verhindert werden. Die Therapie des manifesten Pruritus stellt oft eine Herausforderung dar. Hier ist eine frühzeitige Diagnose und Therapie oft entscheidend für die Compliance des Patienten und die Fortführung einer wirksamen Tumorthherapie (Joshi, Ortiz et al. 2010, Potthoff, Hofheinz et al. 2011).

8.5.1. Klinisches Erscheinungsbild

Man unterscheidet bei zielgerichteten medikamentösen Tumorthapien Hautreaktionen der frühen Phase und Hautreaktionen der späten Phase. Dies gilt für EGFR, TKI und Immuntherapeutika. Der Pruritus ist typischerweise eine Nebenwirkung der späten Phase, der in der Regel nach 4-5 Therapiewochen als Folge einer zunehmenden Austrocknung der Haut auf dem Boden einer Xerosis cutis auftritt. Allerdings berichten auch einige Patienten mit einem Erythem oder einem akneiformem Exanthem in der frühen Phase der Therapie, ab ca. der 2./3. Therapiewoche, von einem beginnendem Pruritus.

8.5.2. Klinische Diagnostik

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Wichtig ist die Inspektion des gesamten Integuments. Eine Xerosis cutis ist häufig von Desquamationen begleitet. In Einzelfällen berichten die Patienten über Irritationen oder Schmerzen (Potthoff, Hofheinz et al. 2011). Bei ungewöhnlichem klinischem Befund ist ein Dermatologe hinzuzuziehen. Mögliche Differenzialdiagnosen wie Pilzinfektionen der Haut, tumor- oder therapiebedingte Hepatotoxizität oder andere internistische, immunologische/allergologische oder infektiologische Erkrankungen sind zu beachten.

Tabelle 53: Definition der Xerosis cutis und des Pruritus (CTCAE Version 4.03)

Xerosis cutis	Pruritus
Trockene, feinporige, dünne, schuppige Haut, zum Teil papierähnliche Struktur	Juckreiz

Tabelle 54: Schweregradeinteilung der Xerosis cutis (CTCAE Version 4.03)

Grad 1	Grad 2	Grad 3
Mild	Moderat	Schwer
< 10 % KOF	10-30 % KOF	>30 % KOF
Kein Erythem	Erythem und/oder Pruritus	Pruritus
Kein Pruritus	Eingeschränkte instrumentelle ADL, Selbstversorgung möglich	Eingeschränkte ADL, keine Selbstversorgung möglich

ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of daily living)

Tabelle 55: Schweregradeinteilung des Pruritus, verschiedene CTCAE- Versionen

Grad	NCI-CTCAE Version 2.0	NCI-CTCAE Version 3.0	NCI-CTCAE Version 4.03
1	Mild und/oder lokalisiert Spontane Rückbildung möglich, topische Therapie empfohlen	Mild oder lokalisiert	Mild oder lokalisiert Topische Therapie indiziert
2	Intensiv und/oder generalisiert Spontane Rückbildung möglich Systemische Therapie empfohlen	Intensiv oder generalisiert	Intensiv oder ausgedehnt; intermittierend; Hautveränderungen durch Kratzen (z.B. Schwellung, Rötung, Exkorationen, Lichenifikationen, Krustenbildung, eingeschränkte instrumentelle ADL Orale Therapie indiziert
3	Schwer Intensiv und generalisiert Keine spontane Rückbildung Therapeutisch schwer kontrollierbar	Intensiv oder generalisiert und Einschränkung der Alltagsaktivitäten (ADL)	Intensiv oder generalisiert, konstant vorhanden, Einschränkung der Alltagsaktivitäten (ADL) oder des Schlafs, orale Kortikosteroidtherapie oder immunsuppressive Therapie

ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of daily living)

In den bisher publizierten Studien zum Pruritus bei medikamentösen Tumorthérapien wurden die Schweregradeinteilungen gemäß Version 2.0 oder Version 3.0 verwendet. Publierte Daten auf Basis der CTCAE Version 4.03 liegen noch nicht vor.

8.5.3. Inzidenz und Risikofaktoren

Für zielgerichtete Tumorthérapien liegt zur Inzidenz einer Xerosis cutis eine Metaanalyse von Valentine et al. (2015) (Valentine, Belum et al. 2015) vor und zur Inzidenz des Pruritus eine Metaanalyse von Ensslin et al. (2013) (Ensslin, Rosen et al. 2013). Die Xerose-Inzidenz wird in klinischen Studien für EGFR-Thérapien sehr heterogen mit 7-90 % angegeben (Valentine, Belum et al. 2015). Die Pruritus-Inzidenz wird für EGFR-Inhibitor-Thérapien mit 15-60 % angegeben. Diese sehr heterogenen Angaben sind unter anderem darauf zurückzuführen, dass in den onkologischen Studien weder der Pruritus noch die Xerosis cutis systematisch untersucht wurden. Dermatologen berichten von einer Inzidenz von 100 % für eine Xerosis cutis und einen Pruritus unter einer EGFR-Thérapie, sofern die Therapie länger als 6 Monate gegeben wurde (Agero, Duszka et al. 2006, Lacouture and Lai 2006, Osio, Mateus et al. 2009). Je länger die Anti-EGFR-Thérapie appliziert wird, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Pruritus. Nur ca. 1 % der Patienten entwickeln einen Pruritus Grad 3. Für

Multikinase-Inhibitoren ist eine Pruritus-Inzidenz von 9-19 % beschrieben (Lacouture, Anadkat et al. 2011, Potthoff, Hofheinz et al. 2011, Ensslin, Rosen et al. 2013).

Eine Metaanalyse von Ensslin et al. zur Inzidenz und zum Management von Pruritus bei zielgerichteten Therapien, bei der neben EGFR und Multikinaseinhibitoren auch Checkpoint-Inhibitoren, die Anti-CD20-Antikörper Rituximab und Tositumomab sowie die Bcr-Abl-Inhibitoren Dasatinib und Nilotinib berücksichtigt wurden und insgesamt über 20.000 Patienten aus 144 klinischen Studien eingeschlossen wurden, ergab eine Gesamt-Pruritus-Inzidenz von 17 %, für EGFR eine Gesamt-Pruritus-Inzidenz von 23 % sowie substanzspezifische Inzidenzraten von 3-31 % (Ensslin, Rosen et al. 2013). Bei Patienten mit soliden Tumorerkrankungen lag die Inzidenz des Pruritus bei ca. 20 %, bei hämatologischen Systemerkrankungen bei ca. 13 %. mTOR-Inhibitoren zeigten eine Gesamt-Pruritus-Inzidenz von 23,8 %, Bcr-Abl-Inhibitoren von 12,8 % und Raf-Inhibitoren Sorafenib und Vemurafenib von 18,3 %. Detaillierte Angaben zur Pruritus-Inzidenz sind in Tabelle 56 dargestellt.

Tabelle 56: Inzidenz des Pruritus (Ensslin, Rosen et al. 2013)

Medikament	Inzidenz Pruritus	Inzidenz schwerwiegender Pruritus Grad 3
Axitinib	8,3 %	3,9%
Cetuximab	18,2 %	2,1 %
Erlotinib	20,8 %	2,3 %
Gefitinib	21,0 %	1,0 %
Ipilimumab	30,7 %	1,0 %
Lapatinib	14,6 %	1,0 %
Panitumumab	54,9 %	2,6 %
Pazopanib	2,2 %	1,1 %
Vandetanib	9,1 %	0,5 %

8.5.4. Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Pruritus zählen eine vorbestehende Xerosis cutis, Alter der Patienten, mögliche Begleitmedikationen, Diabetes mellitus sowie sonstige Komorbiditäten (Valentine, Belum et al. 2015). Ältere Patienten entwickeln häufiger eine Xerosis cutis und einen Pruritus. Darüber hinaus sind keine individuellen Risikofaktoren bekannt.

8.5.5. Prophylaxe des Pruritus

8.27.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Prophylaxe des Pruritus entspricht den Verhaltens- und Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie.</p> <p>Zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems und der folgenden Xerosis cutis sollen dem Patienten folgende Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie oder einer Therapie mit Multikinase- Inhibitoren empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung mechanischer und chemischer Noxen mit Mikrotraumatisierungen der Haut (z. B. Hitze, Feuchtigkeit, Nassrasur, Okklusionseffekte durch enges Schuhwerk) • UV- Schutz: Vermeidung von direkter Sonneneinstrahlung oder künstlicher UV Strahlung (Solarien), durch Sonnencreme vergleichend schlechter Schutz daher entsprechende Kleidung • Basispflegemaßnahmen: Verwendung pH5-neutrale Bade-/Duschöle, Pflege mit harnstoffhaltigen Creme 5-10% mind. 2 x täglich
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Durch eine optimale Prophylaxe kann der Pruritus bei den meisten Patienten verhindert werden.

Verhaltens- und Basismaßnahmen

Die oben genannten Basispflegemaßnahmen wurden nicht in klinischen Studien untersucht, sondern entsprechen einer guten klinischen Praxis. Die Empfehlung zur hydratisierenden bzw. rückfettenden Hautpflege erfolgt in Analogie zu z.B. Psoriasis oder dem atopischem Ekzem. Es erscheint sinnvoll, in der frühen Phase der Therapie mit EGFR-I und Multikinaseinhibitoren (1.-3./4. Therapiewoche) hydratisierende Externa (hydrophile Öl-in-Wasser-Emulsionen) zu verwenden. In der späten Phase der Therapie, beginnend ab ca. der 4. Therapiewoche ist eher die Verwendung von rückfettenden Externa in Form von (Fett-) Salben (lipophile Wasser-in-Öl-Emulsionen) aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Xerosis cutis zu dieser Zeit vorzuziehen.

Der Einsatz von harnstoffhaltigen Externa zur Prophylaxe von EGFR-I induzierter Xerosis cutis und Pruritus wurde in einer randomisierten Studie in Kombination mit einer oralen Antibiotikaprophylaxe, topischen Glukokortikosteroiden sowie Sonnencreme untersucht. Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer alleinigen Prophylaxe mit harnstoffhaltigen Externa sind allerdings nicht möglich (Lacouture, Mitchell et al. 2010).

Spezifische Studien zu Prophylaxe und Therapie der Xerosis cutis und des Pruritus durch EGR-Inhibition sind nicht vorhanden, aber diesen Symptomen wird mit der Standardprophylaxe ebenfalls vorgebeugt. Die Verwendung von pH 5 neutralen Produkten könnten die Aktivität von Serinproteasen wie Mastzelltryptase, die den

Protease-activating receptor 2 (PAR₂) in Hautnerven aktiviert, verringern. Dieser Gedanke beruht auf neuen Untersuchungen, die nahe legen, dass Serinproteasen, via PAR₂ eine wichtige Rolle beim Pruritus spielen könnten (Steinhoff, Neisius et al. 2003).

8.5.6. Therapie des Pruritus

8.28.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Basismaßnahmen zur Therapie des Pruritus bei EGFR-Inhibitor Therapie sollen fortgeführt werden:
	Die weitere Therapie des Pruritus richtet sich nach dem Schweregrad:
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Pruritus CTCAE Grad 1 sollte die weitere Therapie erfolgen mit: <ul style="list-style-type: none"> • Rückfettende Externa (siehe HG- Text) und • erwägen orale Antihistaminika
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Pruritus CTCAE Grad 2 sollte die weitere Therapie enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Rückfettende Externa (siehe HG- Text) und • Orale Antihistaminika und • erwägen topisches Glucocorticoid, Klasse 2 (z.B. Prednicarbat Creme)
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Pruritus CTCAE Grad 3 sollte die weitere Therapie enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Rückfettende Externa (siehe HG- Text) und • Orale Antihistaminika und • Topisches Glucocorticoid, Klasse 2 (z.B. Prednicarbat Creme)
Level of Evidence 5	
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens Starker Konsens Konsens Starker Konsens

Hintergrund

Für die Basismaßnahmen bei Pruritus durch EGFR-Inhibition gibt es keine gesicherte Evidenz. Sie entsprechen dem üblichen dermatologischen Vorgehen. Die Effektivität oraler Antihistaminika bei Pruritus der nicht als Folge von Urtikaria und Mastozytose entstanden ist, ist unsicher. Die niedrigen Komplikationsraten lassen die Gabe dennoch angeraten erscheinen. Beispiele für rückfettende Salben sind Optiderm®, Excipial LipoLotion®, Bepanthen®, Eucerin®, Mandelölpflegesalbe.

Zur Therapie des Pruritus liegen nur wenige Publikationen vor. Randomisierte klinische Studien fehlen. Durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie der Xerosis cutis können klinische Symptome wie Juckreiz, Hautirritationen und Schmerzen sowie sekundäre Superinfektionen der Haut und auch Complianceprobleme der Tumorthherapie meist deutlich reduziert oder ganz verhindert werden.

Empfehlungen zur Therapie des Pruritus basieren auf allgemeinen Therapieempfehlungen sowie auf Empfehlungen der deutschen Konsensus-Leitlinie zum Hautmanagement unter Anti-EGFR-Therapien (Potthoff, Hofheinz et al. 2011) und der MASCC-Leitlinie (Lacouture, Anadkat et al. 2011). Eine Therapie mit oralen Antihistaminika wie z.B. Diphenhydramin, Dimethinden, Cetirizin, Levocetirizin, Desloratadin, Fexofenadin oder Clemastin kann ab Grad 1 erwogen werden, sollte jedoch spätestens ab Grad 2 zum Einsatz kommen. Wichtig ist eine engmaschige klinische Kontrolle vor jeder weiteren EGFR- Inhibitor- Applikation.

Für die Therapie der Xerosis gibt es eine Studie, die randomisiert, doppelblind kontrolliert bei 80 Patienten mit moderater bis schwerer Xerosis cutis vier Feuchtigkeitscremes und eine neue Creme mit topischem rekombinantem humanem epidermalen Wachstumsfaktor verglichen hat (Shim, Park et al. 2015). Alle getesteten Substanzen verbesserten die klinischen Symptome der Xerosis signifikant. Keine Substanz war besser als die andere. Wesentlich ist die konsistente, regelmäßige Verwendung einer Feuchtigkeitscreme, welche angewendet wird, ist unwesentlich. Bei besonders schwerem Juckreiz ist der Einsatz von Gabapentin oder Pregabalin zur Symptomkontrolle als möglich beschrieben.

8.5.6.1. Aprepitant

8.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei therapierefraktärem Pruritus unter einer EGFR-Inhibitor-Therapie kann zusätzlich zu den eingeleiteten Maßnahmen die Gabe von Aprepitant erfolgen. (Off-Label-Use)
2b	Literatur: (Santini, Vincenzi et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Aprepitant ist zur Prophylaxe und Therapie der Chemotherapie induzierten Nausea und Emesis zugelassen, bei der Therapie mit Aprepitant handelt es sich um eine off-label-Therapie. Aprepitant zum therapeutischen Einsatz von EGFR- oder TKI induziertem Pruritus bei Patienten mit metastasierten soliden Tumoren und erstmaligem Auftreten von schwerem Pruritus (VAS-Score ≥ 7) wurde in einer Studie von Santini et al. (2012) untersucht (n = 45) (Santini, Vincenzi et al. 2012). 24 Patienten („refraktäre Gruppe“) mit schwerem Juckreiz und fehlender Besserung unter der Standardbehandlung (tägliche Einnahme von 25 mg Prednison oder 180 mg Fexofenadin für mindestens eine Woche) erhielten 125 mg Aprepitant am ersten Tag und 80 mg am dritten sowie am fünften Tag. In der Naiv-Gruppe (n = 21) wurde Aprepitant nach erstmaligem Auftreten von schwerem Pruritus nach dem gleichen

Schema, jedoch ohne vorherige Applikation einer anderen antipruriginösen Therapie eingesetzt. Primärer Endpunkt der Studie war die Effektivität der Aprepitant-Therapie nach einer Woche, die mithilfe des VAS-Scores beurteilt wurde. Sekundäre Endpunkte waren zum einen die Dauer der Effektivität dieser Therapie und zum anderen die Inzidenz von Nebenwirkungen durch das Medikament. Die Patienten der refraktären Gruppe zeigten eine deutliche Reduktion der Pruritus-Intensität nach einwöchiger Behandlung mit Aprepitant im Vergleich zur Standardtherapie, die bei dieser Patientengruppe vorher durchgeführt wurde (MD: 5,70; 95 % KI: 4,76-6,64). Die Patienten ohne vorherige antipruriginöse Therapie zeigten im Mittel eine Reduktion des Pruritus auf der VAS Skala von 7,90 (SD: 1,00) auf 0,57 (SD: 1,20) nach der Behandlung mit Aprepitant. Der Vergleich der Schwere des Juckreizes nach der Behandlung mit Aprepitant zwischen der vorbehandelten und der naiven Patientengruppe ergab keinen Unterschied (MD: 0,43; 95% KI: -0,52-1,38). Die Pruritus-Intensität wurde in insgesamt 41 von 45 Fällen (91 %) um über 50 % reduziert. Während der Studienzeit von 90 Tagen trat bei 39 Patienten (87 %) der Pruritus nicht wieder auf. Des Weiteren wurden keine mit Aprepitant in Verbindung stehenden Nebenwirkungen festgestellt.

9. Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Umgang mit Interessenkonflikten: kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Die Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN) ist eine häufige, nicht selten dosislimitierende Nebenwirkung einer Tumorbehandlung mit neurotoxischen Tumorthapeutika, zu denen insbesondere Platin-Derivate, Taxane, Vinca-Alkaloide, Eribulin, Bortezomib und Thalidomid zählen. Da der Begriff CIPN mittlerweile ein feststehender Begriff ist, wird dieser in der S3-Leitlinie auch trotz des Wissens beibehalten, dass es sich z.B. bei Thalidomid um kein klassisches Chemotherapeutikum handelt.

9.1. Klinisches Erscheinungsbild

Die Symptome der CIPN sind vielfältig. Im Bereich des sensiblen Nervensystems können Hypästhesien, Parästhesien oder Hyperästhesien auftreten. Dazu kommen Beeinträchtigungen des Vibrationsempfindens oder des Lagesinnes (Tiefensensibilität) und insbesondere auch neuropathische Schmerzen. Typisch sind an den Fingerspitzen und Zehen beginnende Symptome, die sich im Verlauf handschuh- bzw. strumpfförmig ausbreiten. Paresen, Muskelkrämpfe oder abgeschwächte Reflexe sind Störungen des motorischen Nervensystems. Seltener kommt es zur Schädigung des autonomen Nervensystems mit möglicher orthostatischer Hypotension, kardiovaskulären oder urogenitalen Störungen oder Veränderung der Magen-Darmmotilität im Sinne einer Gastroparese.

CTCAE Das typische klinische Erscheinungsbild der durch die ausgewählten Substanzen verursachten CIPN ist in Tabelle 2 aufgeführt.

9.2. Diagnostik

9.2.1. Zeitpunkt der Diagnostik

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine Untersuchung des neurologischen Status soll vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatienten erfolgen.</p> <p>Vor jedem Zyklus soll eine genaue Anamnese unter besonderer Berücksichtigung möglicher Neurotoxizitäten, ggf. auch eine Wiederholung des Neuro-Status, erfolgen.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

9.2.2. Art der Diagnostik

9.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Durch die Erfassung der Patient-related Outcomes in Ergänzung zur Anamnese und klinischen Untersuchung kann die Rate der frühzeitig diagnostizierten Chemotherapie induzierten Polyneuropathie erhöht werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine CIPN wird im Allgemeinen anhand der Anamnese und des klinischen Befundes diagnostiziert. Elektrophysiologische Untersuchungen sind zur Beantwortung spezieller diagnostischer Fragen erforderlich. Semiquantitative Methoden wie die Bestimmung sensibler Wahrnehmungsschwellen bringen aufgrund mangelnder Standardisierung keinen diagnostischen Zugewinn. Gleiches gilt für die instrumentelle klinische CIPN-Diagnostik mit Ausnahme der skalierten Rydel-Seiffer Stimmgabel zur Prüfung des Vibrationsempfindens.

Um eine CIPN-Frühdiaagnose zu gewährleisten sind eine Anleitung der Patienten hinsichtlich Dokumentation neurotoxischer Beschwerden und reliable Methoden der CIPN-Erfassung erforderlich. In Tabelle 57 sind mögliche klinische Untersuchungen sowie übliche Patientenbefragungsbögen wie z.B. der CIPN-spezifische Patienten-Fragebogen zur Lebensqualität (QLQ-CIPN 20)(Postma, Aaronson et al. 2005, Cavaletti, Cornblath et al. 2013) aufgeführt.

Die Zusammenfassung der Befunde erfolgt in Neurotoxizitätsskalen, die eine differenzierte und quantitative Erfassung der CIPN-bedingten Beeinträchtigung des Funktionszustandes erlauben, wie z.B. durch den Total Neuropathy Score (TNS) (Cavaletti, Frigeni et al. 2007). Die weltweit führende Skala zur quantitativen Beurteilung der peripheren Neurotoxizität basiert auf den National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabelle 57: Art der Diagnostik

Art der Diagnostik	
Klinische Untersuchung	
Anamnese:	Frage nach Missempfindungen, Taubheitsgefühl, Muskelkrämpfen, Feinmotorikstörung, Spontanschmerz in Ruhe, Bewegungsschmerz, Berührungsschmerz, Hautveränderungen, Erfassung affektiver Störungen (Depression, Angst)
Motorik:	Schwäche (Fuß- und Zehenheber meist primär betroffen, dann Fingerspreizer), Atrophien (M. ext. dig. brevis, Fußsohlenrelief, kleine Handmuskeln)
Reflexstatus:	insbesondere abgeschwächter Achillessehnenreflex
Sensibilität:	Berührung (Q-Tip), Schmerz (Zahnstocher zur Frage mechanische Hyperalgesie)

Art der Diagnostik	
	„Pinprick“), Pallästhesie (Stimmgabeltest), Temperaturempfinden > Frage nach Plus- (Parästhesie, Dysästhesie, mechanische/thermale Allodynie, mechanische/thermale Hyperalgesie) und Minus-Symptom (Wahrnehmungsverlust der Qualität, primäre Hypästhesie)
Funktionale Beeinträchtigung:	Funktionale Beeinträchtigung der Koordination in Stand, Gang und/oder Blindgang (ggf. definierter Gehstest)
Patient reported outcome, z. B.:	
	TNS
	QLQ-CIPN 20
besondere Fragestellungen, Studien	
	Pain detect Fragebogen zum neuropathischen Schmerz
	McGill Pain Questionnaire zur Evaluierung der affektiven Begleitkomponente

Elektrophysiologie:

In Ergänzung der klinischen Untersuchung gibt die Elektroneurographie diagnostisch wertvolle Informationen zum Ausmaß der Schädigung, zur diagnostischen Einordnung des Schädigungstyps (axonal und/oder demyelinisierend) und zum Nachweis von subklinischen nervalen Läsionen unter Einsatz der Elektromyographie (EMG). Die Durchführung einer Elektroneurographie (ENG) und gegebenenfalls auch einer Nadelelektromyographie ist bei klinischem Hinweis auf eine periphere Neuropathie vor Beginn einer neurotoxischen Chemotherapie bzw. im Rahmen der CIPN-Diagnostik bei differentialdiagnostischem Klärungsbedarf sinnvoll.

- Motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus oder N. tibialis, N. medianus oder N. ulnaris
- Sensible Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus oder N. ulnaris und N. suralis oder (selten) N. peroneus superficialis
- bei autonomen Störungen: sympathische Hautantwort, Herzratenvarianzanalyse

9.3. Inzidenz und Risikofaktoren

Das Risiko, eine periphere Neurotoxizität zu entwickeln, geht in erster Linie von der verwendeten Tumorthherapie aus. Die Inzidenzraten sind dazu in Tabelle 58 beispielhaft aufgeführt. Zudem steigt je nach Tumortherapeutikum das Risiko einer Neurotoxizität mit Höhe der Einzeldosis und/oder der kumulativen Dosis.

9.3.1. Therapie assoziierte Risikofaktoren

Tabelle 58: Inzidenz und Therapie assoziierte Risikofaktoren für ausgewählte Tumorthapeutika

nach Susanna Park (Park, Goldstein et al. 2013)

Substanz	Therapie assoziierte Risikofaktoren			
Cisplatin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: > 300 mg/m²			
Inzidenz	Einzelosis¹	Kumulativdosis²	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Grad 1-2: 14-63 %	relevant	relevant	nicht relevant	nicht relevant
Grad 3-4: 7-21 %				
Klinik:	Vorwiegend sensible Neuropathie			
(Cascinu, Cordella et al. 1995, Colombo, Bini et al. 1995, Gandara, Nahhas et al. 1995, Bogliun, Marzorati et al. 1996, Smyth, Bowman et al. 1997, Planting, Catimel et al. 1999, Schmidinger, Budinsky et al. 2000, Rick, Beyer et al. 2001, Pace, Savarese et al. 2003, Argyriou, Chroni et al. 2006, Bodnar, Wcislo et al. 2008)				
Oxaliplatin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: > 550mg/m²			
Inzidenz	Einzelosis¹	Kumulativdosis²	Infusionsdauer⁴	Behandlungsdauer
Grad 1-2: 18-100 %	relevant	relevant	relevant	
Grad 3-4: 12-39 %				
Klinik:	Chron. sensible Neuropathie, akute, kälteinduzierte Parästhesien, Krämpfe und Faszikulationen			
(Cascinu 2002, Gamelin, Boisdron-Celle et al. 2004, Argyriou, Chroni et al. 2006, von Delius, Eckel et al. 2007, Wang, Lin et al. 2007, Milla, Airolidi et al. 2009, Chay, Tan et al. 2010, Ishibashi, Okada et al. 2010, Grothey, Nikceвич et al. 2011, Zhang, Lu et al. 2012, Afonseca, Cruz et al. 2013, Loprinzi, Qin et al. 2014)				
Taxane +/- Carboplatin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: Docetaxel: > 100mg/m²; Paclitaxel: 250mg/m²			
Inzidenz	Einzelosis¹	Kumulativdosis²	Infusionsdauer⁴	Behandlungsdauer
Grad 1-2: 20-50 %	relevant	relevant	relevant	nicht relevant
Grad 3-4: 6-20 %				
Klinik:	vorwiegend sensible Neuropathie, in höheren Dosen Myalgien und Myopathien			
(Gelmon, Eisenhauer et al. 1999, Kanat, Evrensel et al. 2003, Leong, Tan et al. 2003, Lorusso 2003, Argyriou, Chroni et al. 2005, De Vos, Bos et al. 2005, Hilpert, Stahle et al. 2005, Loven, Levavi et al. 2009, Kottschade, Sloan et al. 2011)				
Vincristin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: Einzeldosis > 2 mg, 4-10mg/m² kumulativ			
Inzidenz	Einzelosis¹	Kumulativdosis²	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Grad 1-4: 35-45 %	relevant	relevant	nicht relevant	nicht relevant
Klinik:	Sensible Neuropathie, Muskelkrämpfe, distale Schwäche sowie Störungen des autonomen Nervensystems; Taubheitsgefühl bis zu 100 %			

Substanz	Therapie assoziierte Risikofaktoren			
(van Kooten, van Diemen et al. 1992, Postma, Benard et al. 1993, Haim, Epelbaum et al. 1994, Koeppen, Verstappen et al. 2004, Verstappen, Koeppen et al. 2005)				
Thalidomid	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: > 20g/m² kumulativ			
Inzidenz	Einzel-dosis¹	Kumulativdosis	Infusionsdauer	Behandlungsdauer⁵
Grad 1-2: bis zu 83 % Grad 3-4: bis zu 35 %	relevant	fraglich relevant	nicht relevant	relevant
Klinik:	Sensible Neuropathie, Muskelkrämpfe, distale Schwäche			
(Cavaletti, Beronio et al. 2004, Steurer, Spizzo et al. 2004, Kropff, Baylon et al. 2012, Yakoub-Agha, Mary et al. 2012)				
Bortezomib	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: >26mg/m² kumulativ			
Inzidenz	Einzel-dosis¹	Kumulativdosis³	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Grad 1-2: bis zu 50 % Grad 3-4: bis zu 30 %	relevant	relevant	nicht relevant	nicht relevant
Klinik:	Schmerzhafte sensible Neuropathie, Störungen des autonomen Nervensystems Bemerkung: Subkutane Applikation von Bortezomib ist mit signifikant geringerem Risiko der CIPN als die intravenöse Applikation assoziiert (Moreau, Pylypenko et al. 2011)			
(Richardson, Briemberg et al. 2006, Brighen, Larocca et al. 2010, Dimopoulos, Mateos et al. 2011, Moreau, Pylypenko et al. 2011)				
Eribulin	Therapie assoziierte Risikofaktoren			
Inzidenz	Einzel-dosis	Kumulativdosis	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Grad 1-4: bis zu 35 % Grad 3-4: bis zu 8 %	Keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Klinik: Sensible Neuropathie, Myalgien	Bemerkung: Fast alle Patienten sind bereits mehrfach mit neurotoxischen Tumortheraeutika vorbehandelt			
(Cortes, Montero et al. 2012)				

¹Einzel-dosis: Höhere Einzeldosen bergen das Risiko vermehrter Neurotoxizität²Kumulativdosis: Höhere Kumulativdosen erhöhen das Risiko vermehrter Neurotoxizität³Bis zu einer Plateau-Dosis von 40-45mg/m² führen höhere Kumulativdosen zu erhöhtem Neurotoxizitätsrisiko, danach keine Risikosteigerung durch Dosiserhöhung⁴Längere Infusionsdauer scheint Neurotoxizitätsrisiko zu verringern⁵Behandlung über längeren Zeitraum erhöht das Risiko der Neurotoxizität

Hintergrund

Nach Beendigung der neurotoxischen Chemotherapie klingen die CIPN-Beschwerden im Allgemeinen nach einer unterschiedlich langen Plateau-Phase allmählich ab. Im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie kann die neurologische Symptomatik allerdings bis zu 3 Monate fortschreiten (Coasting-Phänomen).

Beispiele

Bortezomib: Mit Hilfe eines Dosisanpassungs-Algorithmus, der für Bortezomib validiert ist, kann es gelingen, eine höhergradige CIPN unter Bortezomib zu verhindern und damit einen Wirkverlust der onkologischen Therapie, bedingt durch Therapiepausen oder vorzeitiges Absetzen, zu vermeiden (Lee, Richardson et al. 2008) Ziel ist, durch entsprechende Steuerungsmechanismen einen optimalen chemotherapeutischen Effekt bei möglichst guter Verträglichkeit zu erreichen.

So ist bei einer CIPN Grad 1 mit Schmerzen oder einer CIPN Grad 2 die Bortezomib-Dosis zu verringern, bei einer CIPN Grad 2 mit Schmerzen oder einer CIPN Grad 3 ist die Therapie bis zum Abklingen der Neuropathie zu unterbrechen und dann in reduzierter Dosis ggf. wieder zu beginnen; im Falle einer CIPN Grad 4 ist Bortezomib abzusetzen (Palumbo and Gay 2009, Palumbo and Rajkumar 2009).

In einer großen Phase-III-Studie konnte die vergleichbare Wirksamkeit von s.c. und i.v. Bortezomib bei signifikant geringerer Neurotoxizitäts-Inzidenz für die s.c. Gabe nachgewiesen werden (Moreau, Pylypenko et al. 2011).

Thalidomid: Zur Vermeidung neurotoxischer Nebenwirkungen wird gemäß der Europäischen Lizenz eine Beschränkung auf 12 Therapiezyklen à 6 Wochen bei einer Thalidomid-Tagesdosis von 200 mg empfohlen. Konsensus-Empfehlungen sehen für eine CIPN Grad 1 ein klinisches Monitoring des Patienten und eine Thalidomid-Dosisreduktion von bis zu 50 % bei Verschlechterung der Symptomatik vor. Im Falle einer CIPN Grad 2 wird eine Dosisreduktion von bis zu 50 % oder eine Therapieunterbrechung empfohlen, wobei der Patient unter neurologischer Überwachung bleibt, und eine Fortsetzung der Thalidomid-Behandlung in halber Dosierung erst nach Rückgang der Neuropathie zumindest auf eine CIPN Grad 1 und nur bei günstiger Nutzen/Risiko-Relation erfolgen kann. Bei einer CIPN Grad 3/4 ist das Präparat abzusetzen (Palumbo and Gay 2009, Palumbo, Davies et al. 2010).

Weitere Tumortheraeutika: Weitere Dosisanpassungs-Algorithmen für weitere Tumortheraeutika sind bisher nicht validiert.

9.3.2. Individuelle Risikofaktoren

9.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Zu den individuellen Risikofaktoren, die die Inzidenz und Ausprägung der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie erhöhen können, zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Nutritiv toxische Substanzen insbesondere Alkohol • Niereninsuffizienz • Hypothyreose • Kollagenosen/Vaskulitiden • Vitaminmangel (z.B. B1, B6, B12) • HIV- Infektion • CMT- Genmutation
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Patientenindividuelle Risikofaktoren erhöhen das Risiko, eine CIPN zu entwickeln (Seretny, Currie et al. 2014). Diese können zum einen ursächlich in der hämatologischen oder onkologischen Erkrankung des Patienten liegen, zum anderen an Begleiterkrankungen, die selbst mit neurologischen Störungen einhergehen z.B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz (Kus, Aktas et al. 2015). Es ist bekannt, dass Patienten mit Alkoholabusus ein höheres PNP Risiko besitzen. Ob letztlich auch das CIPN Risiko durch Alkoholabusus erhöht ist, kann durch valide Studien aktuell noch nicht belegt werden, obgleich aber diese Annahme sehr naheliegend ist. Auch genetische Faktoren beeinflussen Manifestation und Schweregrad einer CIPN. So konnten Charcot-Marie-Tooth (CMT) Genmutationen identifiziert werden, die mit einer erhöhten CIPN-Suszeptibilität assoziiert sind (Beutler, Kulkarni et al. 2014). Ob alleine das höhere Alter des Patienten zu einem erhöhten Neurotoxizitätsrisiko führt, ist nach wie vor umstritten (Dispenzieri and Kyle 2005, Silberman and Lonial 2008, Park, Goldstein et al. 2013). In der Altersgruppe der über 75-Jährigen ist allerdings von einer erhöhten Vulnerabilität des peripheren Nervensystems auszugehen.

9.4. Prophylaxe der Chemotherapie induzierten peripheren Neuropathie (CIPN)

9.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Zur Verhinderung einer höhergradigen Chemotherapie induzierten Polyneuropathie ist ihre frühzeitige Erkennung entscheidend.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Zur Vermeidung einer schweren CIPN, ist es erforderlich, etwaige, vor Einleitung einer potenziell neurotoxischen Chemotherapie vorhandene, neurologische Beschwerden oder Symptome zu erkennen und erste Anzeichen einer unter der Therapie entstehenden CIPN zum Anlass zu nehmen, die bisherige Behandlung zu verändern.

9.4.1. Nicht-medikamentöse Prophylaxe der CIPN

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Vermeidung eines Funktionsverlustes durch Chemotherapie induzierte Polyneuropathie kann bereits mit Beginn einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie eine Anleitung zum regelmäßigen Funktionstraining erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Zur Prophylaxe von Funktionsverlusten durch CIPN mittels nicht-medikamentöser Verfahren liegen zurzeit keine ausreichenden Daten aus RCT`s vor.

Trotzdem wird im Expertenkonsens ein regelmäßiges Bewegungstraining, insbesondere der Finger- und Zehenfunktionen empfohlen, da im Rahmen CIPN bedingter sensorischer Einschränkungen mit konsekutiv auftretenden, zusätzlichen motorischen Störungen zu rechnen ist. Inwiefern ein ergänzendes Training sensorischer Qualitäten (wie z.B. in der Ergotherapie durchgeführte Übungen im Bohnenbad) oder Elektrotherapie (wie z.B. im Rahmen der physikalischen Therapie durchgeführte Zwei- oder Vierzellenbäder) zusätzlich zur Prophylaxe dienlich sind, ist derzeit ungeklärt. Unter Beachtung der spezifischen Kontraindikationen und der ggf. vorhandenen dermatologischen Affektionen unter Chemotherapie kann ihr Einsatz erfolgen.

Im Rahmen der nicht medikamentösen Therapie der CIPN stellen das sensomotorische Training und eventuell auch das Vibrationstraining neue Optionen dar (s. hierzu 9.5.1.). Ob diese Maßnahmen auch prophylaktisch erfolgreich sind, ist zurzeit noch ungeklärt.

9.4.2. Medikamentöse Prophylaxe der CIPN

9.6.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b	Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie.
	Literatur : (van der Hoop, Vecht et al. 1990, Hovestadt, van der Burg et al. 1992, van Kooten, van Diemen et al. 1992, van Gerven, Hovestadt et al. 1994, Cascinu, Cordella et al. 1995, Colombo, Bini et al. 1995, Bogliun, Marzorati et al. 1996, Kemp, Rose et al. 1996, Smyth, Bowman et al. 1997, Gelmon, Eisenhauer et al. 1999, Schmidinger, Budinsky et al. 2000, Cascinu 2002, Leong, Tan et al. 2003, Pace, Savarese et al. 2003, Gamelin, Boisdron-Celle et al. 2004, Koeppen, Verstappen et al. 2004, Argyriou, Chroni et al. 2005, De Vos, Bos et al. 2005, Hilpert, Stahle et al. 2005, Lin, Lee et al. 2006, von Delius, Eckel et al. 2007, Bodnar, Wcislo et al. 2008, Milla, Airoidi et al. 2009, Chay, Tan et al. 2010, Dong M 2010, Ishibashi, Okada et al. 2010, Pace, Giannarelli et al. 2010, Grothey, Nikcevich et al. 2011, Kottschade, Sloan et al. 2011, Afonseca, Cruz et al. 2013, Guo, Jones et al. 2014, Leal, Qin et al. 2014, Loprinzi, Qin et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Standardisierte prophylaktische Maßnahmen oder kausale Therapieansätze stehen für die CIPN bisher nicht zur Verfügung. Somit haben Prävention und Früherkennung der CIPN höchste Priorität (Hershman, Lacchetti et al. 2014)

Im Folgenden werden die in Studien geprüften Substanzen alphabetisch diskutiert. Für alle genannten Substanzen in diesem Kapitel erfolgte eine de novo Recherche. Zudem erfolgte ein entsprechender Abgleich mit den ASCO Leitlinien von 2014 (Hershman, Lacchetti et al. 2014) und dem aktualisierten Cochrane Review von Albers 2014 (Albers, Chaudhry et al. 2014).

9.4.2.1. Acetylcystein

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Acetylcystein soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Lin, Lee et al. 2006)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es liegt eine sehr kleine RCT mit 14 Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt wurden, vor (Lin, Lee et al. 2006). Fünf Patienten wurden vor der Gabe mit Oxaliplatin und 5FU/FS mit 1200 mg N-Acetylcystein therapiert und neun Patienten mit Placebo. Die Inzidenz der Neuropathie-Grade nach 12 Zyklen Chemotherapie war im Verum-Arm geringer als im Placebo-Arm (Grad 1: 4 Pat. vs. 9 Pat, (RR 0,79; 95% CI 0,49 bis 1,28)/

Grad 2: 1 Pat. vs. 8 Pat (RR 0,23; 95% CI 0,04 bis 1,32)/Grad 3: 0 Pat vs. 3 Pat. (RR 0,24, 95% CI 0,01 bis 3,86). Aufgrund der äußerst geringen Patientenzahl und methodischen Schwächen der Studie und dem Vorhandensein von nur einer Studie ist der Einsatz von Acetylcystein in Analogie zu den ASCO Leitlinien (Hershman, Lacchetti et al. 2014) nicht zu befürworten, zumal auch keine Daten zur Langzeiteinnahme in Bezug auf Nebenwirkungen und Tumoransprechen bei Krebspatienten vorliegen.

9.4.2.2. ACTH- Analogon: Org 2766

Org 2766, ein ACTH Analogon, wurde in mehreren Studien zur Prophylaxe der CIPN untersucht, ohne eine Wirksamkeit zu zeigen (van der Hoop, Vecht et al. 1990, Hovestadt, van der Burg et al. 1992, van Kooten, van Diemen et al. 1992, van Gerven, Hovestadt et al. 1994, Koeppen, Verstappen et al. 2004). Eine Prophylaxe mit Org 2766 ist nicht sinnvoll. Zudem ist der Wirkstoff im deutschsprachigen Raum nicht verfügbar.

Hintergrund:

Insgesamt wurden sechs Studien mit 489 Patienten identifiziert. Bei vier Studien wurde die Chemotherapie mit Cisplatin-, bei zwei Studien mit Vincristin-basierten Behandlungsplänen durchgeführt. In mehreren Studien wurde das ACTH- Analogon in einer niedrigen und einer höheren Dosierung untersucht.

Primäre Outcomeparameter: Das Vibrationsempfinden war ein primärer Outcomeparameter und wurde in vier Studien mit insgesamt 335 Patienten untersucht, von denen 161 mit Org 2766 und 174 in Kontrollgruppen behandelt wurden (van der Hoop, Vecht et al. 1990, Hovestadt, van der Burg et al. 1992, van Gerven, Hovestadt et al. 1994, Koeppen, Verstappen et al. 2004). Von diesen vier Studien konnten die Ergebnisse dreier RCTs gepoolt werden. Da sowohl die *high-dose* und *low-dose* Org 2766- Gruppen eingeschlossen wurden, ergab sich eine sehr hohe statistische Heterogenität der Behandlungseffekte ($I^2 = 97\%$). Obwohl sich ein positiver Trend für Org 2766 zeigte, war der gepoolte Behandlungseffekt nicht signifikant (MD -1.62; 95% CI -3.34 bis 0.09). Bei anderen primären Endpunkten (Neuropathie: schmerzfreies Intervall und Taubheitsgefühl) konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied eruiert werden (Koeppen, Verstappen et al. 2004). In der Studie von Van Kooten et al. wurde allerdings ein signifikanter Unterschied zugunsten des Verums in Bezug auf autonome Dysfunktion (1 vs. 12 Pat.) und Taubheitsgefühl in den Händen (9 vs. 29 Pat.) gefunden (van Kooten, van Diemen et al. 1992).

9.4.2.3. Alpha-Liponsäure

9.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Alpha-Liponsäure soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Guo, Jones et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund:

In einer Studie wurden 243 Patienten mit platinbasierter Chemotherapie (Oxaliplatin oder Cisplatin) behandelt (Guo, Jones et al. 2014). Die Interventionsgruppe erhielt 3x täglich 600 mg Alpha-Liponsäure (ALA) oral, die Kontrollgruppe Placebo. Primärer Endpunkt war das Auftreten von Neuropathie, erhoben mit dem NCI-CTCAE und der *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity* (FACT/GOG-Ntx)-Skala. Nur 29 % der Patienten beendeten die Studie nach 24 Wochen. Die Drop-out Raten waren in beiden Armen vergleichbar und wurden hauptsächlich der schlechten Compliance der Patienten zugeschrieben. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der Platin induzierten Neuropathie zwischen den Gruppen gefunden (NCI-CTCAE grade 1/2: RR 1.06; 95% CI 0.82 bis 1.37; grade 3-4: RR: 0.64; 95% CI 0.16 bis 2.46). Diese Empfehlung deckt sich mit den ASCO Leitlinien (Hershman, Lacchetti et al. 2014).

9.4.2.4. Amifostin

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Amifostin sollte nicht erfolgen.
Level of Evidence 1a	Literatur : (Kemp, Rose et al. 1996, Gelmon, Eisenhauer et al. 1999, Planting, Catimel et al. 1999, Rick, Beyer et al. 2001, Kanat, Evrensel et al. 2003, Leong, Tan et al. 2003, Lorusso 2003, De Vos, Bos et al. 2005, Hilpert, Stahle et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Neun Studien mit 843 Patienten untersuchten die Wirksamkeit von Amifostin. In drei dieser Studien wurden die Patienten mit Cisplatin behandelt. Paclitaxel oder Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin wurde in sechs Studien verabreicht.

Primäre Outcomeparameter: 424 Patienten wurden mit Amifostin und 381 Teilnehmer in Kontrollgruppen behandelt. Fünf Studien verwendeten die NCI-CTCAE- Kriterien als Endpunkt. Der gepoolte Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant (RR 0.93; 95% CI 0.80 bis 1.09). Die statistische Heterogenität war substantiell mit $I^2=79\%$. *Sekundäre Outcomeparameter:* Die Studien von DeVos et al. und Hilpert et al. fanden für die Lebensqualität (EORTC Lebensqualitätsfragebogen) für beide Gruppen keinen signifikanten Unterschied. In der Amifostin Gruppe traten häufiger Übelkeit und Erbrechen auf (Gelmon, Eisenhauer et al. 1999, De Vos, Bos et al. 2005). Keine der Studien fand einen Unterschied für das OS und PFS für beide Gruppen. Bei erhöhter Nebenwirkungsrate bei der Anwendung von Amifostin und bei Fehlen eines eindeutigen positiven Behandlungseffekts ist in Analogie zu den ASCO LL keine Empfehlung für Amifostin ausgesprochen worden (Hershman, Lacchetti et al. 2014).

9.4.2.5. Calcium/Magnesium

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Calcium/Magnesium bei oxaliplatinhaltiger Chemotherapie sollte nicht erfolgen.
Level of Evidence 1a	Literatur : (Chay, Tan et al. 2010, Ishibashi, Okada et al. 2010, Grothey, Nikcevich et al. 2011, Hochster, Grothey et al. 2014, Loprinzi, Qin et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

9.11.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Bei anderen potentiell neurotoxischen Substanzen liegen keine Daten zur Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Calcium/Magnesium vor.
	Literatur : (Bodnar, Wcislo et al. 2008, Chay, Tan et al. 2010, Ishibashi, Okada et al. 2010, Grothey, Nikcevich et al. 2011, Loprinzi, Qin et al. 2014, Jordan, Jahn et al. 2016)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Insgesamt wurden fünf Studien mit 659 Patienten unter Oxaliplatin-basierter CTX zur prophylaktischen Behandlung der CIPN mit Calcium/Magnesium (Ca/Mg)- Infusionen eingeschlossen (Hochster, Grothey et al. 2007, Chay, Tan et al. 2010, Ishibashi, Okada et al. 2010, Grothey, Nikcevich et al. 2011, Loprinzi, Qin et al. 2014).

Zusammenfassend ergibt sich anhand der durchgeführten Metanalyse kein Benefit für die prophylaktische Ca/Mg Infusion (Jordan, Jahn et al. 2016).

Dieses Ergebnis wurde insbesondere von der größten Studie von Loprinzi beeinflusst (Loprinzi, Qin et al. 2014). Loprinzi et al. veröffentlichten 2014 die Ergebnisse einer groß angelegten randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie zur Prävention der Oxaliplatin induzierten CIPN durch Calcium- und Magnesiuminfusionen. 353 Patienten, welche Chemotherapie nach dem FOLFOX- Schema erhalten sollten, wurden in drei Gruppen randomisiert: 1. Calcium/Magnesium vor und nach der Therapie mit Oxaliplatin (n = 118), 2. Placebo vor und nach der Oxaliplatin Chemotherapie (n = 106) oder 3. Calcium/Magnesium vor und Placebo nach der Oxaliplatin Therapie (n = 110). Der primäre Endpunkt war das Auftreten kumulativer Neurotoxizität, welche anhand der sensorischen Skala der EORTC, QLQ-CIPN 20 Tool erhoben wurde. Zusammenfassend konnten keine Unterschiede im Auftreten chronischer oder akuter Oxaliplatin induzierter Neuropathie zwischen den Interventionsgruppen gefunden werden.

9.4.2.6. Carbamazepin

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Carbamazepin sollte nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (von Delius, Eckel et al. 2007)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Nur ein RCT zur Untersuchung von Carbamazepin in der Prävention der CIPN konnte eingeschlossen werden. Die 36 Patienten wurden mit Cisplatin-basierter CTX therapiert.

Primäre Outcomeparameter:

Die Erhebung der CIPN erfolgte mit Hilfe einer Oxaliplatin-spezifischen Skala nach Levi (Levi, Misset et al. 1992). Zwischen den Gruppen konnte ein grenzwertig signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die kalkulierte Risk Ratio für alle Schweregrade betrug 0.75 (95% CI 0.56 bis 0.99).

Sekundäre Outcomeparameter:

Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das mediane PFS konnte nicht eruiert werden (6 Monate, Carbamazepin vs. 7,2 Monate, Kontrolle). Nebenwirkungen, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Nausea und mnestiche Störungen waren im Carbamazepin-Arm häufiger zu finden als im Kontrollarm.

Da lediglich ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen besteht, es nur eine kleine Studie zur Anwendung von Carbamazepin gibt und die Nebenwirkungsrate im Carbamazepin- Arm höher war als im Kontrollarm, sollte eine medikamentöse Prophylaxe mit Carbamazepin nicht erfolgen (CAVE: Carbamazepin ist ein CYP 3A4 Induktor, demzufolge hohes Interaktionspotential). Diese Empfehlung deckt sich mit den ASCO LL (Hershman, Lacchetti et al. 2014).

9.4.2.7. Diethyldithiocarbamat (DDTC)

Diethyldithiocarbamat (DDTC) wurde in einer Studie von Gandara et al. mit insgesamt 214 Patienten, von denen 106 mit DDTC und 108 in einer Placebogruppe behandelt wurden, zur Prophylaxe der CIPN untersucht und hat sich als nicht wirksam gezeigt (Gandara, Nahhas et al. 1995). Eine Prophylaxe mit DDTC soll daher nicht erfolgen, zudem ist die Substanz im deutschsprachigen Raum nicht erhältlich.

9.4.2.8. Glutathion (GSH)

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Glutathion soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1a	Literatur : (Cascinu, Cordella et al. 1995, Colombo, Bini et al. 1995, Bogliun, Marzorati et al. 1996, Smyth, Bowman et al. 1997, Schmidinger, Budinsky et al. 2000, Cascinu 2002, Milla, Airoldi et al. 2009, Leal, Qin et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund*Primäre Outcomeparameter:*

In acht Studien mit insgesamt 572 Patienten, von denen 287 mit GSH und 285 in Kontrollgruppen behandelt wurden, wurde das NCI-CTCAE Grading als primärer Endpunkt gewählt. In einer Studie entwickelten alle Patienten eine CIPN (RR 1.0; 95% CI 0.87 bis 1.15) (Milla, Airoldi et al. 2009). Vier Studien nutzten die Inzidenz der Neurotoxizität, gemessen mit der NCI-CTCAE, als primären Endpunkt. Der gepoolte Behandlungseffekt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR 0.90; 95% CI 0.70 bis 1.16) mit einer Heterogenität von $I^2 = 61\%$. Auch in Bezug auf die Erhebung elektrophysiologischer Messungen konnte kein signifikanter Unterschied detektiert werden (MD 0.74; 95% CI -1.02 bis 2.50). Diese Empfehlung deckt sich mit den ASCO Leitlinien (Hershman, Lacchetti et al. 2014).

9.4.2.9. Vitamin E

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Vitamin E sollte nicht erfolgen.
Level of Evidence 1a	Literatur : (Pace, Savarese et al. 2003, Argyriou, Chroni et al. 2005, Pace, Giannarelli et al. 2010, Kottschade, Sloan et al. 2011, Afonseca, Cruz et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Fünf Studien mit stark variierender methodischer Qualität evaluierten den präventiven Effekt von Vitamin E auf der Grundlage von 426 behandelten Patienten (Pace, Savarese et al. 2003, Argyriou, Chroni et al. 2005, Pace, Giannarelli et al. 2010, Kottschade, Sloan et al. 2011, Afonseca, Cruz et al. 2013). In drei der Studien erhielten die Patienten eine Cisplatin- basierte Chemotherapie (Pace, Savarese et al. 2003, Argyriou, Chroni et al. 2006, Pace, Giannarelli et al. 2010). Die Studie von Afonseca 2013 schloss

nur Patienten mit oxaliplatinhaltiger CTX ein (Afonseca, Cruz et al. 2013). In der großen Studie von Kottschade et al. wurden Patienten mit jeglicher neurotoxischen CTX inkludiert.

Primäre Outcomeparameter:

Von diesen wurden insgesamt 195 mit Vitamin E behandelt und 193 erhielten ein Placebo oder keine Behandlung (Kottschade, Sloan et al. 2011). Drei Studien fanden einen protektiven Effekt von Vitamin E, wobei diese Studien sehr klein waren und ein „open-label“ Studiendesign ohne Placebo-Arm aufwiesen (Pace, Savarese et al. 2003, Argyriou, Chroni et al. 2005, Pace, Giannarelli et al. 2010). In der Pace-Studie von 2010 wurden 108 Patienten randomisiert, die zu der Cisplatin Therapie zusätzlich Vitamin E oder Placebo erhielten. Für die finale statistische Analyse konnten allerdings nur 41 Patienten eingeschlossen werden. Von diesen hatten nur 16 Patienten Vitamin E erhalten und von der Gabe profitiert (Pace, Giannarelli et al. 2010). Anhand dieser Studien mit begrenzter Qualität der Methodik kann keine positive Empfehlung für Vitamin E ausgesprochen werden. Zwei weitere RCTs, wovon eine Studie 207 Patienten einschloss und damit die größte Vitamin E- Studie repräsentierte, konnten keinen Benefit für die prophylaktische Gabe von Vitamin E nachweisen (RR 0.97; 95% CI 0.54 bis 1.7) (Kottschade, Sloan et al. 2011).

Sekundäre Outcomeparameter:

In einer Studie konnte ein moderater Trend für ein vermehrtes Auftreten von Diarrhoe im Vitamin E-Arm gesehen werden (55.6 % vs. 18.8 %) (Afonseca, Cruz et al. 2013). Über andere sekundäre Outcomeparameter wie OS oder PFS wurde in den vorliegenden Studien nichts berichtet.

Diese Empfehlung deckt sich mit den ASCO Leitlinien (Hershman, Lacchetti et al. 2014).

9.5. Therapie von bestehender Chemotherapie induzierter peripherer Neuropathie

9.5.1. Nicht-medikamentöse Interventionen

9.5.1.1. Funktionstraining

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

Hintergrund:

Die Datenlage zur Prophylaxe und Behandlung der CIPN mit nicht-medikamentösen Maßnahmen ist bislang begrenzt. Auch in der ASCO-Guideline „Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical practice Guideline“ (Hershman, Lacchetti et al. 2014) wird ausschließlich die Wirksamkeit medikamentöser Verfahren betrachtet.

Gründe für das Fehlen insbesondere randomisierter kontrollierter Studien sind zum Teil in den verschiedenen, länderspezifischen strukturellen Vorgaben der gesundheitlichen Versorgung zu sehen. In Deutschland werden z.B. vorrangig stationär orientierte Rehabilitationsprogramme angeboten, wohingegen andere Länder ambulante Programme bevorzugen. Zum anderen handelt es sich bei der CIPN um ein funktionelles Defizit, das verschiedene Qualitäten (Sensibilität, Motorik und Schmerz) beinhaltet, dessen Schwere beim Einzelnen sehr unterschiedlich empfunden werden kann und das damit nur schwer standardisiert messbar ist.

Die Wirksamkeit nicht medikamentöser Verfahren wird in einem Review von Streckmann et al. evaluiert (Streckmann, Zopf et al. 2014). Darin wurden 18 Studien zum Thema „exercise interventions for neuropathic patients“ analysiert. Die Mehrzahl der Studien (11 von 18) beziehen sich auf Diabetes mellitus induzierte Neuropathie und die weiteren auf Neuropathie unterschiedlicher Genese (wie Polyneuropathie nach Lebertransplantation, Charcot-Marie-Tooth-Syndrom und andere). Lediglich eine Studie bezieht sich auf Neuropathie im Rahmen einer onkologischen Erkrankung (Streckmann, Kneis et al. 2014).

In dieser Studie wurden insgesamt 61 Patienten mit Lymphomerkkrankung zu verschiedenen Therapiezeitpunkten randomisiert. Die Patienten erhielten ein kombiniertes Training aus aerobem Ausdauer-, Kraft- und sensomotorischem Training. Wegen deutlicher Effekte zugunsten der Interventionsgruppe bezüglich Lebensqualität, Tiefensensibilität, Aktivitätslevel (gemessen in Metabolisches Äquivalent (MET)/Woche), Balancekontrolle, Laktatwerten und Nebenwirkungen der onkologischen Therapie (erfasst mittels SGA; HADS und Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit) wurde die Studie vorzeitig beendet.

In dem Review wird ein positiver Effekt für die Bewegungstherapie zur Behandlung der PNP unterschiedlicher Genese belegt (Streckmann, Zopf et al. 2014). Dabei finden Trainingsmethoden wie Ausdauertraining, Balancetraining, Vibrationstraining, TaiChi, Geh- und Stehtraining, auch unter Einsatz von Gewichten, Anwendung. Grundsätzlich ergibt sich aus diesem Review ein Vorteil für Balancetraining unabhängig von der zugrundeliegenden Genese. Für die CIPN kristallisiert sich in der Publikation eine Kombination von Ausdauer-, Kraft- und sensomotorischem Training als wirksam heraus.

Für CIPN im Vergleich zu PNP anderer Genese wird ein abweichender/ differenter pathogenetischer Mechanismus in Abhängigkeit von der Ätiologie vermutet.

Das schränkt die Vergleichbarkeit von Untersuchungen zur PNP ein und sollte Anlass zur Vorsicht bei der Übertragung von Ergebnissen aus Studien zur PNP anderer Ätiologie auf die CIPN geben.

Anhand von Daten einer randomisierten Untersuchung an gesunden Probanden zur Verbesserung der Balance (getestet am Ein-Bein-Stand) konnte gezeigt werden, dass ein ausschließliches Krafttraining- oder auch ein Kraft- und Ausdauertraining keine Effekte zeigte, sondern ein sensomotorisches Training erforderlich war (Gollhofer, Granacher et al. 2006).

Hinsichtlich weiterer Therapiemaßnahmen wie Ergotherapie oder physikalische Therapie/Elektrotherapie liegen keine randomisierten Studien zur Behandlung der CIPN vor. In einer Übersichtsarbeit aus 2011 werden im Rahmen der onkologischen Rehabilitation eingesetzten Therapien als förderlich beschrieben (Steimann, Kerschgens et al. 2011). In der Interventionsgruppe wurde ergotherapeutisches Sensibilitätstraining (z.B. Übungen im Bohnenbad, Elektrotherapie) eingesetzt und der Verlauf während der Rehabilitation bewertet. Erfolgskriterien waren die Reduktion der CIPN-Symptome und Einschätzung zur künftigen Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben. In der Interventionsgruppe zeigt sich dazu ein deutlicher Benefit.

Auch in einem systematischen Review zu rehabilitativen Interventionen sind Publikationen aufgeführt, die eine Verbesserung der funktionellen Einschränkungen zeigen. Einschränkend ist allerdings anzuführen, dass dieses Reviews Patienten mit Guillain-Barre-Syndrom beinhalten (Khan and Amatya 2012).

In Einklang damit konnten positive Effekte durch TaiChi im Training von Balance bei Älteren erreicht werden (McLeod 2015).

Zusammenfassend ergeben sich deutliche Hinweise auf die Verbesserung funktioneller Einschränkung durch nicht-medikamentöse Verfahren wie Sporttherapie, Ergotherapie, Physiotherapie und physikalische Therapie einschließlich Elektrotherapie. Darüber hinaus besteht kein Anhalt für eine schädigende Wirkung der Intervention. Zudem gibt

es Belege für die Wirksamkeit von Bewegungstherapie zur Verringerung weiterer Nebenwirkungen bei Tumorpatienten, wie z.B. Fatigue (Bower, Bak et al. 2014). Bewegungstraining, vorrangig als sensomotorisches und Balance-Training sowie ergotherapeutische Therapien, Physio- und physikalische Therapie einschließlich Elektrotherapie unter Beachtung der Kontraindikationen sind daher zu empfehlen.

9.5.1.2. Akupunktur

9.16.	Konsensbasiertes Statement
EK	Aufgrund der fehlenden Evidenz ist derzeit keine Aussage zur Wirksamkeit der Akupunktur bei Chemotherapie induzierter Polyneuropathie möglich.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zurzeit liegen nur wenige Studiendaten zu CIPN und Akupunktur vor. Die vorliegende Literatur ist äußerst heterogen und teilweise methodisch mangelhaft.

Franconi et al. sichteten in ihrem systematischen Review die verfügbare Literatur zu Akupunktur zur Therapie der CIPN und führten 8 relevante Veröffentlichungen auf (Franconi, Manni et al. 2013). Eine der Studien belegte eine Schmerzreduktion bei Ratten durch Elektroakupunktur bei CIPN (Meng, Zhang et al. 2011). Nur eine der RCTs zeigte eine Wirksamkeit von Akupunktur bei CIPN auf. Zusammenfassend traf der systematische Review keine Empfehlung für die Akkupunktur, da Studien mit ausreichender methodischer Qualität nicht vorlagen.

In der randomisierten kontrollierten Studie von Rostock et al. wurde Elektroakupunktur (n = 14) gegen Gabe von Vitamin B1/B6 (n = 15), Stangerbäder (n = 14) und Placebo (n = 017) in der Behandlung der CIPN untersucht. Ein Gruppenunterschied zwischen den 4 Gruppen bezogen auf die Symptome oder die Lebensqualität ergab sich nicht (Rostock, Jaroslowski et al. 2013).

9.5.2. Medikamentöse Therapie

Bei Einleitung einer symptomatischen medikamentösen Therapie sollte die Entscheidung und Auswahl der Medikamente unter Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen. Zu letzterem gehören insbesondere häufig zu Beginn der Therapie bei Eindosierung auftretende sedierende Effekte, die eines besonderen Hinweises auch zur Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit bedürfen.

9.5.2.1. Duloxetin

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

Hintergrund

Duloxetin, ein Antidepressivum, gehört zu den SSNRI (Selektive Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren).

In der Cross-over Studie von Smith et al. mit 231 Patienten wurde der Effekt von Duloxetin in der Therapie der CIPN untersucht (Duloxetin 30 mg für die ersten 14 Tage, dann 60 mg (Smith, Pang et al. 2013). Patienten nach Behandlung mit Platinumderivaten oder Taxanen mit Grad ≥ 1 Neuropathie (nach NCI-CTCAE Skala) und mindestens 4 Punkten auf einer 0-10 Punkte Neuropathie-Schmerzskala erfüllten die Einschlusskriterien. 115 Patienten erhielten Duloxetin, 116 Patienten erhielten ein Placebo. Primärer Endpunkt war die Verringerung der CIPN, im speziellen die Verminderung neuropathischen Schmerzes, welcher mit dem Brief-Pain- Inventory (BPI-Short Form) erhoben wurde. Patienten in der Duloxetingruppe (vor Cross-over) berichteten über eine signifikante Abnahme des neuropathischen Schmerzes. Zu erwähnen ist, dass der Effekt von Duloxetin auf die Platin induzierte Neuropathie deutlich größer war als auf die Taxan induzierter CIPN. Diese Empfehlung deckt sich mit den ASCO Leitlinien (Hershman, Lacchetti et al. 2014). Duloxetin ist bei der Schmerztherapie bei diabetischer Neuropathie zugelassen, eine Anwendung in der Schmerztherapie der CIPN ist als off label Therapie zu sehen.

9.5.2.2. Venlafaxin

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

Hintergrund

Venlafaxin, ein Antidepressivum, gehört ebenfalls zu den SSNRI (Selektive Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren). Die Wirkung von Venlafaxin bei CIPN wurde bislang nur in einer randomisierten, doppelblinden Studie untersucht (Durand, Deplanque et al. 2012). Dabei wurde Venlafaxin bei Patienten mit einer Oxaliplatin induzierten akuten Neurotoxizität kurz vor und während der weiteren Oxaliplatin-Gabe appliziert, also in einer Mischung aus Prophylaxe- und Therapiestudie, angewandt. Untersucht wurden 24 Patienten in der Interventionsgruppe und 24 Patienten, die Placebo erhielten. Als Intervention wurde zunächst 1h vor der Therapie mit Oxaliplatin 50 mg Venlafaxin gegeben, in den Tagen 2-11 nach Chemotherapie dann 2x 37,5 mg Venlafaxin pro Tag. Der Prozentsatz der Patienten mit vollständigem Abklingen der akuten Neurotoxizität wurde als primärer Endpunkt gesetzt und anhand einer numerischen Analogskala (NRS) bewertet. Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Gruppe mit Venlafaxin, in der 31,3 % einen kompletten Rückgang der Symptome der akuten Neurotoxizität unter Oxaliplatin beschrieben im Gegensatz zu 5,3 % unter Placebo ($p = 0,03$). Außerdem erreichten signifikant mehr Patienten im Venlafaxin-Arm eine Verbesserung ihrer Symptome um mehr als 50 % (68,8 % versus 26,3 %, $p = 0,02$), gemessen mittels NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory). 3 Monate nach Ende der Intervention zeigte sich die Venlafaxin-Gruppe anhaltend besser mit weniger Patienten, die an einer Grad 3 CIPN litten und mehr Patienten, die keine Toxizität aufwiesen. Allerdings waren Übelkeit und Erbrechen, Asthenie und Somnolenz im Venlafaxin-Arm signifikant häufiger, wenn auch keine unerwünschten Ereignisse (Adverse Events) Grad 3 oder höher auftraten.

Der Einsatz des Antidepressivums Venlafaxin ist als off label Therapie zu werten.

9.5.2.3. Amitriptylin

9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Amitriptylin kann erwogen werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Kautio, Haanpaa et al. 2008)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Nur eine randomisierte Studie untersuchte die therapeutische Wirksamkeit von Amitriptylin bei CIPN auf der Grundlage von 44 Patienten (Kautio, Haanpaa et al. 2008). 22 Patienten erhielten Amitriptylin, 22 Placebo. Amitriptylin wurde in einer Dosis von 10 oder 25 mg begonnen und schrittweise bis auf 50 mg pro Tag erhöht.

Insgesamt konnten Kautio et al. eine geringe nicht signifikante Verbesserung der CIPN unter Amitriptylin nachweisen. Lediglich bei der Lebensqualität zeichnete sich ein Unterschied für die Interventionsgruppe ab. Die Autoren mutmaßen, dass die gewählte Dosis zu gering war. Außerdem ist die Studiengröße mit insgesamt 44 Patienten eher unzureichend. Bei den fehlenden Behandlungsoptionen der CIPN insgesamt kann bei ausgewählten Patienten unter Abwägung möglicher Risiken eine Therapie mit Amitriptylin erwogen werden. Diese Empfehlung deckt sich mit den ASCO Leitlinien (Hershman, Lacchetti et al. 2014).

9.5.2.4. Gabapentin

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Gabapentin kann erwogen werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Rao, Michalak et al. 2007)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der therapeutische Effekt von Gabapentin wurde in einer multizentrischen, doppelblinden Cross-over Studie untersucht (Rao, Michalak et al. 2007). Eingeschlossen wurden 115 Patienten nach oder während Chemotherapie, die mindestens seit einem Monat unter CIPN litten und den neuropathischen Schmerz mit 4 oder mehr auf einer Numerischen Analogskala (NRS) oder mit Stufe 1 oder mehr auf der ECOG Neuropathie Skala (ENS) angaben. Nach 6 Wochen Studienintervention folgte eine 2-wöchige Auswaschperiode, dann wurden die Gruppen getauscht (Cross-over Design). Gabapentin wurde einschleichend bis zu einer Dosis von 2,7 g/d gegeben. Zusammenfassend konnte kein positiver Effekt zugunsten der Gabapentin Gruppe gefunden werden. Bei Polyneuropathien anderer Genese wird Gabapentin aufgrund nachgewiesener Wirksamkeit regelmäßig eingesetzt, so dass im Hinblick auf die insgesamt eher eingeschränkten Therapieoptionen bei der CIPN ausgewählten Patienten die Therapie mit Gabapentin angeboten werden kann.

9.5.2.5. Pregabalin

9.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Pregabalin kann erwogen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer doppelblinden randomisiert kontrollierten Studie bei Krebspatienten mit neuropathischen Schmerzen wurde in 4 Gruppen die Wirkung von Amitriptylin (einschleichend bis auf 100 mg/d) versus Gabapentin (einschleichend bis auf 3 x 900 mg/d) versus Pregabalin (einschleichend bis auf 2 x 300 mg/d) versus Placebo verglichen (Mishra, Bhatnagar et al. 2012). Insgesamt wurden 120 Patienten, verteilt auf je 30 pro Gruppe, eingeschlossen. In allen 4 Gruppen kam es nach Abschluss der Intervention zu einer signifikanten Reduktion des Schmerzlevels (100 mm VAS). Verglichen mit den anderen Medikamenten bzw. Placebo zeigte sich die deutlichste Verbesserung im Pregabalin-Arm (im Vergleich zu Amitriptylin $p = 0,003$, zu Gabapentin $p = 0,042$ und zu Placebo ebenfalls $p = 0,042$). Das setzte sich bei den sekundären Endpunkten wie Verbesserung des ECOG Status oder Bedarf an Rescue Medikation fort. Somnolenz, Müdigkeit und Mundtrockenheit wurden als typische Nebenwirkungen beschrieben, hier hatten die meisten Patienten des Pregabalin Armes Grad 1 Adverse events im Gegensatz zu Grad 2 oder 3 in den anderen Studien-Armen.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist eine klare Empfehlung zur Anwendung von Pregabalin zur Therapie der CIPN nicht möglich. Im Analogschluss zur effektiven Anwendung von Pregabalin bei anderen Formen von neuropathischem Schmerz und fehlenden Interventionsmöglichkeiten bei der Therapie der CIPN kann aber eine Anwendung von Pregabalin bei CIPN erwogen werden.

9.5.2.6. Lamotrigin

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Lamotrigin sollte nicht zur Therapie der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Rao, Flynn et al. 2008)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Wirkung von Lamotrigin bei CIPN wurde in einer randomisierten und verblindeten Studie untersucht (Rao, Flynn et al. 2008). 131 Patienten wurden nach oder während einer Therapie mit Taxanen, Vincaalkaloiden oder Platinderivaten eingeschlossen. 63 Patienten erhielten Lamotrigin, beginnend mit einer Dosis von 25 mg/d, gesteigert bis auf 300 mg/d. 62 Patienten erhielten Placebo.

Primärer Endpunkt: Nach der Interventionszeit konnte keine signifikante Veränderung des neuropathischen Schmerzes mittels numerischer Punkteskala oder anhand der ECOG-Neuropathie Skala gemessen werden. Zudem bestand ein hoher Drop-out. Nach den geplanten 10 Wochen standen nur noch 34 von 63 Teilnehmern (56 %) der Lamotrigin und 46 der 62 Patienten (74 %) der Placebogruppe für die Auswertung zur Verfügung. *Sekundäre Endpunkte:* Auch bei den sekundären Endpunkten traten keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. So zeigte sich im Therapiearm keine Verbesserung der Lebensqualität, allerdings auch kein vermehrtes Auftreten von Adverse events. Dennoch brachen im Lamotrigin-Arm mehr Patienten die Studie ab.

9.5.2.7. Opioide

9.23.	Konsensbasiertes Statement
EK	Opioide sind wirksame Medikamente in der Therapie des neuropathischen Schmerzes. Nebenwirkungen und Toleranzentwicklung können die Anwendung limitieren.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Datenlage zur Opioidtherapie bei CIPN und neuropathischem Schmerz ist nach wie vor begrenzt (Cartoni, Brunetti et al. 2012, Garassino, Piva et al. 2013).

Die Behandlung neuropathischer Schmerzen mit Kombinationstherapien verschiedener Substanzgruppen, auch mit Opioiden, wird in einer Cochrane-Publikation von 2012 analysiert (Chaparro, Wiffen et al. 2012). Hinsichtlich des Einsatzes der Opioide bei neuropathischen Nicht-Tumorschmerzen als Substanzen der Stufe 2 und 3 sind einzelne Publikationen verfügbar, die eine ausreichende Effektivität der Substanzen berichten, sowohl im Einsatz als Mono- wie auch als Kombinationstherapie mit anderen Substanzgruppen, wie z.B. Antikonvulsiva (Ho, Backonja et al. 2009, Hermanns, Junker et al. 2012, Nalamachu, Ruck et al. 2013, Lazzari, Sabato et al. 2014, Raptis, Vadalouca et al. 2014). Ein Transfer der Ergebnisse aus dem Nicht-Tumorschmerzsbereich mit Bezug auf die Veröffentlichung von Finnerup et al. erscheint allerdings gerechtfertigt (Finnerup, Attal et al. 2015). In der 2015 publizierten Metaanalyse zur Therapie schmerzhafter Neuropathien von Finnerup et al. (Finnerup, Attal et al. 2015) aus der Special Interest Group Neuropathic Pain (NeuPSIG) stellen stark wirksame Opioide im Gegensatz zu früheren Publikationen (Dworkin, O'Connor et al. 2007) eine „3rd line“ Therapie dar. Die NNT stark wirksamer Opioide wie z.B. Oxycodon oder Morphin beträgt nach dieser Publikation 4,3 (3,4–5,8), wobei 13 Studien inkludiert wurden. Als „2nd line“ Therapie wird das schwach wirksame Opioid Tramadol eingestuft. Ursächlich für diese Bewertung ist der duale Wirkmechanismus

des Tramadols sowohl am Opioidrezeptor als auch bei der Wiederaufnahmeinhibition von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt, einem typischen Wirkmechanismus der Antidepressiva. Die NNT liegt hier in den sieben eingeschlossenen Untersuchungen bei 4,7 (3,6–6,7). Zu beachten sind andererseits stark emetogene Effekte des Tramadols und seine Metabolisierung über den Cytochrom P450 2D6 Mechanismus, welcher genetischen Variationen unterliegt (Leppert 2009). Hinsichtlich des Opioides und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitors Tapentadol liegen keine ausreichenden Daten vor, wobei eine in der Publikation von Finnerup et al. aufgeführten Untersuchungen eine NNT von 10,2 zeigt (Niesters, Proto et al. 2014). Die Canadian Pain Society empfiehlt in einem revised consensus statement zum pharmakologischen Management bei chronischem neuropathischen Schmerz für die first-line Therapie Gabapentin, Pregabalin, trizyklische Antidepressiva und SNRIs, für die second-line Therapie Tramadol und controlled-release Opioidanalgetika bei mittelstarken bis starken Schmerzen. Methadon und Tapentadol werden als fourth-line Therapeutika eingeordnet, Cannabinoide als third-line Therapeutika. Tramadol, ein schwacher Opioidagonist mit SNRI-Eigenschaften, hat sich in 3 RCTs als wirksam erwiesen, führt zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen als Codein und erreicht eine NNT von 4,9. Zum Einsatz von Methadon liegen 2 kleine RCTs vor; die Substanz zeichnet sich durch eine exzellente orale Bioverfügbarkeit aus, erfordert allerdings bei einer Eliminations-HWZ von 24-36 h eine sorgfältige Patientenüberwachung in der Eindosierungsphase (Moulin, Boulanger et al. 2014).

Nicht-Opioid-Analgetika (NSAID/Coxibe, Paracetamol und Metamizol) weisen bei neuropathischen Schmerzen nur eine geringe Effektivität auf und sind aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen (z.B. gastrointestinale Ulzera, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, sehr selten Agranulozytose bei Metamizol) sehr kritisch zusehen.

9.5.3. Medikamentöse Interventionen- topische Therapie

9.5.3.1. Baclofen/Amitriptylin/Ketamin

Die Wirkung einer topischen Therapie mit Gel aus Baclofen (10 mg), Amitriptylin HCl (40 mg) und Ketamin (20 mg) bei Patienten mit CIPN wurde von Barton et al. in einer randomisiert kontrollierten, multizentrischen und verblindeten Studie mit insgesamt 208 Patienten untersucht, von denen 104 mit Baclofen und 104 mit Placebo behandelt wurden (Barton, Wos et al. 2011). Allerdings ist dieses Gel weder als feste Mischung erhältlich, noch ist die genaue Zusammensetzung und Grundlage der Substanzen beschrieben, weshalb keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Primäres Outcome: Der EORTC CIPN 20 wurde zur Beurteilung der Änderung der sensiblen Neuropathie eingesetzt und zeigte einen leichten Trend zu Gunsten des BAK Gels (mean: 8,1; SD 15,05) im Vergleich zum Placebo (mean: 3,8; SD 15,52). Die MD war 4,30 (95 % KI: -0,59-9,19). Die Ergebnisse bei der motorischen Neuropathie waren signifikant: Interventionsgruppe 7,1 (SD 13,72) und Placebo-Arm 1,8 (SD 14,05). Verbesserungen wurden auch in Bezug auf Kribbeln und Brennen in den Extremitäten beschrieben.

9.5.3.2. Pflaster mit Capsaicin oder Lidocain

9.24.	Konsensbasierte Empfehlung:
EK	<p>Die topische Therapie der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie in Form einer Pflastertherapie von Capsaicin 8 %ig oder Lidocain (5 %) kann als Salvageoption erwogen werden.</p> <p>Die topische Applikation von Capsaicin in niedriger Konzentration (< 1 %) kann nicht empfohlen werden.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In den Leitlinien zur Therapie neuropathischer Schmerzen spielt der Einsatz topischer Therapien eine relevante Rolle. In der systematischen Übersicht der NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group der IASP; International Association for the Study of Pain) werden topische Therapien aufgrund einer guten Wirksamkeit und Sicherheit zu den Zweitlinientherapien bei peripher neuropathischen Schmerzen gezählt. Zusammenfassend formulieren die Autoren eine schwache Empfehlung für den Einsatz von Pflastertherapien mit Anwendung von Capsaicin 8 %ig oder Lidocain 5 % bei peripheren neuropathischen Schmerzen (Finnerup, Attal et al. 2015).

Topische Anwendung von Capsaicin 8%ig (Qutenza®)

Bisher existieren nur kasuistische Daten zur topischen Anwendung von Capsaicin 8 %ig in Form einer Pflastertherapie bei onkologischen Patienten (Poster PF-434, Abstract 3082, 15th World Congress on Pain, Buenos Aires, 6.-11. Okt. 2014). In einem Subkollektiv der QUEPP-Studie zeigten 15 Patienten mit einer schmerzhaften CIPN im Rahmen einer offenen klinischen Beobachtungsstudie vergleichbare Ansprechraten bezüglich der Wirksamkeit wie die Gesamtgruppe (n = 1044) von Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen: 46,7 % der CIPN Patienten zeigten eine mehr als 30 %ige Schmerzlinderung, 33,3 % eine Schmerzlinderung ≥ 50 %. Bis auf einen Patienten zeigten alle anderen eine moderate bis sehr gute Verträglichkeit. Randomisierte klinische Studien liegen bisher nicht vor. Capsaicin, ein hoch selektiver Agonist für den TRPV1-Rezeptor (transient receptor potential vanilloid 1), führt primär zu einer Aktivierung und sekundär zu einer reduzierten Empfindlichkeit von TRPV1-exprimierenden kutanen Nozizeptoren. Die topische Applikation von Capsaicin, zugelassen zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, sollte nur durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Bei der Handhabung der Pflaster sollten Nitrilhandschuhe, Mundschutz und Schutzbrille getragen werden. Capsaicin darf nur auf trockener, unversehrter Haut und nicht im Gesicht oder in der Nähe von Schleimhäuten angewendet werden. Die Applikationsdauer beträgt an den Füßen 30 Minuten, an anderen Hautarealen 60 Minuten, die Behandlung kann alle 90 Tage wiederholt werden.

Topische Anwendung von Lidocain 5 % (Versatis®)

Für die Anwendung eines Lidocain-Pflasters bei CIPN berichtet nur eine einzelne Studie über eine Wirksamkeit in einer kleinen Gruppe von CIPN-Patienten (n = 7) mit einer Wirksamkeit bei allen Patienten entsprechend einem CGIP ≤ 2 (Kern, Nalamachu et al. 2013). Allerdings wurde bei 2 der 7 Patienten auch gleichzeitig ein komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) und bei 1 der 7 ein thorakaler Narbenschmerz

diagnostiziert. Randomisierte klinische Studien liegen bisher nicht vor. Die pharmakologische Wirkung von Lidocain beruht auf einer Downregulation neuronaler Natriumkanäle. Das Lidocain-Pflaster, zugelassen für die Behandlung neuropathischer Schmerzen nach einer Herpes-Zoster-Infektion (Post-Zoster-Neuralgie) bei Erwachsenen, darf nur auf trockener, unversehrter Haut 1x täglich bis zu 12 Stunden angewendet werden.

9.5.3.3. Menthol (topisch)

9.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine topische Therapie der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit 1%igem Menthol kann erwogen werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In einer Pilotstudie von Fallon et al. an 51 Patienten mit neuropathischen Schmerzen, 31 davon Chemotherapie induziert, wurde die Wirkung von topischem Menthol geprüft (Fallon, Storey et al. 2015). 2-mal täglich wurden die betroffenen Areale mit 1 %iger Mentholcreme behandelt. Als möglicher Wirkmechanismus wird eine Aktivierung der TRP (transient receptor potential) Ionenkanäle beschrieben. Von den 38 auswertbaren Patienten hatten 31 eine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik (total Brief Pain Inventory Score (BPI): median 47/ 34; $p < 0,001$), dazu kamen unter anderem eine Verbesserung der Funktionalität und Sensibilität (Quantitative Sensory Testing (QST)). Sicherlich ist die Aussage einer unverblindeten Pilotstudie begrenzt, eine Nennung der topischen Anwendung von Menthol erfolgt dennoch bei vielversprechendem Nutzen-Risiko-Profil mit Ansprechen bei guter Verträglichkeit sowie insgesamt mangelhaften therapeutischen Optionen bei der CIPN.

Mögliche Rezeptur: 1%ige Mentholcreme lässt sich zB aus 1,0 g Menthol in 100g Basiscreme nach DAC herstellen.

10. Ossäre Komplikationen

Umgang mit Interessenkonflikten: Enthaltung von drei Mandatsträgern bei den Abstimmungen bei Angabe eines relevanten Interessenkonfliktes der Kategorie II.

Komplikationen im Bereich des Knochenskelettes sind häufige, für den Patienten äußerst belastende Ereignisse, die entweder direkt durch die Tumorerkrankung oder bedingt durch eine Tumorthherapie auftreten können. Besondere Aufmerksamkeit kommt hier dem breiten klinischen Bild der ossären Läsionen zu: Den ossären Metastasen, die bei Patienten mit Mamma-, Prostata-, Lungen-, Nieren- bzw. Schilddrüsenkarzinom besonders häufig auftreten und ossären Manifestationen hämatologischer Erkrankungen, wie des Multiplen Myeloms, steht die Tumorthherapie assoziierte Osteoporose gegenüber, die in Folge bestimmter Hormontherapien relevant wird. Das Risiko schwerer Komplikationen, beispielsweise pathologischer Frakturen mit ausgeprägter Schmerzhaftigkeit oder spinaler Kompressionssyndrome, erfordert eine frühzeitige Abwägung und Initiierung der geeigneten Intervention. Hier stehen interdisziplinär chirurgische, strahlentherapeutische, nuklearmedizinische und medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung.

Es erfolgt zunächst die Diskussion der ossären Manifestationen, ihrer Komplikationen (Skeletal related events (SREs)) und deren Behandlungsoptionen, gefolgt von einem Abschnitt zur Therapie assoziierten Osteoporose.

10.1. Ossäre Manifestationen

Knochenmetastasen stellen nach Leber und Lunge den dritthäufigsten Metastasierungsort solider Tumore dar. Wirbelsäulenmetastasen machen 40 % aller Knochenmetastasen aus. Das Verteilungsmuster folgt dem des roten Knochenmarks, dementsprechend sind in absteigender Häufigkeit Lenden-, Brust- und Halswirbelsäule betroffen. Die adäquate Therapie der ossären Manifestationen stellt nach wie vor eine Herausforderung dar, gerade auch im Hinblick auf die notwendige Interdisziplinarität.

Um auch die Behandlung der ossären Komplikationen, die durch das Multiple Myelom hervorgerufen werden, in der Begrifflichkeit mit zu erfassen, wird im Folgenden zusammenfassend für die Knochenmetastasen der soliden Tumore und die Läsionen des Multiplen Myeloms der Begriff „Ossäre Manifestation“ verwendet.

10.1.1. Skelettale Komplikationen/ Skeletal related events (SREs)

Unter skelettalen Komplikationen oder auch Skeletal related events (SREs) werden die Komplikationen einer ossären Manifestation verstanden. Sie beinhalten:

- Pathologische Frakturen,
- Spinale Kompressionssyndrome,
- Knochenschmerzen/ Analgetika Verbrauch
- Hyperkalzämie

In den Studien zu ossären Komplikationen werden als Endpunkte für SREs häufig auch die Notwendigkeit einer Radiotherapie als Surrogatparameter für Knochenschmerzen und die Notwendigkeit einer Operation als Surrogatparameter für drohende Frakturen gewertet.

10.1.2. Risikofaktoren der ossären Manifestationen

Das Risiko einer ossären Manifestation und/oder Komplikation ist hauptsächlich durch die Grunderkrankung und Tumorart bestimmt. Weitere prädiktive Faktoren sind nicht bekannt.

10.1.3. Inzidenz ossärer Manifestationen

90 % aller Knochenmetastasen werden durch Krebserkrankungen der Mamma, der Prostata, der Lungen, der Nieren und durch das Multiple Myelom hervorgerufen. In Tabelle 59 werden die Inzidenz und das mediane Überleben nach Auftreten einer ossären Metastasierung verschiedener solider Tumore aufgeführt.

Beim Multiplen Myelom treten bei ca. 80 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung Osteolysen oder osteoporotische Veränderungen auf, ca. 43 % der Patienten mit einem Myelom erleiden pathologische Frakturen (Kyle, Gertz et al. 2003, Saad, Lipton et al. 2007).

10.1.4. Prophylaxe

Die Prophylaxe von ossären Manifestationen, also das Auftreten von ossären Manifestationen zu verhindern, ist Bestandteil der antitumorösen Therapie jeder Tumorentität und damit Bestandteil der jeweiligen organspezifischen Leitlinie.

Die Prophylaxe von Komplikationen bei aufgetretenen ossären Manifestationen ist von ihrer Therapie nicht zu trennen, daher werden Prophylaxe und Therapie ossärer Manifestationen in einem Kapitel zusammengefasst besprochen.

10.1.5. Diagnostik ossärer Manifestationen

Radiologie und Nuklearmedizin spielen in der Diagnostik und Therapieevaluation von Knochenmetastasen eine herausragende Rolle. Selbstverständlich muss aber allen bildgebenden Verfahren eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung unter Beachtung möglicher neurologischer Ausfälle vorausgehen. Knochenschmerzen sind das häufigste und zumeist erste Zeichen einer Metastasierung. Patienten mit Schmerzen im Achsenskelett oder in den proximalen Femura oder Humeri und einer - auch lange zurückliegenden- Tumoranamnese müssen unbedingt abgeklärt werden.

Diskutiert wird das Vorgehen bei Verdacht auf ossäre Manifestationen bei neu aufgetretenen Schmerzen, neurologischen Ausfällen oder pathologischen Frakturen. Die generelle Ausbreitungsdiagnostik als Ausgangsstaging oder zur Beurteilung des Therapieansprechens und Krankheitsverlaufes beinhaltet selbstverständlich auch die Einbeziehung möglicher ossärer Manifestationen. Hier aber ist das Vorgehen abhängig von der Tumorentität und wird damit in den entsprechenden Organleitlinien im DiagnostikStaging Part berücksichtigt. Eine Übersicht über die verschiedene Morphologie der ossären Manifestationen, geeignete Messparameter sowie eine Gegenüberstellung der bildgebenden Verfahren in Bezug auf diese zeigen Tabelle 59 und Tabelle 60.

Tabelle 59: Tumorarten, deren Wahrscheinlichkeit für Skelettmetastasen und geeignete Messparameter für die Bildgebung (adaptiert nach Heindel-W et al. 2014)

Primärtumor	Wahrscheinlichkeit Skelettmetastasen	Knochenmorphologie	Messparameter für Bildgebung			
			Knochenstoffwechsel	Knochenmarkbefall	Diffusion	Glucosestoffwechsel
Männer						
Prostata	Sehr häufig (> 50 %)	Osteoplastisch	+	+		#
Lunge	Häufig (30-50 %)	Osteoplastisch/ osteolytisch	+	+	+	+
Darm	Gelegentlich (10-30%)	Osteolytisch		+	+	+
Blase	Häufig (30-50 %)	Variablel		+	(+)	
Frauen						
Brust	Sehr häufig (> 50 %)	Gemischt	+	+	(+)	+
Darm	Gelegentlich (10-30%)	Osteolytisch		+	+	+
Lunge	Häufig (30-50 %)	Osteoplastisch/ osteolytisch	+	+	+	+
Uterus/ Zervix/ Ovar	Selten	Osteoplastisch		+		
Malignes Melanom	Gelegentlich (10-30%)	Osteolytisch		+	+	+
+: geeignete Messparameter; (+): eingeschränkt geeigneter Messparameter;#: Sonderfall: Cholin-Stoffwechsel Messung bzw. PSMA-PET zum Nachweis des prostataspezifischen Membran Antigens mittels PET/CT. SCLC: small cell lung cancer, kleinzelliges Lungenkarzinom; NSCLC: non-small cell lung cancer, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom						

Tabelle 60: Bildgebende Verfahren zur Messung relevanter Parameter der Skelettmetastasierung

	Knochen- morphologie	Knochenstoff- wechsel	Knochenmark- befall	Diffusion	Glukosestoff- wechsel
Röntgen	+				
CT	+				
SPECT (-CT)	(+)	+			
MRT			+	+	
PET/CT	+	+			+
+: geeignete Messparameter; (+): eingeschränkt geeigneter Messparameter					

Auf die detaillierte Beschreibung der einzelnen Verfahrenstechniken wird verzichtet. In Tabelle 61 ist eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren dargestellt.

Tabelle 61: Pro und Kontra der bildgebenden Verfahren bei ossären Manifestationen

Bildgebendes Verfahren	Nachteile	Vorteile
Projektions-radiographische Diagnostik (Röntgen) *Sensitivität 44-50 %	osteolytische Vorgänge erst ab einem Verlust von ca. 30% der Knochensubstanz auffällig Aussagekraft an Schädel, Wirbelsäule, Becken eingeschränkt	Kostengünstig, Erreichbarkeit Abschätzung des Frakturrisikos
CT Sensitivität: 73 % Spezifität: 95 %	Nachteile bei rein auf Markraum beschränkte Metastasierung	Frühzeitige Erkennung von Osteolysen Differenzierung von osteolytischem und osteoplastischem Läsionscharakter Stabilitätsbeurteilung bei ausgedehnter Destruktion der knöchernen Substanz Abklärung auffälliger Befunde der Skelett Szintigraphie
MRT/ Diffusions-MRT Sensitivität: 91 %* Spezifität: 95 %	Stabilitätsbeurteilung/ Einschätzung des Frakturrisikos eingeschränkt	Tumordetektion und Beurteilung von Ausdehnung in Bezug auf den Spinalkanal und der Neuroforamina. Abschätzung des Weichteilanteils und somit mögliche Vorhersage einer Rückenmarks- oder Nervenkompression Beurteilung einer Infiltration des

Bildgebendes Verfahren	Nachteile	Vorteile
		Knochenmarks Detektion maligner Prozesse im Markraum der Knochen in einem frühen Stadium, in dem unter Umständen im CT morphologisch noch keine Veränderungen der Knochenbinnenstruktur zu erkennen sind
Knochen Szintigraphie Sensitivität: 86 % Spezifität: 81 %	Limitationen bei areaktiven Osteolysen (Nierenzellkarzinom) oder Markrauminfiltation	Screening-Test bei Krebspatienten ohne Knochenschmerzen bei Patienten mit intermediärem bis hohem Metastasierungsrisiko (Siehe Organ- LL) Diagnostik bei Fraktur unklarer Genese/pathologische Fraktur zum Nachweis bzw. Ausschluss von weiteren Metastasen
Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie werden durch SPECT CT erhöht *Sensitivität: 90-96% *Spezifität: 89-94%		Sensitiv für hypermetabole Metastasen (Prostatakarzinom, Mammakarzinom, NET) Sensitiv für Markrauminfiltation
PET- CT Sensitivität: 90 % Spezifität: 97 %		Goldstandard zum Staging beim Lungenkarzinom und malignem Melanom -> stoffwechselaktive Tumoren, hoher Tumorkontrast
Angaben zur Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungsverfahren differieren stark in der Literatur. Die hier aufgeführten Häufigkeitsangaben stammen aus der Metaanalyse von Heindel et al. 2014(Heindel, Gübitz et al. 2014). *Angaben zur Sensitivität und Spezifität der SPECT bzw SPECT-CT aus Palmedo et al 2014 , (Römer, Nömayr et al. 2006, Palmedo, Marx et al. 2014).		

10.1.5.1. Rationelle Reihenfolge der bildgebenden Diagnostik

Ziel einer rationellen Diagnostik ist ein überlegter, sparsamer Umgang mit Bildgebung, um den Patienten so wenig wie möglich den Nebenwirkungen der Verfahren auszusetzen und Ressourcen zu schonen.

10.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Ausbreitungsdiagnostik ist tumorspezifisch und damit Bestandteil des Stagings der jeweiligen Organleitlinie. Spezifische Empfehlungen bei Patienten mit Verdacht auf ossäre Manifestationen sind in den weiteren Empfehlungen und Statements aufgeführt.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf ossäre Manifestation (z.B. neu aufgetretene Knochenschmerzen) kann als orientierende Methode ein konventionelles Nativ-Röntgen erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei V.a. Frakturgefährdung soll ein röntgenbasiertes Verfahren (Nativ-Röntgen/ CT) erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Einleitung einer Radiotherapie ossärer Manifestationen sollte eine Schnittbildgebung mittels CT oder MRT erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf Weichteilbeteiligung oder bei neurologischen Ausfällen mit Verdacht auf Myelonkompression sollte eine MRT durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.6.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei symptomatischen Tumorpatienten ist die Skelettszintigraphie als Suchverfahren zur Beurteilung des ossären Befalls geeignet. (siehe entsprechende Organleitlinie) Dies gilt nicht bei Patienten mit Multiplem Myelom.
Abstimmung im Plenum	Konsens

10.7.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Nachweis einer neu aufgetretenen ossären Manifestation ist eine erneute Ausbreitungsdiagnostik notwendig. Hierzu wird auf die entsprechende Organleitlinien verwiesen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die osteolytische Destruktion von Spongiosa und Kortikalis ist das auffälligste Merkmal in der Projektionsradiographie und in der CT. Die projektionsradiographische Diagnostik der Wirbelsäule ist allerdings bezüglich Tumordetektion, Tumorausdehnung und Charakterisierung deutlich weniger aussagekräftig als die Schnittbilddiagnostik, insbesondere die MRT (Kloth, Wolf et al. 2012).

Die CT ermöglicht eine exakte Beurteilung rein knöcherner Veränderungen (Rodallec, Feydy et al. 2008). Insbesondere osteolytische Vorgänge, welche in der Projektionsradiographie erst ab einem Verlust von ca. 30% der Knochensubstanz auffallen, sind in der CT deutlich früher zu sehen. Dabei dient es jedoch nicht nur zur Differenzierung von osteolytischem und osteoplastischem Läsionscharakter, sondern auch zur Stabilitätsbeurteilung bei ausgedehnter Destruktion der knöchernen Substanz.

Die MRT mit dem Nachweis einer Knochenmarksinfiltration als T1w hypointense Signalverhalten ist wesentlich sensitiver und erfasst Metastasen in einem früheren Stadium, da die Knochenmarksinfiltration der Knochendestruktion typischerweise voraussetzt. In der T2w sind metastatische Herde signalreich, insbesondere nach Fettunterdrückung, wenn es sich um osteolytische Läsionen handelt. Osteoplastische Metastasen sind, abhängig vom Sklerosegrad, in der T2w signalgemindert. Des Weiteren erlaubt die MRT eine Abschätzung des Weichteilanteils und somit eine mögliche Vorhersage der o.g. Komplikation einer Rückenmarks- oder Nervenkompression (Kloth, Wolf et al. 2012).

Damit eignet sich die MRT sowohl zur Tumordetektion und -charakterisierung, als auch zur Beurteilung von Ausdehnung in Bezug auf den Spinalkanal und die Neuroforamina. Des Weiteren ist eine Infiltration des Knochenmarks mit der MRT nachzuweisen und sowohl geographisch, als auch quantitativ im Vergleich mit dem Signalverhalten umgebender Strukturen in gewissen Grenzen abzuschätzen (Vogler and Murphy 1988).

Die Skelettszintigraphie ist bei asymptomatischen Patienten mit intermediärem bis hohem Metastasierungsrisiko als Suchverfahren vorgesehen (siehe Organ- LL). Insbesondere ist sie sensitiv für hypermetabole Metastasen (Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Neuroendokrine Tumore). Außerdem findet sie Verwendung bei Patienten mit Fraktur unklarer Genese/pathologische Fraktur zum Nachweis bzw. Ausschluss von weiteren Metastasen bzw. Einordnung der pathologischen Fraktur. Eine Ausnahme ist der Verdacht oder das Staging beim Multiplen Myelom, denn aufgrund der Überaktivierung der Osteoklasten und Inhibierung der Osteoblasten kommt es

beim Multiplen Myelom zum Knochenabbau und zu keinem Knochenumbau, der szintigraphisch nachweisbar wäre.

Durch den zusätzlichen Einsatz der SPECT besitzt die Skelettszintigraphie nicht nur eine erhöhte Sensitivität, sondern es besteht auch eine gute Spezifität zum Nachweis bzw. Ausschluss von ossären Metastasen (Römer, Nömayr et al. 2006, Palmedo, Marx et al. 2014).

Weitere Einsatzmöglichkeiten der vorgestellten einzelnen Verfahren sowie des Einsatzes von PET und SPECT sind den einzelnen Organleitlinien (siehe <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) zu entnehmen.

10.1.6. Prophylaxe und Therapie der SREs

10.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Prophylaxe und Therapie ossärer Manifestationen ist Bestandteil eines onkologischen Gesamtkonzeptes und auch Bestandteil der jeweiligen organspezifischen Leitlinie.</p> <p>Der Vorschlag einer Therapie soll in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel interdisziplinär durch Operateur, Radioonkologen, Nuklearmediziner, internistischen Onkologen, onkologisch tätige Fachärzte, Schmerztherapeuten und ggf. Vertreter weiterer Fachdisziplinen festgelegt werden.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.9.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Bei Patienten mit ossären Manifestationen stehen folgende Therapieoptionen zu Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentöse Schmerztherapie • Lokale Bestrahlung • Operative Intervention • Systemische Tumorthherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytostatika, Hormontherapie, zielgerichtete Substanzen, Immunmodulierende Therapie u.a. ○ Radionuklide ○ Bisphosphonate bzw. RANK-Ligand-Antikörper
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Empfehlungen erfolgen zunächst symptom- und lokalisationsbezogen. Die einzelnen Verfahren werden ab Kapitel 10.2 näher beschrieben.

10.1.6.1. Singuläre asymptomatische/ symptomatische Knochenmanifestation

10.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer singulären, asymptomatischen oder symptomatischen Knochenmetastase soll zunächst die Möglichkeit einer kurativen Therapie geprüft werden. Zur Therapie wird auf die entsprechenden Organleitlinien hingewiesen. Wenn eine kurative Indikation nicht gegeben ist siehe ab Kapitel 10.1.6.2
Abstimmung im Plenum	Konsens

10.1.6.2. Stabile ossäre Manifestationen/ Wirbelkörpermanifestationen

10.11.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei stabilen ossären Manifestationen inklusive stabilen Wirbelkörpermanifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression ist die konservative Therapie (z.B. systemische Tumorthherapie, Radiotherapie, Radionuklidtherapie, Bisphosphonate/RANK-Ligand-Antikörper) indiziert.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Wahl der konservativen Therapie ist von der Tumorart und dem Therapiekonzept der Grunderkrankung bestimmt und muss das Therapiekonzept der Grunderkrankung berücksichtigen.

So ist bei Patienten mit Multiplem Myelom, die sich für eine Stammzellmobilisierung entschieden haben, der Zeitpunkt einer vorgesehenen Radiotherapie gut abzuwägen. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Stammzellmobilisierungsergebnisse bei zuvor stattgehabter Strahlentherapie schlechter waren (Giralt, Costa et al. 2014, Mohty, Hubel et al. 2014).

10.1.6.3. Knochenmanifestation mit Myelonkompression

10.12.	Konsensbasiertes Statement/Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Myelonkompression und neurologischen Symptomen stehen die Operation gefolgt von Radiotherapie oder eine alleinige Radiotherapie zur Verfügung. Weitere Spezifikation siehe Kapitel 10.3 Chirurgie und Kapitel 10.4 Strahlentherapie.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.13.	Konsensbasiertes Statement/Empfehlung
EK	Die Therapieempfehlung soll interdisziplinär unter besonderer Berücksichtigung der Grunderkrankung, der Operabilität und der Chancen der neurologischen Erholung erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.14.	Konsensbasiertes Statement/Empfehlung
EK	Bei der kombinierten Therapie (Chirurgie + Radiotherapie) soll zunächst der chirurgische Eingriff durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund: siehe Kapitel 10.3.1 und 10.4

10.1.6.4. Stabilitätsgefährdete pathologische Fraktur oder drohende Fraktur

10.15.	Konsensbasiertes Statement/Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Stabilitätsgefährdung bei ossärer Manifestation (mit oder ohne bereits eingetretene Fraktur) stehen die Operation und Radiotherapie zur Verfügung. Die Operation ist zu bevorzugen wenn sie durchführbar ist und ein positiver Effekt auf die Lebensqualität und/ oder Lebenszeit zu erwarten ist. Weiterer Spezifikation siehe 10.3 und 10.4
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.16.	Konsensbasiertes Statement/Empfehlung
EK	Bei der kombinierten Therapie (Chirurgie + Radiotherapie) soll zunächst der chirurgische Eingriff durchgeführt werden. Weiterer Spezifikation siehe 10.3 und 10.4
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund: siehe Kapitel 10.3 und 10.4.

10.2. Medikamentöse Intervention

10.2.1. Schmerztherapie

10.17.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei schmerzhaften Knochenmetastasen steht an erster Stelle eine konsequente medikamentöse Analgesie.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Knochenschmerz beginnt zumeist unspezifisch und kann leicht mit degenerativen Gelenkbeschwerden verwechselt werden. Typischerweise ist die Schmerzstärke progredient und tritt unabhängig von Lageveränderungen und Tageszeit auf. In seltenen Fällen treten die ersten Schmerzen im Rahmen einer pathologischen Fraktur oder eines spinalen Kompressionssyndroms auf. Knochenschmerzen sind komplexe Schmerzsyndrome und können von mechanischen, entzündlichen und humoralen Komponenten geprägt sein. Daher ist die Behandlung von Knochenschmerzen in der Regel mehrschichtig und besteht aus unterschiedlichen Komponenten:

Tabelle 62: Behandlung des Mixed- Pain- Syndroms bei Knochenschmerzen

Medikamentenklasse	Hinweise
Osteoprotektiva (Bisphosphonate, RANK-Ligand-Antikörper)	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilisierung des Knochens, damit Wirkung auf Dehnungsrezeptoren und neuropathischen Schmerz • Wirkung auf Anzahl und Aktivität der Osteoklasten, damit Reduktion saurer Metaboliten • Behandlung mit Bisphosphonaten oder RANK-Ligand-Antikörpern ist eine Dauertherapie, Fortführung auch nach Reduktion der akuten Schmerzsymptomatik • eine Kombination mit anderen Schmerzmittel und tumortoxischen Therapien ist jederzeit möglich
Opioide	<ul style="list-style-type: none"> • frühzeitiger Einsatz eines starken Opioids zur zentralen Bekämpfung der Schmerzentstehung bei starken Schmerzen • bei mittleren Schmerzen ist ein Versuch mit Tilidin oder Tramadol gerechtfertigt
Cyklooxygenasehemmer (COX)-1 und 2 Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie der inflammatorischen Komponenten aus Tumorstroma und Entzündungszellen • Vermeidung der Sensibilisierung und Aktivierung des Nozizeptors • Kombination mit zentral wirkenden Analgetika möglich und sinnvoll
Antikonvulsiva z.B. Pregabalin oder Gabapentin	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitige Berücksichtigung als Ko- Analgetika. • Ansatz an der neuropathischen Komponente des Knochenschmerzes • Zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes
Ggf. weitere Ko- Analgetika sinnvoll	bei Angst, Depression, gastrointestinale Beschwerden u.a.

Hintergrund Schmerzentstehung

Im Knochen finden sich insbesondere nichtmyelinisierte C-Fasern und A- δ -Fasern. Über 80% der Fasern exprimieren Tyrosin-Rezeptorkinase-A-Rezeptoren (TrkA-Rpt) an die der Nerve-Growth-Factor (NGF) bindet und zur Sensibilisierung der Nozizeptoren beiträgt.

Die neuropathische Schmerzkomponente wird durch die mechanische Störung des Knochens bei Biegung und Bruch verstärkt. Der Nozizeptorschmerz wird insbesondere durch die TrkA-Rezeptoren getriggert, aber auch durch die Stimulation anderer Rezeptoren, Kanäle und Wachstumsfaktoren z.B. acid-sensing ion channel-3 (ASIC3) für Säuren und saure Metaboliten, transient receptor potential vanilloid1 (TRPV1) für

thermische Reize, Dehnungsreize bei ossärer Instabilität/Fraktur, Rezeptoren für Entzündungsmediatoren und andere, die bei der komplexen Entstehung des Knochenschmerzes von Bedeutung sind. Nicht nur das Periost ist mit Nervenfasern durchsetzt, auch das Endost, das Knochenmark und die knöcherne Matrix selbst, wenn auch mit absteigender Dichte (Mantyh, Clohisy et al. 2002, Mantyh 2013).

10.2.2. Osteoprotektive Therapie

10.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Durch die Therapie mit Bisphosphonaten/ RANK-Ligand Antikörpern bei ossären Manifestationen kann das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen (SREs) verzögert oder verhindert werden.
Level of evidence 1a	(Daragon, Humez et al. 1993, Paterson, Powles et al. 1993, van Holten-Verzantvoort, Kroon et al. 1993, Robertson, Reed et al. 1995, Conte, Latreille et al. 1996, Berenson, Lichtenstein et al. 1998, Hultborn, Gundersen et al. 1999, Kristensen, Ejlersen et al. 1999, Tubiana-Hulin, Beuzeboc et al. 2001, Menssen, Sakalová et al. 2002, Body, Diel et al. 2003, Dearnaley, Sydes et al. 2003, Musto, Falcone et al. 2003, Small, Smith et al. 2003, Body, Diel et al. 2004, Kohno, Aogi et al. 2005, 2006, Attal, Harousseau et al. 2006, Aviles, Nambo et al. 2007, Lipton, Steger et al. 2008, Musto, Petrucci et al. 2008, Fizazi, Lipton et al. 2009, Heras, Kritikos et al. 2009, Saad and Eastham 2010, Stopeck, Lipton et al. 2010, Zaghoul, Boutrus et al. 2010, Fizazi, Carducci et al. 2011, Henry, Costa et al. 2011, Hirai, Murakami et al. 2011, Scagliotti, Kosmidis et al. 2012, Aviles, Neri et al. 2013, Ueno, Mizokami et al. 2013, Smith, Halabi et al. 2014, Agarwal, Singla et al. 2015, Broom, Hinder et al. 2015, Garcia-Sanz, Oriol et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur Prävention von Komplikationen bei ossären Manifestationen sollte eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten/Denosumab unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Daten für die verschiedenen Entitäten erfolgen (siehe Organleitlinien).
Level of Evidence 1a	Für Multiples Myelom*, Mamma und Prostata: Literatur : (Daragon, Humez et al. 1993, Paterson, Powles et al. 1993, van Holten-Verzantvoort, Kroon et al. 1993, Robertson, Reed et al. 1995, Conte, Latreille et al. 1996, Berenson, Lichtenstein et al. 1998, Hultborn, Gundersen et al. 1999, Kristensen, Ejlersen et al. 1999, Tubiana-Hulin, Beuzeboc et al. 2001, Menssen, Sakalová et al. 2002, Body, Diel et al. 2003, Dearnaley, Sydes et al. 2003, Musto, Falcone et al. 2003, Small, Smith et al. 2003, Body, Diel et al. 2004, Kohno, Aogi et al. 2005, 2006, Attal, Harousseau et al. 2006, Aviles, Nambo et al. 2007, Lipton, Steger et al. 2008, Musto, Petrucci et al. 2008, Heras, Kritikos et al. 2009, Saad and Eastham 2010, Stopeck, Lipton et al. 2010, Fizazi, Carducci et al. 2011, Aviles, Neri et al. 2013, Ueno, Mizokami et al. 2013, Pan, Jin et al. 2014, Smith, Halabi et al. 2014, Garcia-Sanz, Oriol et al. 2015)
Level of Evidence 1b–2b	Für andere solide Tumoren: Literatur : (Robertson, Reed et al. 1995, Fizazi, Lipton et al. 2009, Zaghoul, Boutrus et al. 2010, Henry, Costa et al. 2011, Hirai, Murakami et al. 2011, Scagliotti, Kosmidis et al. 2012, Broom, Hinder et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Konsens

*Zulassung Denosumab nur für Patienten mit soliden Tumoren. (Stand 04—2016)

Hintergrund

Die supportive, osteoprotektive Therapie bei ossären Manifestationen kann das Auftreten von SREs verzögern oder verhindern.

In der externen de novo Recherche durch die Cochrane Haematological Malignancies Group Köln wurden 31 Studien zum Vergleich Bisphosphonat versus Placebo und dem Endpunkt SRE gefunden. Die Mehrzahl der Studien berücksichtigte dabei Patienten mit Mammakarzinom, Prostatakarzinom oder Multiplem Myelom, während sich für andere Entitäten nur einzelne Studien fanden: Zwei Studien zu Lungenkarzinom und Bisphosphonaten (Hirai, Murakami et al. 2011, Scagliotti, Kosmidis et al. 2012), eine Studie zu Bisphosphonaten beim Nierenzellkarzinom (Broom, Hinder et al. 2015) sowie eine Studie bei Blasenkrebs (Zaghloul, Boutrus et al. 2010). Oftmals wurden gemischte Populationen betrachtet, so enthält die Studie von Robertson et al. 1995 (n= 55) Patienten mit Brust-/ Lungen-/ und Prostatakarzinom, multiplen Myelom und anderen, nicht aufgeführten Grunderkrankungen. Insgesamt liegen damit zu 7823 Patienten Daten zum Vergleich Bisphosphonat versus Kontrolle vor. Bisphosphonate reduzierten dabei die Anzahl der skeletal related events (RR 0,83; 95% KI: 0,78-0,88). Auch der Endpunkt Schmerz wurde in der Mehrzahl der Studien berichtet. Bei 19 Studien wird eine signifikante Besserung der Knochenschmerzen beschrieben, 15 Studien konnten keinen signifikanten Gruppenunterschied zu Placebo zeigen, bei den übrigen wurde Schmerz nicht evaluiert. Allerdings wurde die Schmerzbeurteilung mit unterschiedlichen Skalen, zu verschiedenen Messzeitpunkten ermittelt, oder nur eingeschränkt berichtet, so dass keine Metaanalyse der Daten möglich ist. Auch eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen konnte nur eingeschränkt erfolgen: So sind Severe Adverse events in 5 Studien als solche berichtet, bei einem RR von 0,88 (95%-KI: 0,77-1,01) ist kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Bisphosphonaten und Kontrolle zu sehen. Auch bei Fatigue, Nausea und Fieber bestehen keine signifikanten Gruppenunterschiede, während das RR für Infusionsreaktionen unter Bisphosphonaten größer war, als für die Kontrolle (RR 2,61; 95% KI: 1,54-4,42). Insgesamt überwiegt damit der Benefit der osteoprotektiven Therapie (weniger SREs, weniger Schmerzen) den möglichen Nebenwirkungen.

Da sich die Studienanzahl und damit Anzahl der untersuchten Patienten pro Erkrankung stark unterscheidet (Mammakarzinom n= 3215; Blasenkarzinom n= 40) (siehe auch oben), wurde der Level of Evidence differenziert angegeben.

Zu Denosumab und dem Auftreten von SREs liegen u.a. aus ethisch verständlichen Gründen, keine Studien im Vergleich zu Placebo vor. Zum Vergleich Denosumab zu Bisphosphonaten konnten 5 Studien identifiziert werden (n= 6088)(Lipton, Steger et al. 2008, Fizazi, Lipton et al. 2009, Stopeck, Lipton et al. 2010, Fizazi, Carducci et al. 2011, Henry, Costa et al. 2011). Sie berücksichtigen vor allem Patienten mit Mammakarzinom (n=2300) und Prostatakarzinom (n=1901). Zwei weitere Studien (n= 1887) enthielten Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren und Multiplem Myelom. Da die Daten dieser Patienten mit Multiplem Myelom (n= 189, 3%) nicht separat dargestellt wurden, gehen sie in die Studienergebnisse mit ein, auch wenn Denosumab bei Patienten mit Multiplem Myelom nicht zugelassen ist.

Denosumab ist effektiv in der Reduktion der SREs, es reduziert diese Ereignisse im Vergleich zu Bisphosphonaten ähnlich gut oder besser. (Lipton 2008: RR 0,58 ; 95% KI 0,26-1,29, Stopeck 2010: RR 0,84; 95% KI 0,75 -0,95; Fizazi 2011: RR 0,88; 95% KI 0,79-0,99; Fizazi 2009: RR 0,48; 95% KI 0,171-1,38). In Henry 2011 wurde eine Nicht-

Überlegenheit von Denosumab versus Zoledronsäure bezogen auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten SREs beschrieben (Hazard Ratio 0,84; 95% KI 0,71-0,98; $p = ??$ 0,0007). Eine detaillierte Darstellung des Vergleichs von Bisphosphonaten und Denosumab in Bezug auf weitere, durch die Mandatsträger priorisierte Endpunkte und deren Bewertung mit GRADE folgt ab Kapitel 10.2.3.3.

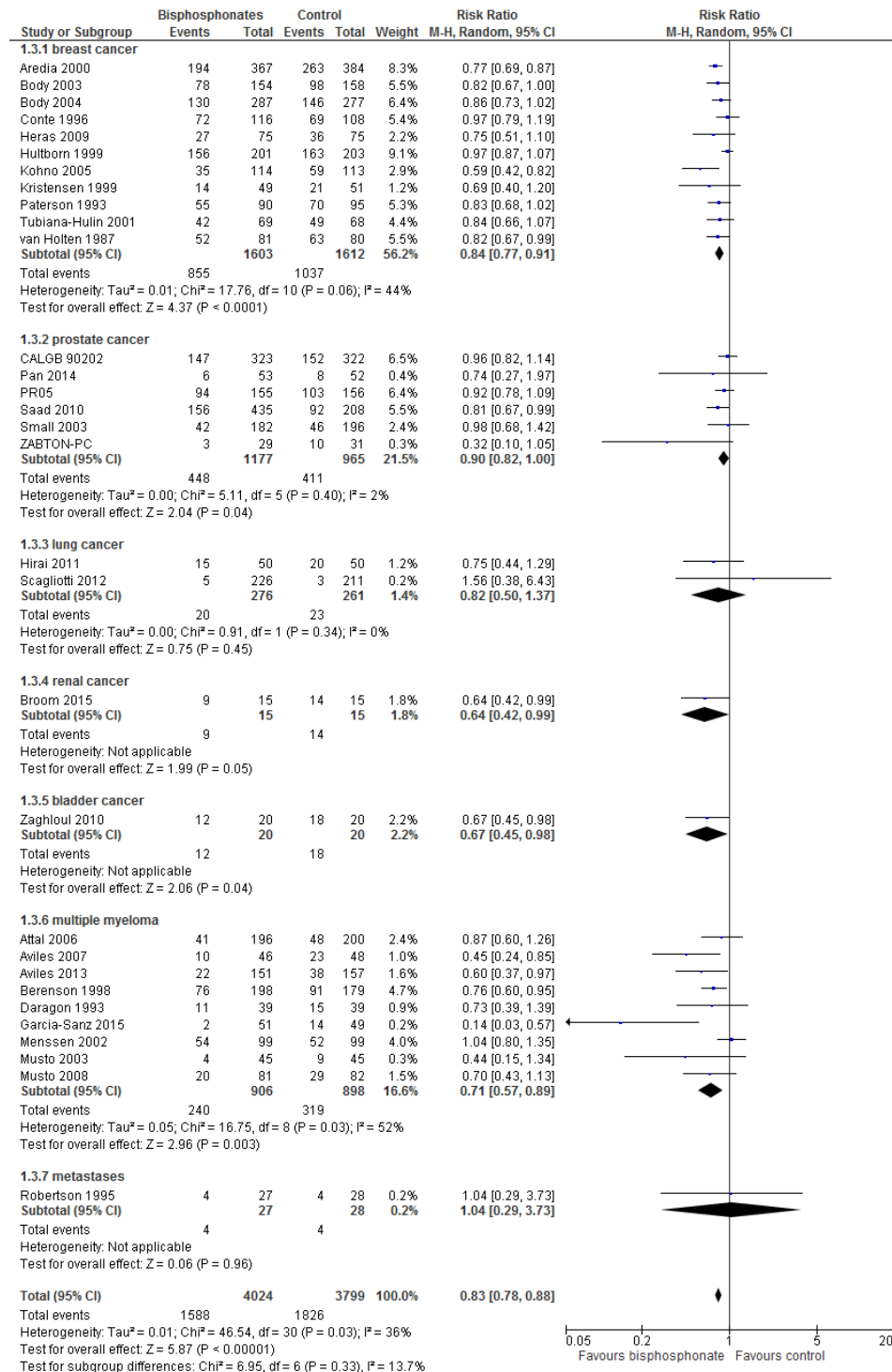


Abbildung 6: Ossäre Komplikation, Endpunkt Sketal related Events (SREs), Bisphosphonat versus Kontrolle (s. Evidenztabelle)

10.2.3. Osteoprotektive Therapie- Medikamente

10.2.3.1. Bisphosphonate

In Tabelle 63 sind die verschiedenen Bisphosphonate, mit spezifischer Zulassung, Nebenwirkungsprofil, Dosierung und Dosierungsanpassungen vergleichend dargestellt:

Tabelle 63: Übersicht Bisphosphonate, mit Indikation laut Zulassung, Dosierung und Nebenwirkungsspektrum

	Clodronat i.v.	Clodronat p.o.	Ibandronat i.v.	Ibandronat p.o.	Pamidronat i.v.	Zoledronat i.v.
Indikation	Tumorinduzierte Hypercalcämie (TIH)	TIH Osteolyse	TIH Prävention skelettbezogener Ereignisse (SRE) bei Mammakarzinom und Knochenmetastasen Osteoporose	Prävention SREs bei Mammakarzinom und Knochenmetastasen Osteoporose	TIH Osteolyse: Mammakarzinom mit Knochenmetastasen, Multiples Myelom (MM) Prävention SREs Morbus Paget	TIH Prävention SREs
Dosierung	1500 mg/d	1600 mg/d bzw. 1040 mg (neue Galenik)	2-4 mg/d (TIH) 6 mg/3-4 Wochen (SREs) 3 mg aller 3 Monate (Osteoporose)	50 mg/d (SRE) 150 mg/4 Wochen (Osteoporose)	abhängig von der Ca-Konzentration im Serum bei TIH max. 90 mg/3-4 Wochen 90mg/3-4 W (SRE)	4 mg/3-4 Wochen (SREs) in Kombination mit tgl. oral 500 mg Calcium u. 400 I.E. Vitamin D 4 mg als Einzeldosis (TIH) 5mg/12M (Osteoporose)
Nebenwirkungen klassenspezifisch	Seltene NW von Aminobisphosphonaten: Kieferosteonekrosen , Atypische Femurschaftfrakturen, Herzrhythmusstörungen					

	Clodronat i.v.	Clodronat p.o.	Ibandronat i.v.	Ibandronat p.o.	Pamidronat i.v.	Zoledronat i.v.
Nebenwirkungen substanzspezifisch (häufig laut Fachinfo)	Häufig: Gastrointestinale Beschwerden 5-10 % Selten: erhöhte Transaminasen, Hautreaktionen, Hypocalcämie		Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, grippeäbnl. Symtome, Kopfschmerzen, Knochen,-Gelenk- und Muskelschmerzen, Hypocalcämie, Augenerkrankungen, Schenkelblock	Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, grippeäbnl. Symtome, Kopfschmerzen, Knochen,-Gelenk- und Muskelschmerzen	Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Fieber, grippeäbnl. Symtome, Kopfschmerzen, Knochen,-Gelenk- und Muskelschmerzen, Hypocalcämie, Hypophosphatämie, Augenerkrankungen, Hypertonie, Anämie	Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, Fieber, grippeäbnl. Symtome, Kopfschmerzen, Knochen,-Gelenk- und Muskelschmerzen, Hypocalcämie, Hypophosphatämie, Augenerkrankungen, Anämie, Nierenfunktionsstörungen
	Wenn keine Hyperkalzämie vorliegt, sollten Patienten mit vorwiegend lytischen ossären Manifestationen zusätzlich oral Calcium und Vitamin D erhalten, um das Risiko einer Hypokalzämie möglichst gering zu halten.					
Dosisanpassung bei Nephrotoxizität (Crea-Clearance)	50-80 ml/min: -25 % 12-50 ml/min: -25-50% <12 ml/min: -50 %	30-50 ml/min: 1200 mg/d < 30 ml/min 800 mg/d	50-80 ml/min: 6 mg 30-50 ml/min: 4 mg <30 ml/min: 2 mg Bei einer Dosierung von 3 mg monatl. ist bis zu einer Creatinin-Clearance von 30 ml/min keine Anpassung erforderlich	Dosierung 50 mg/d: 30-50 ml/min: 50 mg/2d <30 ml/min: 50 mg monatl. Bei einer Dosierung von 150 mg monatl. ist bis zu einer Creatinin-Clearance von 30 ml/min keine Anpassung erforderlich	Dosisanpassung bei einer Creatinin-Clearance von bis 30 ml/min nicht erforderlich <30 ml/min: nur Anwendung nach Nutzen-Risiko-Abwägung maximale Infusionsgeschwindigkeit 60 mg/h empfohlen	50-60 ml/min: 3,5 mg 40-49 ml/min: 3,3 mg 30-39 ml/min: 3,0 mg
TIH: Tumor induzierte Hyperkalzämie, SRE: Skeletal Related Event						

10.2.3.1.1. Applikationsintervall Bisphosphonate

10.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ossären Metastasen bei Mammakarzinom und Zustand nach einjähriger Zoledronattherapie in 4 wöchentlichen Abständen soll die anschließende Gabe von Zoledronat alle 12 Wochen erfolgen.
Level of evidence 1a	Literatur : (Amadori, Aglietta et al. 2013, Hortobagyi, Lipton et al. 2014, Himelstein, Qin et al. 2015, Ibrahim, Mazzarello et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Konsens

10.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit ossären Metastasen bei anderen Tumorentitäten und Zustand nach einjähriger Zoledronattherapie in 4 wöchentlichen Abständen sollte die anschließende Gabe von Zoledronat alle 12 Wochen erfolgen.
Level of evidence 1b	Literatur : (Himelstein, Qin et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Zur Frage des Dosierungsintervalles bei Bisphosphonaten sind bisher 3 Studien verfügbar (Amadori, Aglietta et al. 2013, Hortobagyi, Lipton et al. 2014, Himelstein, Qin et al. 2015). Die Studien betreffend Patientinnen mit Mammakarzinom wurden zudem in einer Metaanalyse zusammengefasst (Ibrahim, Mazzarello et al. 2015).

In der Phase-III-, Nicht-Unterlegenheitsstudie (Amadori, Aglietta et al. 2013) wurde die Effektivität des verlängerten Zoledronsäure-Dosisintervalls von 3 Monaten bei Frauen vornehmlich mit Mammakarzinom geprüft, die zuvor mit einer monatlichen Zoledronsäuregabe (1 Jahr) behandelt wurden (ZOOM-Studie). Die Nichtunterlegenheitsgrenze war mit 0,19 definiert. Es wurden 425 Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Das primäre Outcome war als die Skelettmorbiditätsrate (Skelett assoziierte Ereignisse pro Patient pro Jahr) definiert. Im Ergebnis betrug diese in der 12-Wochengruppe 0,26 (95 % KI 0,15–0,37) im Vergleich zur 4-Wochengruppe 0,22 (95 % KI 0,14–0,29). 4 Patienten in der 12-Wochengruppe entwickelten eine Osteonekrose des Kiefers, während in der 4-Wochengruppe 3 Patienten eine Osteonekrose entwickelten.

Wie auch in der ZOOM-Studie wurde in der OPTIMZE-2-Studie (Hortobagyi, Lipton et al. 2014) ebenfalls das Zoledronsäure-Dosisintervall im Nicht-Unterlegenheits-Design untersucht (12 Wochen vs. 4 Wochen Zoledronsäure (ZA) bei Patienten, die im Vorfeld monatlich eine i.v. Bisphosphonattherapie über ein Jahr oder länger erhielten). 403 Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen wurden in einem 1:1 Verhältnis in die

Gruppe (n = 200) mit 4 mg Zoledronsäure alle 4 Wochen und in die andere Gruppe (n = 203) mit ZA alle 12 Wochen eingeteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass die SREs zwischen vierwöchiger (22 %) und zwölfwöchiger ZA-Gabe (23,2 %) nahezu identisch waren. Die Differenz zwischen den SRE betrug damit 1,2 % (95 % CI: -7,5 %-9,8 %; p = 0,724). Die Inzidenz der therapiebedingten „adverse events“ (TEAEs) waren ähnlich in beiden Gruppen.

In der dritten Studie (Alliance) (Himelstein, Qin et al. 2015) mit 1822 Patienten (Pat. mit Mammakarzinom n= 833, Prostatakarzinom n= 674, Myelom n= 270, andere n= 40) wurde ebenfalls überprüft, ob die Gabe von Zoledronsäure alle 12 Wochen ausreichend ist, um das Auftreten von SREs gleichermaßen zu verhindern. Als primärer Studienendpunkt wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die mindestens ein SRE (Strahlentherapie oder Operation des Knochens, Frakturen, Kompression des Rückenmarks) innerhalb von 2 Jahren erlitten. Der Anteil an Patienten, die während des Studienzeitraums ≥ 1 SRE erlitten war in beiden Gruppen nahezu identisch: 29 % der Patienten, die Zoledronsäure monatlich erhielten (260/911) und 28 % der Patienten mit einem dreimonatigen Applikationszyklus (95 % KI: -3,35-5,1 %, p = 0,79). Des Weiteren konnten innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tumorart, Schmerzscores, Performance-Status, Osteonekrosen des Kiefers oder Zeit bis zum Auftreten eines SREs festgestellt werden.

10.2.3.2. RANK-Ligand-Antikörper Denosumab

In Tabelle 64 sind Dosierung, häufige Nebenwirkungen und Zulassung von Denosumab aufgeführt.

Tabelle 64: Übersicht Denosumab

	Denosumab
Indikation	Prävention von skeletal related events bei Knochenmetastasen, Riesenzelltumore des Knochens
Dosierung	120 mg s.c./Monat in Kombination mit tgl. oral mind. 500 mg Calcium u. 400 I.E. Vitamin D
Nebenwirkungen	Häufig: Gastrointestinale Beschwerden (insbes. Diarrhö), Hypocalcämie, Hypophosphatämie, Hyperhidrose, Kiefernekrosen, Dyspnoe, muskuloskelettale Schmerzen
Dosisanpassung bei Nephrotoxizität	Nicht erforderlich

10.2.3.2.1. Applikationsintervall Denosumab

Hierzu liegen im Gegensatz zu den Bisphosphonaten weniger Studien vor, aus den bisherigen Daten kann noch keine belastbare Aussage bezüglich einer möglichen Verlängerung des Dosierungsintervalls getroffen werden (Lipton, Steger et al. 2007, Fizazi, Bosserman et al. 2009). In einem systematischen Review, dass verschiedene Dosierungsintervalle bei osteoprotektiver Therapie metaanalytierte, gingen 160 Patienten aus o.g. Studien mit Denosumab Therapie ein (Ibrahim, Mazzeo et al. 2015). Ein separates Pooling dieser beiden Studien in Hinblick auf „on study SRE“

erfolgte nicht, sondern nur zusammen mit Bisphosphonat Dosiseskaltationsstudien. Um eine belastbare evidenzbasierte Empfehlung zu treffen, müssen die Ergebnisse der Nicht-Unterlegenheitsstudie (REDUSE) mit geplanten 1380 Patienten abgewartet werden (Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks: A noninferiority phase III trial) (Templeton, Stalder et al. 2014).

10.2.3.3. Denosumab vs. Bisphosphonate

10.22.	Evidenzbasiertes Statement		
	<p>Zur osteoprotektiven Therapie stehen Denosumab und Bisphosphonate zur Verfügung*.</p> <p>Bei Patienten mit ossären Metastasen bei Mammakarzinom bzw. Prostatakarzinom führt die Gabe von Denosumab gegenüber Zoledronat zu einer zahlenmäßig geringen, statistisch signifikanten Reduktion der SREs.</p> <p>Bei anderen Outcomeparametern (wie z.B. Schmerz, QoL,Rückenmarkskompression, Mortalität, AE Kieferosteonekrose) besteht keine Evidenz für einen Unterschied.</p> <p>Daten zum Vergleich von Denosumab gegenüber den anderen Bisphosphonaten liegen nicht vor.</p> <p>Die Daten zum Vergleich von Denosumab und Bisphosphonaten bei anderen soliden Tumoren sind in Bezug auf den Endpunkt SRE unzureichend.</p> <p>Bei Patienten mit Multiplem Myelom ist Denosumab nicht zugelassen, eine Unterlegenheit gegenüber Zoledronat ist nicht ausgeschlossen.</p>		
SRE	Mammakarzinom	Prostatakarzinom	Andere solide Tumoren und Multiples Myelom
	GRADE: ⊕⊕⊕⊕	GRADE: ⊕⊕⊕⊕	GRADE: ⊕⊕⊕⊕
Schmerz	GRADE: keine Metaanalyse möglich	GRADE: keine Metaanalyse möglich	GRADE: keine Metaanalyse möglich
QoL	GRADE: keine Metaanalyse möglich	GRADE: keine Metaanalyse möglich	GRADE: keine Metaanalyse möglich
Rückenmarkskompression	GRADE: ⊕⊕⊖⊖	GRADE: ⊕⊕⊖⊖	Outcome in Studie nicht berichtet
Mortalität	GRADE: ⊕⊕⊕⊕	GRADE: ⊕⊕⊕⊕	GRADE: ⊕⊕⊕⊕
AE Osteonekrose	GRADE: ⊕⊕⊖⊖	GRADE: ⊕⊕⊖⊖	GRADE: ⊕⊕⊖⊖
Abstimmung im Plenum	Konsens (Mammakarzinom, Prostatakarzinom) Starker Konsens (andere solide Tumore, Multiples Myelom)		
*Zulassung Denosumab nur für Patienten mit soliden Tumoren. (Stand 04—2016)			

Hintergrund

Zum Vergleich von Denosumab und Bisphosphonaten wurden 5 Studien gefunden (siehe auch Osteoprotektive Therapie Kapitel 10.2.2 (Fizazi, Lipton et al. 2009, Stopeck, Lipton et al. 2010, Fizazi, Carducci et al. 2011, Henry, Costa et al. 2011). Die Bewertung der Evidenz erfolgte bei dieser Fragestellung mit GRADE (siehe Kapitel 2).

Die anschließende tabellarische Darstellung erfolgt nach Gewichtung der priorisierten Endpunkte, beginnend mit dem von den Mandatsträgern als wichtigsten gewerteten Endpunkt. Mammakarzinom, Prostatakarzinom und andere solide Tumore inkl. Multiples Myelom (s.o.) werden getrennt aufgeführt. Den Tabellen ist jeweils das Outcome mit absolutem Effekt (Risiko mit Bisphosphonaten sowie Risikodifferenz mit Denosumab) und relativem Effekt, die Anzahl der Studien, Anzahl der Studienteilnehmer sowie die Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE zu entnehmen (siehe Tabelle 4).

Aufgrund sehr unterschiedlich verwendeter Scores, Skalen und Messzeitpunkte konnte zum als wichtigsten Endpunkt priorisierten Outcome „Schmerz“ keine Metaanalyse erfolgen. Die Ergebnisse hierzu sind beschreibend in den Tabellen eingefügt.

Auch zum Endpunkt „Quality of Life“ konnte keine Metaanalyse erfolgen, er wurde teilweise nicht berichtet bzw. es war aufgrund unterschiedlich verwendeter Scores keine vergleichende Darstellung möglich.

Tabelle 65: Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten bei Patienten mit Mammakarzinom (Lipton, Steger et al. 2008, Stopeck, Fallowfield et al. 2010, Stopeck, Lipton et al. 2010, Martin, Bell et al. 2012)

Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten						
Patient oder Population: Patient mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen						
Intervention: Denosumab vs Bisphosphonate						
Outcomes	erwartete absolute Effekte* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko mit Bisphosphonaten	Risikodifferenzen mit Denosumab				
Schmerz – Brustkrebs	Anmerkung: Es wird für alle Endpunkte die Anzahl der Events berichtet und bewertet um eine Verzerrung durch selektives Berichten von Ergebnissen zu vermeiden. Für Schmerz/ Brustkrebs folgt keine Angabe der Inzidenz, sondern zur Zeit bis zur Schmerzentwicklung bzw. Schmerzverbesserung					
SRE - Brustkrebs	357 pro 1000	61 weniger pro 1000 (93 weniger bis 21 weniger)	RR 0.83 (0.74 bis 0.94)	2300 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Vorteil für Denosumab
QoL - Brustkrebs	10 Prozent mehr Patienten haben einen klinisch bedeutungsvolle Verbesserung in der HR QoL mit Denosumab relativ zu Zoledronsäure, kein P-Wert vorhanden					
Rückenmark-kompressionen - Brustkrebs	10 pro 1000	0 weniger pro 1000 (6 weniger bis 14 mehr)	RR 0.99 (0.42 bis 2.38)	2046 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW	Keine Evidenz für einen Unterschied
Mortalität - Brustkrebs	167 pro 1000	2 mehr pro 1000 (27 weniger bis 35 mehr)	RR 1.01 (0.84 bis 1.21)	2300 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für einen Unterschied
AE Osteonekrose des Kieferknochens - Brustkrebs	14 pro 1000	6 mehr pro1000 (4 weniger bis 25 mehr)	RR 1.42 (0.72 bis 2.79)	2033 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW	Keine Evidenz für einen Unterschied

Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten						
AE Hypokalzaemie – Brustkrebs	34 pro 1000	21 mehr pro 1000 (3 mehr bis 50 mehr)	RR 1.68 (1.08 bis 2.48)	2033 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	Vorteil für Bisphosphonate
AE renal - Brustkrebs	85 pro 1000	36 weniger pro 1000 (50 weniger bis 16 weniger)	RR 0.58 (0.41 bis 0.81)	2033 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	Vorteil für Denosumab
AE akute Phase Reaktion - Brustkrebs	276 pro 1000	179 weniger pro 1000 (201 weniger bis 146 weniger)	RR 0.35 (0.27 bis 0.47)	2287 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Vorteil für Denosumab
SAEs - Brustkrebs	455 pro 1000	23 weniger pro 1000 (64 weniger bis 18 mehr)	RR 0.95 (0.86 bis 1.04)	2287 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für einen Unterschied
AE Fieber - Brustkrebs	243 pro 1000	131 weniger pro 1000 (200 weniger bis 37 mehr)	RR 0.46 (0.18 bis 1.15)	2287 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für einen Unterschied
<p>*Risiko in der Interventionsgruppe (und deren 95% KI) basiert auf dem angenommen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und seinem 95% KI). ; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; OR: Odds ratio</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>⊕⊕⊕⊕ hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.</p> <p>⊕⊕⊕⊖ moderate Qualität: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.</p> <p>⊕⊕⊖⊖ geringe Qualität: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.</p> <p>⊕⊖⊖⊖ sehr geringe Qualität: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.</p>						

Tabelle 66: Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten bei Patienten mit Prostatakarzinom (Brown 2011, Fizazi, Carducci et al. 2011, Patrick, Cleeland et al. 2014)

Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten						
Patient oder Population: Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen						
Intervention: Denosumab versus Bisphosphonate						
Outcomes	erwartete absolute Effekte*(95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risikomit Bisphosphonaten	Risikodifferenzenmit Denosumab				
Schmerz – Prostatakrebs	Anmerkung: Es wird für alle Endpunkte die Anzahl der Events berichtet und bewertet, um eine Verzerrung durch selektives Berichten von Ergebnissen zu vermeiden. Für Schmerz/ Prostatakarzinoms liegen nur Abstrakt Publikationen vor. Es folgt keine Angabe der Inzidenz, sondern zur Zeit bis zu einem Schmerzanstieg von >2 Punkten über Baseline					
SRE - Prostatakrebs	406 pro 1000	49 weniger pro 1000 (85 weniger bis 4 weniger)	RR 0.88 (0.79 bis 0.99)	1901 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Vorteil für Denosumab
QoL – Prostatakrebs	Nur Abstrakt Publikation : Physikalische Subdomain (P = 0.077); Emotionale Subdomain (P = 0.020)					
Rückenmark-kompressionen– Prostatakrebs	46 pro 1000	7 weniger pro 1000 (21 weniger bis 13 mehr)	RR 0.84 (0.55 bis 1.29)	1901 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW	Keine Evidenz für einen Unterschied
Mortalität - Prostatakrebs	283 pro 1000	25 mehr pro 1000 (14 weniger bis 74 mehr)	RR 1.09 (0.95 bis 1.26)	1901 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für einen Unterschied
AE Osteonekrose des Kieferknochens - Prostatakrebs	13 pro 1000	11 mehr pro 1000 (1 weniger bis 34 mehr)	RR 1.84 (0.91 bis 3.69)	1901 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW	Keine Evidenz für einen Unterschied

Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten

AE Hypokalzaemie-Prostatakrebs	58 pro 1000	69 mehr pro 1000 (36 mehr bis 115 mehr)	RR 2.20 (1.62 bis 2.99)	1900 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	Vorteil für Bisphosphonate
AE renal - Prostatakrebs	161 pro 1000	14 weniger pro 1000 (42 weniger bis 19 mehr)	RR 0.91 (0.74 bis 1.12)	1901 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für einen Unterschied
AE akut Phase Reaktion - Prostatakrebs	177 pro 1000	94 weniger pro 1000 (111 weniger bis 69 weniger)	RR 0.47 (0.37 bis 0.61)	1901 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Vorteil für Denosumab
SAEs - Prostatakrebs	597 pro 1000	30 mehr pro 1000 (18 weniger bis 72 mehr)	RR 1.05 (0.97 bis 1.12)	1901 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für einen Unterschied
AE Fieber - Prostatakrebs	<i>Nicht berichtet</i>					

***Risiko in der Interventionsgruppe** (und deren 95% KI) basiert auf dem angenommen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und seinem 95% KI). KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

⊕⊕⊕⊕ **hohe Qualität:** Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

⊕⊕⊕⊖ **moderate Qualität:** Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

⊕⊕⊕⊖ **geringe Qualität:** Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

⊕⊕⊕⊖ **sehr geringe Qualität:** Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Tabelle 67: Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten bei Patienten mit anderen soliden Tumor (nicht Mamma, nicht Prostata) bzw. multiplen Myelom (Fizazi, Bosserman et al. 2009, Henry, Costa et al. 2011, Lipton, Fizazi et al. 2012, Vadhan-Raj, Moos et al. 2012)

Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten						
Patient oder Population: Patient mit anderen soliden Tumoren (nicht Mamma, nicht Prostata) bzw. multiplen Myelom						
Intervention: Denosumab versus Bisphosphonate						
Outcomes	erwartete absolute Effekte*(95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der Teilnehmer (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risikomit Bisphosphonaten	Risikodifferenzenmit Denosumab				
Schmerz –andere	Anmerkung: Es wird für alle Endpunkte die Anzahl der Events berichtet und bewertet, um eine Verzerrung durch selektives Berichten von Ergebnissen zu vermeiden. Für Schmerz/ andere solide Tumore erfolgte keine Angabe der Inzidenz, sondern zur Zeit bis zur Entwicklung moderater/ schwerer Schmerzes, bzw. die Angabe der Zeit bis zu einer Reduktion des schlimmsten Schmerzes um 2 Punkte.					
SRE - andere	356 pro 1000	64 weniger pro 1000 (146 weniger bis 50 mehr)	RR 0.82 (0.59 bis 1.14)	1884 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für Differenz
QoL- andere	Keine beträchtliche Differenz FACT-G Scores; Keine Evidenz für Differenz					
Rückenmark-kompressionen – andere	Anmerkung: Es wird für alle Endpunkte die Anzahl der Events berichtet und bewertet, um eine Verzerrung durch selektives Berichten von Ergebnissen zu vermeiden. In den Daten zur Rückenmarkskompression von Lipton et al. 2012 wird die Zeit bis zum Auftreten einer Rückenmarkskompression berichtet, zudem sind Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom inkludiert					
Mortalität – andere	354 pro 1000	7 weniger pro 1000 (46 weniger bis 39 mehr)	RR 0.98 (0.87 bis 1.11)	1887 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für Differenz
AE Osteonekrose des Kieferknochens – andere	13 pro 1000	1 weniger pro 1000 (8 weniger bis 14 mehr)	RR 0.91 (0.39 bis 2.13)	1756 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW	Keine Evidenz für Differenz

Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten						
AE Hypokalzämie – andere	51 pro 1000	55 mehr pro 1000 (25 mehr bis 98 mehr)	RR 2.07 (1.48 bis 2.90)	1867 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	Vorteil für Bisphosphonate
AE renal – andere	109 pro 1000	26 weniger pro 1000 (47 weniger bis 2 mehr)	RR 0.76 (0.57 bis 1.02)	1756 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für Differenz
AE akute Phase Reaktion – andere	141 pro 1000	73 weniger pro 1000 (90 weniger bis 49 weniger)	RR 0.48 (0.36 bis 0.65)	1756 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Vorteil für Denosumab
SAEs – andere	657 pro 1000	33 weniger pro 1000 (72 weniger bis 13 mehr)	RR 0.95 (0.89 bis 1.02)	1864 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Keine Evidenz für Differenz
AE Fieber- andere	207 pro 1000	50 weniger pro 1000 (77 weniger bis 15 weniger)	RR 0.76 (0.63 bis 0.93)	1756 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Vorteil für Denosumab
<p>*Risiko in der Interventionsgruppe (und deren 95% KI) basiert auf dem angenommen Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und seinem 95% KI). KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; OR: Odds ratio</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>⊕⊕⊕⊕ hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.</p> <p>⊕⊕⊕⊖ moderate Qualität: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.</p> <p>⊕⊕⊖⊖ geringe Qualität: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.</p> <p>⊕⊖⊖⊖ sehr geringe Qualität: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.</p>						

10.2.4. Prophylaxe möglicher Nebenwirkungen der medikamentösen Therapien

10.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen sollen vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher (sorgfältig und regelmäßig) Mundhygiene stattfinden, sowie im Verlauf regelmäßige risikoadaptierte zahnärztliche Untersuchungen erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Dimopoulos, Kastiris et al. 2009, Ripamonti, Maniezzo et al. 2009, Lo, O’Ryan et al. 2010, Otto, Abu-Id et al. 2011, Kyrgidis, Tzello et al. 2013) Bisphosphonat assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten assoziierte Kiefernekrosen AWMF online. 2012 (Grötz, Piesold et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Häufigkeitsrate der Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose der Kiefer ist abhängig von der Grunderkrankung, die die Bisphosphonatgabe impliziert, dem zur Anwendung kommenden Wirkstoff, der Applikationsform, -dauer und -frequenz. Ein hohes Risiko besitzen Patienten mit maligner Grunderkrankung und intravenöser Verabreichung eines hochpotenten, stickstoffhaltigen Bisphosphonates, das hochfrequent und über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde. Andere Einflussfaktoren sind weitere, die Wundheilung kompromittierende Erkrankungen bzw. medikamentöse Therapien. Für Patienten mit Malignomen werden daher Prävalenzen für die Osteonekrose von 1-19% beschrieben (Grötz, Piesold et al. 2012).

Die Lebensqualität (QoL) wird durch eine Osteonekrose auf Basis von Minderung der Kaufunktion, Schmerzen, Sensibilitäts- und Schluckstörung, die letztendlich das QoL Merkmal "Essen in Gesellschaft" verschlechtern, deutlich reduziert und ist vergleichbar bzw. schlechter als für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Kyrgidis, Triaridis et al. 2012).

Die Nekroseentstehung wird meist durch Entzündungen in der Mundhöhle getriggert wie Zähne mit geschädigtem Zahnhalteapparat (Parodontitis), Prothesendruckstellen als Keimeintrittspforten und Zahnextraktionen ohne Sicherheitskautelen. Eine präventive Vorstellung beim Zahnarzt mit entsprechender zahnärztlicher Therapie wirkt dem entgegen und kann die Rate an Neuerkrankungen deutlich reduzieren (Grötz, Piesold et al. 2012).

Ziel der zahnärztlichen Anbindung ist eine Prophylaxe vor und eine Prävention unter bzw. nach Bisphosphonattherapie sowie die Früherkennung von Osteonekrosen der Kiefer (Ripamonti, Maniezzo et al. 2009). Aus diesem Grund ist eine Absprache zwischen Bisphosphonatverordnung und dem Zahnarzt sehr zu empfehlen. Als Kommunikationsbasis kann der Laufzettel „Überweisung/ Konsil vor antiresorptiver

Therapie des Knochens (Bisphosphonate, Denosumab)“ der ASORS herangezogen werden (<http://www.onkosupport.de>).

10.3. Chirurgische Intervention

10.3.1. Indikation zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen

10.3.1.1. Biopsische Sicherung

10.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine biopsische Sicherung bei V.a. ossäre Manifestationen soll durchgeführt werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstmaligem bildgebendem Nachweis einer möglichen (auch multiplen) Skelettmetastasierung bei lange zurückliegendem Primärtumor • Isolierter Knochenläsion bei potentiell kurativen Therapieansatz ohne weitere Metastasen
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine biopsische Sicherung bei V.a. ossäre Manifestationen soll bei Therapiekonsequenz durchgeführt werden wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische und/ oder klinische Befunde nicht in Einklang mit der Diagnose einer Knochenmetastase zu bringen sind (Differentialdiagnosen sind zu bedenken)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In Fällen, in denen klinisch und radiologisch nicht eindeutig zu klären ist, ob es sich um eine Knochenmetastase oder eine andere Entität handeln könnte (z.B. Lymphom, Sarkom), besteht die Indikation zu einer Biopsie. Diese kann minimalinvasiv (Stanze/ Feinnadel) oder mittels Inzisionsbiopsie erfolgen. Die Durchführung der Biopsie muss immer gemäß der Regularien aus der Sarkomchirurgie erfolgen (Leithner, Maurer-Ertl et al. 2009). Letztlich muss insbesondere vermieden werden, dass bei einer singulären Osteolyse eine chirurgische (intraläsionale) Therapie erfolgt, ohne ein Sarkom ausgeschlossen zu haben. Auch bei Patienten mit einem bekannten Primärtumor kann durchaus ein Zweittumor z.B. in Form eines Sarkoms oder eines Lymphoms vorliegen.

Benigne Knochentumoren (z.B. das Enchondrom), tumor-like lesions (z.B. die Fibröse Dysplasie) oder Knocheninfarkte stellen keine seltenen Zufallsbefunde in der Ausbreitungsdiagnostik (z.B. Skelettszintigraphie oder CT-Untersuchungen) bei Tumorpatienten dar. Eine fälschliche Einordnung dieser Befunde als Knochenmetastase

kann für den einzelnen Patienten gravierende therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. Die Mehrzahl der oben genannten benignen Läsionen können radiologisch eindeutig hinsichtlich Entität und Dignität klassifiziert werden und bedürfen nur in Ausnahmefällen einer bioptischen Sicherung. Im Zweifel empfiehlt sich eine Vorstellung des Patienten in einem auf die Behandlung von Knochentumoren spezialisierten Zentrums.

10.3.1.2. Operative Therapie von ossären Manifestationen

10.26.	Konsensbasiertes Statement und Empfehlung
EK	<p>Indikationen zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myelonkompression mit neurologischen Symptomen, • Pathologische Fraktur, • Drohende Fraktur (Frakturrisiko z.B. über Mirel Score, Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS)) , • Solitäre Spätmetastase, • Strahlenresistente Osteolysen, • Therapieresistente Schmerzen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.27.	Konsensbasiertes Statement und Empfehlung
EK	Die Indikation soll interdisziplinär, insbesondere in Abwägung einer potentiell strahlentherapeutischen Intervention erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Im Falle des Vorliegens von ossären Manifestationen ist von einem generalisierten Krankheitsgeschehen auszugehen, so dass ein kuratives Vorgehen meist nicht möglich erscheint. Bei solitären (Spät-) Metastasen von Nierenzell-, Brust- und Schilddrüsenkarzinomen wird diskutiert, ob durch eine R0-Resektion eine kurative Therapie möglich ist (siehe unten).

Aufgrund des zumeist palliativen Therapiecharakters sollten daher in Abhängigkeit von der Entität und dem Krankheitsstadium konservative Maßnahmen wie Strahlen-, Radionuklid-, Chemo- oder Immuntherapie im Vordergrund der Behandlungskonzepte stehen (Leithner, Friesenbichler et al. 2012). Eine operative Therapie intendiert bei Patienten mit Skelettmetastasen zumeist eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine Wiederherstellung bzw. den Erhalt der Mobilität (z.B. operative Stabilisierung einer (drohenden) pathologischen Fraktur) und durch Schmerzreduktion.

10.28.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die bereits eingetretene oder drohende pathologische Fraktur stellt im Bereich der Extremitäten die wesentliche Indikation für eine chirurgische Therapie dar. Bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur der unteren Extremitäten eines bislang mobilen Patienten besteht eine Indikation zur operativen Therapie.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die bereits eingetretene pathologische Fraktur stellt im Bereich der Extremitäten die wesentliche Indikation für eine chirurgische Therapie dar. Bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur der unteren Extremitäten besteht bei einem mobilen, nicht präfinalen Patienten eine Indikation zur operativen Therapie.

Einschätzung des Frakturrisikos

Bei drohenden Frakturen der Extremitäten kann die Frakturgefahr mithilfe des Mirels-Scores abgeschätzt werden (Mirels 2003). Dieser Score berücksichtigt neben der Lokalisation der Metastase, den Schmerz, die Tumormatrix (osteolytisch versus osteoplastisch oder gemischt) und die Größe der Manifestation. So besteht z.B. ab 9 Punkten eine 33 %- ige Frakturwahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 6 Monate (Tabelle 68). Dennoch kann auch dieser Score nur als Orientierungshilfe in der Indikationsstellung dienen (Leithner, Friesenbichler et al. 2012). Die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Stabilisierung kann nur individuell getroffen werden. Zu vermeiden ist eine langfristige Immobilisierung des Patienten bei ausgeprägter Frakturgefahr, wenn durch eine Stabilisierung eine zügige Wiederherstellung der Mobilität und Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen wäre.

Tabelle 68: Mirels Score zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Extremitäten- Läsionen

Faktor	1	2	3
Lokalisation	obere Extremität	untere Extremität	peritrochantär
Schmerz	gering	mäßig	belastungsabhängig
Läsion	osteoplastisch	gemischt	osteolytisch
Größe	<1/3 der kortikalen Zirkumferenz	1/3- 2/3 der kortikalen Zirkumferenz	>2/3 der kortikalen Zirkumferenz

Das Pendant zum Mirels-Score stellt für Wirbelsäulenmetastasen die Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS) dar, welche anhand einer CT-Bildgebung erfasst werden kann (Fisher, DiPaola et al. 2010). Auch dieser Score beurteilt die Instabilität der Wirbelsäule anhand eines Punktesystems. Neben der Frage, ob es sich um eine osteolytische, gemischt lytisch/ plastisch oder osteoplastische Metastase handelt, fragt er detailliert die Lokalisation der Metastase in der Wirbelsäule und im Wirbelkörper, die Schmerzintensität und das spinale Alignment (normal/ Subluxation/ Translation/ De-

novo-Deformität) ab (Tabelle 69). Ein möglicherweise schon eingetretener Wirbeleinbruch (nicht vorhanden/ unter oder über 50 %) und eine Beteiligung der Wirbelkörperhinterkante (uni- oder bilateral) werden dokumentiert. Die Wirbelsäule gilt als stabil zwischen 0 - 6 Punkten, fraglich stabil zwischen 7 - 12 und sicher instabil zwischen 13 - 18 Punkten.

Tabelle 69: Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS) zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Wirbelsäulenmetastasen nach Fisher et al.

SINS Klassifikation		Score
Lage	junktional (Hinterkopf- C2, C5-C7, T11-L1, L5-S1)	3
	mobiler Rücken (C3-C6, L2-L4)	2
	halbsteif (T3-T10)	1
	steif (S2-S5)	0
Schmerz¹	ja	3
	vereinzelt Schmerzen, aber nicht mechanisch	1
	schmerzfreie Läsionen	0
Knochenläsionen	lytisch	2
	gemischt (lytisch/plastisch)	1
	plastisch	0
Radiographische spinale Ausrichtung	subluxation/ Translation eingestellt	4
	De-novo Deformation (Kyphose/ Skoliose)	2
	normale Ausrichtung	0
Wirbelkörperereinbruch	> 50 % Zerfall	3
	< 50 % Zerfall	2
	kein Zerfall von > 50 % des Körpers involviert	1
	keine der bereits oben genannten	0
Posterolateraler Einfluss auf spinale Elemente²	bilateral	3
	unilateral	1
	weder noch	0

¹Schmerzverbesserung im Ruhezustand und/ oder Schmerz im Bewegungszustand/ bei Rotation

²Frakturen des Wirbelkörpers, der Gelenkfortsätze oder costovertebralen Gelenken oder Ersatz mit Tumor

Einschätzung der Prognose

Die individuelle Einschätzung der Prognose eines Patienten mit einer Knochenmetastasierung ist trotz verschiedener Scoresysteme weiterhin als schwierig zu bezeichnen. Während für Metastasen der langen Röhrenknochen Scoresysteme nur selten zur Anwendung kommen, wie beispielsweise ein Tool der Scandinavian Sarcoma Group (Forsberg, Wedin et al. 2012), so sind u.a. die von Tokuhashi et al. (Tokuhashi, Matsuzaki et al. 1990) sowie Tomita et al. (Tomita, Kawahara et al. 2001) entwickelten Scoresysteme zur Beurteilung der präoperativen Evaluation der Prognose bei Metastasen der Wirbelsäule schon häufig im klinischen Einsatz. Anhand dieser Scores wird je nach erreichter Punktzahl eine konservative oder operative Therapieempfehlung ausgesprochen. Es bleibt aber immer kritisch anzumerken, dass die Scores anhand retrospektiver Daten mit kleinen Fallzahlen entwickelt wurden. Dennoch können sie Anhaltspunkte für oder gegen eine chirurgische Therapie bieten.

Zwar sollte das Ausmaß der operativen Maßnahme von der 3-S-Regel geprägt sein: „Save, short & simple“, d. h., dass in den meisten Fällen einem kurzen, sicheren und einfachen Verfahren der Vorzug zu geben ist (Leithner, Friesenbichler et al. 2012). Zu betonen ist in diesem Zusammenhang aber insbesondere die „sichere“ chirurgische Therapie. Das oberste Ziel muss es sein, bei Patienten Revisionsoperationen z.B. durch Materialversagen oder Tumorrezidiv zu vermeiden. Das Risiko für eine solche Komplikation stellt neben dem gewählten Operationsverfahren an sich insbesondere die fehlerhafte Einschätzung der Prognose des Patienten dar. Je länger ein Patient mit Knochenmetastasen überlebt, desto höher ist das Risiko für o.g. Komplikationen. Gerade bei Patienten mit guter Prognose, aber strahlenresistenten Osteolysen sollten auch resezierende Verfahren angedacht werden, um mittelfristige Probleme wie ein Implantatversagen zu vermeiden (Leithner, Friesenbichler et al. 2012).

10.3.2. Operationsverfahren

10.3.2.1. Operationsverfahren an den Extremitäten

10.29.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei der Wahl des geeigneten Operationsverfahrens bei ossären Manifestationen im Bereich der Extremitäten ist neben der Entität und Strahlensensibilität des Tumors, die Prognose des Patienten zu berücksichtigen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In der Literatur existieren keine prospektiv, randomisierten Studien hinsichtlich des Vergleichs verschiedener Operationsverfahren an den Extremitäten. Generell gilt, dass bei der Wahl des geeigneten Operationsverfahrens neben der Entität und Strahlensensibilität des Tumors die Prognose des Patienten Berücksichtigung finden sollte.

Eine weite Tumorresektion (R0-Resektion) und zumeist Implantation einer Tumorprothese ist bei Patienten zu bevorzugen, welche eine gute Prognose aufweisen (insbesondere singuläre Spätmetastasen bei Mamma- und Nierenkarzinom). Auch singuläre Schilddrüsenkarzinommetastasen, welche nicht mittels konservativer

Therapiemaßnahmen zu kontrollieren sind, können eine Indikation zu einer R0-Resektion darstellen. Neben der Prognoseverbesserung, die die Patienten hierdurch erfahren, ist mit diesem Vorgehen auch am ehesten sichergestellt, dass es auch nach Jahren zu keinem lokalen Tumorprogress kommen wird. Ob nach weiterer Metastasenresektion im Bereich der Extremitäten eine adjuvante Strahlentherapie erforderlich ist, kann durch Literaturdaten nicht belegt werden.

Ratasvuori et al. (2014) konnten anhand der Daten des Knochenmetastasenregisters der Scandinavian Sarcoma Group zeigen, dass bei Patienten mit einer solitären Metastase eines Nierenzellkarzinoms eine R0-Resektion im Gegensatz zu einer intraläsionalen Resektion mit einem 4-fach längeren Gesamtüberleben assoziiert war (Ratasvuori, Wedin et al. 2014).

Bei Vorliegen einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung wird eher eine intraläsionale Resektion erfolgen und nach Möglichkeit auf die Implantation einer Tumorendoprothese verzichtet werden. Eine Ausnahme können Nierenkarzinommetastasen aufgrund ihrer relativen Strahlenresistenz darstellen. Des Weiteren kann die Implantation einer Tumorphrose trotz intraläsionalem Vorgehen bei einem ausgedehnten Knochensubstanzverlust notwendig werden, bei dem auch eine konventionelle Endoprothese nicht mehr ausreicht.

Die Wahl des geeigneten Osteosyntheseverfahrens hängt neben der Prognose der Patienten von einer Reihe anderer Faktoren ab, wie zum Beispiel der Lokalisation der Fraktur, dem Knochensubstanzverlust und der Strahlensensibilität des Tumors. Prinzipiell kommen die Platten- und tendenziell häufiger die Marknagelosteosynthese zum Einsatz. Bei der Wahl des Operationsverfahrens ist zu berücksichtigen, dass der tumorkontaminierte Knochen häufig keine Frakturheilung zeigt (Wedin, Bauer et al. 2001). So ermittelten Gainor und Buchert, dass nach einer pathologischen Fraktur in 50% der Fälle keine Frakturheilung mehr eintritt (Gainor and Buchert 1983). Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom erfolgte eine Frakturheilung sogar nur in 37% der Fälle. Daher ist bei der Wahl der Operationsmethode zu bedenken, dass die Osteosynthese für den Rest des Lebens die komplette Lastübertragung der betroffenen Extremität übernehmen muss. Aufgrund der fehlenden Knochenheilung erfolgt daher in der Regel nach der Kürettage des Tumors eine Verbundosteosynthese mittels Knochenzement. Die exotherme Polymerisation des Knochenzementes übt einen zusätzlichen tumortoxischen Effekt aus.

Bei gelenknahen Frakturen wird in der Regel die Implantation einer zementierten Endoprothese durchgeführt, wenn eine sichere Fixation der Osteosynthese zum Gelenk hin nicht mehr möglich ist. Bei fehlendem Nachweis einer Arthrose der Hüftpfanne kommt eine Hemiarthroplastik zur Anwendung. Bei Vorliegen von ausgeprägten arthrotischen Veränderungen oder einer simultanen Osteolyse des Acetabulums erfolgt die simultane Implantation einer Hüftpfanne (gegebenenfalls mit einer Pfannendachplastik bei einer Osteolyse des Acetabulums).

10.3.2.2. Therapieverfahren an der Wirbelsäule

Die Wahl des geeigneten Operationsverfahrens richtet sich zuallererst nach der Indikation für den operativen Eingriff. Die Therapieentscheidung kann nur individuell für jeden Patienten anhand der klinischen Gesamtkonstellation unter besonderer Berücksichtigung der Prognose des Patienten getroffen werden.

10.3.2.2.1. Stabile Wirbelkörpermetastasen oder -manifestationen ohne Myelonkompression

10.30.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei stabilen Wirbelkörpermetastasen oder Manifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression ist die konservative Therapie (systemische Tumorthherapie, Radiotherapie, Radionuklidtherapie, Bisphosphonat/ RANK-Ligand-Antikörper) der operativen vorzuziehen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Stabile Wirbelkörpermetastasen oder Manifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression werden wenn möglich konservativ (Chemo- und Strahlentherapie, Hormontherapie, osteoprotektive Medikation) therapiert. Gegebenenfalls kann zur Schmerzreduktion die Ruhigstellung in einer Rumpforthese erfolgen. Die Indikation für eine Orthesenbehandlung insbesondere im Bereich des thorakolumbalen Übergangs zur Verhinderung oder Stabilisierung einer bereits eingetretenen pathologischen Fraktur sollte allerdings aufgrund des mechanisch nicht nachgewiesenen Effektes kritisch gestellt werden.

Das oberste Ziel einer operativen Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen oder Manifestationen besteht in der korsettfreien Mobilisation des Patienten (Bullmann and Liljenqvist 2010, Delank KS and Wendtner 2014). Zur Erreichung dieses Ziels muss die Operation eine weitestgehende Schmerzf়reiheit ohne relevante neurologische Defizite gewährleisten.

Bei Vorliegen einer solitären Knochenmetastase soll analog zu den Extremitäten eine R0-Resektion in Form einer en-bloc Spondylektomie erwogen werden. Die Hauptindikation stellt in der Regel die solitäre Nieren- und Mammakarzinommetastase dar (Druschel, Disch et al. 2013). Neben einer möglichen Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten, besteht das wesentliche Ziel der Operation in der Verhinderung des Lokalrezidivs (Bullmann and Liljenqvist 2010).

10.3.2.2.2. Kompressionsfraktur (drohend bzw. eingetreten) mit therapierefraktären Schmerzen

10.31.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei therapierefraktären Schmerzen mit drohender bzw. eingetretener Kompressionsfraktur eines oder mehrerer Wirbelkörper im Bereich der BWS und LWS ohne Einbruch des Tumors in den Spinalkanal kann durch eine perkutane Zementaugmentation durch eine Vertebro- oder Kyphoplastie eine zügige Schmerzreduktion erreicht werden.
Level of evidence 1b	Literatur : (Eck, Nachtigall et al. 2008), (Berenson, Pflugmacher et al. 2011)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer multizentrischen, randomisierten klinischen Studie verglichen Berenson et al. (2011) Patienten mit einer tumorbedingten Kompressionsfraktur der Wirbelsäule (Befall von 1-3 Wirbelkörpern), die sich entweder einer Kyphoplastie (n = 70) oder einer konservativen Therapie (n = 64) unterzogen. Das Alter der Fraktur lag in beiden Gruppen zusammen geschätzt im Median bei 3,5 Monaten.

Die Studie konnte zeigen, dass der Roland-Morris disability Score (RDQ) innerhalb eines Monats in der Kyphoplastie-Gruppe von durchschnittlich 17.6 auf 9.1 Punkte reduziert werden konnte (95% KI -6.4 - -10.2; $p < 0.0001$). Demgegenüber blieb der Punktwert in der Kontrollgruppe mit einer Reduktion von 18.2 auf 18.0 Punkte nahezu unverändert (95% KI -0.8 - 1.0; $p = 0.83$). Auch der SF-36 Score und die Schmerzen (backpain NRS) konnten in der Kyphoplastie-Gruppe signifikant reduziert werden. Der Schmerz war in der Kyphoplastie-Gruppe schon nach 7 Tagen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert ($p < 0.0001$). Aufgrund des fehlenden Therapieerfolges in der Kontrollgruppe erfolgte bei 34 Patienten nach einem Monat eine Kyphoplastie mit einem ebenfalls ähnlichen Therapieerfolg. Der unmittelbar durch die Kyphoplastie einsetzende Therapieerfolg konnte auch noch 12 Monate postoperativ bestätigt werden.

Neben unabhängig von der Tumorerkrankung bestehenden substantiellen Komorbiditäten kann eine zu ausgedehnte knöcherne Destruktion des Wirbelkörpers und insbesondere eine Beteiligung der Hinterkante des Wirbelkörpers in der CT-Bildgebung eine Kontraindikation für Vertebro- oder Kyphoplastie darstellen (Berenson, Pflugmacher et al. 2011). Bei kleineren Arrosionen der Hinterkante muss individuell mit einem Wirbelsäulenchirurgen über das Risiko des Zementaustritts in den Spinalkanal diskutiert werden. Eck et al. ermittelten in einer Metaanalyse bei einem von einer Metastase infiltrierten Wirbelkörper den Nachweis eines Zementaustritts in 19,7 % der Fälle nach einer Vertebroplastie im Vergleich zu 7,0% nach einer Kyphoplastie ($p < 0.001$) (Eck, Nachtigall et al. 2008). Symptomatische Zementaustritte wurden allerdings nur in 1,6 % der Fälle nach Vertebro- und 0,3% nach Kyphoplastie dokumentiert ($p < 0.01$). In der Studie von Berenson et al. traten keine symptomatischen Zementaustritte auf (Berenson, Pflugmacher et al. 2011).

10.3.2.2.3. Instabile Wirbelkörpermetastasen/- manifestationen, Myelonkompression

10.32.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Bei Patienten mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten kompressionsbedingten Rückenmarkschädigung (z.B. proximale Beinparese, Blasen-Mastdarmstörung) bei gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren.</p> <p>Siehe auch Kapitel 10.4.2</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.33.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Der chirurgischen Dekompression sollte sich eine postoperative Strahlentherapie mit 10 x 3 Gy anschließen. Siehe auch Kapitel 10.4.2
Level of evidence 1b	Literatur : (Patchell, Tibbs et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.34.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach operativer Dekompression bei Myelonkompression sollte die Radiatio bei trockenen Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen begonnen werden. Siehe auch Kapitel 10.4.2
Level of evidence 1b	Literatur : (Patchell, Tibbs et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einem akut aufgetretenen, funktionell relevanten Querschnitt muss eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, damit sich die Defizite zurückbilden können. Zur Vermeidung einer dekompensionsbedingten Kyphose sollte in der Regel eine stabilisierende Instrumentation ergänzt werden.

Der Nachweis einer symptomatischen epiduralen Myelonkompression in der MRT muss eine sofortige Therapiekonsequenz nach sich ziehen. Die chirurgische Dekompression mit anschließender Strahlentherapie (unter simultaner Cortisontherapie) ist dabei der alleinigen Strahlentherapie überlegen (Patchell, Tibbs et al. 2005). Die 360°-Dekompression beinhaltet dabei ein im Gegensatz zur Strahlentherapie sofortiges Tumordebulking um den gesamten Duraschlauch herum. In der Regel schließt sich an die Dekompression noch eine dorsale oder ventrale Stabilisierung an (in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastase und der Destruktion des Wirbelkörpers). So kann ein Wirbelkörperersatz bei einer derart ausgedehnten Destruktion des Wirbelkörpers notwendig werden, da die alleinige dorsale Instrumentation mit Pedikelschrauben in der prognostizierten verbleibenden Lebenszeit mit hoher Wahrscheinlichkeit mechanisch versagen würde.

Patchell et al. randomisierten prospektiv Patienten mit einer im MRT nachgewiesenen Myelonkompression aufgrund einer oder mehrerer Wirbelsäulenmetastasen und zumindest einem neurologischen Symptom (inklusive Schmerzen) in zwei Behandlungsgruppen. 51 Patienten wurden einer Strahlentherapie von insgesamt 30 Gy (10x 3 Gy) und 50 Patienten einer operativen 360°-Dekompression mit 14 Tage

postoperativ anschließender Strahlentherapie unterzogen. Auch die Operation erfolgte innerhalb von 24 h nach der Randomisation. Eine Spezifikation der Operation hinsichtlich Zugangswegs, Technik der Dekompression und eventueller zusätzlicher Instrumentierung der Wirbelsäule erfolgte nicht. In beiden Gruppen wurden zusätzlich Corticosteroide verabreicht.

Bezüglich der Gehfähigkeit (definiert als Möglichkeit zumindest vier Schritte ohne Hilfe zu absolvieren) als primärem Endpunkt der Studie konnte festgestellt werden, dass 84 % der Patienten aus der Chirurgie-Gruppe (42/50) und nur 57 % aus der Strahlentherapie-Gruppe (29/51) nach Abschluss der jeweiligen Behandlung gehfähig waren (OR 6.2, 95% KI 2.0 – 19.8, $p = 0.001$). Zudem waren Patienten mit einer zusätzlich zur Strahlentherapie erfolgten Dekompression statistisch signifikant länger gehfähig (median 122 Tage vs. 13 Tage, $p = 0.003$). Bei Betrachtung der 32 Patienten mit einer vor der jeweiligen Intervention nicht mehr bestehenden Gehfähigkeit zeigte sich, dass 62 % (10/16) in der Chirurgie-Gruppe und nur 19 % (3/16) in der Strahlentherapie-Gruppe eine (partielle) Gehfähigkeit wiedererlangten ($p = 0.01$). Patienten aus der Chirurgie-Gruppe wiesen zudem eine geringere 30-Tages Mortalität auf gegenüber der Strahlentherapie-Gruppe (6 % vs. 14 %, $p = 0.32$) und auch der Krankenhausaufenthalt war durch die Operation nicht verlängert.

Siehe auch Kapitel 10.4.2 Strahlentherapeutische Intervention.

10.3.3. Chirurgische Verfahren in Kombination mit Strahlentherapie

10.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach intraläsional und marginal durchgeführtem operativem Verfahren an ossären Manifestation sollte eine lokale Bestrahlung erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die postoperative Strahlentherapie nach stabilisierenden Eingriffen sollte nach Abschluss der Wundheilung erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.37.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach operativer Dekompression bei Myelonkompression sollte die Radiatio bei trockenen Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen begonnen werden.
Level of evidence 1b	Literatur: (Patchell, Tibbs et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Sowohl an den Extremitäten als auch an der Wirbelsäule sollte keine präoperative Bestrahlung im Operationsgebiet erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Eine lokale Bestrahlung, wenn vor der Operation noch nicht appliziert, sollte in der Regel nach jedem intraläsional und marginal durchgeführtem Verfahren erfolgen (Leithner, Friesenbichler et al. 2012). Über die Frage des Beginns der adjuvanten Strahlentherapie existieren keine prospektiv-randomisierten Studien, so dass nur allgemeine Empfehlungen abgegeben werden können (Itshayek, Yamada et al. 2010). Hiernach sollte die Strahlentherapie nicht vor Abschluss der ersten oder zweiten postoperativen Woche beginnen (Itshayek, Yamada et al. 2010). Nach R0-Resektion einer Knochenmetastase ist die Notwendigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie nicht belegt.

Bei einer schon präoperativ applizierten Strahlentherapie muss sowohl an den Extremitäten als auch an der Wirbelsäule eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen in Kauf genommen werden. Daher sollte in der Regel auf die präoperative Bestrahlung verzichtet werden (Ghogawala, Mansfield et al. 2001).

Einige Metastasen mit einer sehr guten arteriellen Blutversorgung, speziell das Nierenzellkarzinom und das Schilddrüsenkarzinom, sollten präoperativ zur Reduktion des intraoperativen Blutverlusts einer präoperativen Embolisation zugeführt werden (Chatziioannou, Johnson et al. 2000, Leithner, Friesenbichler et al. 2012, Pazonis, Papanastassiou et al. 2014).

10.4. Strahlentherapeutische Intervention

10.4.1. Indikation zur Strahlentherapie von ossären Manifestationen

10.39.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Indikationen zur lokalen perkutanen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lokale Schmerzsymptomatik, • Bewegungseinschränkung, • Stabilitätsminderung (Frakturgefahr), • Zustand nach operativer Stabilisierung, • drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression).
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Indikation soll immer interdisziplinär, insbesondere in Abwägung einer potentiell chirurgischen Intervention, erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Effektivität der Strahlentherapie von Skelettmetastasen: Die Wirksamkeit der palliativen Strahlentherapie von Skelettmetastasen wurde in Metaanalysen randomisierter Studien mit Vergleich unterschiedlicher Bestrahlungsprotokolle betrachtet, zuletzt von Chow et al. unter Erfassung von 25 randomisierten Studien mit insgesamt 5617 Patienten (Chow, Zeng et al. 2012). Eingeschlossen wurden Studien zur Strahlentherapie sog. unkomplizierter Skelettmetastasen (Ausschluss von bereits vorliegender pathologischer Fraktur oder Rückenmarkskompression). Dabei wurden folgende Endpunkte betrachtet: Gesamtschmerzansprechen, komplettes Schmerzansprechen, Rebestrahlungsrate, Rückenmarkskompression (im Verlauf), Rate pathologischer Frakturen und Akutnebenwirkungen. Das Schmerzansprechen war in den einzelnen randomisierten Studien unterschiedlich definiert, für die Metaanalyse wurde die jeweilige Definition übernommen. Die üblichste Definition gemäß eines internationalen Konsens zu Endpunkten in der palliativen Strahlentherapie von Skelettmetastasen aus 2002 (Chow, Wu et al. 2002) lautet: komplettes Schmerzansprechen: Schmerzscore von 0 an bestrahlter Stelle auf visueller Analogskala von 0 bis 10 ohne gleichzeitige Steigerung der vorbestehenden Schmerzmedikation; partielles Schmerzansprechen: Reduktion des Schmerzscore an bestrahlter Stelle um mindestens 2 (Skala 0 bis 10) ohne Steigerung der Schmerzmedikation oder Reduktion der Schmerzmedikation um mindestens 25 % bei konstanter Schmerzsymptomatik an bestrahlter Stelle. Das Gesamtschmerzansprechen umfasst somit das komplette sowie das partielle Schmerzansprechen und wurde durch

die Bestrahlung der Skelettmetastasen in 60% der untersuchten Patienten erreicht (Einzeitbestrahlung 1696 von 2818, 60%, fraktionierter Bestrahlung bei 1711 von 2799, 61%). 10 Studien berichteten die Rate pathologischer Frakturen, die 3,3% (71 von 2120 mit Einzeitbestrahlung) bzw. 3,0% (65 von 2159 mit fraktionierter Bestrahlung) betrug. Auch die geringe Anzahl von Rückenmarkskompressionen nach abgeschlossener Bestrahlung, 41 von 1443 (2,8% bei Einzeitbestrahlung) bzw. 28 von 1443 (1,9% bei fraktionierter Bestrahlung), berichtet in 6 Studien, zeigt die Wirksamkeit von Strahlentherapie in diesem Setting.

In Einzelfällen kann eine intensiviertere Strahlentherapie einer oder weniger ossärer Metastasen in Kombination mit einer Systemtherapie zum Langzeitüberleben beitragen (solitäre Skelettmetastase, Oligometastasierung). Die Indikation hierzu ist u. a. abhängig von der Tumorentität und nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

10.4.2. Rückenmarksschädigung, Kombination chirurgische und strahlentherapeutische Interaktion

10.41.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten Rückenmarksschädigung (z.B. Beinparese, Blasen-Mastdarmstörung) in gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren. Siehe auch 10.3.3
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Der chirurgischen Dekompression sollte sich eine postoperative fraktionierte Strahlentherapie anschließen. Siehe auch 10.3.3
Level of Evidenz 1b	Literatur: (Patchell, Tibbs et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach operativer Dekompression bei Myelonkompression sollte die Radiatio bei trockenen Wundverhältnissen innerhalb von 14 Tagen begonnen werden. Siehe auch 10.3.3
Level of Evidenz 1b	Literatur: (Patchell, Tibbs et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund (Vergleiche auch Kapitel 10.3.3)

Palliative Bestrahlung von Wirbelkörpermetastasen mit Rückenmarkskompression

In einer randomisierten Studie mit 101 Patienten mit soliden Tumoren und bereits eingetretener metastatischer Rückenmarkskompression, definiert als im MRT nachgewiesene Rückenmarksverlagerung durch epiduralen Tumor mit Vorliegen mindestens eines neurologischen Symptoms (einschließlich Schmerz), aber unter Ausschluss von Patienten mit Paraplegie über mehr als 48 Stunden, wurden zwei Therapiekonzepte verglichen (Patchell, Tibbs et al. 2005): eine alleinige Strahlentherapie mit 10 x 3 Gy (Beginn innerhalb von 24 Stunden) vs. operative Dekompression – bei Instabilität ergänzt durch Stabilisierung – innerhalb von 24 Stunden gefolgt von selber Strahlentherapie mit 10 x 3 Gy innerhalb von zwei Wochen. Primärer Endpunkt war die Gehfähigkeit am Ende der Strahlentherapie, bei Einschluss waren 68 % gehfähig. Am häufigsten vertretene Tumorentitäten waren Lungen-, Prostata- und Mammakarzinom. Die Rate der posttherapeutischen Gehfähigkeit betrug 84 % im Arm OP + Strahlentherapie und 57 % im Arm mit alleiniger Strahlentherapie ($p = 0.001$, OR 6.2, KI 2.0-19.8). Bei Patienten, die bei Studieneinschluss nicht gehfähig waren, wurde eine Gehfähigkeit in 62 % bzw. 19 % erreicht ($p = 0.012$).

Eine spätere Matched-Pair-Analyse für ein größeres Patientenkollektiv ($n=324$) konnte die Vorteile für eine Kombination OP + Strahlentherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie (unterschiedliche Schemata, überwiegend 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy, 20 x 2 Gy) nicht nachvollziehen (Rades, Huttenlocher et al. 2010). Eine Gehfähigkeit nach Therapie wurde in 69 % nach Kombinationsbehandlung und in 68 % nach alleiniger Strahlentherapie erreicht ($p = 0.99$). Nach sechs Monaten betrug die lokale Kontrolle 96 % bzw. 98 % ($p = 0.48$), das Gesamtüberleben 59 % bzw. 57 % ($p = 0.50$). In keiner Subgruppe (Dekompression mit Stabilisierung, alleinige Laminektomie, solider Primärtumor, solider Primärtumor mit Dekompression und Stabilisierung, solider Tumor mit Laminektomie) fand sich ein signifikanter Vorteil der Kombinationsbehandlung.

In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie an 265 Patienten zum Einsatz verschiedener Dosierungs- und Fraktionierungsschemata bei metastatischer Rückenmarkskompression ohne Operation zeigte sich, dass längere und höher dosierte Bestrahlungsschemata (10 x 3 Gy bis 20 x 2 Gy) im Vergleich zu kurzen Schemata (1 x 8 Gy oder 5 x 4 Gy) höhere Raten der langfristigen Lokalkontrolle (nach einem Jahr 81% vs. 61%, $p=0.005$) erreichten, bei vergleichbarer Effektivität bezüglich

Verbesserung der motorischen Funktion (29 % vs. 28 %, $p = 0.95$) (Rades, Huttenlocher et al. 2011).

Bei Patienten mit längerer Überlebensprognose liegt somit die höchste Evidenz für eine Kombination aus operativer Dekompression mit anschließender Strahlentherapie (Standarddosierung 10 x 3 Gy) vor. Für Patienten mit besonders schlechter Prognose ist eine alleinige Strahlentherapie mit einem verkürzten Schema (5 x 4 Gy oder 1 x 8 Gy) bedenkenswert.

10.4.3. Bestrahlungsschemata (Einzeit , Fraktionierte Bestrahlung)

10.44.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b	Zur Schmerztherapie bei unkomplizierten Knochenmetastasen (ohne bereits eingetretene Rückenmarkskompression oder Fraktur) erreicht eine Einzeitbestrahlung mit 1 x 8 Gy eine gleich gute Reduktion wie fraktionierte Bestrahlungsserien (5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy). Nach fraktionierter Bestrahlung wird jedoch seltener eine Re-Bestrahlung im weiteren Verlauf erforderlich.
	Literatur: (Chow, Zeng et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Gesamtprognose des Patienten sollte bei der Wahl des Bestrahlungsschemas für Knochenmetastasen berücksichtigt werden. Fraktionierte Bestrahlungskonzepte (z.B. 5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy) sollten bei Patienten mit günstigerer Prognose bevorzugt werden. Eine Rekalzifizierung einer osteolytischen Metastase ist frühestens ca. 3 Monaten nach Strahlentherapie zu erwarten.
Level of Evidence 1a	Literatur: (Koswig, Buchali et al. 1999, Chow, Zeng et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der Metaanalyse von Chow et al. wurden 2818 Patienten aus Therapiearmen mit Einzeitbestrahlung (ganz überwiegend 1 x 8 Gy, vereinzelt höhere Dosen) mit 2799 Patienten aus Armen mit fraktionierter Bestrahlung (am häufigsten 10 x 3 Gy, 6 x 4 Gy und 5 x 4 Gy, in nur einer Studie 20 x 2 Gy) verglichen. Der Zeitpunkt der Auswertung des Schmerzensprechens lag in den meisten Studien zwischen vier Wochen und drei Monaten nach Ende der Radiotherapie. Ein Gesamtschmerzensprechen wurde nach Einzeitbestrahlung in 60 % der Fälle und nach fraktionierter Bestrahlung in 61 % der Fälle erreicht (gepoolte OR 0,98, 95% KI 0,95-1,02). Ein komplettes Schmerzensprechen wurde nach Einzeitbestrahlung in 23 % der Fälle und nach fraktionierter Bestrahlung in 24 % erreicht (OR 0,97, 95% KI 0,89-1,06). Nach erfolgter Einzeitbestrahlung wurde häufiger eine Re-Bestrahlung durchgeführt als nach

fraktionierter Bestrahlung und zwar in 20 % vs. 8 % ($p < 0,00001$, OR 2,6, 95% KI 1,92-3,47). Die berichteten Raten im Verlauf aufgetretener pathologischer Frakturen waren mit beiden Strategien gleich (3,3 % nach Einzeit- und 3,0 % nach fraktionierter Bestrahlung, OR 1,10, 95% KI 0,65-1,86). Eine sekundäre Rückenmarkskompression wurde in 2,8 % nach Einzeitbestrahlung und 1,9 % nach fraktionierter Bestrahlung beobachtet ($p = 0,13$, OR 1,44, 95 % KI 0,90-2,30). Bei Betrachtung nur von Patienten mit bestehender Wirbelkörpermetastasierung betrug das Risiko der Rückenmarkskompression 5,7 % (Einzeitbestrahlung) vs. 4,1 % (fraktioniert) (OR 1,40, 95% KI 0,73-2,67). Die Toxizitäten wurden nicht metaanalysiert, von den Autoren aber in Tabellenform dargestellt und als generell gleich zwischen beiden Strategien eingeschätzt (Chow, Zeng et al. 2012).

Zusammenfassend ist im Vergleich der Einzeitbestrahlung mit der fraktionierten Bestrahlung von Skelettmetastasen davon auszugehen, dass beide Ansätze äquivalent gute analgetische Effekte erzielen. Nach Einzeitbestrahlung tritt signifikant häufiger die Notwendigkeit einer Re-Bestrahlung auf, was – zusammen mit dem leicht aber nicht signifikant erhöhten Risiko einer sekundären Rückenmarkskompression – auf eine schlechtere lokale Tumorkontrolle im palliativ bestrahlten Skelettabschnitt hinweist.

Die Rekalzifizierung und konsekutive Stabilisierung nach palliativer Strahlentherapie von Skelettmetastasen wurde in der Metaanalyse von Chow et al. nicht betrachtet. Einzelne randomisierte Studien zum Vergleich Einzeitbestrahlung vs. fraktionierte Bestrahlung betrachten aber diesen Endpunkt. So zeigte sich in einer deutschen randomisierten Studie nach Bestrahlung mit 10×3 Gy im Vergleich zur Einzeitbestrahlung mit 8 Gy in der CT-basierten Nachuntersuchung eine signifikant verbesserte Rekalzifizierung (Koswig, Buchali et al. 1999). Aus systematischen radiologischen Verlaufsbeobachtungen instabiler osteolytischer Metastasen ist bekannt, dass eine Stabilisierung erst in den ersten drei bis sechs Monaten nach Ende der Strahlentherapie zu erwarten ist.

Somit stellt die Einzeitbestrahlung bei Patienten mit sehr kurzer Überlebensprognose und dem primären Ziel der Schmerzkontrolle eine sinnvolle Option dar. Ein systematischer Review der Einzeitbestrahlungsarme randomisierter Studien kam zu dem Schluss, dass 8 Gy die optimale Dosis der Einzeitbestrahlung darstellt (Dennis, Makhani et al. 2013).

Bei Patienten mit etwas besserer Prognose treten die mittelfristigen Ziele der Stabilisierung bzw. des Stabilitätsverlusts und die Vermeidung von Komplikationen (Rückenmarkskompression, Fraktur) sowie Vermeidung einer nochmaligen Bestrahlung in den Vordergrund. Hier ist die fraktionierte Strahlentherapie (Standardschemata 10×3 Gy und 5×4 Gy) besser als die Einzeitbestrahlung.

10.4.4. Re-Bestrahlung von Knochenmetastasen nach Vorbestrahlung

10.46.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Mit modernen Bestrahlungstechniken kann in der Regel eine erneute palliative Bestrahlung von Skelettmetastasen nach Vorbestrahlung durchgeführt werden und erreicht in etwa der Hälfte der Fälle ein gutes Schmerzansprechen.
Level of Evidenz 1b	Literatur: (Chow, van der Linden et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Re-Bestrahlung von Skelettmetastasen nach Vorbestrahlung bei rezidivierender Schmerzsymptomatik ist möglich. Hierzu wurde kürzlich erstmalig eine randomisierte Studie publiziert (Chow, van der Linden et al. 2014). Dabei wurden 850 Patienten (jeweils ca. 25% Prostata-, Lungen- und Mammakarzinom) mit weiterhin unkomplizierter Skelettmetastase (keine Fraktur, keine Rückenmarkskompression) eingeschlossen. Das Zeitintervall ab Erstbestrahlung musste mindestens vier Wochen betragen, Patienten durften an Rippen, Extremitäten oder dem Hüftgelenk mit typischen Dosiskonzepten von 1 x 8 Gy bis 10 x 3 Gy vorbehandelt sein, im Becken oder an der Wirbelsäule jedoch nur mit 1 x 8 Gy oder 5 x 4 Gy (nicht mit 10 x 3 Gy, im Hinblick auf potentielle Darm- oder Rückenmarktoxizität). Patienten wurden auf zwei verschiedene Konzepte der Re-Bestrahlung randomisiert: Einzeitbestrahlung mit 8 Gy oder fraktionierte Bestrahlung mit Gesamtdosis 20 Gy (Standard 5 x 4 Gy, bei Vorbestrahlung an Wirbelsäule oder Becken jedoch 8 x 2,5 Gy). Primärer Endpunkt war das Schmerzansprechen nach zwei Monaten, zu diesem Zeitpunkt waren nur noch 61% der Patienten auswertbar (per-Protokoll-Analyse). Von den auswertbaren Patienten hatten 45% (Arm 1 x 8 Gy) bzw. 51% (Arm 20 Gy fraktioniert) ein Schmerzansprechen nach zwei Monaten ($p = 0.17$). Die Akuttoxizität nach 14 Tagen, insbesondere Appetitverlust, war höher im fraktionierten Arm ($p = 0.011$). Spätschäden am Rückenmark (Myelopathien) wurden in keinem Fall beobachtet. Frakturen traten in 7% vs. 5% auf (OR 1,54; $p = 0.15$), Rückenmarkskompression in 2% vs. <1% (OR 3,54 vs. 0.094). Das Gesamtüberleben war in beiden Armen gleich, mit 9,3 vs. 9,7 Monaten im Median. Formal wurde in der Studie keine Nicht-Unterlegenheit der Einzeitbestrahlung bezüglich der Schmerzkontrolle nachgewiesen, so dass die fraktionierte Re-Bestrahlung mit 20 Gy als leicht überlegen angesehen werden muss.

Bei Vorbestrahlung von Skelettmetastasen, deren Gesamtdosis oberhalb der in der randomisierten Studie betrachteten lag, ist bei einer Re-Bestrahlung der Einsatz hochkonformaler Bestrahlungstechniken mit selektiver Schonung von Risikoorganen zu prüfen (z. B. intensitätsmodulierte Radiotherapie, IMRT, oder stereotaktische Techniken, jeweils mit Rückenmarksentlastung).

10.4.5. Kombination Strahlentherapie und osteoprotektive Therapie

10.47.	Evidenzbasiertes Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Strahlentherapie von ossären Metastasen kann parallel zu einer Therapie mit antiresorptiven Substanzen (Bisphosphonate, RANK-Ligand-Antikörper) durchgeführt werden.
Level of Evidenz 2a	Literatur: (Lutz, Berk et al. 2011, Hoskin, Sundar et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Sowohl die lokale Strahlentherapie schmerzhafter ossärer Metastasen als auch die systemische Therapie mit osteoprotektiven Substanzen, z. B. Bisphosphonaten oder RANK-Ligand-Inhibitoren/Antikörper, können ein Schmerzansprechen erreichen. Die Effektivität der beiden einzelnen Modalitäten scheint dabei vergleichbar zu sein, bei leichten Vorteilen für die Radiotherapie: In einer aktuellen randomisierten Studie an 470 Patienten mit schmerzhaften Skelettm metastasen wurden im Arm mit Einzelbestrahlung mit 8 Gy bzw. im Arm mit Infusion von Ibandronat 6 mg Schmerzansprechraten nach 4 Wochen von 53.1% vs. 49.5% (WHO-Score; $p=0.49$) bzw. 60.2% vs. 52.7% (Effective Analgesic Score; $p=0.14$) beobachtet (Hoskin, Sundar et al. 2015). Inwiefern bei Kombination von Strahlentherapie und osteoprotektiven Substanzen beide Modalitäten synergistisch wirken, ist aus der derzeitigen Studienlage nicht ableitbar. Retrospektive Studien beschreiben eine hohe Effektivität der Kombination aus Strahlentherapie und Bisphosphonaten (Schmerzkontrolle 90-100%) (Lutz, Berk et al. 2011) die oberhalb der Effektivität der Einzelmodalitäten (Hoskin, Sundar et al. 2015) zu liegen scheint. Somit kann ein Verzicht auf eine indizierte Radiotherapie bei gleichzeitigem Einsatz von osteoprotektiven Substanzen derzeit nicht empfohlen werden (siehe auch Kapitel 10.2.1.).

10.5. Radionuklidtherapie

Die Radionuklidtherapie mit Beta- oder Alpha-Strahlern kommt bei Patienten mit multifokaler, schmerzhafter Knochenmetastasierung zum Einsatz. Durch diese Therapieform ist eine effektive Reduktion der Schmerzsymptomatik und teilweise auch des Schmerzmittelverbrauchs möglich. Weitere detaillierte Ausführungen zur Therapie finden sich in den entsprechenden Organleitlinien.

10.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radionuklidtherapie mit Samarium-153 kann bei Patienten mit multifokalen ossären Metastasen solider Tumoren und Radium-223 beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zur Reduktion der Schmerzsymptomatik durchgeführt werden.
Level of evidence 1b	Für Prostata-, Mamma- und Lungenkarzinom: Literatur: (Roque, Martinez-Zapata et al. 2011, Parker, Nilsson et al. 2013, Sartor, Coleman et al. 2014, Agarwal, Singla et al. 2015)
5	für andere solide Tumoren
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Berücksichtigung der Kontraindikationen ist das Nebenwirkungsprofil der Radionuklidtherapie günstig und die Behandlung für den Patienten wenig belastend. Beim Einsatz der Beta-Strahler stehen die hämatologischen Nebenwirkungen mit moderatem Abfall der Thrombozyten- und Leukozytenzahlen im Vordergrund. Beim Einsatz von Alpha-Strahlern sind die hämatologischen Auswirkungen geringer ausgeprägt, teilweise können Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe in geringer Ausprägung auftreten. Die genannten Blutbildveränderungen sind reversibel. Bei Patienten mit sehr ausgedehnter disseminierter Knochenmetastasierung sollte ggf. eine Reduktion der Aktivitätsdosis erfolgen.

Es wurde eine Metaanalyse sowie eine randomisierte Studie zur Radionuklidtherapie und Knochenschmerzen gefunden. Dabei ist zu beachten, dass ein Großteil der untersuchten Patienten die Diagnose eines Prostatakarzinoms hatte. In der Arbeit von Agarwal et al. wurden darüberhinaus Brustkrebspatienten eingeschlossen. Die 44 Patienten umfassende Studie vergleicht den Effekt von ^{177}Lu -EDTMP in unterschiedlichen Dosen (1,295MBq vs. 2,590MBq). Das Evidenzniveau ist, wegen der geringen Fallzahl, 2b (CEBM). Die Metaanalyse von Roqué i Figuls et al. schließt 15 randomisierte Studien (n= 1146) mit unterschiedlichem Primärtumor (hauptsächlich Prostata- und Mammakarzinom) ein (Roque, Martinez-Zapata et al. 2011). Die Interventionsgruppen wurden mit unterschiedlichen Radioisotopen behandelt (^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re und ^{32}P). Die Kontrollgruppe erhielt je nach Vergleich ein Placebo, ein anderes Radioisotop oder das gleiche Radioisotop in veränderter Dosis. Außerdem testeten drei Studien den Effekt von zusätzlicher Bestrahlung. Diese Studie welche? wurde mit dem Evidenzniveau 1a-bewertet, da nur zwei der enthaltenen Studien einen „low risk of bias“ zeigen. Als primärer Endpunkt wurde der Rückgang des Schmerzes erfasst. In der Metaanalyse von Roqué i Figuls et al. ist bezüglich des kompletten und partiellen Ansprechens des Schmerzes ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der

Radionuklidgruppe, im Vergleich zur Placebogruppe, festzustellen. Die in der Metaanalyse nicht erfasste Arbeit von Agarwal et al. stellten fest, dass es sowohl bei geringer als auch höherer Dosis des Isotopes zu einem signifikanten Rückgang des Schmerzes kommt, aber der Unterschied zwischen den Gruppen nicht relevant ist.

Die multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Sartor, Parker et al. untersucht den Effekt von Radium-223 bei 921 Prostatakarzinompatienten (Parker, Nilsson et al. 2013, Sartor, Coleman et al. 2014). Diese hatten zwei oder mehr szintigraphisch gesicherte Knochenmetastasen und eine Kastrationsresistenz. Die Interventionsgruppe erhielt alle vier Wochen eine von insgesamt sechs intravenösen Injektionen Radium-223 (50kBq/kg KG). In gleicher Periodik wurde den Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht. Die Arbeit wurde mit dem Evidenzniveau 1b bewertet (CEBM). Als relevanter Studienendpunkt wurden symptomatische SRE's betrachtet. Darunter fällt auch die Notwendigkeit einer Bestrahlung aufgrund von Knochenschmerzen. Unter der Therapie mit Radium-223 tritt dies seltener auf als in der Kontrollgruppe (186/614 [30%] vs. 105/307 [34%]; OR 0,84; 95% KI: 0,62-1,12). Der Unterschied ist jedoch nicht ausreichend um signifikant zu sein.

10.6. Therapie assoziierte Osteoporose

Das Risiko, eine Osteoporose zu erleiden, ist bei Patienten mit Tumorerkrankung erhöht. Dabei gilt, dass das Risiko für das Ereignis osteoporotische Fraktur umso höher ist, je höher das prävalente Risikoprofil für eine primäre Osteoporose bereits zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ist. Hier reiht sich das Risiko für eine Tumorthherapie assoziierte Osteoporose in die anderen vorhandenen Risiken für eine Osteoporose ein und trägt einen Teil zum Gesamtrisiko bei.

Das Kapitel Therapie assoziierte Osteoporose baut damit, aus dem Blickwinkel des Tumorpatienten und seinem speziellem Risikoprofil heraus, auf den Empfehlungen des Dachverbandes Osteologie (DVO) auf, so orientiert sich die Zusammensetzung der Basisdiagnostik, allgemeine Risikofaktoren und Indikationen für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie an Empfehlungen der DVO (DVO 2014).

Auf Grund neuer Daten, insbesondere der Studien von Gnant 2015 und Schmidt 2016 (Gnant, Pfeiler et al. 2015, Schmidt, Jacob et al. 2016), gehen die Empfehlungen bezüglich der östrogen- und androgensuppressiven Therapie über die bisherigen Empfehlungen hinaus.

10.6.1. Inzidenz der Therapie assoziierten Osteoporose

Die Inzidenz der Therapie assoziierten Osteoporose lässt sich indirekt ableiten aus der erhöhten Inzidenz der Manifestation von Folgeerkrankungen bei Patienten, die eine Tumorerkrankung überlebt haben. Die Inzidenz der Osteoporose, ausgedrückt als Hazard Ratio bei 26.213 Menschen, die eine Krebserkrankung 5 Jahre und mehr überlebten, wurde mit 1,26 für Patienten mit Brustkrebs, 1,41 für Patienten mit Kolorektalen Karzinomen und 2,49 für Patienten mit Prostatakarzinomen angegeben (Khan, Mant et al. 2011).

Die Prävalenz von Knochenverlust und Frakturen bei Aromatasehemmer-Therapie wurde aus einer Kohorte von 12:368 Brustkrebspatientinnen untersucht. Hier identifizierte man 1354 Patientinnen ohne prävalente Osteoporose und ohne Knochenmetastasen, deren relatives Risiko für Knochenverlust verglichen mit einer Kontrollgruppe 1,3 betrug, das Risiko für Frakturen war um 1,4 erhöht. Somit stieg ihr Risiko für Knochenverlust und Frakturen unter Aromatasehemmer-Therapie um 27% bzw. 21% (Mincey, Duh et al. 2006). Man kann davon ausgehen, dass bei Patienten mit prävalentem Osteoporoserisiko die Prävalenz entsprechend höher ist und damit die Inzidenz im Verlauf der Tumorthherapie entsprechend steigt. So wurde gezeigt, dass prävalenter Vitamin-D-Mangel den Knochenverlust durch Aromatasehemmer-Therapie erheblich steigert (Servitja, Martos et al. 2015).

Von 50:613 Männern mit Prostatakarzinom, die 5 Jahre und länger überlebten, hatten 19,4% derjenigen mit Androgen-Deprivations-Therapie (ADT) Frakturen erlitten, hingegen nur 12,6% derjenigen ohne ADT. Das Risiko stieg mit der Dauer und Dosis der ADT und war am höchsten bei Orchiektomie mit einer OR von 1,54, bei Langzeittherapie mit GnRH-Agonisten 1,45 (Shahinian, Kuo et al. 2005, Skolarus, Caram et al. 2014, Skolarus, Wolf et al. 2014). In einer Langzeitstudie wurde beobachtet, dass die Diagnose Osteoporose – hier ausschließlich gestellt durch eine Knochendichte (bone marrow density = BMD) $< -2,5$ – im Laufe der Therapie drastisch anstieg. Die Inzidenz betrug 35,4% in hormonnaiven Patienten, 42,9% nach 2 Jahren ADT, 49,2% nach 4 Jahren ADT, 59,5% nach 6 Jahren ADT, 65,7% nach 8 Jahren und 80,6% nach 10 oder mehr Jahren ADT (Morote, Morin et al. 2007). Der Knochenverlust unter ADT tritt schnell ein und beträgt bereits bis zu 4,6% innerhalb des ersten Jahres.

Insgesamt wird konstatiert dass Männer unter ADT ein 2- bis 5-fach erhöhtes Frakturrisiko haben und einer entsprechenden Diagnostik, Prävention und Therapie zugeführt werden sollten (Higano 2008, Alibhai, Duong-Hua et al. 2010, Skolarus, Caram et al. 2014, Skolarus, Wolf et al. 2014, Bienz and Saad 2015, Todenhofer, Stenzl et al. 2015). Auch hier gilt, dass prävalentes Risiko für die Osteoporose das Risiko einer Therapie assoziierten Osteoporose weiter erhöht (Shao, Moore et al. 2013).

In der besonderen Situation einer externen Bestrahlungstherapie (allerdings mit älteren Bestrahlungstechniken retrospektiv erhoben) der Region erhöht sich das Risiko für eine hüftnahe Fraktur um 76%, in Kombination aus Radiatio und ADT um 145%. Neuere Bestrahlungstechniken haben das Risiko substantiell verringert, es bleibt aber noch immer relevant (Elliott, Jarosek et al. 2011, Skolarus, Caram et al. 2014, Skolarus, Wolf et al. 2014). Auch bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und TSH Suppression ist, insbesondere bei Frauen in der Menopause, das erhöhte Risiko für eine Therapie assoziierten Osteoporose belegt (Rades, Huttenlocher et al. 2011, Rief, Bischof et al. 2013, Hoskin, Sundar et al. 2015).

10.6.2. Risikofaktoren einer Tumorthherapie assoziierten Osteoporose

Das Risiko des Auftretens einer Tumorthherapie assoziierten Osteoporose ist eine Kombination aus der Risikosteigerung, die einer tumorspezifischen Therapie zugrunde liegt, wie zum Beispiel einer antihormonellen Maßnahme oder einer chronisch intermittierenden Glukokortikoid-Therapie, mit dem genuin vorhandenen persönlichen Risikoprofil, das der Betroffene zum Zeitpunkt der Diagnose eines Tumors bereits mitbringt (Edwards, Gradishar et al. 2015).

10.49.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Das Risiko einer Therapie assoziierten Osteoporose wird durch folgende Faktoren erhöht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorspezifische Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Frühe Therapie induzierte Menopause ○ Androgensupprimierende Therapie beim Prostatakarzinom ○ Östrogensupprimierende Therapie beim Mammakarzinom ○ Längerfristige Steroid-Therapie (Frakturrisiko steigt mit Dosis und Dauer) ○ Tumor assoziierte Kachexie mit Muskelsubstanzverlust <p>Diese Risikofaktoren werden wirksam auf dem Hintergrund des prävalenten Risikoprofils der primären Osteoporose, das u.a. folgende Risikofaktoren beinhaltet (Siehe auch Tabelle 70)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriger „bone marrow density“ BMD T-score • Höheres Lebensalter • Rauchen • Längerfristige Immobilität • Malnutrition • Malabsorption • Positive Familienanamnese für Osteoporose • Prävalente Fragilitätsfrakturen
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Allgemeine Risikofaktoren

Allgemeine Risiken für die Entstehung einer Osteoporose sind das Lebensalter, weibliches Geschlecht, frühere Wirbelkörperfrakturen und niedrig traumatische nicht vertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr, eine proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter, multiple intrinsische Stürze, Immobilität, verminderte Handgriffstärke, Nikotin und/oder chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Untergewicht, Vitamin-D- und Kalziummangel, Mangel an Homocystein, Folsäure oder Vitamin B12, chronisch entzündliche Aktivität, dargestellt durch die Bestimmung des hochsensitiven C-reaktiven Protein. Aus diesen Risikofaktoren resultiert die Empfehlung zur Basisdiagnostik bei den Personen, bei denen das 10-Jahres-Risiko für eine Fragilitätsfraktur 20 % übersteigt. Hierbei beziehen sich die Empfehlungen auf Risiken, die aktuell bestehen oder vor weniger als 12 bis 24 Monaten beendet wurden. Die einzelnen Faktoren sind aus der Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) 2014 übernommen in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 70: Allgemeine Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose

Allgemeine Risikofaktoren
Proximale Femurfraktur bei Vater und Mutter
Untergewicht
Rauchen und/oder COPD
Multiple intrinsische Stürze oder erhöhte Sturzneigung
Immobilität
Herzinsuffizienz
Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer Einnahme, Billroth II-Operation und Magenresektion
Orale GC \geq 2,5 mg pro Tag Prednisolonäquivalent für > 3 Monate oder inhalativ hochdosiert
Zöliakie
Glitazon-Therapie
Diabetes mellitus Typ 2
Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistierend
Hypogonadismus beim Mann
Depression/Antidepressiva
Chronisch entzündliche und endokrinologische Erkrankungen: Spondylitis ankylosans, Rheumatoide Arthritis, MGUS, DM Typ 1, pHPT, Cushing Syndrom und subklinischer Hypercortisolismus, Epilepsie/Antiepileptika

Tumorthherapie spezifische Risikofaktoren

Eine Therapie mit Aromatasehemmern erhöht das Risiko einer Osteoporose (DVO 2014). Neuere Untersuchungen ergeben, dass das Risiko eine Fraktur zu erleiden nach Diagnose und Therapiebeginn sehr schnell einsetzt. Die Frakturen ereignen sich bereits bei noch relativ hoher Knochendichte, eine positive Familienanamnese und prävalente Frakturen erhöhen das Risiko deutlich. Die Daten lassen sogar die Vermutung einer Tumor assoziierten Störung der Frakturresistenz / Knochenqualität zu. Die Studien von Gnant et al. 2015 und Schmidt et al. 2016 sprechen dafür, dass das Risiko für Frakturen unter Aromatasehemmung höher ist als bisher angenommen (Dennis, Makhani et al. 2013, Schmidt, Jacob et al. 2016). In beiden Studien ist die Frakturunizidenz in der Placebogruppe sehr hoch und beträgt jeweils um 17% nach 5 Jahren. Auf der Basis dieser Daten kann man das Frakturrisiko unter Aromatasehemmern höher einstufen, als es bei der Erstellung der DVO-Leitlinien mit einer anderen Datenlage gesehen werden musste.

Tumorthherapie spezifische Risikofaktoren, die darüber hinaus zum Tragen kommen können, sind das frühe Eintreten der Menopause durch Chemotherapie oder antihormonelle Maßnahmen im Konzept der Tumorbehandlung, die in der Hauptsache bei Frauen mit Brustkrebs und bei Männern mit Prostatakrebs zum Einsatz kommen, Reduktion der körperlichen Aktivität bis hin zur relativen Immobilisierung und in Einzelfällen eine Tumor assoziierte Kachexie mit Sarkopenie.

Sofern die tumorspezifischen Therapieregimes den Einsatz von Glukokortikosteroiden beinhalten, ist auch das als Risiko zu interpretieren.

Zu weiteren Risikofaktoren kann im Rahmen eines Tumorleidens die Tumor assoziierte Kachexie mit Muskelsubstanzverlust gezählt werden. Eine solche Kachexie in Zusammenwirken mit einem niedrigen Karnofsky-Index führt in der Regel zu einer relativen Immobilisation, die ein begünstigender Faktor für die Ausprägung einer Osteoporose ist (Waning and Guise 2015). Ein BMI unter 20, der häufig daraus resultiert, ist im Sinne des Untergewichts ein weiterer Risikofaktor für die Osteoporose

Risikofaktoren für Frakturen

Risikofaktoren für Frakturen sind zum Beispiel prävalente frühere Fraktur, niedrige Knochendichte, das Alter, erniedrigter Body-Mass-Index, eine positive Familiengeschichte, häufige Stürze, Rauchen und bestimmte Medikamente. Die Reduktion endogener Östrogene im Gefolge einer intensiven Chemotherapie (frühe Menopause), GnRH-Analoga und Aromatasehemmer erhöht das Frakturrisiko auf diesem Hintergrund zusätzlich (Hadji 2015). Der Knochenverlust durch Aromatase-Inhibitoren ist beispielsweise mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko verbunden im Vergleich mit gleichaltrigen postmenopausalen Frauen.

10.6.3. Diagnostik

10.6.3.1. Indikation einer Basisdiagnostik

10.50.	Konsensbasiertes Statement
Empfehlungsgrad EK	<p>Eine Basisdiagnostik zur Osteoporose bei Patienten mit Krebserkrankung unter Tumorthherapie soll erfolgen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung einer antihormonellen Maßnahme • Therapie induzierter früher Menopause • Längerfristiger Steroidtherapie <p>Weitere Indikationen ergeben sich aus einem prävalenten Risikoprofil (siehe Tabelle 70).</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die aufgeführten Risikofaktoren (Tabelle 70) führen zur Empfehlung der Basisdiagnostik bei den Personen, bei denen das 10-Jahres-Risiko für eine Fragilitätsfraktur 20 % übersteigt. Hierbei beziehen sich die Empfehlungen auf Risiken, die aktuell bestehen oder vor weniger als 12 bis 24 Monaten beendet wurden.

Bei Einleitung einer antihormonellen Maßnahme gilt grundsätzlich die Indikation zur Durchführung einer Basisdiagnostik. Auch das Risiko einer Osteoporose bei reduzierter/verkürzter Östrogenexposition bei prämenopausalen Frauen ist als solches definiert (Svejme, Ahlborg et al. 2012, Haller-Kikkatalo, Uibo et al. 2015).

Die klinische Situation einer Tumordiagnose, Chemotherapie mit Verlust der Ovarfunktion bei prämenopausalen Frauen und antihormonelle Maßnahmen bei Frauen und bei Männern jeder Lebenssituation beinhaltet somit ein Risiko für die Osteoporose-Entstehung, das ein entsprechendes diagnostisches Programm (Basisdiagnostik) rechtfertigt.

Unabhängig von den einzelnen Risikofaktoren empfiehlt der Dachverband eine Basisdiagnostik bei allen Frauen ab dem 70. Lebensjahr und bei Männern ab dem 80. Lebensjahr sofern sich aus einer Evaluation auch Konsequenzen im Sinne von Prävention und Therapie ergeben. Sollte im Rahmen einer Tumorthherapie diese Situation gegeben sein, ist von vornherein eine Basisdiagnostik bezüglich des Osteoporose-Risikos zu indizieren.

10.6.3.2. Bestandteile der Basisdiagnostik

10.51.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Die empfohlene Basisdiagnostik bei bestehendem Risikoprofil besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese und klinischer Untersuchung • DXA-Knochendichtemessung • Basislabor (Serum Calcium, Serum Phosphat, Serum Natrium, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT; Kreatinin Clearance, BSG/ CRP; Blutbild, Serum-Eiweißelektrophorese, TSH, fakultativ Vitamin D3) • ggf. einer bildgebenden Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen • fakultativ Sturz-Assesement, immer bei Patienten ab einem Alter > 70 Jahre
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, klinischer Befunderhebung, einer vorzugsweise mittels Doppelröntgen-Absorptiometrie (dual energy X-ray absorptiometry= DXA) durchgeführten Knochendichtemessung, einem Basislabor und gegebenenfalls einer adäquaten bildgebenden Diagnostik bei Hinweisen auf frühere oder aktuelle Frakturen, besonders der Wirbelkörper. Für die Durchführung der einzelnen Untersuchungsgänge wird auf die aktuelle Leitlinie des Dachverbandes DVO verwiesen. In der besonderen Situation einer Tumordiagnose wird bei pathologischen Befunden der Basisuntersuchungen zur muskulären Performance empfohlen, eine erweiterte Muskeldiagnostik einzuleiten, sofern der klinische Verdacht auf eine Tumor assoziierte Kachexie mit Sarkopenie entsteht (Waning and Guise 2015).

Überprüfung des Sturzrisikos: Ab einem Alter von 70 Jahren wird eine jährliche Sturzanamnese empfohlen. Sie beinhaltet eine Überprüfung der Einnahme sturzbegünstigender Medikamente, fachärztliche und hausärztliche Untersuchung zur Ursache von Schwindel, zur Visuskontrolle und zur Verbesserung des Wohnumfeldes.

10.6.4. Prophylaxe und Therapie der Therapie assoziierten Osteoporose

Die Optionen der Prophylaxe und Therapie bei der Therapie assoziierten Osteoporose beinhalten die Prävention des Knochenverlusts, die Vermeidung der ersten Fraktur und die Reduktion von Folgefrakturen.

10.52.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Zur Prophylaxe der Tumorthherapie assoziierten Osteoporose stehen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige körperliche/sportliche Aktivität • Vermeidung von Immobilisation • Verzicht auf Rauchen • Reduktion übermäßigen Alkoholkonsums • Vermeidung von Untergewicht (BMI unter 20) • Vermeidung hoch dosierter und unnötiger Supplemente • Ernährung mit ausreichend Calcium
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.53.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Die Therapie der Tumorthherapie assoziierten Osteoporose beinhaltet:</p> <p>Fortführung der Basismaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige körperliche/sportliche Aktivität • Vermeidung von Immobilisation • Verzicht auf Rauchen • Reduktion übermäßigen Alkoholkonsums • Vermeidung von Untergewicht (BMI unter 20) • Vermeidung hoch dosierter und unnötiger Supplemente • Ernährung mit ausreichend Calcium <p>Und zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichende Einnahme von Vitamin D (800-1000 units/day) • Kritische Indikation knochenschädlicher und sturzfördernder Medikamente • Antiresorptive Therapie (Bisphosphonate/ RANK- Ligand Antikörper)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe

Die Empfehlungen zur generellen Osteoporose- und Frakturprophylaxe sind ebenfalls an die Leitlinien des Dachverbandes DVO angelehnt, sie gelten auch für die Situation der Therapie assoziierten Osteoporose in der Onkologie, da die zugrunde liegenden Risiken außerhalb des onkologischen Therapiesettings identisch sind zur primären Osteoporose.

Regelmäßige körperliche/sportliche Aktivität

Empfehlenswert ist eine regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (Howe, Shea et al. 2011). Im höheren Lebensalter findet sich eine inverse Assoziation zwischen einer körperlichen Betätigung und der Inzidenz von Hüftfrakturen. Eine Metaanalyse von kontrollierten Studien legt einen günstigen Effekt von kontrollierten Trainingsprogrammen auf Frakturen nahe (Kemmler, Haberle et al. 2013). Sportliche Aktivitäten haben allerdings dem funktionellen Zustand angemessen und risikobewusst erfolgen.

Im speziellen Tumorsetting kommt hinzu, dass körperliche Aktivität wesentliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und den Verlauf einer Tumorerkrankung hat, und beim Brustkrebs auch das Gesamtüberleben, sowie das Brustkrebs assoziierte Überleben beeinflusst (Lahart, Metsios et al. 2015). Auswirkungen auf das Überleben sind aber tumorspezifisch und wurden z.B. bei hämatologischen Tumorerkrankungen oder bei kolorektalen Tumoren nicht nachgewiesen (Bergenthal, Will et al. 2014, Cramer, Lauche et al. 2014). Körperliche Aktivität reduziert bei vielen Tumorarten die Tumor assoziierte Fatigue (Tian, Lu et al. 2015) und verbessert die Lebensqualität bei Männern unter ADT (Teleni, Chan et al. 2015) und bei Frauen mit Brustkrebs (Dieli-Conwright and Orozco 2015). Die Studien bestätigen grundsätzlich die Durchführbarkeit und Sicherheit der beschriebenen Aktivitätsprogramme, wobei allerdings kritische Metaanalysen die Notwendigkeit weiterer kontrollierter Studien bescheinigen (Loughney, West et al. 2015). In den meisten Studien sind durch entsprechende Trainingsprogramme Zuwächse an Muskelmasse und Muskelkraft zu erreichen gewesen, die Verbesserungen bei alltäglichen Aktivitäten und in der Selbstständigkeit generieren. Deren Auswirkungen sind jedoch diesbezüglich nicht quantifiziert. So gibt es Daten darüber, dass in Patienten, die ein multiples Myelom überlebt haben, ein Muskelkraftzuwachs durch entsprechende Trainingsprogramme zu erreichen ist (Groeneveldt, Mein et al. 2013). Obwohl Plausibilitätsüberlegungen und klinische Erfahrung für eine Intervention sprechen (Lira, Antunes Bde et al. 2015), ist für die extreme Situation der ausgeprägten Tumor-Kachexie die Datenbasis sehr dünn. Der Versuch, eine Cochrane Metaanalyse über dieses Thema durchzuführen misslang aufgrund der schlechten Datenqualität und der insuffizienten Settings entsprechender Studien (Grande, Silva et al. 2015). Die klinische Situation der ausgeprägten Tumor-Kachexie spricht möglicherweise auch auf die reine physikalische Intervention nicht mehr optimal an.

Vermeidung von Immobilisation

Generell wird empfohlen, eine Immobilisation zu vermeiden und körperliche Aktivität zu empfehlen. Sportliche Aktivitäten sind an den klinischen funktionellen Zustand und an das Risiko in der jeweiligen individuellen Situation anzupassen. Eine Metaanalyse kontrollierter Studien und überzeugende Originaldaten legen bei Nicht-Tumorpatienten einen günstigen Effekt von kontrollierten Trainingsprogrammen auf Frakturen nahe (Kemmler, Haberle et al. 2013, Kemmler, Engelke et al. 2015). Dies und die oben diskutierten – noch auf niedrigem Evidenz-Niveau berichteten – Daten begründen diese Empfehlung.

Untergewicht und Kachexie

Untergewicht (BMI < 20) wird als ein Risikofaktor für osteoporotische Frakturen gewertet. Eine ausreichende kalorische Ernährung mit dem vorrangigen Ziel, Muskelmasse zu erhalten, wird daher empfohlen. Diese Empfehlung wird in der Population von Krebspatienten unter Therapie noch verstärkt auszusprechen sein, da

Tumorkachexie und Tumorthherapie assoziierter Muskelverlust diesen Risikofaktor wesentlich verstärken. Hier sei auch auf das oben diskutierte Muskeltraining verwiesen.

Nikotinkonsum

Nikotinkonsum ist ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen und sollte vermieden werden. Diese Aussage muss auch für die Population der Krebspatienten aufrechterhalten werden. Sie erfährt durch die Tatsache, dass Nikotinkonsum als Krebsrisikofaktor gilt, noch eine Aufwertung.

Sturz-, bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente

Medikamente, die eine Osteoporose und/oder Stürze begünstigen können, sind in der DVO Leitlinie 2014 aufgelistet. Für die Population der Krebspatienten gilt, besonders mit Blick auf Glukokortikoide und psychotrope Medikamente, eine mindestens ebenso kritische Überprüfung der Medikamentenliste wie bei Nicht-Krebspatienten durchzuführen. Auch der Gebrauch von Protonenpumpen-Inhibitoren, vor allem in der Dauertherapie, sollte kritisch hinterfragt werden. Opiate und Opioide, die für die Schmerzmedikation verwendet werden fördern zum Teil und je nach Dosierung die Fallneigung und müssen daher mit Augenmaß für die unerwünschten Wirkungen eingesetzt werden.

Die Dosierung von GnRH-Analoga und Antihormonen ist einzig aus der onkologischen Dosierungsempfehlung abzuleiten und nicht nach osteologischen Nebenwirkungen auszurichten.

10.6.4.1. Medikamentöse Prophylaxe

10.6.4.1.1. Vitamin-D-Supplementation

10.54.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur Prophylaxe einer Tumorthherapie assoziierten Osteoporose sollte eine tägliche Vitamin-D-Supplementation mit 800 bis 1.000 Einheiten Vitamin D3 erfolgen.
Level of Evidence 1a	Literatur: (DVO 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Supplementation mit Vitamin D 800-1000 Einheiten pro Tag gehört zu den Grundlagen der Prophylaxe und der Basistherapie der Osteoporose. Das Erreichen eines Serum-Spiegels von 20 ng/ml wird für die Knochengesundheit als untere Grenze angegeben (DVO 2014). Zusammenhänge zwischen anderen Erkrankungen und nicht zuletzt Krebs mit dem Vitamin D-Spiegel sind nur assoziativ und nicht prospektiv nachgewiesen (Hofbauer, Rachner et al. 2014). Die Inzidenz des Vitamin D-Mangels bei Patienten mit Tumorerkrankungen ist eher höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Bei unterschiedlichen Tumorentitäten wird eine Prävalenz von bis zu > 90% Vitamin D-Insuffizienz und Vitamin D-Defizienz berichtet (Gupta, Vashi et al. 2011). Die Prävalenz

von Vitamin-D-Mangel bei Patienten mit Knochenmetastasen und Multiplem Myelom ist ebenfalls erschreckend hoch (Maier, Horas et al. 2015).

Vitamin-D-Defizit begünstigt Stürze, was mit einer hohen Evidenz in der Literatur belegt ist (DVO 2014). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Angaben auch für die Population der Patienten mit Krebs Geltung haben. Eine ausführliche Darstellung der Beziehung zwischen Muskelkraft, Osteoporose und Stürzen ist beispielsweise auch in der DVO-Leitlinie zur Physiotherapie und Bewegungstherapie bei Osteoporose festgelegt ist (www.dv-osteologie.de).

Die Diskussionen über zusätzliche Effekte von Vitamin D zur Krebsverhütung seien hiermit erwähnt. Eine Metaanalyse (Bolland, Grey et al. 2014) kam zu dem Schluss, dass Vitamin D Supplementation mit und ohne Kalzium keine wesentlichen Unterschiede ausmachte bezüglich des Outcomes skelettaler und nichtskelettaler (u.a. Krebs) Parameter, wobei Unsicherheit über die Mortalität bestehen bleibt. Zwei Cochrane-Analysen (Bjelakovic et al. 2014) zu Vitamin D und Krebs resp. Mortalität kamen zu dem Schluss, dass Vitamin D Supplementation die Krebs assoziierte Mortalität und die Gesamtmortalität reduziert, jedoch mit einer hohen Bias-Gefahr (Bjelakovic, Gluud et al. 2014, Bjelakovic, Gluud et al. 2014). Es besteht insgesamt kein Evidenz-basierter Grund, über die Skelett-bezogenen Empfehlungen des DVO hinauszugehen, zumal ein guter Teil der möglichen extraskelletalen Benefits damit adressiert werden kann.

Für die Dosierung der Vitamin D Supplementation wird die Empfehlung der Leitliniengruppe des Dachverbandes mit 800 bis 1.000 Einheiten Vitamin D3 täglich übernommen, die bei älteren Männern und Frauen zu einer Abnahme der Sturzrate führt (DVO 2014)(Empfehlung und Literaturzitate Kurz- und Langfassung der DVO-Leitlinie 2014, S. 139). Bei verfügbarem Vitamin D Spiegel ist ein Minimum von 20 ng/ml anzustreben. Höhere Spiegel werden mit pleiotropen Wirkungen assoziiert, die unter anderem eine Gewebedifferenzierung, Senkung des Krebsrisikos, Beeinflussung des Blutdruckes und Beeinflussung der Mortalität beinhalten. Hierfür gibt es aber keine prospektiven Daten. Der Spiegel von 20 ng/ml reflektiert die Grenze oberhalb derer eine zusätzliche Wirksamkeit auf die Skelettgesundheit und die Fallreduktion nicht bewiesen ist (DVO 2014).

10.6.4.1.2. Kalziumsupplemente

10.55.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur Prophylaxe einer Tumorthherapie assoziierten Osteoporose sollte eine tägliche Gesamtzufuhr von 1.000 mg bis maximal 1.500 mg Kalzium gewährleistet sein (besonders unter antiresorptiver Therapie). Dies sollte nach Möglichkeit über die Ernährung erfolgen. Eine zusätzliche Supplementierung wird nur empfohlen, wenn die Zufuhr über die Ernährung nicht ausreichend sichergestellt werden kann.
Level of Evidence 1a	Literatur: (DVO 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

10.56.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei antiresorptiver Therapie soll eine regelmäßige Kontrolle der Kalzium-Werte erfolgen, um eine Hypokalziämie zu vermeiden. Bei diesen Patienten soll eine adäquate Kalzium Gesamtzufuhr gewährleistet sein.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der Einsatz von Kalziumsupplementen wird in den Leitlinien für die primäre Osteoporose so kommentiert, dass eine kombinierte Supplementierung von Kalzium und Vitamin D die Inzidenz von Hüftfrakturen senkt und vermutlich auch von allen anderen Frakturen für die Personengruppe bei älteren Männern und Frauen (DVO 2014) (Evidenz Grad A, Kurzfassung und Langfassung DVO-Leitlinie 2014, S. 147). In der unselektierten Population wird die Anwendung von Kalzium mit oder ohne Kontext mit Vitamin D als nicht effektiv angesehen (Bolland, Leung et al. 2015). In der alltäglichen Anwendung wird das Risiko-/ Benefit-Profil von Kalziumsupplementen sogar als negativ beschrieben und eine Anwendung in der Osteoporose-Prophylaxe und -Therapie nicht mehr empfohlen (Reid, Bristow et al. 2015).

In der Population der Krebspatienten wurden auch hier entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Eine Metaanalyse (Bristow et al. 2013) zeigte keinen Effekt auf das Krebsrisiko, somit dürfte über die Empfehlungen für die primäre Osteoporose hinaus für diese Patientengruppe der Krebspatienten keine Zusatzempfehlung bezüglich Kalziumsupplementen auszusprechen sein. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass bei Therapie mit starken Antiresorptiva, wie Denosumab, eine sorgfältige Evaluation bezüglich Malabsorption und Malassimilationsproblemen vorgenommen werden sollte, insbesondere auch bei eingeschränkter Nierenfunktion. Es sind in der Literatur klinisch relevante Hypokalzämien beschrieben worden, teilweise mit Todesfolge. Hier relativiert sich die nihilistische Einschätzung von Kalziumpräparaten deutlich, es sollte im Gegenteil eine Supplementation erfolgen, wenn Hinweise für eine erniedrigte Verfügbarkeit von Kalzium aus nutritiven Quellen bestehen. Die Inzidenz von Hypokalzämien bei Langzeittherapie mit Denosumab in der Tumordosis lag bei 4,3 % (Stopeck, Fizazi et al. 2015).

In Konsequenz wird für diese Leitlinie die Empfehlung einer täglichen Gesamtzufuhr von Kalzium von zirka 1.000 mg bis maximal 1.500 mg täglich aus den Leitlinien des Dachverbandes Osteologie übernommen. Dies sollte nach Möglichkeit über die Ernährung erfolgen. Eine zusätzliche Supplementierung wird nur empfohlen, wenn die Zufuhr über die Ernährung nicht ausreichend sichergestellt werden kann. Die Leitlinie nennt als Ausnahmen für diese Empfehlung den primären Hyperparathyreoidismus (pHPT), Nierensteine, Hyperkalzurie und granulomatöse Erkrankungen. Bei Anwendung von starken Antiresorptiva und besonders bei Malassimilation/Malresorption und Niereninsuffizienz sollte eine zusätzliche Gabe von Kalziumsupplementen diskutiert werden. Wegen der Gefahr der Entstehung von Hyperkalzämien bei Knochenmetasten, sowie wegen der Gefahr von Hypokalzämien bei Anwendung starker Antiresorptiva ist regelmäßige Überprüfung von Serum-Kalzium-Werten indiziert.

10.6.4.1.3. Vitamin B12 und Folsäure

10.57..	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Folsäuremangel gilt als ein Risikofaktor für die primäre Osteoporose.</p> <p>Für oder gegen die Supplementierung von Folsäure bei Patienten mit Tumorerkrankung liegt keine ausreichende Evidenz vor.</p> <p>Überdosierungen und unnötige Supplemente sollten aus der Perspektive des Tumorrisikos vermieden werden.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Eine ausreichende Zufuhr von Vitamin B12 und Folsäure mit der Nahrung wird bei primärer Osteoporose empfohlen (DVO 2014). Für Krebspatienten gibt es hierzu wenig Information, eine epidemiologische Studie kam sogar zu dem Schluss, dass der Gebrauch von Supplementen wie zum Beispiel Multivitamin Supplementen und besonders Folsäure bei Krebsüberlebenden zu einer höheren Mortalitätsrate bei älteren Frauen geführt hat (Inoue-Choi, Greenlee et al. 2014). Zusätzlich findet eine Studie in einem Tiermodell, dass Folsäuresupplementation Brustkrebs fördert (Deghan Manshadi, Ishiguro et al. 2014). Somit soll die Aussage bestehen bleiben, dass Folsäuremangel ein Risikofaktor für die primäre Osteoporose darstellt, aus der Tumorsituation heraus kann keine Empfehlung abgeleitet werden, dass der Gebrauch von Supplementen einen Zusatzeffekt hätte. Überdosierungen und unnötige Supplemente sollten aus der Perspektive des Tumorrisikos heraus sogar eher vermieden werden.

10.6.4.1.4. Osteoporose-spezifische Medikamente

10.58.	Konsensbasiertes Statement
EK	Zur Therapie der Tumorthherapie assoziierten Osteoporose stehen Bisphosphonate und Denosumab zur Verfügung.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bezüglich der Wirksamkeit der antiosteoporotischen Therapie kann generell die Evidenz der Wirksamkeit für die primäre Osteoporose zugrunde gelegt werden. Zusätzliche Evidenz für die Wirksamkeit in der hier beschriebenen Patientenpopulation von Krebspatienten mit antihormonellen Maßnahmen oder hohem Frakturrisiko werden im Folgenden angeführt. Bei der Anwendung von Denosumab in der Osteoporose-Dosierung und bei Bisphosphonaten sind selten Fälle von Hypokalzämien beschrieben worden (s. oben). Für die Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab ist eine vorbestehende Hypokalzämie eine Kontraindikation. Auch sorgfältige Einnahme der Basistherapie ist in allen diesen Situationen notwendig.

Bisphosphonate:

In der Situation der adjuvanten Behandlung wurde ein Anstieg der Knochendichte unter Bisphosphonaten gesehen. In der Subgruppe der postmenopausalen Frauen wurde in dieser Situation eine 34 %ige relative Reduktion von Knochenmetastasen und eine 17 %ige Verbesserung im Überleben berichtet. Sollten diese Daten nach der jetzt erwarteten Metaanalyse dazu führen, dass Bisphosphonate in die Behandlung in der adjuvanten Situation routinemäßig eingehen, ist davon auszugehen, dass damit gleichzeitig eine suffiziente antiosteoporotische Therapie gegeben ist (Knauer and Thurlimann 2014). Es liegen Daten vor für die Prävention des Knochenverlustes unter Aromatase-Inhibitoren für Ibandronat, Risedronat und Zoledronat ((Ellis, Bone et al. 2008, Lester, Dodwell et al. 2008, Van Poznak, Hannon et al. 2010, Sestak, Singh et al. 2014), Übersichten in (Bryce, Bauer et al. 2011, Hadji, Aapro et al. 2011, Body 2012)). Eine Metaanalyse über 11 Studien zu diesem Thema schlussfolgert, dass Bisphosphonate den Knochenverlust verhindern können, der mit dem Gebrauch von Aromatase-Inhibitoren in der adjuvanten Situation verbunden ist (Li, Wang et al. 2014). Es wird empfohlen, die Bisphosphonattherapie über den gesamten Zeitraum der Aromatase-Inhibitor-Therapie auszudehnen und dann das Risiko wieder neu zu evaluieren.

Bei Männern mit Prostatakarzinom und ADT wurde eine ganze Reihe von Studien durchgeführt, die den Nachweis für die Erhaltung der Knochendichte unter ADT erbrachten (Todenhofer, Stenzl et al. 2015). Eine Metaanalyse fasste die Kernaussage dieser Studien zusammen mit der Schlussfolgerung, dass Bisphosphonate in dieser Situation effektiv sind und eine Risikoreduktion für Frakturen von 0,8 erbringen, für die Entstehung einer Hochrisikosituation für Fragilitätsfrakturen eine relative Risiko-Reduktion von 0,39 (Serpa Neto, Tobias-Machado et al. 2012). Zoledronat erbrachte hierbei die niedrigste NNT von 14,9, während eine orale Alendronattherapie eine NNT von 41,6 erreichte.

Bisphosphonate unterliegen sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Verabreichung einer Einschränkung in der Anwendung bei Niereninsuffizienz und müssen gemäß der jeweiligen Fachinformation für das Präparat eingesetzt werden.

Denosumab

Denosumab ist klinisch erprobt als wirksames Medikament zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, der Osteoporose des Mannes, zur Prävention der Therapie assoziierten Osteoporose bei Männern mit Prostatakarzinom unter antihormoneller Therapie und bei Frauen unter Therapie mit Aromatasehemmern (Ellis, Bone et al. 2008, Cummings, San Martin et al. 2009, Smith, Egerdie et al. 2009, Smith, Saad et al. 2009, Brown-Glaberman and Stopeck 2013). Es wirkt erhaltend/ steigernd auf den Surrogatparameter Knochendichte und reduziert Frakturen. Denosumab wurde mittlerweile bei der primären Osteoporose über 10 Jahre angewendet und führte hier zu einer anhaltenden Frakturreduktion und einer Steigerung der Knochendichte an der LWS um > 20 % (Bone, Brandi et al. 2015a). Das Wirkungsprofil bei der postmenopausalen Osteoporose zeigt eine RRR bei WK-Frakturen um 68 % bei peripheren Frakturen um 20 % und hüftnahen Frakturen um 40 %. Bei Männern mit Prostatakarzinom unter ADT zeigte sich mit Denosumab eine deutliche Erhöhung der Knochendichte im Vergleich, sowie eine substantielle Reduktion der Frakturen um 62 % (Smith, Egerdie et al. 2009).

Die so genannte ABCSG-18 Studie (Dennis, Makhani et al. 2013) zeigt, dass die Therapie mit Denosumab bei Frauen unter einer Therapie mit Aromatase-Inhibitoren

die Frakturinzidenz substantiell reduziert (HR 0,44 bei Patientinnen mit einer Knochendichte über -1,0, HR 0,57 bei einer Ausgangsknochendichte von kleiner -1,0). Diese Studie zeigt die Wirksamkeit der Behandlung mit Denosumab unabhängig von der zugrundeliegenden Ausgangsknochendichte und unterstreicht somit die klinische Relevanz des erhöhten Frakturrisikos unter Aromatase-Inhibitoren.

Denosumab hat somit sehr gute Daten sowohl für die primäre Osteoporose als auch für die Situation der antihormonellen Therapie bei Männern und Frauen. Die Behandlung in der Osteoporose-Dosierung mit 60 mg s.c. alle 6 Monate ist somit eine sehr gute Option, unabhängig davon, ob eher eine primäre Osteoporose mit einer sekundären Komponente durch antihormonelle Therapie vorliegt oder umgekehrt. Denosumab kann unabhängig von der Nierenfunktion verabreicht werden. Es sollte jedoch bedacht werden dass bei höher gradiger Niereninsuffizienz eine adynamie renale Osteopathie ausgeschlossen werden sollte, und dass in dieser Situation Hypokalzämien entstehen können. Auf strikte Einhaltung der Basistherapie ist somit zu achten, Kalzium-Supplemente sind dann zu ergänzen, wenn die orale Verfügbarkeit nicht garantiert werden kann.

Alle weiteren zugelassenen Osteoporose-Therapeutika sind in der hier diskutierten Situation entweder kontraindiziert oder nur unter besonderen Kautelen anwendbar. SERMs sind in der Situation der AI-Therapie additiv nicht sinnvoll, beim Mann nicht zugelassen. Formationsstimulierende Verfahren wie Teriparatid oder Strontiumranelat sind kontraindiziert. 1-alpha-hydroxylierte Vitamin D Präparate können theoretisch als Second-Line-Medikamente in besonderen Situationen eingesetzt werden, müssen aber wegen der Gefahr der Hyperkalzämie intensiver überwacht werden.

Psychosoziale Betreuung

Eine psychosoziale Betreuung von Patientinnen und Patienten nach Sturz und Frakturen sollte in Ergänzung erwogen werden, wenn die psychosoziale Betreuung im Rahmen der Krebsbehandlung nicht ausreichend erscheint. Der Kontakt mit fachlich ausgewiesenen Selbsthilfegruppen ist auch hier zu empfehlen.

10.6.5. Indikationsstellung zur Einleitung einer anti-osteoporotischen Therapie

10.59.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Patienten mit einer östrogen- und androgensuppressiven Therapie soll eine antiresorptive Therapie bei einem „bone marrow density“ BMD < -1,5 eingeleitet werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der Beginn der Therapie wird bei vielen internationalen Empfehlungen mit Leitliniencharakter mit dem Beginn der antihormonellen Therapie gleichgesetzt. Da die Situation der antihormonellen Therapie ein kalkulierbar hohes Risiko darstellt empfiehlt die DVO-Leitlinie, bei Vorliegen einer antihormonellen Therapie die Therapieschwelle um einen Punkt anzuheben. Es wäre also in jedem Falle eine diagnostische Evaluation inklusive BMD-Messung zu empfehlen und man würde dem

gemäß mit einer antiresorptiven Therapie beginnen, wenn zu Beginn der antihormonellen Therapie der T-Score zusammen mit dem Alter und den weiteren Risikofaktoren eine Indikation erbringt. Das Risiko bleibt neu zu überprüfen zum Ende der antihormonellen Therapie und es gibt durchaus Situationen, in denen man die antiosteoporotische Therapie wieder aussetzen kann, da der wichtigste Risikofaktor neutralisiert ist. Nach den vorliegenden Daten kann damit bei Hochrisikopatienten die Inzidenz von Fragilitätsfrakturen um bis zu 70 % senken.

Die Basistherapie sollte in jedem Falle weitergeführt und die allgemeinen Empfehlungen der Leitlinie zu einer knochengesunden Lebensweise weiterhin umgesetzt werden.

Die Umsetzung einer Multimodalen Prophylaxe und Therapie der Osteoporose kann nach den vorliegenden Daten erheblich zu einer allgemeinen Resilience des Patienten beitragen.

Tabelle 71 bis Tabelle 73: Schemata zur Therapie-Indikation laut DVO Leitlinien:

Die prävalente Risikosituation addiert sich zu den zusätzlichen Risikofaktoren bei Tumorerkrankung. Bei Vorliegen von starken Risikofaktoren verschiebt sich die Indikationsschwelle um 2, bei normalen Risikofaktoren um ein Kästchen nach oben.

Tabelle 71: Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie, Vergleiche auch Tabelle 72

Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie

1. Niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades singulär oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind, bei einem DXA T-Score $< -2,0$ an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score $> -2,0$ ²
2. Niedrigtraumatische proximale Femurfraktur bei einem DXA T-Score $< -2,0$ an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score $> -2,0$

Bei typischen osteoporotischen radiologischen und/oder klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen bzw. proximalen Femurfrakturen kann in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden
3. Bestehende oder geplante Therapie mit Glukokortikoiden $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn:
 - a) T-Score $< -1,5$ an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur individuell auch bei einem T-Score $> -1,5$
 - b) niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen unabhängig vom T- Score.
 Ein endogenes Cushing-Syndrom ist äquivalent zu bewerten
4. Hohes 10- Jahresfrakturrisiko (ca. $> 30\%$ für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen) auf Grundlage der Tabelle 72, wenn T-Score $< -2,0$ an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur²

¹mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1-L4; ²Verwendung geschlechtsspezifischer T- Scores

Punkt 3 zur Glukokortikoid induzierten Therapie gilt somit analog für die antihormonelle Therapie (Siehe Indikationsstellung zur Einleitung einer anti-osteoporotischen Therapie).

In der nachfolgenden Tabelle sind die Indikationen zur medikamentösen Osteoporosetherapie in Abhängigkeit des Lebensalters, des Geschlechtes und der DXA-Knochendichte aufgeführt. Weitere Risikofaktoren, wie in Tabelle 73 aufgeführt, addieren sich auf das grundsätzliche Risiko. So verschieben weitere Risikofaktoren die Indikationsschwelle um 1 bzw. 2 (bei starken Risikofaktoren) Kästchen nach oben.

Tabelle 72: Indikation für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA- Knochendichte und weiteren Risikofaktoren

Lebensalter		T-Score nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.				
Frau	Mann ²	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5-bis -4,0	<-4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden;

²bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektives für die T-Scores.

Weitere Risiken, die zur Anhebung der Therapieschwelle laut Leitlinien des DVO führen, sind in nach folgender Tabelle zusammengestellt. Dabei werden starke Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus Typ 1), die die Therapiegrenze um +1,0 von anderen (z.B. Zöliakie), die die Therapiegrenze um 0,5 anheben, unterschieden.

Tabelle 73 Auflistung der Regeln für die Anhebung der Therapieschwelle adaptiert nach Leitlinien des DVO

Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 72 um +1,0^{3,4}	
<ul style="list-style-type: none"> - Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl. (Ausnahme rheumatoide Arthritis: hier nur +0,5)* - Diabetes mellitus Typ 1 - Drei und mehr niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren als Einzelfallentscheidung (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen; nicht additiv zu den unten aufgeführten singulären Frakturen) 	
Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 72 um +0,5^{3,4}	
- Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades	- Rheumatoide Arthritis
- Nichtvertebrale Frakturen > 50 . LJ ⁵ mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel-, und Knöchelfrakturen ⁵	- Spondylitis ankylosans
- Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter	- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Multiple intrinsische Stürze ⁵	- Hypogonadismus beim Mann ⁵
- Immobilität ⁵	
- Rauchen, COPD, und/oder hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide ⁵	- Wachstumshormonmangel ⁵
- Herzinsuffizienz ⁵	- Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistent ⁵
- Chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren ⁵	- Subklinischer Hyperkortisolismus ⁵
- Epilepsie / Antiepileptika ⁵	- Glitazone ⁵
- Depression / Antidepressiva ⁵	- hsCRP Erhöhung ⁵
- Zöliakie	- Knochenumbau-marker im 4. Quartil als Einzelfallentscheidung ⁵
Optional Trabecular Bone Score: Anhebung der Therapiegrenze um 0,5 pro 1,75 SD Z-Score⁴	

³ pro Risikofaktor. Es sollten in der Regel nicht mehr als zwei Risikofaktoren additiv bei einer modifizierten Risikoabschätzung berücksichtigt werden.

⁴Die Anhebung der Therapiegrenze in der Tabelle 72 sollte für alle genannten Risiken alleine oder in Kombination nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0 erfolgen

⁵sofern Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet

11. Paravasate

Umgang mit Interessenkonflikten: kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

11.1. Inzidenz von Paravasaten

Paravasate von Tumortherautika sind eine sehr gefürchtete, z. T. sehr schwerwiegende, aber in den allermeisten Fällen vermeidbare Komplikation in der Hämatologie und Onkologie. In der Literatur findet sich eine geschätzte Häufigkeit für alle Paravasationen von 0,1 % bis max. 6,5 % (Laughlin, Landeen et al. 1979, Dorr 1990, Langstein, Duman et al. 2002, Ener, Meglathery et al. 2004, Schulmeister 2011, Pluschnig, Haslik et al. 2015). Für die Inzidenz von Anthrazyklin-Paravasaten finden sich Angaben von 0,1 bis 1 % (Langer, Sehested et al. 2009). Dabei stützen sich derartige Angaben oft nur auf z. T. wenige Kasuistiken. Aufgrund einer immer noch fehlenden zentralen Dokumentation ist die wahre Inzidenz weiterhin unklar und liegt vermutlich höher als bisher angenommen (Mader, Fürst-Weger et al. 2006).

Kommt es zu einer Paravasation bei zentral implantierten Venenzugängen, sind diese mit z. T. schwerwiegenderen Komplikationen assoziiert. Hierfür finden sich in der aktuellen Literatur Inzidenz-Angaben von 0,26 bis zu 4,7 % (Biffi, Pozzi et al. 2004, Narducci, Jean-Laurent et al. 2011, Haslik, Hacker et al. 2015).

11.2. Definition und Schädigungstypen

Bei einem Paravasat kommt es definitionsgemäß entweder zu einem Austritt des Tumortherautikums aus einem Gefäß in das umliegende Gewebe oder das Tumortherautikum wird versehentlich direkt in das Gewebe injiziert (Pluschnig, Haslik et al. 2015). Die Gewebeschädigung kann von einer lokalen Entzündung bis zu einer Nekrose reichen. Bei Zerstörung von Nerven und Muskulatur kann es in der Folge zu einem vollständigen Funktionsverlust der betroffenen Extremität und sogar zur Amputation kommen (Langer, Sehested et al. 2009).

11.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Paravasate werden in 3 Schädigungstypen eingeteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gewebenekrotisierend (Vesicans) 2. Gewebereizend (Irritans) 3. Nicht gewebeschädigend (Non Vesicans)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsensus

Hintergrund

Der Umfang der lokalen Schädigung hängt in erster Linie von der Art des Tumortherautikums ab. Die Einteilung erfolgt dabei in drei Schädigungs-Typen (Tabelle 74) (Ener, Meglathery et al. 2004, Jordan, Behlendorf et al. 2009, Perez Fidalgo, Garcia Fabregat et al. 2012, de Wit, Ortner et al. 2013, Boulanger, Ducharme et al. 2015, Pluschnig, Haslik et al. 2015):

1. Gewebenekrotisierender Schädigungstyp (Vesicans): Zu den nekrotisierenden Agenzien gehören in erster Linie die Anthrazykline. Ein nekrotisierendes Agens (Vesicans) kann zur Blasenbildung und letztendlich zum lokalen Gewebsuntergang mit Einhergehen von Nekrosen und Ulzerationen führen.

2. Gewebereizender Schädigungstyp (Irritans): Gewebereizende Tumortheraeutika führen meistens zu Schmerzen an der Injektionsstelle oder im Venenverlauf mit oder ohne lokaler Inflammation. Es findet sich i. d. R. keine Nekrose. Bei Austritt großer Mengen kann es allerdings zu kleineren Ulzerationen im Weichteilgewebe kommen.

3. Nicht gewebeschildigender Schädigungstyp (Non Vesicans): Nicht gewebeschildigende Tumortheraeutika verursachen normalerweise keine lokalen Reaktionen. Einige von ihnen, wie beispielsweise Bleomycin und Methotrexat, können sogar intramuskulär gegeben werden (Jordan, Grothe et al. 2005).

Tabelle 74: Einteilung der Substanzen nach ihrem Schädigungsmuster

Vesicans	Irritans	Non Vesicans
Amsacrin	Bendamustin	Aflibercept
Brentuximab Vedotin ¹	Busulfan	Alemtuzumab
Cabazitaxel	Carboplatin	Arsentrioxid
Carmustin	Cisplatin < 0,4 mg/ml	(Peg)-Asparaginase
Cisplatin > 0,4 mg/ml	Cyclophosphamid	Azacytidin
Dactinomycin	Dacarbazin	Bevacizumab
Daunorubicin	Doxorubicin liposomal Daunorubicin liposomal	Bleomycin
Docetaxel	Etoposid	Bortezomib
Doxorubicin	Fotemustin	Cetuximab
Epirubicin	Gemcitabin	Cladribin
Idarubicin	Ifosfamid	Clofarabin
Mitoxantron	Irinotecan	Cytarabin
Mitomycin C	Melphalan	Decitabin
Nab-Paclitaxel	Streptozocin	Eribulin
Oxaliplatin ²	Temozolomid	Etoposid phosphat
Paclitaxel	Teniposid	Fludarabin

Vesicans	Irritans	Non Vesicans
Trabectidin	Trastuzumab-Emtansin	5-FU ³
Vinblastin	Treosulfan	Ipilimumab
Vincristin		Methotrexat
Vindesin		Nelarabin
Vinflunin		Ofatumumab ¹
Vinorelbin		Panitumumab
		Pemetrexed
		Pentostatin
		Pertuzumab
		Raltitrexed
		Rituximab
		Thiotepa
		Topotecan
		Trastuzumab
		Zytokine (Interferone, Interleukine)

¹geringe oder keine Erfahrung mit Paravasaten; Einstufung erfolgte z. T. aufgrund von Daten der entsprechenden Hersteller

²unterschiedliche Bewertung des Schädigungsmusters in Abhängigkeit der Konzentration (Bolusgabe, höhere Verdünnung)

³sehr hohes Risiko einer Phlebitis bei Dauerinfusion

11.3. Klinischer Verlauf eines Paravasates (am Bsp. der Anthrazykline)

Der klinische Verlauf eines Paravasates hängt größtenteils vom Nekrospotenzial der eingesetzten Substanz ab. Im Folgenden ist der zeitliche Verlauf einer Anthrazyklin-Paravasation dargestellt (Ener, Meglathery et al. 2004, Mader, Fürst-Weger et al. 2006), da es nur hier einige Daten gibt:

Sofort nach Paravasation treten brennende, stechende Schmerzen mit lokaler Schwellung und Rötung auf.

Stunden später folgt meistens ein Ödem mit zunehmenden Schmerzen und lokaler Rötung.

Innerhalb von Tagen kommt es zu einer Induration mit Thrombosierung von Kapillaren mit Nekrobiose von Kollagen.

Nach mehreren Wochen können nach wie vor Schmerzen vorhanden sein. Im Wundgebiet können Sklerosierungen, Hautatrophien und möglicherweise Exulzerationen auftreten. Ulzera entwickeln sich schleichend und dringen bis in die tieferen Hautschichten vor.

Erst nach Wochen und Monaten kommen die Ulzerationen zum Stillstand. Eine langsame Abheilung beginnt nach ca. sechs Monaten. Hauttransplantate werden häufig abgestoßen. Als Dauerschäden können Kontrakturen mit Dauerschmerzen auftreten. In Ausnahmefällen kann eine Amputation der betroffenen Extremität notwendig werden.

11.4. Differentialdiagnosen

In Abgrenzung zu einem Paravasat müssen verschiedene Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden.

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasaten sollen die wesentlichen Differentialdiagnosen berücksichtigt werden. Dazu zählen die Thrombophlebitis, lokale und systemische Hypersensitivitätsreaktionen, das Recall-Phänomen und die Photosensibilisierung.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsensus

11.4.1. Thrombophlebitis

Die Thrombophlebitis zählt zu den häufigsten lokalen Komplikationen bei der Applikation von Tumortheraeutika. Der Entstehungsmechanismus liegt zum einen in einer lokalen Infektion durch nicht steriles Arbeiten und zum anderen in einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Tumortheraeutikum begründet. Erklärbar ist diese Überempfindlichkeitsreaktion auch durch winzige Tumortheraeutikum-Mengen, die in das Endothel der Venenwand eindringen. In den allermeisten Fällen ist nicht das Tumortheraeutikum für die Thrombophlebitis verantwortlich, sondern die Trägersubstanz. Beispiele dafür sind Carmustin, Dacarbacin, Docetaxel, Fotemustin, Melphalan, Paclitaxel und Teniposid (Mader, Fürst-Weger et al. 2006).

11.4.2. Lokale Hypersensibilitätsreaktion

Bei der lokalen Hypersensibilitätsreaktion handelt es sich um einen immunologisch vermittelten Prozess. Typischerweise treten Schmerzen im proximalen Verlauf der zur Injektion verwendeten Vene, Erythem, Urtikaria, Pruritus und äußerst selten eine anaphylaktische Reaktion auf. Die lokalen Symptome lassen meist innerhalb einer Stunde nach Beendigung der Infusion und Spülen des Gefäßes spontan nach. Die topische Applikation von Steroiden (1 %) wird manchmal als wirksam beschrieben. Diese Reaktion tritt besonders beim Einsatz von u. a. Asparaginase, Bleomycin, Melphalan, und Cisplatin auf (Mader, Fürst-Weger et al. 2006, Grynszpan, Niemeyer-

Corbellini et al. 2013, Schummer, Winkler et al. 2014). Des Weiteren finden sich derartige lokale Reaktionen auch bei der Applikation von Bendamustin (Mahmoud and Eide 2012).

Davon abzugrenzen ist der sog. „Adriamycin flare“, der bei ca. 3 % der Doxorubicin-Applikationen vorkommen kann (Vogelzang 1979, Collins 1984, Curran, Luce et al. 1990). Klinisch finden sich Erytheme sowie Verhärtungen entlang des Venenverlaufes. Die Symptomatik bleibt auch nach Abbruch der Infusion bestehen (Mader, Fürst-Weger et al. 2006).

11.4.3. Systemische Hypersensitivitätsreaktionen

Allergische bzw. anaphylaktoide Reaktionen können grundsätzlich bei der Applikation von v. a. Antikörpern, aber auch anderer Tumorthérapeutika auftreten. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist eine immunologisch vermittelte Typ-I-Reaktion mit Anaphylaxie. Das klinische Bild reicht von einer Urtikaria bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Häufiger beobachtet wurde dieses Phänomen bei z. B. Rituximab oder Paclitaxel (Banerji, Lax et al. 2014, Picard and Castells 2014).

11.4.4. Recall-Phänomen

Als Recall-Phänomen nach vorangegangener Chemotherapie wird das erneute Auftreten einer dermalen Reaktion an der ursprünglichen Paravasatstelle bei erneuter korrekter Applikation einer Chemotherapie beschrieben. Für Zytostatika ist dieses Phänomen in einigen Fallserien v. a. für Anthrazykline, Gemcitabin und Taxane beschrieben (Kazandjieva, Gergovska et al. 2010, de Wit, Ortner et al. 2013).

Als Recall-Phänomen nach vorangegangener Radiatio wird das Auftreten einer Chemotherapie induzierten dermalen Reaktion an der ursprünglichen Stelle der Radiatio beschrieben. Dieses Phänomen wird v. a. bei der Applikation von Anthrazyklinen, Taxanen, Etoposid, Gemcitabin, Methotrexat, Vinblastin und Bleomycin beobachtet. Das Phänomen kann mit einer Latenz von bis zu 15 Jahren nach Abschluss der Bestrahlung auftreten (Burris and Hurtig 2010).

11.4.5. Photosensibilisierung

Generell sind alle Tumorthérapeutika in der Lage, die Photosensibilität zu erhöhen. Klinisch findet sich das Bild eines „Sonnenbrandes“ mit Erythem, Ödem- bis hin zur Blasenbildung. Schwerwiegende Fälle konnten nach der Applikation von Dacarbazin beobachtet werden; aber auch Bleomycin, Dactinomycin, 5-FU, Methotrexat und Vinblastin können eine Photosensibilisierung verursachen (Dawe and Ibbotson 2014).

11.5. Risikofaktoren

In den allermeisten Fällen ist ein Paravasat vermeidbar. Vor Applikation von Tumorthérapeutika ist es sinnvoll, das Risiko für das Auftreten einer Paravasation anhand bestimmter Risikofaktoren zu bestimmen. Ein entsprechender Score existiert nicht. Es werden folgende Risikofaktoren unterschieden (Tabelle 75): iatrogene, patienten-, Wirk- oder Hilfsstoff- und katheterassoziierte Risikofaktoren (Ener, Meglathery et al. 2004, Goolsby and Lombardo 2006, Mader, Fürst-Weger et al. 2006, Perez Fidalgo, Garcia Fabregat et al. 2012).

Tabelle 75: Zusammenfassung der wesentlichsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Paravasation

Iatrogen	Patienten assoziiert	Wirk-/ Hilfsstoff assoziiert	Katheter assoziiert
nicht-qualifiziertes oder übermüdetes Personal, Zeitdruck bei Applikation	Venenbeschaffenheit (fragile oder sklerosierte Gefäße)	gewebesetzschädigendes Potenzial und Menge der eingesetzten Substanz	Mangelhafte Fixierung des Zugangs/ Portnadel
Venenpunktionstechnik (z. B. multiple Punktionen)	(Thrombo-)Phlebitis	Konzentration des Wirkstoffes im Paravasat	zu tief implantierte Portsysteme, ungünstige Stelle
Selektion des Punktionsortes: Unterarm → Handrücken → Ellenbeuge (am unsichersten)	Veränderungen der venösen Zirkulation (z. B. Leberzirrhose..)	unphysiologischer pH-Wert und Osmolarität	Katheter-Fehllagen
Bolus-Injektionen	generalisierte Gefäßerkrankungen	applizierte Menge und Konzentration der beigesetzten Hilfsstoffe	Thrombosen der Portspitze
unzureichende Überwachung der Punktionsstelle bei laufender Infusion	verminderte Lymphdrainage nach axillärer Lymphknotendisektion		lang einliegende Kathetersysteme und damit Verschleiß des Kathetermaterials
unzureichende Patientenaufklärung über die Wichtigkeit der Angabe von Schmerzen	vorbestehende Polyneuropathie und damit einhergehendes vermindertes Schmerzempfinden		Port Diskonnektionen/ Ruptur des Portschlauches
Nichtbeachten von Patientenangaben über Schmerzen etc.	motorische Unruhe		
	eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit (ältere, jüngere, ausländische Patienten)		
	Adipositas		

11.5.1. Katheter assoziierte (Portsysteme, zentralvenöse Katheter) Risikofaktoren

Bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen bietet es sich an, vor Beginn einer Chemotherapie ein zentrales Kathetersystem zu implantieren. Damit kann das Risiko für eine Paravasation gesenkt werden. Falls es jedoch zur Paravasation bei zentralen Zugängen kommt, ist mit einem größeren Ausmaß an Gewebeschädigung zu rechnen. Des Weiteren gestaltet sich die Behandlung derartiger Paravasate z. T. sehr schwierig. Bei Portsystem assoziierten Paravasaten kann es zu einer Schädigung von Thoraxwand, mediastinalen Strukturen und des Pleuraraumes kommen (Kurul, Saip et al. 2002). Die Injektion von Zytostatika über ein Port-System oder zentral-venösen Katheter gegen erhöhten Widerstand ist zu vermeiden, da Fehllagen bzw. Diskonnektionen des Portschlauches mit entsprechender Paravasation beschrieben sind (Bozkurt, Uzel et al. 2003). In solchen Verdachtsfällen muss eine Röntgen-Kontrastmitteldarstellung unter Durchleuchtung erfolgen.

11.6. Prophylaxe von Paravasaten

Um das Risiko für eine Paravasation von Tumortheraeutika zu minimieren oder gänzlich zu verhindern, steht die Prophylaxe von Paravasaten im Vordergrund. Vor der Applikation von Tumortheraeutika ist es wichtig, den Wirkstoff hinsichtlich seines Gefahrenpotenzials bei Paravasation zu kategorisieren.

11.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Folgende Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Paravasaten sind zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verabreichung nur durch geschultes Personal, 2. Aufklärung des Patienten über die Möglichkeit eines Paravasates mit den entsprechenden einhergehenden Symptomen (Schmerz, Schwellung, Rötung), 3. Anlage eines Gefäßzuganges möglichst in Unterarmmitte, keine Mehrfachpunktionen derselben Vene 4. möglichst Verwendung flexibler Kanülen (keine Stahlkanülen), 5. sichere Fixierung des Gefäßzuganges möglichst mit Einsicht auf die Punktionsstelle, 6. Lagekontrolle: Aspiration von Blut, Spülung des Zuganges mit NaCl 0,9 % (außer Oxaliplatin: 5 %ige Glucose), bei zentralvenösen Kathetern zusätzlich Lagekontrolle mittels Röntgen-Thorax oder ggf. Kontrastmitteldarstellung 7. Applikation: nicht gegen einen Widerstand, Eile bei der Applikation vermeiden, regelmäßige Kontrolle des Zuganges, 8. Spülung nach Ende der Applikation, um Substanzrückstände im umliegenden Gewebe zu verhindern, 9. Besonderheiten bei nekrotisierenden Substanzen: <ul style="list-style-type: none"> • bei Polychemotherapie zuerst Gabe des Vesikans, • keine Applikation mit Perfusor, • keine Dauerinfusion über peripher venösen Zugang, • bei Bolus-Injektion vorzugsweise Applikation via Y-Stück.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsensus

11.7. Allgemeine therapeutische Maßnahmen bei Paravasation

Sobald das Auftreten eines Paravasates bemerkt wird, ist umgehend eine entsprechende Therapie einzuleiten (Wengstrom and Margulies 2008, Boulanger, Ducharme et al. 2015).

11.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Sofortmaßnahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kanüle oder Portnadel belassen, 2. sofortiges Beenden der Infusion, 3. Paravasat-Notfallset besorgen, 4. Handschuhe anziehen, 5. keinen Druck auf Paravasatstelle ausüben, 6. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich des Paravasates aspirieren, 7. anschließend Kanüle oder Portnadel unter Aspiration entfernen, 8. Hochlagerung und Ruhigstellung der betroffenen Extremität, 9. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich), 10. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, Siehe 11.9), 11. Applikation eines Antidots (falls indiziert, keinesfalls über gleichen Zugang Siehe 11.10), 12. Konsultation eines Chirurgen (falls indiziert, Siehe 0), 13. sorgfältige Dokumentation der Paravasation (Markierung der Paravasatstelle; wenn möglich Fotodokumentation, ggf. weitere Bildgebung, Dokumentationsbogen ausfüllen), 14. wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik. 15. keine Okklusivverbände oder Alkoholumschläge 16. Aufklärung des Patienten über das stattgefundene Paravasat und Aufforderung zur Selbstbeobachtung (Schmerz, Schwellung, Rötung)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.8. Bei Paravasation eingesetzte Antidota

Nach Durchführung allgemeiner therapeutischer Maßnahmen ist in Abhängigkeit von der ausgetretenen Substanz eine spezifische Therapie zu initiieren. In der Literatur finden sich nur belastbare Daten über die Wirksamkeit für die substanzspezifischen Antidota Dexrazoxane, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Hyaluronidase.

11.8.1. Dexrazoxan

Dexrazoxan ist ein wasserlösliches Analogon des Eisenchelators Ethylenamintetraessigsäure (EDTA) sowie ein Inhibitor der Topoisomerase II (Jordan, Behlendorf et al. 2009, Langer, Sehested et al. 2009). Es wurde 2007 für die Behandlung von Anthrazyklin-Paravasaten zugelassen. Bei rechtzeitigem Einsatz, ist es in der Lage eine Nekrose zu verhindern. Generell auftretende Nebenwirkungen sind Myelotoxizität, Nausea, Alopezie, Mukositis und ein Anstieg der Transaminasen.

11.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Paravasation von Anthrazyklinen (liposomale Anthrazykline ausgeschlossen) sollte die Applikation von Dexrazoxan erfolgen. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Infusion von Dexrazoxan über eine Vene der nicht betroffenen Extremität • Dosierung: Tag 1 und 2: 1000 mg/m², Tag 3: 500 mg/m² (Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, s. Fachinformation) • Applikation möglichst früh innerhalb von 6 h nach Paravasation • Infusionsdauer: 1-2 h
Empfehlungsgrad 0	Bei sehr kleinen Paravasaten und fehlender klinischer Symptomatik (z. B. Schmerz, Schwellung) kann darauf verzichtet werden.
Level of Evidence 2a	Literatur: (Mouridsen, Langer et al. 2007, Fontaine, Noens et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlungen beruhen v. a. auf den beiden prospektiven, multizentrischen, open-label Phase II- und III-Studien TT01 und TT02, die einarmig durchgeführt wurden. Die TT01-Studie war eine dänische Multicenter-Studie, in die insgesamt 23 Patienten eingeschlossen wurden. Die TT02-Studie mit insgesamt 57 Patienten mit Paravasation wurde als internationale Multicenter-Studie u. a. in Deutschland und Italien durchgeführt. Alle Patienten, bei denen eine Paravasation mit Anthrazyklinen beobachtet wurde, erhielten eine einmal tägliche intravenöse Infusion mit Dexrazoxan für insgesamt 3 Tage. Die beteiligte sichtbare Hautoberfläche betrug in TT01 23 cm² und in TT02 39 cm². Zusammenfassend konnte in beiden Studien in 98,2 % der Fälle eine chirurgische Intervention durch Behandlung mit Dexrazoxan verhindert werden. Bei 75% der Patienten wurde die Chemotherapie nach Paravasation zeitgerecht fortgeführt (Mouridsen, Langer et al. 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Fontaine in seiner retrospektiven Analyse. Dabei konnten insgesamt 41 Patienten, die nach Extravasation von u.a. Anthrazyklinen mit Dexrazoxan (Savene®) behandelt wurden, ausgewertet werden. Durch die Applikation von Dexrazoxan wurde ein

chirurgisches Debridement nach Paravasation von Anthrazyklinen bei 95 % der betroffenen Patienten verhindert (Fontaine, Noens et al. 2012).

Trotz fehlender randomisierter Studien erhielt Dexrazoxane die Zulassung für den Einsatz bei Extravasation von Anthrazyklinen. Dies beruht v.a. auf den Beobachtungen der beiden erwähnten Studien TT01 und TT02. Hier konnte durch den Einsatz von Dexrazoxane eine chirurgische Intervention in den meisten Fällen verhindert werden.

11.8.2. Dimethylsulfoxid (DMSO)

DMSO als bipolares Lösungsmittel ist ein potenter Radikalfänger (Lebrede, Barrie et al. 1992). Die Wirksamkeit von DMSO bei Paravasation von Zytostatika wurde zunächst in zahlreichen Tierversuchen sowie Fallbeschreibungen nachgewiesen (Lawrence, Walsh et al. 1989, de Lemos and Walisser 2005, Langer, Thougard et al. 2006). Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind lokale Schmerzen (Brennen), Juckreiz, selten Blasenbildung und ein knoblauchartiger Mundgeruch (Bertelli, Gozza et al. 1995, de Lemos and Walisser 2005).

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Amsacrin-, Cisplatin-, Dactinomycin- und Mitomycin C-Paravasaten sollte die Paravasatstelle mit Dimethylsulfoxid (DMSO) 99 % betupft werden.
Empfehlungsgrad A	Bei Anthrazyklin-Paravasaten, bei denen kein Dexrazoxan appliziert wurde, soll die Gabe von DMSO erfolgen. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Applikation aller 8 Stunden für mindestens 7-14 Tage • Tupfen, nicht reiben oder Druck ausüben • Paravasatstelle nach DMSO-Applikation nicht abdecken, da DMSO an der Luft trocknen sollte Bei gleichzeitiger lokaler Therapie mit Kälte zeitliches Intervall von mind. 15 min einhalten.
Level of Evidence 3a	Literatur: DMSO Gabe: (Olver, Aisner et al. 1988, Bertelli, Gozza et al. 1995) Vorgehen bei der Applikation : (Olver, Aisner et al. 1988, Bertelli, Gozza et al. 1995, Wengstrom and Margulies 2008, de Wit, Ortner et al. 2013, Pluschnig, Haslik et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation eines liposomalen Anthrazyklins soll die Applikation von DMSO nicht erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlungen beruhen u. a. auf einer prospektiv einarmig durchgeführten Studie. Dabei wurden zwischen 1991 und 1994 insgesamt 144 Patienten mit einer Paravasation von Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Mitoxantron, Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid und Fluorouracil eingeschlossen. Die Patienten erhielten topisch eine hochkonzentrierte Lösung von DMSO (99 %) aller 8 Stunden für 7 Tage sowie eine lokale Kältetherapie dreimal täglich. Nur 1 Patient entwickelte im Verlauf eine Ulzeration (Bertelli, Gozza et al. 1995). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Olver in seiner einarmigen Studie 1988. Dabei wurden 20 Patienten mit Paravasation von Anthrazyklinen mit hochkonzentriertem DMSO behandelt. Das betroffene Areal wurde aller 6 Stunden mit DMSO betupft. Die Behandlung wurde über 14 Tage fortgesetzt. Die Nachbeobachtung erfolgte über 3 Monate, wobei bei keinem Patienten eine chirurgische Intervention erforderlich war. Es zeigte sich bei 10 Patienten lediglich eine vermehrte Pigmentation der ehemaligen Paravasatstelle (Olver, Aisner et al. 1988). Seit Einführung von Dexrazoxan ist die Applikation von DMSO zumindest bei Paravasation von Anthrazyklinen in den Hintergrund getreten.

Bei Paravasation von liposomalen Anthrazyklinen ist die Applikation von DMSO kontraindiziert. DMSO ist aufgrund seiner lipidlöslichen Eigenschaften in der Lage, Anthrazykline aus den Liposomen freizusetzen. Dies kann zu einer erheblichen Gewebeschädigung führen (Mullin, Beckwith et al. 2000). Aufgrund der Seltenheit von Paravasationen von Zytostatika, wenigen therapeutischen Optionen bei iatrogenem Schaden und geringem Schadenspotential von DMSO erfolgte die Festlegung des Empfehlungsgrad B durch die Leitliniengruppe.

11.8.3. Hyaluronidase

Hyaluronidase ist ein Enzym, das Bindegewebe durch die enzymatische Wirkung auflösen kann und daher in der Therapie von bestimmten Paravasaten eingesetzt wird. Dabei verbessert es die Absorption und Verteilung ins Gewebe ausgetretener Substanzen. Die Angaben zur Dosierung schwanken in der Literatur zwischen 100 bis zu 1500 applizierten IU, sie richtet sich nach der Größe des Paravasates.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Paravasation von Vincaalkaloiden sollte die Paravasatstelle mit Hyaluronidase subkutan oder intradermal periläsional umspritzt werden. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 1-10 Ampullen à 150 IU (Angaben schwanken in der Literatur zwischen 100 bis zu 1500 IU) • Lösung der Hyaluronidase in 1ml Lösungsmittel (z. B. NaCl 0,9 %) • Bei der Gabe ist auf eine ausreichende lokale Analgesie zu achten (z.B. Lidocain 1 %).
Level of Evidence 3b	Literatur: (Wengstrom and Margulies 2008, de Wit, Ortner et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Paravasation von Paclitaxel-Paravasaten kann die Paravasatstelle mit Hyaluronidase subkutan oder intradermal periläsional umspritzt werden. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 1-10 Ampullen à 150 IU (Angaben schwanken in der Literatur zw. 100 bis zu 1500 IU) • Lösung der Hyaluronidase in 1ml Lösungsmittel (z. B. NaCl 0,9 %) • Bei der Gabe ist auf eine ausreichende lokale Analgesie zu achten (z.B. Lidocain 1 %).
Level of Evidence 3b	Literatur: (Wengstrom and Margulies 2008, de Wit, Ortner et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hyaluronidase verbessert die Absorption und Verteilung ins Gewebe ausgetretener Substanzen (Bertelli, Dini et al. 1994). Die Angaben zur Dosierung schwanken in der Literatur zwischen 100 bis zu 1500 applizierten IU, sie richtet sich nach der Größe des Paravasates (Cicchetti, Jemec et al. 2000). In der Arbeit von Bertelli et al. (1994) wurde bei 7 Patienten nach Paravasation von Vincaalkaloiden Hyaluronidase als Antidot appliziert. Bei allen Patienten konnte so eine Nekrose verhindert werden.

In Zusammenschau dieser Beobachtungen und basierend auf der Expertenmeinung der Leitliniengruppe erfolgte die Festlegung auf den Empfehlungsgrad B.

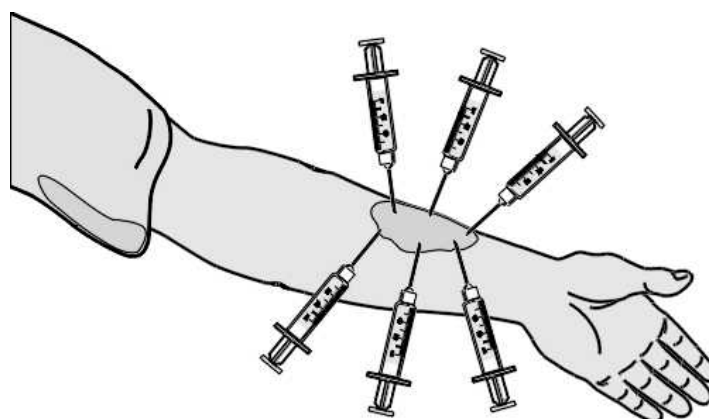


Abbildung 7: Applikation von Hyaluronidase durch periläsionale Injektionen (aus Schmoll 2006, Kompendium für internistische Onkologie, mit freundlicher Genehmigung durch den Springer Verlag)

11.8.4. Natriumthiosulfat

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines Paravasates soll Natriumthiosulfat nicht gegeben werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: (Dorr, Soble et al. 1988, Marshall, Arthaud et al. 2000, Mader, Fürst-Weger et al. 2006)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Natriumthiosulfat handelt es sich chemisch um das Natriumsalz der in freiem Zustand instabilen Thioschwefelsäure. Im Mausmodell war Natriumthiosulfat in der Lage, die toxische Wirkung von Mechlorethamin zu neutralisieren und so eine Schädigung der Haut zu verhindern (Dorr, Soble et al. 1988). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Marshall 2000 bei Tierversuchen an Ratten (Marshall, Arthaud et al. 2000). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde zunächst extrapolierend von einer Wirksamkeit von Natriumthiosulfat bei Paravasation bei Menschen ausgegangen. Aufgrund der wenigen klinischen Daten zur Wirksamkeit, der invasiven Applikation und der ebenbürtigen Wirksamkeit von DMSO kann eine Anwendung nicht empfohlen werden.

11.8.5. Steroide

11.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Therapie eines Paravasates sollen Steroide weder systemisch noch lokal verwendet werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: (Dorr, Alberts et al. 1980)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Steroide wirken antiinflammatorisch. Ihr Einsatz bei Paravasaten wird sehr kontrovers diskutiert, da ein Paravasat nur in Ausnahmefällen von einer entzündlichen Reaktion begleitet wird (Mader, Fürst-Weger et al. 2006). Bei Anthrazyklin-Paravasaten und Vinca-Alkaloiden wurden in Einzelfällen über klinische Erfolge berichtet. Im Tierexperiment allerdings führte der Einsatz von Steroiden zu einer erhöhten Toxizität (Dorr, Alberts et al. 1980) (Kraft, Weinig et al. 2000). Zusammenfassend kann aus pharmakologischer Sicht der Einsatz von Steroiden bei Paravasaten nicht empfohlen werden.

11.9. Lokale Thermotherapie

11.9.1. Trockene Wärme

11.12.	konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation von Vincaalkaloiden sollte trockene Wärme 4mal täglich für 20 min über 24-48 Stunden zusätzlich zu den anderen Maßnahmen appliziert werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Durch die Applikation von Wärme kommt es zu einer Vasodilation und in der Folge zu einem gesteigerten Abtransport der toxischen Substanz aus dem Gewebe, eine Wirksamkeit wurde bei Paravasaten mit Vincaalkaloiden gezeigt (Dorr 1990, Kahler, Mustroph et al. 2009, Langer, Sehested et al. 2009, Boulanger, Ducharme et al. 2015).

Für die Paravasation anderer Zytostatika finden sich in der Literatur keine Angaben, so dass bezüglich der Applikation von Wärme bei anderen Substanzen außer Vincaalkaloiden keine Aussage möglich ist.

11.9.2. Trockene Kälte

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation von Amsacrin, Cisplatin, Dactinomycin, nicht-pegylierten Anthrazyklinen, Mitoxantron und Mitomycin sollte trockene Kälte 4-mal täglich für mindestens 15 Minuten über 24-48 Stunden zusätzlich zu den anderen Maßnahmen angewendet werden.
EK	Für die Applikation von trockener Kälte bei Paravasation anderer Zytostatika finden sich in der Primärliteratur keine Angaben. In Analogie zu anderen Leitlinien kann die Applikation von Kälte empfohlen werden (nicht bei Vincaalkaloiden).
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der Wirkmechanismus von trockener Kälte beruht auf der Vasokonstriktion von Gefäßen und damit der verminderten Ausbreitung der Zytostatika im Gewebe (Lane, Vichi et al. 1987). Dieser Mechanismus konnte in einzelnen *in vitro* Versuchen gezeigt werden (Dorr 1990, Kahler, Mustroph et al. 2009). Des Weiteren konnte in einzelnen Fallberichten, durch die Applikation von Kälte oder Wärme eine Ulzeration verhindert werden (Kahler, Mustroph et al. 2009). Die Applikation sollte grundsätzlich trocken erfolgen, da beim Einbringen von Feuchtigkeit die Gefahr der Mazeration besteht (Doellman, Hadaway et al. 2009).

11.10. Substanzspezifische Maßnahmen

Angegeben in dieser zusammenfassenden Tabelle sind diejenigen Zytostatika, bei denen substanzspezifische Maßnahmen beschrieben sind. Für die anderen Tumortheraeutika sind die allgemeinen Maßnahmen zu beachten.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Zytostatika und ihrer substanzspezifischen Maßnahmen

Applizierte Substanz	Antidot	Thermotherapie erforderlich
Amsacrin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Anthrazykline (liposomale ausgenommen)	Dexrazoxan für 3 Tage Wenn keine Dexrazoxan-Gabe: DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage (nicht zusammen mit Dexrazoxan)	Trockene Kälte (muss mind. 15 min vor der Dexrazoxan Applikation beendet werden; keine Kälte während der Dexrazoxan Applikation)
Cisplatin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Dactinomycin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Keine Thermotherapie erforderlich
Mitomycin C	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Mitoxantron	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Paclitaxel	Hyaluronidase kann gegeben werden (1-10 Ampullen à 150 IE)	Keine Thermotherapie erforderlich
Vinca Alkaloide	Hyaluronidase sollte gegeben werden (1-10 Ampullen à 150 IE)	trockene Wärme

11.11. Chirurgische Therapie

11.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei beginnenden Nekrosen oder beginnendem Kompartiment-Syndrom soll unmittelbar ein Chirurg konsultiert werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei persistierenden oder progredienten Schmerzen oder bei Versagen der konservativen Therapie sollte ein Chirurg konsultiert werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Zeitintervall zur Konsultation eines Chirurgen wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. In den meisten Fallbeschreibungen u. a. von Heimbürg (1998) und Napoli erfolgte die Vorstellung der Patienten zeitverzögert oft erst nach mehreren Tagen (von Heimbürg and Pallua 1998, Napoli, Corradino et al. 2005). Im Regelfall v. a. bei eher asymptomatischen Patienten ist eine konservative Behandlung ausreichend. Jedoch kann es durch die Paravasation nekrotisierender Substanzen in der Folge zu Ulzerationen und Fibrosierungen im Bereich der betroffenen Extremität kommen, die zu Kontrakturen der Extremitäten bis hin zum völligen Funktionsverlust des betroffenen Areals führen können.

Ist eine chirurgische Intervention erforderlich, so empfiehlt sich in der Regel ein zweizeitiges Vorgehen mit initial großzügigem Debridement und sekundär plastischer Deckung des Defektes.

In mehreren Publikationen konnte mit Hilfe der sog. „SWOP“ (saline washout procedure)-Technik ein chirurgisches Debridement nach Paravasation von Zytostatika verhindert werden. Diese Technik wurde jedoch nur an hochspezialisierten Zentren durchgeführt und kann daher nicht in die alltägliche klinische Praxis übertragen werden.

In mehreren Publikationen konnte mit Hilfe der sog. „SWOP“ (saline washout procedure)-Technik ein chirurgisches Debridement nach Paravasation von Zytostatika verhindert werden. Dabei wird das defekte Areal zunächst mit 5-10 ml eines Lokalanästhetikums infiltriert und mit einer 14 oder 16 G Kanüle mehrere Kanäle geschaffen. Anschließend erfolgt die Spülung mit bis zu 500 ml einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung (bei Port-Paravasaten bis zu 1500 ml) (Dionyssiou, Chantes et al. 2011). In der Arbeit von Steiert et al. wurde bei insgesamt 13 Patienten die Spülung mit 0,9 % Kochsalzlösung angewendet (Steiert, Hille et al. 2011). Bei 2 der Patienten zeigte sich eine prolongierte Induration und Entzündung; eine chirurgische Intervention konnte jedoch in allen Fällen verhindert werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Fallberichten von u.a. Dionyssiou (2011), Napoli (2005) und Heimbürg (1998) (von Heimbürg and Pallua 1998, Napoli, Corradino et al. 2005,

Dionyssiou, Chantes et al. 2011). Aufgrund der fehlenden randomisierten Studien und bei nachgewiesener Wirksamkeit von Dexrazoxan in der randomisierten Studie von Mouridsen kann eine Anwendung nur in Ausnahmefällen empfohlen werden (Mouridsen, Langer et al. 2007). So ist der Einsatz der sog. SWOP-Technik unter besonderen Umständen (Unverträglichkeit von Dexrazoxan, Port-Paravasate) sowie an versierten Zentren zu überlegen.

11.12. Antibiotische Therapie

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei großflächigen Paravasaten mit großem Substanzdefekt kann nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine antibiotische Prophylaxe mit z. B. Clindamycin oder Amoxicillin erwogen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der Publikation von Pluschnig (2015) erfolgte die Applikation einer antimikrobiellen Prophylaxe bei Paravasationen, die zu einer Verletzung der Hautbarriere geführt haben (Pluschnig, Haslik et al. 2015). Aus diesem Grund kann bei Paravasationen, die z.B. mit großflächiger Blasenbildung einhergehen eine antibiotische Prophylaxe erwogen werden.

11.13. Therapeutisches Vorgehen bei zentralvenösen Kathetern

Bei Auftreten eines Paravasates durch zentralvenöse Katheter kann es zu einer Anreicherung der Substanz im Mediastinum, der Pleura oder im subkutanen Gewebe von Hals und Thorax kommen (Narducci, Jean-Laurent et al. 2011, Perez Fidalgo, Garcia Fabregat et al. 2012). In der Folge imponieren z. T. heftigste thorakale Schmerzen. Zur genauen Bestimmung des Ausdehnungsgrades der Paravasation ist die Durchführung einer entsprechenden Schnittbildgebung (CT/MRT) hilfreich (Shenaq, Abbase et al. 1996, Schummer, Schummer et al. 2003, Jordan, Behlendorf et al. 2008, Surov, Jordan et al. 2008).

11.17.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Bei Auftreten einer Paravasation bei liegendem zentralvenösen Katheter sind folgende therapeutische Maßnahmen durchzuführen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sofortiges Beenden der Infusion, 2. Handschuhe anziehen, 3. zentralen Katheter oder Portnadel belassen, 4. keinen Druck auf Paravasatstelle ausüben, 5. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich aspirieren, 6. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich), 7. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, s. 8.10.), 8. Applikation eines Antidots (falls indiziert, s. 8.9., nicht über den zentralen Zugang), 9. anschließend Portnadel oder zentralvenösen Katheter unter Aspiration entfernen, 10. Chirurgen umgehend konsultieren (ggf. Drainage, Thorakoskopie oder -tomie nach entsprechender Bildgebung) 11. ausreichende Analgesie, Volumen- und Sauerstoffgabe (falls erforderlich), 12. antiinfektive Therapie in Erwägung ziehen, 13. sorgfältige Dokumentation der Paravasation (Markierung der Paravasatstelle; wenn möglich Fotodokumentation), 14. wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.14. Paravasat-Notfallset

Ein Paravasat-Notfallset ist in der onkologischen Therapieeinheit vorrätig zu halten (Jordan, Grothe et al. 2005, Kahler, Mustroph et al. 2009, de Wit, Ortner et al. 2013).

11.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Ein Notfallset bei Paravasation von Zytostatika sollten folgende Bestandteile enthalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einmalspritzen (1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml) 2. Flexülen 3. Einmalkanülen (z. B. 21 G) 4. (sterile) Handschuhe 5. Sterile Kompressen und Tupfer 6. NaCl 0,9 % 7. Aqua dest. 8. Glucose 5 % (bei Oxaliplatin-Paravasat: wenn Spülung indiziert, dann nicht mit NaCl) 9. Kälte-/ Wärmepackungen 10. DMSO 99 % 11. Hyaluronidase 1500 IE (Aufbewahrung im Kühlschrank bei 2-8 °C) 12. Lidocain 1 % 13. Wirkstoffliste mit Schädigungspotenzial 14. Anleitung Vorgehen bei Paravasaten 15. Dokumentationsbogen (Beispiel: Vorlage vom Springer-Verlag (Mader, Fürst-Weger et al. 2006)) 16. Hinweis auf Dexrazoxan-Verfügbarkeit (Ort, Telefonnummer)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.15. Dokumentation von Paravasaten

11.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Nach Akutversorgung der Paravasatstelle soll eine ausführliche, unverzügliche Dokumentation erfolgen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Name des Patienten, 2. Datum und Zeit des Auftretens der Paravasation, 3. Position der Kanüle bzw. Angabe des zentralvenösen Zuganges, 4. Wie häufig und wo wurden Venenpunktionen durchgeführt, 5. Appliziertes Zytostatikum (Name, Volumen), 6. Vermutetes Volumen des Paravasates, 7. Beschreibung der Paravasatstelle (Rötung, Schwellung etc.), 8. Mögliche Differentialdiagnosen 9. Applizierende Person, 10. Auffindende Person 11. Allgemein eingeleitete Maßnahmen zum Management des Paravasates, 12. Wurde ein Antidot oder eine lokale Thermotherapie appliziert, 13. Vorstellung beim Chirurgen erfolgt, 14. Markierung der Paravasatstelle und wenn möglich photographische Dokumentation, 15. Verlaufsdokumentation.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.16. Verlaufskontrolle

Zur Festlegung der Nachsorgeintervalle sind das Schädigungspotenzial der extravasierten Substanz sowie das klinische Ausmaß der Paravasation zu berücksichtigen (de Wit, Ortner et al. 2013).

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation von nekrotisierenden Substanzen sollte eine engmaschige klinische Kontrolle erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorge soll bis zum Abklingen der akuten lokalen Reaktion erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In den aktuellen Publikationen finden sich hierzu sehr unterschiedliche Angaben für Nachsorge-Intervalle. Generell erfolgt eine Verlaufskontrolle in Anpassung an das individuelle Beschwerdebild und Ausprägungsgrad der Paravasation.

12. Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

12.1. Radiogene Enteropathie/ Enteritis

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Diarrhoe während und nach einer Bestrahlung. Sowohl klinisch als auch in Studien handelt es sich um ein Symptom, das als solches betrachtet und behandelt wird, auch wenn es viele verschiedene Ursachen haben kann. Dazu verweisen wir auch auf das Kapitel Diarrhoe unter Systemtherapie der Gesamtleitlinie.

Die Bestrahlung des Darmes - Dünn- und Dickdarm - führt zu Diarrhoe. Die Diarrhoe ist dosis- und volumenabhängig und wird unter anderem von simultaner Chemotherapie beeinflusst. Diarrhoe tritt bei Bestrahlung des Oberbauches, aber auch des Beckens auf. Weiterhin ist die Diarrhoe ein Symptom der radiogenen Proktitis, wie sie bei der Bestrahlung nur geringer Rektumanteile mit höherer Dosis bei Prostatakarzinom auftreten kann. Zugrunde liegt eine radiogene Mucositis der Darmschleimhaut. Die diesem Kapitel zugrunde liegenden Studien wurden unter dem Suchkriterium radiogene Diarrhoe gefunden. Sie haben oft unterschiedlichste Kollektive von Patienten eingeschlossen, aber immer wurde das Symptom Diarrhoe bewertet.

12.1.1. Akute Enteropathie/ Enteritis- Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe

12.1.1.1. Sulfasalazin

12.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Sulfasalazin kann erfolgen. (Off-Label-Use)
Level of Evidence 1b	Literatur : (Kilic, Egehan et al. 2000)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Sulfasalazin ist ein Prodrug der aktiven Metabolite Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure (5-ASA). Es wirkt lokal im Colon antiinflammatorisch und wird unter anderem zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen angewendet. Zum Einsatz von Sulfasalazin in der Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe bei Patienten mit Karzinomen im Beckenbereich wurde eine Studie gefunden und ausgewertet (Kilic, Egehan et al. 2000). Die Studie schließt 87 Patienten ein und wurde mit dem Evidenzniveau 1b bewertet. Die Inzidenz der Diarrhoe (22/44 [55 %] vs. 37/43 [86 %] OR: 0,19, 95 % KI: 0,07-0,55) und insbesondere der Schweregrade 3+4 (3/44 [7 %] vs.

13/43 [30 %] OR: 0,17, 95 % KI: 0,04-0,65) war in der Interventionsgruppe signifikant erniedrigt.

Kritisch ist zu bewerten, dass andere Präparate derselben Wirkstoffgruppe keinen positiven oder sogar einen negativen Effekt auf die Entwicklung einer radiogenen Proktitis zeigten (siehe unter 5-ASA/Mesalazin). Aus diesem Grund ist der Einsatz des Präparates kritisch zu sehen, zumal der endoskopische und histopathologische Eindruck der Enddarmmukosa sich nicht signifikant unterschieden. Die in der Publikation von den Autoren geforderten Langzeitbeobachtungen wurden nicht publiziert. Außerdem ist die Gabe in Deutschland nicht etabliert und es gibt wenig klinische Erfahrungen dazu. Weiterhin handelt es sich um einen Off-Label-Use.

12.1.1.2. Amifostin

12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Vor jeder Fraktion appliziertes Amifostin kann Inzidenz, Intensität und Dauer von Durchfällen im Rahmen einer akuten radiogenen Enteritis vermindern. Die Applikation kann mit mindestens 340 mg/m ² intravenös oder mit mindestens 500 mg absolut subcutan erfolgen. (Off-Label-Use)
Level of Evidence 2b	Literatur: (Liu, Liu et al. 1992, Athanassiou, Antonadou et al. 2003, Katsanos, Briasoulis et al. 2010)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Amifostin

In einer randomisierten, nicht verblindeten, nicht placebokontrollierten Studie, (n = 205) bei der eine Beckenbestrahlung gegen die gleiche Beckenbestrahlung plus i.v. Amifostin in einer Dosierung von 340 mg/m² getestet wurde, traten akute Nebeneffekte am unteren Intestinaltrakt und der Blase im Amifostinarm signifikant seltener auf (akute Blasentoxizität in Woche 7 der Bestrahlung: 0/110 [0,0 %] vs. 32/95 [33,3 %], P = 0,003; akute Toxizität des unteren Gastrointestinaltraktes in Woche 7 der Bestrahlung: 0/110 [0,0 %] vs. 38/95 [40,0 %], p = 0,003). Späteffekte (mediane Beobachtungszeit 12 Monate) kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor (Athanassiou, Antonadou et al. 2003). Das Ansprechen der Tumorerkrankung 6 Wochen nach Therapieende war in beiden Armen identisch. Amifostin führte bei zwei Patienten zu moderater arterieller Hypotonie und bei einem Patienten zu moderater Übelkeit.

In einer randomisierten, nicht verblindeten, nicht placebokontrollierten Phase-II-Studie (n = 44), bei der eine Beckenbestrahlung gegen die gleiche Beckenbestrahlung plus 500 mg Amifostin s.c. verglichen wurde, traten endoskopisch und bioptisch gesicherte, akute, schwere, radiogene Colitiden seltener auf (6/21 [28,6 %] vs. 12/23 [52,2 %] (Katsanos, Briasoulis et al. 2010). Bei 20 % der Amifostinpatienten traten Amifostin bedingte Nebeneffekte Grad 1 und 2 auf (lokales Erythem, Pruritus, Übelkeit und Erbrechen).

Gegensätzliches dazu beschreibt eine Studie von Liu 1992 (Liu, Liu et al. 1992) (n = 98), in der ebenfalls randomisiert eine Gruppe mit Strahlentherapie bei

Rectumkarzinom mit einer Gruppe Strahlentherapie unter Prophylaxe mit Amifostin (damals noch WR-2721) verglichen wurde. Hier zeigte sich in der Interventionsgruppe die Schleimhaut- und Hautreaktion in der akuten Phase zur Kontrolle nicht unterschiedlich, während in der Spätphase signifikante Gruppenunterschiede auftraten. So traten bei 5 von 37 Patienten der Kontrollgruppe, die noch die vollständige Nachbeobachtungszeit erfuhren, moderate bis schwere radiogene Spätschäden auf, in der Gruppe mit Amifostin (n = 34) waren dagegen nur milde Spätschäden zu verzeichnen.

12.1.1.3. 5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin)

12.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der Radiotherapie induzierten Diarrhoe mit 5-Aminosalicylsäure soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Baughan, Canney et al. 1993, Martenson, Hyland et al. 1996, Resbeut, Marteau et al. 1997)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

5-Aminosalicylsäure (5-ASA) ist als Medikament zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen zugelassen. Zum präventiven Einsatz der 5-ASA, bzw. einer Prodrug (Martenson, Hyland et al. 1996) wurden 3 Studien gefunden und ausgewertet, die insgesamt 283 Patienten einschließen (Baughan, Canney et al. 1993, Martenson, Hyland et al. 1996, Resbeut, Marteau et al. 1997). Die Radiotherapie erfolgte aufgrund von Karzinomen des Rektums, der Prostata, des Uterus, der Zervix und der Blase. Die Studien wurden aufgrund teilweise fehlender Dokumentation (Baughan, Canney et al. 1993) bzw. der Verwendung eines zweifelhaften Placebos (Resbeut, Marteau et al. 1997) und geringer Patientenzahl (Martenson, Hyland et al. 1996) mit dem Evidenzniveau 2b bewertet.

Die präventive Gabe von 5-ASA senkte nicht die Inzidenz der Diarrhoe in der Interventionsgruppe (OR: 1.31, 95% CI: 0.76-2.27). Die Autoren zweier Studien gingen überdies sogar von einer Verstärkung gastrointestinaler Symptome durch Gabe von 5-ASA aus (Baughan, Canney et al. 1993, Martenson, Hyland et al. 1996).

12.1.1.4. Cholestyramin

12.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Cholestyramin sollte nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Chary and Thomson 1984)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Cholestyramin ist als Medikament zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen und wirkt über die Bindung und Ausscheidung von Gallensäuren. Zum Einsatz von Cholestyramin in der Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe wurde eine Studie gefunden und ausgewertet, die insgesamt 33 Patienten unter Radiotherapie mit Karzinomen des Uterus und der Prostata einschließt (Chary and Thomson 1984). Die Studie wurde aufgrund der geringen Patientenzahl mit dem Evidenzniveau 2b bewertet. Patienten, die zusätzlich zu einer fettarmen Diät Cholestyramin erhielten, litten signifikant seltener an einer Diarrhoe als Patienten der Placebogruppe (OR 0.10, 95% KI: 0.01-1.00). Jedoch war die Häufigkeit der Nebenwirkungen (Nausea/Emesis, abdominale Krämpfe) bei Patienten mit Cholestyramin signifikant erhöht (OR: 3.82, 95% KI: 1.08-13.49). Aufgrund der deutlich zu geringen Evidenz und dem bekannten Nebenwirkungsspektrum ist keine Empfehlung zur Verwendung von Cholestyramin in der Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe möglich.

12.1.1.5. Glutamin

12.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Glutamin soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Kozelsky, Meyers et al. 2003, Vidal-Casariago, Calleja-Fernandez et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Aminosäure Glutamin stellt für Zellen mit hoher Umsatzrate, wie beispielsweise den Enterozyten, einen Hauptenergieträger dar und ist unter anderem für die Integrität des Darmes verantwortlich. Zum Einsatz von Glutamin zur Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe wurden zwei randomisierte Studien gefunden und ausgewertet, die insgesamt 198 Patienten unter Radiotherapie einschließen (Kozelsky,

Meyers et al. 2003, Vidal-Casariego, Calleja-Fernandez et al. 2014). Beide Studien wurden mit dem Evidenzniveau 1b bewertet. Aufgrund einer sehr hohen Heterogenität von $I^2 = 89\%$ konnten die Studien nicht gemeinsam ausgewertet werden. Eine Ursache könnte in der unterschiedlichen Dosierung und Applikation der Studienmedikation liegen. Die Interventionsgruppe der Studie von Vidal-Casariego erhielt dreimal täglich jeweils 10 g Glutamin, während Patienten der Interventionsgruppe von Kozelsky et al. zweimal täglich 4 g Glutamin verabreicht wurde. In der Studie von Kozelsky et al. (n = 129) konnte die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade (OR: 0.80, 95 % KI: 0.33-1.95) und insbesondere der Schweregrade 3-4 (OR: 0.13, 95 % KI: 0.47-2.70) nicht signifikant reduziert werden. In der Studie von Vidal-Casariego et al. war die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade bei Patienten der Kontrollgruppe signifikant niedriger als bei Patienten der Interventionsgruppe (OR: 13.03, 95% KI: 2.68-63.22).

12.1.1.6. Octreotid-LAR

12.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Octreotid-LAR soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Martenson, Halyard et al. 2008, Zachariah, Gwede et al. 2010)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Somatostatin-Analogon Octreotid gilt als effektive Behandlungsoption der Chemotherapie induzierten Diarrhoe. Zum präventiven Einsatz des langwirksamen Octreotids (Octreotid-LAR) bei Patienten mit zu erwartender Radiotherapie induzierter Diarrhoe wurden 2 Studien gefunden und ausgewertet, die insgesamt 340 Patienten mit gynäkologischen Tumoren und Karzinomen des Rektums einschließen (Martenson, Halyard et al. 2008, Zachariah, Gwede et al. 2010). Patienten der Studie von Zachariah et al. 2010 erhielten eine Radiochemotherapie, Patienten der Studie von Martenson et al. 2008 erhielten teilweise nur Radio- oder Radiochemotherapie. Beide Studien wurden mit dem Evidenzniveau 1b bewertet. Bezüglich des primären Studienendpunktes, der Inzidenz der Diarrhoe Grad 3 und 4 hatte die Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe keinen signifikanten Vorteil (OR: 0.86, 95% KI: 0.52-1.42).

12.1.1.7. Probiotika

12.7.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1b	Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage kann weder eine Empfehlung für noch gegen die Einnahme von Probiotika zur Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe erfolgen.
	Literatur : (Salminen, Elomaa et al. 1988, Urbancsek, Kazar et al. 2001, Delia, Sansotta et al. 2007, Giralt, Regadera et al. 2008, Chitapanarux, Chitapanarux et al. 2010)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der Einsatz von Probiotika in der Therapie der akuten Diarrhoe bei Kindern (Huang, Bousvaros et al. 2002) und bei Antibiotika assoziierter Diarrhoe (Szajewska and Mrukowicz 2001) gilt als erfolgversprechend. Zur Gabe von Probiotika bei der Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe wurden 5 Studien gefunden und ausgewertet, die insgesamt 856 Patienten mit Radiotherapie des unteren Abdomens einschließen (Salminen, Elomaa et al. 1988, Urbancsek, Kazar et al. 2001, Delia, Sansotta et al. 2007, Giralt, Regadera et al. 2008, Chitapanarux, Chitapanarux et al. 2010). Die Metaanalyse der Studien weist eine hohe Heterogenität auf ($I^2 = 64-96 \%$), weshalb die vorliegenden Studien nicht gemeinsam gepoolt werden können. Eine eindeutige Empfehlung zur Verwendung von Probiotika in der Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe ist nicht möglich. Bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil, insbesondere bei starker Immunsuppression, ist aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos einer Sepsis auf die Gabe von Probiotika zu verzichten (Redman, Ward et al. 2014).

12.1.1.8. Psyllium (Flohsamenschalen)

12.8.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Aufgrund mangelnder Evidenz ist eine Empfehlung für oder gegen die Einnahme von Psyllium (Flohsamenschalen) zur Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe nicht möglich.
	Literatur : (Pfreundschuh, Schubert et al. 2008)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Psyllium (Flohsamenschalen) wird als pflanzliches Quellmittel zur Regulation der Darmtätigkeit bei Obstipation oder Diarrhoe eingesetzt. Zur Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe mit Psyllium bei Patienten mit gynäkologischen Tumoren und Karzinomen der Prostata wurde eine Studie gefunden und ausgewertet (Pfreundschuh, Schubert et al. 2008). Die Studie schließt insgesamt 60 Patienten ein und wurde aufgrund mangelhafter Studiendurchführung (keine Verblindung, Verwendung einer nicht-validierten Skala, mangelhafte Darstellung der Intervention)

mit dem Evidenzniveau 2b bewertet. Die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade ist bei Patienten der Interventionsgruppe signifikant niedriger als bei Patienten der Kontrollgruppe (OR: 0.30, 95% KI: 0.09-1.00). Aufgrund starker methodischer Mängel, die zu Zweifeln an der Validität der Ergebnisse geführt haben, ist keine Empfehlung möglich.

12.1.1.9. Steroide

12.9.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3b	Aufgrund mangelnder Evidenz ist eine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Triamcinolon i.m. zur Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe nicht möglich.
	Literatur : (Cetin, Ozturk et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es existiert eine kleine (n = 28), nicht randomisierte, nicht placebokontrollierte und nicht verblindete prospektive Untersuchung in der eine Beckenbestrahlung vs. Beckenbestrahlung plus Triamcinolon getestet wurde. Im Triamcinolonarm traten signifikant weniger akute gastrointestinale Symptome auf. Aufgrund starker methodischer Mängel, die zu Zweifeln an der Validität der Ergebnisse geführt haben, ist keine Empfehlung möglich.

12.1.1.10. Smektit

12.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Smektit soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Hombrink, Frohlich et al. 2000)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Schichtsilikat Smektit hat eine hohe Wasserbindungsfähigkeit und wird nicht vom Körper resorbiert. In Deutschland ist es zur Behandlung der akuten Diarrhoe zugelassen. Zum Einsatz von Smektit zur Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe bei Patienten mit Bestrahlung des Abdomen- und Beckenbereiches wurde eine randomisierte Studie gefunden und ausgewertet, die insgesamt 176 Patienten einschließt (Hombrink, Frohlich et al. 2000). Die Verabreichung von Smektit konnte das Auftreten der Diarrhoe in der Interventionsgruppe nicht signifikant verringern (OR: 1.03, 95% KI: 0.56-1.88).

12.1.1.11. Sucralfat

12.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Sucralfat soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Martenson, Bollinger et al. 2000)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Sucralfat bildet in saurer Umgebung eine geleeartige Konsistenz aus und wird daher zum Schutz der Magenschleimhaut als Medikament zur Behandlung des Ulcus ventriculi eingesetzt. Zur Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe mit Sucralfat bei Patienten mit Karzinomen im Beckenbereich wurden 2 Studien gefunden (n = 189) (Henriksson, Franzen et al. 1992, Martenson, Bollinger et al. 2000). Während bei Henriksson et al. die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade signifikant reduziert werden konnten (OR: 0.20, 95% KI: 0.07-0.60), hatte die Gabe von Sucralfat in der Studie von Martenson et al. keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz der Diarrhoe Grad 3+4 (OR: 0.98, 95% KI: 0.39-2.47), wohl aber wurde das Auftreten anderer gastrointestinale Symptome verschlimmert. Aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse und dem ungünstigen Nebenwirkungsprofil wird Sucralfat nicht empfohlen.

12.1.2. Akute Enteropathie/ Enteritis- Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe**12.1.2.1. Loperamid**

12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe mit Loperamid sollte erfolgen.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Yeoh, Horowitz et al. 1993)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Loperamid ist ein lokal im Darm wirksames Opioid, welches zur Verlangsamung der Darmperistaltik und zu verminderter Sekretion beiträgt. Zur Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe mit Loperamid wurde eine randomisierte Cross-

over Studie gefunden und ausgewertet, die insgesamt 18 Patienten mit Karzinomen des Urogenitalsystems einschließt (Yeoh, Horowitz et al. 1993). Die Patienten erhielten während des Bestrahlungszeitraums zunächst für 14 Tage 2x täglich 3 mg Loperamid und anschließend, nach einer 14- tägigen Wash-out Phase, ein Placebo nach demselben Schema. Als Endpunkt wurde die mittlere Stuhlfrequenz im Zeitraum von 3 Tagen erfasst. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl und dem Design wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b/1- bewertet. Die mittlere Stuhlfrequenz innerhalb von 3 Tagen war zum Zeitraum der Loperamid-Gabe signifikant geringer als zum Zeitpunkt der Gabe des Placebos (5 Tage [1-10 Tage] vs. 7 Tage [2-14] OR: -2.25, 95 % KI: -4.26-0.24). Loperamid ist als Standardtherapie jeglicher Tumorthherapie induzierten Diarrhoe etabliert, eine nachteilige Wirkung in der Strahlentherapie ist nicht bekannt.

Anmerkung: In der Drug Safety Mail 2016-19 der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 8.6.2016 wird vor schwerwiegenden kardialen Ereignissen/ Herzrhythmusstörungen bei Einnahme von Loperamid in höheren Dosierungen als empfohlen, gewarnt z. B. im Zusammenhang mit Fehlgebrauch oder Missbrauch. Dabei trat die Mehrzahl der berichteten kardialen Ereignisse bei Personen auf, die bewusst hohe Dosen von Loperamid eingenommen haben, entweder gegen Entzugssymptome eines Opioidmissbrauchs oder um ein Euphoriegefühl zu induzieren. Bei anderweitig nicht erklärbaren kardialen Ereignissen wie QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, anderen ventrikulären Arrhythmien, Synkopen oder Herzstillstand sollte die Einnahme von Loperamid als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden (AkdÄ 2016).

12.1.2.2. Tinctura opii

12.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Therapieversagen von Loperamid sollte eine Therapie mit Tinctura opii erfolgen.
Level of Evidence 5	Literatur : (Yeoh, Horowitz et al. 1993)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Tinctura opii wird eingesetzt als Alternative zu Loperamid. Die Wirkung am Rezeptor ist ähnlich, aber nicht ganz identisch. Ein Wechsel von Loperamid zu Tinctura opii ist ein etabliertes Konzept. Bei welcher Dosis gewechselt werden sollte, ist jedoch unklar, und eigene Studien hierzu wurden nicht gefunden. Es gilt jedoch als sichere und sinnvolle second-line Therapie.

12.1.2.3. Octreotid

12.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei fehlendem Ansprechen auf Loperamid oder Tinctura opii kann eine Therapie mit Octreotid erfolgen. (off- label use)
Level of Evidence 2b	Literatur : (Yavuz, Yavuz et al. 2002)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Somatostatin-Analogon Octreotid wird unter anderem zur Behandlung der Chemotherapie induzierten Diarrhoe eingesetzt. Es wird subkutan verabreicht und wirkt über eine Verringerung der intestinalen Motilität sowie des Wasser- und Elektrolyttransportes (Ruskone, Rene et al. 1982). Zur Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe mit Octreotid versus Diphenoxylate und Atropin wurde eine Studie gefunden und ausgewertet, die insgesamt 61 Patienten einschließt (Yavuz, Yavuz et al. 2002). Die Studie wurde aufgrund fehlender Verblindung mit dem Evidenzniveau 1b- bewertet. Patienten der Interventionsgruppe sprachen signifikant häufiger auf die Therapie mit Octreotid an (OR: 9.23, 95 % KI: 2.60-32.81) und hatten signifikant weniger häufig eine Therapieunterbrechung auf Grund einer Diarrhoe (OR: 0.19, 95 % KI: 0.06-0.61) als Patienten der Kontrollgruppe, denen Diphenoxylat und Atropin verabreicht wurde.

12.2. Chronische Enteropathie/ Enteritis- Therapie der chronischen Diarrhoe

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Für die Behandlung der chronischen Diarrhoe bzw. chronischer Darmbeschwerden nach Radiotherapie gilt grundsätzlich das gleiche Vorgehen wie für die der akuten Diarrhoe. Insbesondere muss auf Malabsorption und Zeichen von Nährstoffmangel geachtet werden.

12.2.1. Interdisziplinäre Zusammenarbeit, Einbindung der Gastroenterologie

Nach Meinung der beteiligten Fachexperten hat sich gezeigt, dass die frühzeitige Einbindung der Gastroenterologie in die Betreuung der Patienten insgesamt den Verlauf und die Lebensqualität positiv beeinflusst.

12.2.2. Chirurgische Verfahren

12.2.2.1. Indikationen zum operativen Eingriff

12.15.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 5	<p>Ein operativer Eingriff bei höhergradiger chronischer radiogener Enteritis ist mit einer beträchtlichen Morbidität und einer erhöhten Mortalität verbunden, weshalb die Indikation zurückhaltend gestellt werden sollte.</p> <p>Ein chirurgischer Eingriff sollte in folgenden Notfallsituationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • höhergradige Darmstrikturen bis hin zum komplettem mechanischen Darmverschluss • Darmperforation mit begleitender Peritonitis • unkontrollierbare Blutungen
	Literatur: (Regimbeau, Panis et al. 2001, Fritz, Gunsolley et al. 2010, Spiegelberg, Djasim et al. 2010, Lefevre, Amiot et al. 2011, Zhang, Gong et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Vorliegen einer höhergradigen chronischen radiogen bedingten Enteritis (im Dünndarm wie im Dickdarm) mit höhergradigen Darmstrikturen bis hin zum kompletten mechanischen Darmverschluss bzw. Darmperforation mit begleitender Peritonitis bzw. unkontrollierbaren Blutungen erfordert ein chirurgisches Vorgehen.

Es muss beachtet werden, dass bei der chirurgischen Versorgung dieser Krankheitsbilder eine relevante Morbidität sowie Mortalität zu verzeichnen ist (Brizel, Wasserman et al. 2000, Regimbeau, Panis et al. 2001, Fritz, Gunsolley et al. 2010, Spiegelberg, Djasim et al. 2010, Lefevre, Amiot et al. 2011). Bei Darmstrikturen bzw. einem mechanischen Darmverschluss stehen unterschiedliche chirurgische Verfahren zur Verfügung, die abhängig vom vorliegenden Befund eingesetzt werden. In Notfallsituationen bzw. nach erst kürzlich erfolgter Bestrahlung ist ein umschriebenes chirurgisches Vorgehen im Sinne einer Ausschaltung des betroffenen Darmabschnitts mittels Anlage eines Enterostomas zu bevorzugen. Erst nach Rekompensation des Patienten ist eine definitive chirurgische Versorgung mittels Resektion des betroffenen Darmabschnitts und evtl. Anastomosen-Anlage zu erwägen, wobei dies sehr zurückhaltend zu betrachten ist. Bei kompensierten Patienten bzw. länger zurückliegender Bestrahlung stehen folgende chirurgische Techniken zur Verfügung: Resektion des betroffenen Darmabschnitts und Anlage einer endständigen Enterostomas bzw. einer Anastomose oder Ausschaltung des betroffenen Darmabschnitts mittels Bypass bzw. Enterostoma. Bei Darmverschluss ohne sinnvolle Möglichkeit einer Resektion oder einer Bypass-Anlage (zum Beispiel bei ausgeprägter Peritonealkarzinose) kann eine perkutan angelegte Ablauf-Magen- bzw. Dünndarmsonde eine Alternative darstellen.

Bei Darmperforationen oder nicht konservativ kontrollierbaren Darmblutungen sollte immer die Resektion des perforierten bzw. blutenden Darmabschnitts erfolgen und in der Regel die Anlage eines Enterostomas gegenüber einer Anastomosierung bevorzugt werden. Ob im Verlauf eine definitive chirurgische Versorgung mit Wiederherstellung

der Darmkontinuität anzustreben ist, kann nur individuell bzw. mit Zurückhaltung beurteilt werden. Eine Wiederherstellung der Darmkontinuität ist generell erst nach Abschluss der Strahlentherapie und bestmöglicher Rekonvaleszenz des Patienten möglich. Ausnahmen können konservativ nicht beherrschbare Stomaverlustsyndrome mit Nierenversagen und Elektrolytentgleisungen darstellen.

12.3. Radiogene Proktitis

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Die Proktitis kann nach hochdosierter Strahlentherapie des Anorektums beobachtet werden, vor allem nach kurativ intendierter Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Die Symptomatik ist vielfältig: erhöhte Stuhlfrequenz, Gefühl inkompletter Stuhlentleerung, frustantes Pressen, unwillkürliche Zuckungen oder Krämpfe beim Stuhlgang, anorektale oder linksseitige Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder Schleimabgang. Je nach Ausdehnung des bestrahlten Volumens in den Beckenbereich (z.B. pelviner Lymphabfluß) kann sie mit einer Enteritis/Enteropathie vergesellschaftet sein. In diesem Fall sind Symptome wie Änderung der Stuhlfrequenz und -konsistenz gleichartig.

Das Risiko einer radiogenen Spätreaktion am Rektum nimmt mit dem Volumen des Rektums, das eine bestimmte Dosis erhält, zu (Marks, Yorke et al. 2010). Veröffentlichungen zu radiogenen Nebeneffekten sollten deshalb die Dosis-Volumen-Beziehung berichten, um das Risiko besser einschätzen zu können (Jackson, Marks et al. 2010).

Mit modernen Bestrahlungstechniken wird angestrebt, das Volumen des Rektums, das eine hohe Strahlendosis erhält, so gering wie möglich zu halten. Neben der Verwendung moderner Bestrahlungstechniken werden hierfür in einigen Einrichtungen mechanische Hilfsmittel verwendet, um möglichst große Volumenanteile des Rektums reproduzierbar vom Hochdosisbereich zu distanzieren.

Die Prophylaxe und Therapie der Proktitis erfolgen überwiegend mit topischer Medikation, die in diesem Kapitel dargestellt wird. Da die Pathomechanismen der Enteritis- und Proktitis ähnlich sind, können die für die Enteritis/Enteropathie wirksamen Substanzen ebenfalls sinnvoll sein. Für die systemische Medikation wird auf das Kapitel 10.1 radiogene Enteritis verwiesen. Die Interpretation der Studienergebnisse wird dadurch erschwert, dass in den Studien zwischen Enteritis/Proktitis in der Regel nicht differenziert wird.

12.3.1. Prophylaxe der radiogenen Proktitis

12.3.1.1. Amifostin

12.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Verminderung des Risikos einer akuten radiogenen Proktitis können Amifostinklysme, vor jeder Bestrahlung appliziert, verwendet werden (1500 mg Amifostin in 40 ml wässriger Lösung). (off- label use)
Level of Evidence 2b	Literatur : (Ben-Josef, Han et al. 2002, Kouloulis, Kouvaris et al. 2004, Singh, Menard et al. 2006, Simone, Menard et al. 2008, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Amifostin als topische Applikation wurde in einer offenen, mit einer Beobachtungsgruppe kontrollierten, randomisierten Studie mit 64 Patienten (Kouloulis, Kouvaris et al. 2004), sowie in zwei kleineren Dosisfindungsstudien untersucht (Ben-Josef, Han et al. 2002, Singh, Menard et al. 2006, Simone, Menard et al. 2008). Jeweils im höher dosierten Arm war die Mucositisrate niedriger, ebenso die subjektive Symptomatik. Endoskopisch war die Mucositis G1/2 (EORTC/RTOG) in der Amifostingruppe signifikant niedriger als in der Beobachtungsgruppe (53/84 [63,1 %] vs. 41/73 [56,2 %] (Kouloulis, Kouvaris et al. 2004). Die rektale Applikation reduzierte im Vergleich zur subcutanen Gabe von Amifostin in einer kleinen Phase-II-Studie die Mucositis G1/2 (EORTC/RTOG) und den Mucositisindex signifikant, Harnwegs Symptome waren signifikant vermehrt (Kouloulis, Kouvaris et al. 2005). Unerwünschte Wirkungen von Amifostin wurden nicht beobachtet.

12.3.1.2. Aktive Aminosalicylate

12.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Aktive Aminosalicylate wie Mesalazin und Osalazin rektal sollen nicht zur Verhinderung der radiogenen Proktitis verwendet werden, da sie das Risiko der akuten radiogenen Proktitis erhöhen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Freund, Scholmerich et al. 1987, Sanguineti, Franzoni et al. 2003)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Aminosalicylat als Zäpfchen führte in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie mit 16 Patienten signifikant häufiger zu schwerer Proktitis (6 von 8 Patienten der Aminosalicylatgruppe versus 1 Patient von 8 in der Kontrollgruppe) so dass die Studie vorzeitig beendet wurde (Freund, Scholmerich et al. 1987). Gleiches gilt

für den Prüfarm Mesalazin in einer dreiarmligen Studie (Sanguineti, Franzone et al. 2003).

12.3.1.3. Misoprostolzäpfchen

12.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Misoprostolzäpfchen sollen nicht zur Prophylaxe einer radiogenen Proktitis verwendet werden, da sie das Risiko für das Auftreten akuter Nebenwirkungen erhöhen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Khan, Birk et al. 2000, Hille, Schmidberger et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer größeren doppelblind kontrollierten, randomisierten Studie (n=100) beeinflusste Misoprostol sup. die Proktitissymptome nach CTC-Kriterien nicht, dagegen waren rektale Blutungen in der Verum-Gruppe signifikant häufiger (Hille, Christiansen et al. 2005). Damit widersprechen die Daten einer kleinen Studie von Kahn et al (n= 16) (Khan, Birk et al. 2000), bei denen die 9 Patienten der Interventionsgruppe einen signifikant geringeren Proktitis Score im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Nicht nur die Studiengröße, auch die Verwendung eines nicht validierten Messinstrumentes erscheinen hier problematisch.

12.3.1.4. Sucralfat-Klysmen

12.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat-Klysmen sollen wegen mangelnder Wirksamkeit nicht zur Prophylaxe einer radiogenen Proktitis eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (O'Brien, Franklin et al. 1997, Sanguineti, Franzone et al. 2003)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Sucralfat rektal zeigte im randomisierten, placebokontrollierten Vergleich bei 86 Prostatakarzinompatienten keinen Unterschied in der Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten oder Dauer der Proktitis oder subjektiven Symptomatik (O'Brien, Franklin et al. 1997). Gleiches gilt für den Vergleich von Sucralfat, Mesalazingel und Hydrocortisonschaum rektal in einer für den Arzt/die Ärztin verblindeten, dreiarmligen, randomisierten Phase-III-Studie mit 134 Prostatakarzinom-Patienten (Sanguineti, Franzone et al. 2003).

12.3.1.5. Hydrocortisonschaum

12.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Hydrocortisonschaum sollte wegen mangelnder Wirksamkeit nicht zur Prophylaxe einer radiogenen Proktitis eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Sanguineti, Franzone et al. 2003)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Hydrocortisonschaum wurde in o.g. Studie mit Sucralfat rektal und Mesalazingel in einer für den Arzt verblindeten, dreiarmligen, randomisierten Phase-III-Studie mit 134 Prostatakarzinom-Patienten geprüft und war den anderen Substanzen nicht überlegen (Sanguineti, Franzone et al. 2003).

Beclomethason topisch wurde zur Prophylaxe der späten Proktitis geprüft (s.u.). Die akute Proktitis ein und drei Monate nach Strahlentherapieabschluss wurde nicht beeinflusst (Fuccio, Guido et al. 2011).

12.3.1.6. Butyrat

12.21.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von Butyrat rektal zur Prophylaxe der akuten radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur : (Maggio, Magli et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Phase II Studie (n= 166), die drei Dosierungen gegen einen Placebo-Arm prüfte, zeigte keinen Effekt von Butyrat-Klysmen (Maggio, Magli et al. 2014).

12.3.2. Therapie der akuten radiogenen Proktitis

Die Therapie der akuten Proktitis ist symptomatisch, z.B. mit topischem Steroid oder Anästhetikum.

12.3.2.1. Butyrat

12.22.	Evidenzbasierte Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von Butyrat rektal zur Therapie der akuten radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur : (Vernia, Fracasso et al. 2000)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine sehr kleine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie (n = 20) mit Cross over-Design zeigte Wirksamkeit für Butyratklistiere versus Kochsalzlösung (Vernia, Fracasso et al. 2000). Derzeit liegt weder eine ausreichende Evidenz noch die notwendige Erfahrung vor, um eine Empfehlung für dieses Präparat zu formulieren.

12.4. Späte radiogene Proktitis**12.4.1. Prophylaxe der späten radiogene Proktitis****12.4.1.1. Beclomethason-Dipropionat**

12.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Verminderung des Risikos rektaler Blutungen und zur Verbesserung der Lebensqualität kann Beclomethason-Dipropionat rektal appliziert werden. (off-label use)
Level of Evidence 1b	Literatur : (Fuccio, Guido et al. 2011)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Fuccio et al. veröffentlichten 2011 die Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie, bei der 120 Prostatakarzinompatienten entweder perkutane Bestrahlung plus Placebo oder perkutane Bestrahlung plus Beclomethason Dipropionat (BDP) rektal während und vier Wochen nach Strahlentherapie erhielten (Fuccio, Guido et al. 2011). BDP reduzierte die Rate an rektalen Blutungen (12/55 vs. 25/59), den endoskopisch bestimmten Mucositisgrad (Vienna Rectoscopy Score) und verbesserte die darmspezifische Symptomatik und Lebensqualität gemessen mit Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) und Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Index (IBDQ). Die Gesamtheit der rektalen unerwünschten Strahleneffekte nach LENT/SOMA war jedoch unbeeinflusst.

12.4.1.2. Sucralfat-Klysmen

12.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat-Klysmen sollen wegen mangelnder Wirksamkeit nicht zur Prophylaxe der späten radiogene Proktitis eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (O'Brien, Franklin et al. 2002)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der bereits oben erwähnten Studie zur rektalen Sucralfattherapie (randomisiert placebokontrollierter Vergleich bei 86 Prostatakarzinompatienten ohne Unterschied in der Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten oder Dauer der Proktitis oder subjektiven Symptomatik) wurden auch die Spätfolgen nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren berichtet (O'Brien, Franklin et al. 2002). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe.

12.4.1.3. Misoprostolzäpfchen

12.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Misoprostolzäpfchen sollen nicht zur Prophylaxe einer radiogenen Proktitis verwendet werden, da sie das Risiko für das Auftreten akuter Nebenwirkungen erhöhen und keinen Effekt auf die Entwicklung der späten Proktitis haben.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Hille, Schmidberger et al. 2005, Kertesz, Herrmann et al. 2009)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

In der Nachbeobachtungszeit (Median 50 Monate) wurden die Patienten der bereits für die akute Prophylaxe der Proktitis aufgeführten doppelblind kontrollierten, randomisierten Studie von Hille et al. (Hille, Schmidberger et al. 2005) (n=100) jährlich weiter nach der RTOG/ LENT- SOMA Skala untersucht. Misoprostol sup. beeinflusste auch nicht die Symptome der späten radiogen induzierten Proktitis, aber es traten, im Gegensatz zum Anstieg der akuten Blutungen, auch nicht gehäuft späte rektale Blutungen auf (Kertesz, Herrmann et al. 2009).

12.4.2. Therapie der chronischen radiogenen Proktitis

Nach Ausschluss anderer Ursachen ist die Therapie der nicht blutenden chronischen Proktitis/Proktopathie unspezifisch und besteht in Abhängigkeit von der Symptomatik aus einer Kombination von diätetischen, physikalischen oder medikamentösen Maßnahmen (Andreyev, Muls et al. 2015).

Eine Beurteilung der Wirksamkeit der applizierten Substanz setzt eine sequentielle Applikation der topischen Medikamente voraus. Ausserdem ist die jeweilige Therapie ausreichend lange, mindestens 8 Wochen, gegebenenfalls bis zu 6 Monate zu geben, um die Wirksamkeit sicher beurteilen zu können.

12.4.2.1. Therapie der rektalen Blutung bei chronischer Proktitis

Die rektale Blutung ist nur eines von mehreren Symptomen der Proktitis, die den Patienten zum Teil mehr belasten als die Blutung. Dennoch beschränken sich die Studien auf dieses Symptom. Die Studien zeichnen sich mit einer Ausnahme durch sehr kleine Fallzahlen aus und haben daher geringe Beweiskraft. Es ist zu beachten, dass ein spontanes Sistieren der Blutung in bis zu 65 % der Patienten erwartet werden kann (Goldner, Potter et al. 2011), so dass placebokontrollierte Studien mit ausreichend langer Beobachtungszeit wichtig sind.

12.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei rektalen Blutungen sollen Darmfunktion und Stuhlkonsistenz optimiert werden. Bei vorbestehender Antikoagulation soll die Fortsetzung dieser Arzneimittel überprüft werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Optimierung von Darmfunktion und Stuhlkonsistenz macht neben ausführlicher Beratung des Patienten oft die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Gastroenterologen und Ernährungsberatern notwendig.

Bei Auftreten rektaler Blutungen ist zum einen Gerinnungsstatus und Blutbild des Patienten zu kontrollieren. Zum anderen ist die Überprüfung der Medikation des Patienten auf eine mögliche Antikoagulation, die Erwägung einer Unterbrechung dieser, bzw. ggf. die Gabe eines entsprechenden Antidots obligatorisch.

12.27.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Persistenz der rektalen Blutungen ohne Anämie oder Beeinträchtigung der Lebensqualität sollte eine Verlaufskontrolle ohne spezifische Therapie erfolgen, da die Blutungen häufig spontan sistieren.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Therapie der rektalen Blutung bei chronischer radiogener Proktitis kann medikamentös, endoskopisch oder chirurgisch erfolgen. Bei Persistenz der rektalen Blutungen ohne Anämie oder Beeinträchtigung der Lebensqualität kann eine Verlaufskontrolle ohne spezifische Therapie erfolgen, da die Blutungen häufig von selbst sistieren (Goldner, Potter et al. 2011)

12.4.2.2. Metronidazol

12.28.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von Metronidazol oral zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur : (Cavcic, Turcic et al. 2000, Sahakitrungruang, Pati Wongpaisarn et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es finden sich zwei randomisierte Studien zum Einsatz von Metronidazol bei chronischer radiogener Proktitis. Allerdings wurde es nicht allein und nicht gegen Placebo getestet, sondern in verschiedenen Kombinationen gegen andere Wirkstoffe randomisiert. Bei Cavcic et al. wurde Metronidazol mit Mesalazin oral und Beclomethason Klistier kombiniert, verglichen gegen die gleiche Kombination ohne Metronidazol (Cavcic, Turcic et al. 2000). In der zweiten Studie von Sahakitrungruang et al. wurde Metronidazol oral kombiniert mit Ciprofloxacin oral und Einläufen mit Wasser verglichen mit einem mit 4 % Formalin topisch (Sahakitrungruang, Pati Wongpaisarn et al. 2012).

In beiden Studien zeigte die Behandlung mit Metronidazol bessere Ergebnisse als die Vergleichsgruppe. Eine Behandlungsempfehlung lässt sich aber daraus nicht ableiten, weil der jeweilige Effekt nicht der Einzelsubstanz zugeordnet werden kann.

12.4.2.3. Sucralfat

12.29.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von Sucralfat rektal zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen
	Literatur : (Kochhar, Patel et al. 1991, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Im Gegensatz zur MASCC Guideline, die Sucralfat rektal als Therapieoption bei Patienten mit chronischer Proktitis und rektalen Blutungen aufführt, sieht das Panel der S3 Leitlinie die vorliegende Literatur als nicht ausreichend, um eine Empfehlung für oder gegen Sucralfat auszusprechen.

So testeten Kochhar et al in einer kleinen, placebokontrollierten Studie (n=37) Sucralfat-Klistier plus Placebo oral im Vergleich zu Prednisolon-Klistier plus Sulfasalzin p.o. , wobei es in beiden Gruppen zu einer Reduktion der Symptomatik kam (Kochhar, Patel et al. 1991).

12.4.2.4. Topische Steroide

12.30.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von topischen Steroiden zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur : (Kochhar, Patel et al. 1991, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Topisches Steroid wurde ausschließlich im Vergleich zu anderen topischen Substanzen (Sucralfat) oder gemeinsam mit Mesalazin/Metronidazol untersucht (Cavcic, Turcic et al. 2000) und war hier weniger effektiv. In einer kleinen, placebokontrollierten Studie (n = 37) reduzierte Sucralfat-Klistier plus Placebo oral im Vergleich zu Prednisolon-Klistier plus Sulfasalazin p.o. die subjektiven Symptome der radiogenen Proktitis (Kochhar, Patel et al. 1991). Aufgrund methodischer Mängel der Studie und der geringen Fallzahl kann keine Empfehlung gegeben werden.

12.4.2.5. Butyrat topisch

12.31.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von Butyrat topisch zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen
	Literatur : (Talley, Chen et al. 1997, Pinto, Fidalgo et al. 1999)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Butyrat sind die Salze und Ester der Butansäure, oder auch Buttersäure. In einer doppelblind Placebo-kontrollierten Studie mit 19 Patienten reduzierten Butyrat Einläufe während der fünföchigen Therapiezeit die rektalen Blutungen. Der Effekt war nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar (Pinto, Fidalgo et al. 1999). Eine weitere kleine Studie (n = 15) mit Butyrat 2 mal täglich über zwei Wochen zeigte einen positiven, aber nicht signifikanten Effekt (Talley, Chen et al. 1997).

12.4.2.6. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT)

12.32.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Unter Berücksichtigung ihrer Risiken kann Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) zur Therapie der chronischen schweren Proktitis eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Clarke, Tenorio et al. 2008, Bennett, Feldmeier et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Bei anhaltender rektaler Blutung erfolgt eine HBO-Therapie mit 24-30 (30 bis 40) Sitzungen (5 Sitzungen à 90 Minuten, 5 Tage pro Woche) bei 2 Atmosphären (entsprechend 2 x 1.01325 bar). Eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Cross-over zeigte eine Verbesserung der objektiven und subjektiven Symptome der Proktitis (Clarke, Tenorio et al. 2008). Da es sich um eine per Protocol Analyse von 120 von 150 Patienten (Ausschluss wegen Rezidiv, Komorbidität etc.) handelt, ist die Aussagekraft allerdings eingeschränkt (Bennett, Feldmeier et al. 2012).

12.4.2.7. Vitamin A, C und E

12.33.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für die Anwendung von Vitamin A oder einer Kombination aus Vitamin E und C oral zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur: (Kennedy, Bruninga et al. 2001, Ehrenpreis, Jani et al. 2005)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund**Vitamine A/E/C**

In der randomisierte, doppelblinden Studie von Ehrenpreis et al. (n= 19) erhielten die Patienten mit chronischer Proktitis mindestens 6 Monate nach Abschluß der Strahlentherapie Vitamin A (10000 IU po über 90 Tage) oder Placebo. Bei 7 der 10 Patienten mit Vitamin A kam es zu einer Reduktion der Symptomatik im Vergleich zu 2 der 9 Patienten der Placebogruppe (Ehrenpreis, Jani et al. 2005). Kennedy et al. kombinierten Vitamine C und E in einer einarmigen Beobachtungsstudie bei 20 Patienten und beschreiben eine Verbesserung der Symptomatik (Kennedy, Bruninga et al. 2001). Studiengröße bzw. fehlender Kontrollarm lassen allerdings keine Empfehlung zu.

12.4.2.8. Argon-Plasma Laser

12.34.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Persistenz Hb-wirksamer rektaler Blutungen trotz medikamentöser Therapie kann eine Therapie mit Argon-Plasma-Laser eingeleitet werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: (Rustagi and Mashimo 2011, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei umschriebenen und deutlichen Blutungen sind endoskopische Interventionen bei deutlicher Symptomatik wegen des raschen Behandlungserfolges zu erwägen.

Endoskopische Verfahren, überwiegend Argon-Plasma-Laser-Koagulation (APC), wurden in kleinen Fallserien geprüft (Rustagi and Mashimo 2011). Bei milder oder moderater radiogener chronischer rektaler Proctopathie (CRP) können Blutungen in 80 % bis 90 % der Fälle, andere Symptome wie Diarrhoe, Stuhldrang und Tenesmen in 60 % - 75 % der Fälle reduziert werden. APC hat jedoch bei sehr schwerer chronischer rektaler Proctopathie, z.B. wenn mehr als die Hälfte der rektalen Schleimhaut betroffen ist oder frische Blutungen vorhanden sind, begrenzten Nutzen und hohe Komplikationsraten (19 % und 47 %, überwiegend Schmerzen und Tenesmen, rektale Ulcera und Strikturen).

Neuere Verfahren wie Radiofrequenzablation (Zhou, Adler et al. 2009, Nikfarjam, Faulx et al. 2010) und Cryotherapie (Kantsevov, Cruz-Correa et al. 2003, Hou, Abudayyeh et al. 2011) haben das Potential auch größere Schleimhautareale zu behandeln, sind jedoch nur in Einzelfallberichten beschrieben.

12.4.2.9. Chirurgische Therapie

12.35.	Evidenzbasiertes Statement
Empfehlungsgrad 0	Bei Persistenz schwerer proktitischer Symptome trotz medikamentöser Intervention kann eine chirurgische Therapie erwogen werden. Das erhöhte Komplikationsrisiko ist zu beachten.
Level of Evidence 5	Literatur: (Anseline, Lavery et al. 1981, Jao, Beart et al. 1986, Lucarotti, Mountford et al. 1991, Pricolo and Shellito 1994, Ayerdi, Moinuddeen et al. 2001, Sarin and Safar 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Chirurgie sollte nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen medikamentöse und endoskopische Verfahren hartnäckige Symptome wie Strikturen, Schmerzen oder

Blutungen nicht lindern konnten, da ein chirurgisches Vorgehen in vorbestrahlten Gebieten mit einer relevanten Komplikationsrate verbunden ist.

Stomaanlage

Eine Kolostomie oder Ileostomie kann Schmerzen, Tenesmen, Infektionen, Inkontinenz und Symptome in Folge von Strikturen lindern. In einer Fallserie mit 9 Patienten wurde auch eine Verbesserung rektaler Blutungen beschrieben (Ayerdi, Moinuddeen et al. 2001). Bei einigen Patienten führte eine permanente Stomaanlage zu einer Symptomlinderung und Lebensqualitätsverbesserung, so dass keine weiteren Interventionen notwendig waren (Anseline, Lavery et al. 1981, Jao, Beart et al. 1986, Lucarotti, Mountford et al. 1991, Pricolo and Shellito 1994). Bei ansonsten nicht pathologisch veränderten Colon und zu erwartender permanenter Stomaanlage sollte einer Colostomie der Vorzug gegenüber einer Ileostomie gegeben werden, da Funktion und Lebensqualität besser sind.

Rekonstruktion

Die Möglichkeit, erkranktes Gewebe zu entfernen und eventuell anschließend zu rekonstruieren ist wegen der schlechten Durchblutung und Heilungstendenz eingeschränkt. Eine Ausnahme stellen rektourethrale oder rektovaginale Fisteln dar, die mit gestielten Muskellappen gedeckt werden können. Aber auch hier ist bei Rekonstruktionen im bestrahlten Gebiet die Morbidität im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten deutlich erhöht. Während der Einheilungsphase sollte der Stuhl über ein Stoma und der Urin durch einen Katheter an der Wunde vorbei geleitet werden. Die funktionellen Ergebnisse dieser Verfahren sind jedoch häufig wegen komplizierter Narbenbildungen, Strikturen oder Inkontinenz schlecht (Sarin and Safar 2013).

Prokterektomie / Exenteration

Die Prokterektomie oder Exenteration sollte allenfalls in wenigen Fällen mit komplizierten Fisteln, die mit starken Schmerzen oder Inkontinenz oder unstillbaren Blutungen einhergehen, angewandt werden. Die Komplikationsrate liegt zwischen 15 % bis 80 % und die Mortalität bei 3 % bis 9 %. So droht bei kontinenzerhaltenden Operationen eine Anastomoseninsuffizienz und bei Verzicht auf eine Rekonstruktion die perineale Wundheilungsstörung (Sarin and Safar 2013).

12.5. Radiodermatitis

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Die akute Radiodermatitis (RD) ist eine häufige, meist gering ausgeprägte unerwünschte Wirkung der Strahlentherapie, die den ganzen Körper einschließlich Kopfhaut betreffen kann. Das klinische Bild besteht aus Erythem mit Überwärmung, Juckreiz, Brennen und Schmerz. Im weiteren Verlauf kann eine trockene Schuppung auftreten, oder es kann, insbesondere in den Hautfalten (Intertrigines), zu einer Blasenbildung und Erosion bis hin zur Ulzeration kommen. Hautpflege und spezifische Therapie solle das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten unter Strahlentherapie verbessern, das Auftreten einer Strahlenreaktion an der Haut verhindern bzw. Stärke und Ausprägung der Radiodermatitis vermindern, sowie die Symptome und Folgen bei Eintreten einer Radiodermatitis mildern und zur Abheilung bringen. Es gibt eine Vielzahl von Pflegehinweisen zur Prophylaxe, sowie eine große Zahl von Behandlungsmöglichkeiten bei Eintreten einer Radiodermatitis. Entscheidend ist, dass der Patient/die Patientin eindeutige und von Seiten der verschiedenen Fachdisziplinen innerhalb der behandelnden Institution gleichlautende Empfehlungen bekommt.

Methodische Aspekte

Zahlreiche Phase-II- und einige Phase-I-Studien wurden zur Prophylaxe und in geringerer Zahl zur Therapie der akuten Radiodermatitis durchgeführt. Dennoch kann aus methodischen Gründen nur über wenige Substanzen eine Aussage getroffen werden. Häufig wurde eine Substanz X im Vergleich zu einer Substanz Y, die als unwirksam oder als Standardtherapie eingestuft wurde, untersucht anstatt gegen ein Placebo, das die Trägersubstanz enthält und identisch aussieht. Selten wurden die folgenden Forderungen erfüllt: Prädefinition der Endpunkte in Bezug auf Zeitpunkt der Evaluation und auf untersuchten Schweregrad, Berücksichtigung der Interrater-Validität des klinischen Endpunktes Erythem/Radiodermatitis, einfache oder doppelte Verblindung, Darstellung der Randomisationsmethode, Prüfung der Compliance und Kontrolle der Ko-Medikation sowie Berücksichtigung der Risikofaktoren wie Chemotherapie und Rauchen (Sharp, Finnila et al. 2013). Wenige Studien erfüllten die Kriterien einer 1b-Studie, d.h. intent to treat-Analyse, ausreichende Gruppengröße, Berücksichtigung der Ko-Faktoren, homogene Patienten- und Therapiecharakteristika bzw. Adjustierung für Imbalancen (Chan, Webster et al. 2014).

12.5.1. Prophylaxe der Radiodermatitis (RD)

Basismaßnahmen

12.5.1.1. Waschen, Deodorantgebrauch und Creme/ Lotion

12.36.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Prophylaxe der Radiodermatitis sollen Haut und Haare gewaschen werden (mit oder ohne Seife). Die Haut soll mit pflegenden, z.B. harnstoffhaltigen Cremes ohne allergisierende Substanzen (z.B. Duftstoffe, pflanzliche Inhaltsstoffe) gepflegt werden.
B	Deodorantgebrauch direkt vor Bestrahlung sollte erlaubt werden.
B	Das Auftragen einer Creme oder Lotion direkt vor Bestrahlung sollte erlaubt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: Waschen: (Westbury, Hines et al. 2000, Roy, Fortin et al. 2001) Deodorant: (Burch, Parker et al. 1997, Graham, Browne et al. 2004, Graham and Graham 2009, Theberge, Harel et al. 2009, Bennett, Feldmeier et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Wesentliche Grundlage der Prophylaxe der Radiodermatitis ist die Reduktion des oberflächlichen Zellverlustes. Dies kann durch weite, nicht abschließende, nicht scheuernde, luftdurchlässige Kleidung unterstützt werden. (LoE V). Duschen und normales Waschen mit vorsichtigem Abtrocknen wird empfohlen (s.u.) (LoE Ib-IIb). Dagegen soll auf langes, heißes Duschen, Vollbäder, Schwimmen und Saunabesuche verzichtet werden. Pflaster dürfen nicht im Bestrahlungsfeld aufgeklebt werden. Dünne Applikation von Lotionen, Puder und Deodorant ist auch vor der täglichen Bestrahlung akzeptabel (s.u).

Pflege mit Basiscreme oder Lipolotion unter Zusatz von Harnstoff (2-5 %) ohne allergisierende Substanzen (Duftstoffe, pflanzliche Inhaltsstoffe) wird entsprechend allgemeingültiger dermatologischer Empfehlungen angeraten (good clinical practice).

Waschen, Deodorant, Hautpflege

Das früher häufig verhängte Waschverbot schränkt das Wohlbefinden der Patienten ein und kann sie im sozialen Kontakt verunsichern. In einer randomisierte Studie führte das Waschen der Haut mit oder ohne Seife nicht zu vermehrtem Erythem und reduzierte feuchte Desquamation in Hautfalten (Roy, Fortin et al. 2001). Ebenso führte Haarewaschen nicht zu verstärktem Erythem (Westbury, Hines et al. 2000). Ein normales Waschen der Haut und Haare unter Anwendung von pH-neutraler Seife (Syndet) ist möglich.

Für die häufige Empfehlung, vor der Bestrahlung keine Cremes, Puder oder Lotionen auf die zu bestrahlende Haut aufzutragen, gibt es wenig Evidenz. Burch et al. (Burch, Parker et al. 1997) untersuchten die Dosiserhöhung in der Haut nach Auftragen von (zum Teil metallhaltigen) Deodorants, Puder und Lotionen. Die absolute Dosiserhöhung im Hautniveau betrug für Deodorant durchschnittlich 1,7 % (5x5 cm-Feld) bzw. 0,9 % (25x25 cm -Feld) (maximale 2,4 % bzw. 0,9 %), für Lotionen durchschnittlich 2,4 % bzw. 0,5 % (maximal 5,4 % bzw. 1 %) und Puder maximal 0,3 bzw. 0,2 %. In einer großen Studie Phase-II-Studie sowie einer kleineren Nicht-Unterlegenheitsstudie bei Brustkrebspatientinnen konnte kein nachteiliger Effekt von aluminiumhaltigem Deodorantgebrauch nachgewiesen werden (Theberge, Harel et al. 2009, Watson, Gies et al. 2012). Die Patientinnen und Patienten können ihre gewohnte Hautpflege fortführen ohne eine verstärkte Hautreaktion befürchten zu müssen.

Topische Massnahmen

12.5.1.2. Silbersulfadiazin-Creme

12.37.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Silbersulfadiazin-Creme 1 % kann zur Prophylaxe der Radiodermatitis eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Hemati, Asnaashari et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Silbersulfadiazin-Creme 1 % (SSD) (Hemati, Asnaashari et al. 2012) konnte in einer randomisiert kontrollierte Studie mit 102 Patienten mit Radiatio bei Mammakarzinom die RD reduzieren. Der Total Score der Hautverletzung der Interventionsgruppe war signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle ($5,49 \pm 1,02$ versus $7,21 \pm 1,76$; $p < 0,001$) (Hemati, Asnaashari et al. 2012).

12.5.1.3. Calendula Creme

12.38.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Calendula Creme kann zur Prophylaxe der Radiodermatitis eingesetzt werden. Die mögliche Auslösung einer Kontaktallergie ist zu berücksichtigen.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Pommier, Gomez et al. 2004, Sharp, Finnla et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es liegen widersprüchliche Ergebnisse von zwei großen, einfach verblindeten Phase II-Studien vor. Sie untersuchten handelsübliche Cremes mit Calendula-Zusatz im Vergleich zu einer handelsüblichen pflegenden Creme: Calendula-Creme® Boiron Ltd, Levallois-Perret, Frankreich vs Trolamin-Creme® bzw. Calendula Weleda® vs Essex® Creme (Pommier, Gomez et al. 2004, Sharp, Finnila et al. 2013) Erstere Studie (n = 254) zeigte eine signifikante Reduktion des Erythems G 2-3 und des Schmerzes. Die Compliance war wegen der schlechteren Applizierbarkeit von Calendula niedriger. In der Folgestudie (n = 411) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Dies kann durch die große zeitliche Varianz des Messpunktes für die Radiodermatitis (5-17 Tage nach Radiatio) bedingt sein. Es bleibt auf Grund des Studiendesigns (Verzicht auf Trägersubstanz als Placebogruppe) offen, ob der Calendula-Extrakt oder eine andere Substanz in der untersuchten Creme das wirksame Agens war. Bei topischer Anwendung von Calendula officinalis L. (= Garten-Ringelblume) muss das Potential dieser Substanz zur Auslösung einer Kontaktallergie berücksichtigt werden (Hausen, Brinkmann et al. 2012)

12.5.1.4. Topische Steroide

12.39.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Mometasonfuroat 0,1 % Creme reduziert die Symptomatik (Brennen und Juckreiz), möglicherweise auch den Schweregrad des Erythems einer Radiodermatitis (widersprüchliche Daten). Sie kann eingesetzt werden, bei länger dauernder Anwendung ist das Risiko einer Hautatrophie zu bedenken.
B	Das topische Kortikosteroid Methylprednisolon 0,1 % Creme zeigte keinen Effekt auf die Radiodermatitis und sollte nicht angewendet werden.
B	Das topische Kortikosteroid Betamethason 0,1 % Creme zeigte keinen Effekt auf die Radiodermatitis und sollte nicht angewendet werden.
Level of Evidence 1b	Literatur für Mometasonfuroat 0,1 % Creme (Bostrom, Lindman et al. 2001, Schmuth, Wimmer et al. 2002, Shukla, Gairola et al. 2006, Omidvari, Saboori et al. 2007, Miller, Schwartz et al. 2011, Neben-Wittich, Atherton et al. 2011, Hausen, Brinkmann et al. 2012)
Level of Evidence 2b	Literatur für Methylprednisolon 0,1 % Creme, Betamethason 0,1 % Crème: (Schmuth, Wimmer et al. 2002, Shukla, Gairola et al. 2006, Omidvari, Saboori et al. 2007)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das potente Steroid Mometasonfuroat als Creme-Formulierung reduziert Brennen und Juckreiz nach Angaben der Patienten (validierte Fragebögen) (Neben-Wittich, Atherton et al. 2011). In einer kleineren Studie mit objektiver Messung des Erythems war der Schweregrad des Erythems reduziert (Bostrom, Lindman et al. 2001). Dies konnte in einer Placebo-kontrollierten großen Phase-III-Studie (n= 176) nicht bestätigt werden, möglicherweise aus methodischen Gründen (nicht-standardisierte Beurteilung der

Radiodermatitis, niedrige Zahl an G2 oder 3 Radiodermatitis, Gruppenimbalance durch unterschiedliche Fraktionierung nicht ausgeschlossen) (Miller, Schwartz et al. 2011).

In drei kleinen, randomisierten, mit einer Ausnahme (Shukla, Gairola et al. 2006) verblindeten Studien wurden topische Kortikosteroide unterschiedlicher Potenz (Beclomethason Spray, Betamethason 0,1% Creme und Methylprednisolon 0,1% Creme) untersucht im Vergleich zu als unwirksam postulierten Substanzen, d.h. Dexpanthenol, Petrolatum, oder keine Behandlung (Schmuth, Wimmer et al. 2002, Shukla, Gairola et al. 2006, Omidvari, Saboori et al. 2007). Beclomethason ergab widersprüchliche Ergebnisse: Beclomethason-Spray konnte die feuchte Desquamation in der Hochrisikoregion Axilla reduzieren (Shukla, Gairola et al. 2006). Die Aussagekraft der Studie wird jedoch durch die kleine Patientenzahl und das Fehlen einer Placebo-Kontrolle eingeschränkt. Die Ergebnisse einer weiteren kleinen Studie sind auf Grund sehr unterschiedlicher RT-Technik und RT-Dosis und damit sehr unterschiedlichem Radiodermatitis-Risiko schwer zu interpretieren (Omidvari, Saboori et al. 2007).

Während der Beobachtungsphase wurden in keiner der Studien die befürchteten unerwünschten Wirkungen einer länger andauernden Steroidtherapie beobachtet, jedoch sind die Nachbeobachtungszeiten für eine Beurteilung dieser Nebenwirkungen als zu kurz anzusehen.

12.5.1.5. Silberhaltige Nylonverbände

12.40.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Prophylaktische silberhaltige Nylonverbände können im Vergleich zu einer Therapie mit Sulfadiazin-Creme den Schweregrad der Radiodermatitis am Perineum reduzieren.
	Literatur: (Vuong, Franco et al. 2004, Niazi, Vuong et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Ein prophylaktischer silberhaltiger Verband (silver nylon dressing) konnte in einer kleinen Studie (n= 42) mit Analkarzinom- und Rektumkarzinompatienten, die ein hohes Radiodermatitisrisiko in der Perinealregion haben, den Schweregrad der Radiodermatitis im Vergleich zu Sulfadiazin Creme reduzieren. Die Wirksamkeit wird von der richtigen Applikation auf die Haut (angepasste Unterwäsche) bestimmt. Das bestätigte die Ergebnisse von Vuong et al, die bei 15 Patienten im Vergleich zur historischen Kontrolle einen Benefit durch silberhaltige Verbände zeigen konnten (Vuong, Franco et al. 2004).

12.5.1.6. Puder

12.41.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Puder sollte wegen austrocknender und verklebender Eigenschaften nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis angewandt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer sehr kleinen Studie (n= 12) wurde von Schreck et al. (Schreck, Paulsen et al. 2002) die Präferenz der Patienten von Creme- versus Puderpflege (rechte versus linke Halsseite) untersucht. Ein Unterschied wurde nicht gefunden. Puder-Formulierungen sind aufgrund ihrer ungünstigen Eigenschaften (austrocknend und verklebend) für die topische Therapie aus heutiger dermatologischer Sicht allgemein nicht zu empfehlen.

12.5.1.7. Hyaluronsäure-Creme

12.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Hyaluronsäure-Creme sollte nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Liguori, Guillemin et al. 1997, Pinnix, Perkins et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer größeren, Placebo-kontrollierten Studie verzögerte Hyaluronsäure das Auftreten der Radiodermatitis Grad 2 um eine Woche (Liguori, Guillemin et al. 1997). Dagegen war in eine Phase-III-Studie, die Hyaluronsäure-Creme mit Petrolatum-Gel im Seitenversuch verglich, die Hyaluroncreme in einer geplanten Interimsanalyse unterlegen, so dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde (Pinnix, Perkins et al. 2012).

12.5.1.8. Weitere Substanzen

12.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die topische Anwendung von <ul style="list-style-type: none"> • Trolamin (Biafine Emulsion®) • Aloe vera oder • Sucralfat sowie die orale Gabe von <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure oder • Sucralfat sollen nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur: Trolamin: (Fisher, Scott et al. 2000, Szumacher, Wighton et al. 2001, Kirova, Fromantin et al. 2011, Abbas and Bensadoun 2012) Aloe vera-Gel: (Williams, Burk et al. 1996, Olsen, Raub et al. 2001, Heggie, Bryant et al. 2002, Pommier, Gomez et al. 2004, Haddad, Amouzgar-Hashemi et al. 2013) Sucralfat: (Maiche, Isokangas et al. 1994, Lievens, Haustermans et al. 1998, Evensen, Bjordal et al. 2001, Wells, Macmillan et al. 2004, Falkowski, Trouillas et al. 2011) Acetylsalicylsäure: (Olivotto, Kim-Sing et al. 1996)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Trolamin (Biafine®) ist eine Öl-in-Wasser Emulsion. Sie enthält die Substanzen Paraffin, Stearinsäure, Monopalmistostearat von Ethylenglykol, Propylenglykol, Perhydrosqualen, Avocadoöl, Cetypalmitat, Trolamin- und Natriumalginat, Trolamin, Aromastoffe, Konservierungsmittel E217, E219, E202 und gereinigtes Wasser.

In einer offen kontrollierten Phase-III-Studie, die Trolamin (Biafine Emulsion®) mit der Standardtherapie des jeweiligen Prüfzentrums verglichen, wurden weder eine Reduktion des maximalen Schweregrads, noch der Zeit bis zum Auftreten, noch der Dauer der Radiodermatitis \geq G2 gefunden (Fisher, Scott et al. 2000). In der Vergleichsgruppe erhielten 16 % keine Therapie, 31 % Aquaphor®, 34 % Aloe vera-Gel und 19 % der Patientinnen eine sonstige Therapie. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine große Phase-III-Studie mit 506 Kopf-Hals-Tumor-Patienten, die ebenfalls Trolamin mit der Standardtherapie des Zentrums verglich (Kirova, Fromantin et al. 2011). Diese Ergebnisse einer mangelnden Effektivität des Präparates Trolamin werden durch eine große Phase-III-Studie gestützt, in der Trolamin-Therapiegruppe sogar häufiger und stärker ausgeprägte Radiodermatitiden auftraten als in der Calendula-Creme-Gruppe (Pommier, Gomez et al. 2004).

Aloe vera

Aloe vera Gel (Fruit of the Earth™) besteht aus Aloe vera Extrakt, Triethonamin, (Triolamin) d-alpha Tocopherol (Vitamin E), Carbomer, EDTA, Methylparaben und Imdazolidinyl-Urea (Olsen, Raub et al. 2001).

Aloe vera Gel (Fruit of the Earth™) wurde in drei kontrollierten Studien untersucht, versus Placebo oder keine Behandlung (194 Patientinnen, doppel- bzw. einfach-verblindet) (Williams, Burk et al. 1996), versus keine Behandlung (70 Patienten, einfach verblindet) (Olsen, Raub et al. 2001) oder Basiscreme (aqueous cream) (208 Patientinnen, offen kontrolliert) (Heggie, Bryant et al. 2002). Für keinen der verschiedenen Endpunkte (Schweregrad, Zeit bis zum Auftreten der Radiodermatitis, Dauer der Radiodermatitis, Juckreiz, Schmerz, trockene Schuppung) konnte ein protektiver Effekt von Aloe vera Gel nachgewiesen werden. Trockene Schuppung und Schmerz traten sogar signifikant häufiger unter Aloe vera Gel auf als in der Kontrollgruppe (Heggie, Bryant et al. 2002). Eine aktuelle Studie einer anderen kommerziell erhältlichen Aloe vera-Lotion ist aus methodischen Gründen nicht aussagekräftig (Haddad, Amouzgar-Hashemi et al. 2013).

Sucralfat

Sucralfat ist ein Aluminiumsalz von Saccharosesulfat, das im Experiment regenerative Prozesse der Haut und die Wundheilung unterstützt, u.a. durch Erhöhung des Prostaglandins und des EGF (epidermal growth factors), sowie der Hemmung von γ -Interferon und Interleukin-2 (Maiche, Isokangas et al. 1994, Evensen, Bjordal et al. 2001).

Drei kleine, prospektive Studien, in denen die Patienten einen Seitenversuch durchführten (jeweils eine Seite mit Substanz A oder B behandelt), untersuchten die topische Sucralfat-Therapie versus keine Therapie mit widersprüchlichen Ergebnissen (Maiche, Isokangas et al. 1994, Evensen, Bjordal et al. 2001, Falkowski, Trouillas et al. 2011). Eine große, einfach (unbehandelte Patienten) bzw. doppelt verblindete Studie, untersuchte Sucralfat-Creme versus keine Behandlung versus Basiscreme („aqueous cream“) in einer sorgfältig strukturierten Studie, die sich durch Berücksichtigung der Interobserver-Varianz und der Kofaktoren für den Endpunkt sowie eine intention to treat-Analyse auszeichnet (Wells, Macmillan et al. 2004). Für den primären Endpunkt, maximaler Grad der Radiodermatitis in Woche 5, war die Sucralfat-Creme nicht überlegen, lediglich die trockene Schuppung war nach Sucralfat-Creme signifikant geringer als nach Basiscreme („aqueous cream“) oder Verzicht auf jegliche Prophylaxe (mittlerer Grad 0,38 versus 0,45 versus 0,62 $p=0,04$).

Auch Sucralfat per os scheint ineffektiv zu sein (Lievens, Haustermans et al. 1998).

In einer großen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurde gezeigt, dass die Gabe von Acetylsalicylsäure über ein Jahr weder die Akut- noch die Spätreaktion der Radiodermatitis beeinflusst (Olivotto, Kim-Sing et al. 1996).

12.44.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	<p>Für folgende Substanzen ist die Wirksamkeit weder angenommen noch ausgeschlossen.</p> <p>Eine Empfehlung ist nicht möglich für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beclomethason Dipropionat- Spray, • Dexpanthenol, • Formula A[®], • MA 5065D (Xclair[®]), • No Sting Film[®], • RayGel[®], • Silymarinhaltige Crème, • Thetacream[®], • Ureadin[®].
	<p>Literatur: (Lokkevik, Skovlund et al. 1996, Liguori, Guillemin et al. 1997, Schreck, Paulsen et al. 2002, Graham, Browne et al. 2004, Metz, Smith et al. 2004, Roper, Kaisig et al. 2004, Miko Enomoto, Johnson et al. 2005, Primavera, Carrera et al. 2006, Leonardi, Gariboldi et al. 2008, Pardo Masferrer, Murcia Mejia et al. 2010, Rizza, D'Agostino et al. 2010, Becker-Schiebe, Mengs et al. 2011, Hemati, Asnaashari et al. 2012, Pinnix, Perkins et al. 2012)</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In mehreren kleinen Studien wurden spezifische Substanzen zur topischen Prophylaxe geprüft. Für Dexpanthenol (Lokkevik, Skovlund et al. 1996), MA 5065D (Xclair[®]) (Primavera, Carrera et al. 2006, Leonardi, Gariboldi et al. 2008), Thetacream[®] (Roper, Kaisig et al. 2004), sowie RayGel[®] (Miko Enomoto, Johnson et al. 2005) war eine Wirksamkeit nicht erkennbar. Ureadin[®] (Pardo Masferrer, Murcia Mejia et al. 2010), Formula A[®] (Opuntia ficus india, Olea europaea, Capparis spinosa) (Rizza, D'Agostino et al. 2010), Silymarinhaltige Creme (Becker-Schiebe, Mengs et al. 2011) reduzierte die Radiodermatitis.

Aus methodischen Gründen kann für alle diese Substanzen eine Wirksamkeit zurzeit weder angenommen noch ausgeschlossen werden, eine Aussage ist aufgrund der Studienlage nicht möglich (siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport). Zusätzlich enthalten viele dieser Präparate Substanzen mit allergisierendem Potential.

Mechanischer Schutz – Verband

In einer offen kontrollierten Studie mit Seitenversuch wurde die Auflage eines Verbandes (No Sting Film[®]) zur Prophylaxe der Radiodermatitis untersucht. Die Inzidenz und die Zeit bis zur Abheilung der feuchten Desquamation (komplexer Endpunkt aus Prophylaxe und Therapie der Akutreaktion) konnte reduziert werden (Graham, Browne et al. 2004). Auf Grund der kleinen Patientenzahl und der multiplen Kofaktoren ist die Wirksamkeit jedoch nicht sicher beurteilbar.

12.5.1.9. Acetylsalicylsäure, Sucralfat

12.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die orale Gabe von <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure oder • Sucralfat soll nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur: Sucralfat: (Maiche, Isokangas et al. 1994, Lievens, Haustermans et al. 1998, Evensen, Bjordal et al. 2001, Wells, Macmillan et al. 2004, Falkowski, Trouillas et al. 2011) Acetylsalicylsäure: (Olivotto, Kim-Sing et al. 1996)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer großen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurde gezeigt, dass die Gabe von Acetylsalicylsäure über ein Jahr weder die Akut- noch die Spätreaktion der Radiodermatitis beeinflusst (Olivotto, Kim-Sing et al. 1996).

Auch Sucralfat per os scheint ineffektiv zu sein, wie Lievens et al. in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 83 Patienten zeigten (Lievens, Haustermans et al. 1998).

12.5.1.10. Weitere systemische Substanzen

12.46.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Für folgende Substanzen ist die Wirksamkeit weder angenommen noch ausgeschlossen. Eine Empfehlung ist nicht möglich für: <ul style="list-style-type: none"> • Beta-hydroxy-beta-methylbutyrat Arginin, • Glutamin, • Pentoxifyllin, • Wobe-Mugos® und • Zink.
	Literatur: (Olivotto, Kim-Sing et al. 1996, Dale, Tamhankar et al. 2001, Gujral, Patnaik et al. 2001, Martin, Uhder et al. 2002, Aygenc, Celikkanat et al. 2004, Lin, Que et al. 2006, Di Franco, Calvanese et al. 2012, Imai, Matsuura et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Wobe-Mugos®, ein proteolytisches Enzympräparat, das Papain, Trypsin und Chymotrypsin enthält, wurde in zwei randomisierten Studien bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten bzw. primärer Strahlentherapie von Zervixkarzinom-Patientinnen, sowie in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten kleinen Studie untersucht (Dale, Tamhankar et al. 2001, Gujral, Patnaik et al. 2001, Martin, Uhder et al. 2002). Letztere Studie zeigte keinen Hinweis auf einen Nutzen des Präparates, in ersteren beiden Studien war die akute Radiodermatitis signifikant geringer ausgeprägt. Wegen der offenen Kontrollgruppe und nicht nachvollziehbarer Randomisation (Dale, Tamhankar et al. 2001, Gujral, Patnaik et al. 2001), sowie der kleinen Patientenzahl (Martin, Uhder et al. 2002) kann die Wirksamkeit von Wobe-Mugos® nicht beurteilt werden.

Pentoxyfillin wurde zur Prophylaxe der akuten Radiodermatitis und der „Weichgewebsläsion“ (nach Dion), die Mukositis, Teleangiektasie, Fibrose, Ulcus und Atrophie umfasst, eingesetzt (Aygenc, Celikkanat et al. 2004). Die Weichgewebsläsion, nicht aber die akute Radiodermatitis war unter Pentoxyfillin signifikant geringer ausgeprägt. Auf Grund des komplexen Endpunktes und inkompletter Statistik kann die Wirksamkeit jedoch nicht beurteilt werden.

Die Wirkung von Nahrungsergänzungsmittel Beta-hydroxy-beta-methylbutyrat Arginin und Glutamin ist aus methodischen Gründen nicht beurteilbar (Di Franco, Calvanese et al. 2012, Imai, Matsuura et al. 2014).

12.5.2. Therapie der akuten Radiodermatitis

Im Vergleich zur Prophylaxe der Akutreaktion sind nur wenige, überwiegend kleine Studien zur Therapie der Radiodermatitis durchgeführt worden. Sie sind methodisch besonders anspruchsvoll, da die Erstmanifestation der RD (und Beginn der Medikation) interindividuell sehr verschieden und die Rest-Bestrahlungszeit/-dosis ebenso unterschiedlich ist. Das gilt umso mehr, wenn verschiedene Entitäten (z.B. Mamma- und Kopf-Hals-Tumore) zusammengefasst werden. Die Endpunkte reichten von der Zeit zur Reduktion des RTOG Grad 3 auf 2 bis hin zur Zeit des ersten Wundverschlusses oder bis zur kompletten Abheilung.

12.5.2.1. Allgemeine Massnahmen zur Therapie der akuten Radiodermatitis

12.47.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Therapie der mäßig ausgeprägten Radiodermatitis (Erythem, Juckreiz, Schmerz) soll symptomatisch mit kühlenden Maßnahmen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z.B. feuchte Umschläge mit nicht traumatisierenden Kompressen und antiseptischer Lösung (2-3x/Tag für 20 Min) • steroidhaltige Cremes
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.5.2.2. Hyaluronsäurehaltige Creme

12.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Hyaluronsäurehaltige Creme soll nicht zur Therapie des Erythems der Radiodermatitis eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Kirova, Fromantin et al. 2011)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für die Therapie der akuten Radiodermatitis, insbesondere der feuchten Desquamation existieren in den behandelnden Institutionen eine Vielzahl von Protokollen.

Bei Auftreten des Erythems wurde ein Schaumverband im Vergleich zu Basiscreme (aqueous cream) eingesetzt. Aus methodischen Gründen ist die Effektivität nicht beurteilbar (Diggelmann, Zytkovicz et al. 2010). Ein relevanter Einfluss des Verbandes auf die Dosisverteilung im Hautniveau konnte mit Phantommessung und klinischer Beobachtung ausgeschlossen werden.

Eine Öl-in-Wasser-Emulsion hatte keinen messbaren Effekt auf die Hauthydratation (Jensen, Gau et al. 2011). In einer großen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit objektiver Evaluation des Endpunktes Radiodermatitis und Erhebung der subjektiven Endpunkte Schmerz und Lebensqualität zeigte eine hyaluronsäurehaltige Creme gegenüber Placebo keine Reduktion des Erythems am Tag 30 nach Beginn der Intervention (Kirova, Fromantin et al. 2011).

12.5.3. Therapie des chronischen Radioderms und Ulcus

12.5.3.1. Allgemeine Massnahmen zur Therapie der feuchten Desquamation und Strahlenulcus

12.49.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die feuchte Desquamation sowie auch das chronische Strahlenulcus sollen nach den allgemeinen Regeln der Wundversorgung behandelt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: (Mak, Molassiotis et al. 2000, Mak, Zee et al. 2005, Macmillan, Wells et al. 2007, Diggelmann, Zytkovicz et al. 2010, Maranzano, De Angelis et al. 2010, Jensen, Gau et al. 2011, Kirova, Fromantin et al. 2011) S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum“—Wundversorgung, AWMF Nr. 037/009, (DGP) 2008- in Überarbeitung) (Maranzano, De Angelis et al. 2010)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Grundprinzipien der Wundversorgung

(modifiziert nach S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum“, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 037/009)(Maranzano, De Angelis et al. 2010)

Die Anforderungen an einen optimierten Wundverband sind:

- Reduktion von Schmerz und Juckreiz
- Aufnahme von Wundsekret, ohne die Wunde auszutrocknen
- inertes oder zumindest hypoallergenes bzw. nicht irritatives Material
- größtmögliche Schonung der Wunde beim Wechsel
- Vermeidung der Abgabe von Verbandbestandteilen an die Wunde
- keine Behinderung des Gasaustausches der Wunde (O₂/CO₂)
- Protektion gegenüber physikalischen (Kälte, Wärme, Druck & Zug, Feuchtigkeit, Austrocknung, Strahlung), chemischen und mikrobiellen (Bakterien, Pilze, Viren) Belastungen
- Adaptionsfähigkeit an die in der Wunde herrschenden Wundheilungsphasen
- einfache Handhabbarkeit beim Verbandwechsel
- biologische / ökologische Verträglichkeit

Als Verbandsstoffe werden trockene Wundverbände (wirkstofffreie Fettgazen, Schaumstoffe aus z.B. Polyurethan, Calciumalginatwatten bzw. -kompressen) und feuchte Wundverbände (Hydrogele, Hydrokolloide und hydroaktive Verbände) angeboten. Ein genereller Vorteil von Wundauflagen, die eine feuchte Wundbehandlung ermöglichen, ist belegt. Aus der Behandlung venöser Ulcera besteht zudem Evidenz, dass die Schmerzhaftigkeit der Wunde unter hydrokolloidalen und Schaumstoff-Wundverbänden geringer ausgeprägt ist.

Die Ergebnisse einer größeren Phase-III-Studie von Macmillan et al. (n= 357) die bei feuchter Desquamation eine verlängerte Heilungszeit für Hydrogelverband gegenüber einem trockenen Verband zeigten (Macmillan, Wells et al. 2007), stehen im Gegensatz zu den Studienergebnissen und Leitlinienempfehlung für die Versorgung chronischer Wunden. In der genannten Studie wurde jedoch im Unterschied zu kommerziell erhältlichen Hydrogelverbänden ein Hydrogel aufgetragen und mit trockenem Verband abgedeckt.

Eine prinzipielle Überlegenheit einer bestimmten Wundauflage gegenüber anderen wurde bislang nicht gefunden.

12.5.3.2. Weitere topische Massnahmen

12.50.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3b	<p>Für folgende Substanzen zur Therapie der Radiodermatitis ist die Wirksamkeit weder angenommen noch ausgeschlossen.</p> <p>Eine Empfehlung ist nicht möglich für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Honig-Gaze, • Paraffin-Gaze, • silberbeschichtete Wundauflage, • Silber-Sulfadiazin-Creme, • Sorbolen-Creme, • Sucralfat-Creme.
	Literatur: (Delaney, Fisher et al. 1997, Schindl, Schindl et al. 2000, Enwemeka, Parker et al. 2004, Posten, Wrone et al. 2005, Moolenaar, Poorter et al. 2006, Sobanko and Alster 2008, Vavassiss, Gelinas et al. 2008)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Gentianaviolett war nicht effektiver als ein trockener Wundverband laut Mak et al. 2000 (Phase-III) (Mak, Molassiotis et al. 2000). In Deutschland soll Gentianaviolett gemäss dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) nur als Reinsubstanz Methylosaniliniumchlorid PhEur verwendet werden. Der Einsatz von Farbstoffen wird allgemein nicht mehr empfohlen, da sie nicht nach aktuellen Standards geprüft sind, toxikologisch relevante Verunreinigungen enthalten und lokal wundheilungshemmend und irritativ wirken (Niedner and Schopf 1986, Niedner 1990). Falls ein Farbstoff eingesetzt werden soll, kann Eosin, das schwach antibakteriell und nicht wundheilungshemmend wirksam ist, verwandt werden (Niedner 1990).

Sucralfat-Creme versus Sorbolen-Creme (Delaney, Fisher et al. 1997), Honig-Gaze versus Paraffin-Gaze (Moolenaar, Poorter et al. 2006) und Silberbeschichtete Wundauflage (silver nylon dressing) versus Silber-Sulfadiazin-Creme (Vavassiss, Gelinas et al. 2008) wurden als Therapie der RD Grad 2 untersucht. Aus methodischen Gründen ist eine Wirksamkeit der Prüfsubstanzen weder nachweisbar noch auszuschließen.

Die Applikation differenter externer Substanzen (Wirkstoffe) beinhaltet gegenüber einer optimierten Lokaltherapie mit den oben angegebenen Mitteln die Gefahr der Hemmung der Wundheilungsvorgänge und der zusätzlichen Sensibilisierung gegen deren Inhaltsstoffe bzw. die Auslösung einer kontaktallergischen Reaktion. Sie sollte deshalb nur gezielt und zeitlich befristet zum Einsatz kommen (z.B. Antiseptika bei Infektionsverdacht). (Schaum-) Verbände können während der Bestrahlung belassen werden.

Chronisches Radioderm

Das chronische Radioderm ist gekennzeichnet durch Trockenheit, Atrophie und verstärkte Verletzlichkeit der Haut, eventuell Teleangiektasenbildung. Eine Fibrosierung der Subcutis und des Bindegewebes manifestiert sich im Laufe von Jahren nach Therapie. Zur Therapie der Fibrose siehe Kapitel „Bindegewebe und Knochen“.

Die Therapie ist symptomatisch:

- Vermeiden von mechanischer Reizung und Sonnenexposition,
- Pflege mit rückfettenden und hautschützenden Cremes (z.B. Basiscreme, evtl. unter Zusatz von Harnstoff).
- Bei Juckreiz z.B. harnstoffhaltige/polidocanolhaltige Cremes und ggf. steroidhaltige Cremes für kurze Zeit oder als Intervalltherapie.

Ulcus und Fistel

Das chronische Ulcus und die Fistelbildung sind seltene, aber gravierende Folgen der Strahlentherapie. Interferon α , hyperbarer Sauerstoff (HBO) und Lasertherapie wurden eingesetzt. Aufgrund der Seltenheit dieser Komplikation gibt es lediglich Fallberichte, kontrollierte Studien fehlen. Da die beschriebenen Patienten entweder über viele Jahre bestehende Hautläsionen hatten oder die Läsionen frustan vorbehandelt wurden, ist eine Wirksamkeit der eingesetzten Methoden wahrscheinlich, wenn auch nicht beweisbar.

Basismaßnahmen

Die Empfehlungen folgen der good clinical practice chirurgischer/dermatologischer Wundversorgung:

- Lokale antiseptische Maßnahmen und Wundauflagen entsprechend der Prinzipien der allgemeinen Wundversorgung s.o.
- Konsequente antibiotische Therapie möglicher Superinfektion der Wunde
- Vorsichtiges Debridement der nekrotischen Areale
- MRT-Diagnostik zur Differenzierung der Nekrose kann hilfreich sein
- suffiziente Schmerztherapie

12.5.3.3. Spezifische Interventionen- Low- Level- Lasertherapie

12.51.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Therapie radiogener Hautulzera kann die Low-Level-Lasertherapie in Einzelfällen erwogen werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: (Delaney, Fisher et al. 1997, Schindl, Schindl et al. 2000, Enwemeka, Parker et al. 2004, Posten, Wrona et al. 2005, Moolenaar, Poorter et al. 2006, Sobanko and Alster 2008, Vavassisi, Gelinas et al. 2008)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Low-Level-Lasertherapie (LLT) wird in der Dermatologie für verschiedene Indikationen, z.B. chronische venöse Ulcera, eingesetzt. Der Mechanismus der postulierten Wirksamkeit ist nicht bekannt. Die Effektivität der LLT wird kontrovers beurteilt. In einer systematischen Metaanalyse der Literatur und zwei ausführlichen Literaturrecherchen (allerdings ohne Methodenreport) wurden die Studien der letzten

30 Jahre (kleinere Phase-II-Studien, zum Teil Placebo-kontrollierte klinische Studien und in vivo-Experimente) gewertet (Enwemeka, Parker et al. 2004, Posten, Wrone et al. 2005, Sobanko and Alster 2008). Die Metaanalyse differenzierte nicht zwischen experimentellen Studien, die für Nager im Gegensatz zu Schweinen (dem Menschen ähnlicher) positive Effekte der Lasertherapie beschrieben, und klinischen Studien. Das erklärt wahrscheinlich, dass LLT in dieser Analyse die Rate an Wundheilung erhöht und die Dauer bis zur Wundheilung verkürzt (Enwemeka, Parker et al. 2004). In den Literaturübersichten werden die klinischen Studien kritisch gewertet. Neun von zwölf überwiegend kleinen Phase-II-Studien und insbesondere zwei aktuelle, Placebo-kontrollierte, einfach oder doppelverblindete Studien, konnten keinen Effekt der LLT auf die Wundheilung nachweisen (Sobanko and Alster 2008).

Ein Fallbericht beschreibt die Abheilung jahrelang bestehender radiogener Ulcera bei 3 Patienten (Schindl, Schindl et al. 2000).

Nach Gabe von Interferon α über 6 Monate heilten bei je einem Patienten ein Hautulcus bzw. Fistel, die 30 bis 50 Jahre nach Radiatio beobachtet wurden, ab (Gottlober, Steinert et al. 2001).

Nach HBO wurde in Einzelfällen ein Abheilen des Ulcus beschrieben.

12.6. Osteoradionekrose (ORN)

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Radiogene unerwünschte Wirkungen im Bereich des Knochens manifestieren sich als Osteoradionekrose (ORN) mit oder ohne Sequesterbildung, Schmerzen und Insuffizienzfraktur. Im Kindesalter kann eine Bestrahlung der Wachstumsfugen einen Wachstumsstillstand mit sekundärer Knochendeformation bewirken. Die Osteoradionekrose ist außerhalb des Kiefers ein seltenes Krankheitsbild und kann mit einer ossären Metastasierung verwechselt werden (Holler, Hoecht et al. 2001, Schmitt, Abolmaali et al. 2002). Die typische Lokalisation der Läsionen mit Beschränkung auf das Bestrahlungsfeld und fehlendem Weichteiltumor tragen zur Differentialdiagnose bei.

Die Ereignisrate (Inzidenz, Prävalenz) liegt bei zirka 5-7 % bis 19 % kumulative 5-Jahres-Inzidenz (Peterson, Doerr et al. 2010).

Eine Abgrenzung von der Bisphosphonat assoziierten Kiefernekrose ist ebenfalls wichtig (Grötz, Piesold et al. 2012). Die Osteoradionekrose bietet ein vielfältiges klinisches Bild (schwer klassifizierbar) und kann nach Monaten bis Jahren unter unspezifischen lokalen Maßnahmen abheilen. Dies erschwert die Beurteilung sinnvoller Interventionen in klinischen Studien.

Osteoradionekrose des Kiefers

Die häufigste Lokalisation der ORN ist die Mandibula, wahrscheinlich wegen der anatomisch bedingten spärlichen Gefäßversorgung und des mucositisbedingten Infektionsrisikos.

Mehrere Definitionen und Klassifikationen wurden entwickelt (Marx 1983, Epstein, Wong et al. 1987, Lyons, Osher et al. 2014, Aapro, Gralla et al. 2016). Sie beruhen auf dem Ausmaß der Läsion sowie der Therapiemaßnahmen und unterscheiden sich vor allem in der Art der berücksichtigten Therapie (HBO, Pentoxifyllin/Tocopherol, operative Maßnahmen). Die Läsion muss längere Zeit bestanden haben, um differential diagnostisch eine Mukosaneekrose oder verzögerte Wundheilung nach chirurgischen Maßnahmen auszuschließen. Kleine Läsionen können in bis zu 60 % spontan abheilen oder stabil bleiben (Lyons, West et al. 2012). Eine Literaturübersicht empfiehlt bei fortschreitendem oder fortgeschrittenem Befund die operative Intervention (Rice, Polyzois et al. 2015).

12.6.1. Prophylaxe der Osteoradionekrose

12.6.1.1. Mundhygiene, Zahnsanierung

12.52.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Zur Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kopf-Hals-Bereich sollen folgende Maßnahmen beachtet werden:</p> <p>vor Strahlentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahnsanierung unter besonderen Kautelen <p>nach Strahlentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahnsanierung unter besonderen Kautelen, • kaufunktionelle Rehabilitation mit maximaler Schleimhautschonung und Beachtung besonderer Maßnahmen bei zahnärztlichen/Mund- Kiefer-chirurgischen Eingriffen • Prä-/peri- und poststrahlentherapeutisch sehr gute Mundhygiene
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zur Prophylaxe der ORN im Kopf-Hals-Bereich sind eine sehr gute Mundhygiene, Zahnsanierung unter besonderen Kautelen, kaufunktionelle Rehabilitation mit maximaler Schleimhautschonung und Beachtung besonderer Maßnahmen bei zahnärztlichen und Mund-Kiefer-Chirurgischen Maßnahmen nach Radiotherapie nötig (Bonan, Lopes et al. 2006, Ben-David, Diamante et al. 2007, Chang, Sandow et al. 2007, Katsura, Sasai et al. 2008, Koga, Salvajoli et al. 2008, Sennhenn-Kirchner, Freund et al. 2009, Lieshout and Bots 2014, Niewald, Mang et al. 2014). Siehe hierzu auch die Empfehlungen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Chirurgie/DEGRO zur periradiotherapeutischen Versorgung bei Kopf-Hals-Tumoren.

12.6.1.2. Perioperative hyperbare Sauerstofftherapie

12.53.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Wirksamkeit der perioperativen hyperbaren Sauerstofftherapie bei dentalen Implantaten und auch bei anderen Kiefereingriffen zur ORN-Prävention kann nicht ausreichend beurteilt werden. Sie kann im Einzelfall erwogen werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Marx 1983, Coulthard, Patel et al. 2008, Chuang 2012, Heyboer, Wojcik et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Als prophylaktische Intervention wurde die hyperbare Sauerstofftherapie prä- und perioperativ zu dentalen Implantaten nach Strahlentherapie untersucht (Chuang 2012, Heyboer, Wojcik et al. 2013). Eine Cochrane-Analyse beschreibt eine kontrollierte Studie (Marx 1983), die keine Aussage über Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit von HBO als prophylaktische Maßnahme ermöglicht (Coulthard, Patel et al. 2008). Zu demselben Ergebnis kamen 3 systematische Reviews (Fritz, Gunsolley et al. 2010, Spiegelberg, Djasim et al. 2010, Nabil and Samman 2011).

Die HBO kann erhebliche unerwünschte Wirkungen wie z. B. Ohr-Barotraumata, epileptische Anfälle und Myopie haben.

Zur Vermeidung einer ORN wurde der prophylaktische Einsatz von platelet rich plasma (PRP) bei Kiefereingriffen vor Radiotherapie in einer kleinen, doppelblind randomisierten Studie untersucht. Eine Wirksamkeit konnte nicht gezeigt werden, eine sichere Aussage ist aus methodischen Gründen nicht möglich (Batstone, Cosson et al. 2012).

12.6.2. Therapie der Osteoradionekrose

12.6.2.1. Umschriebene Osteoradionekrosen

12.54.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Umschriebene Osteoradionekrosen im Kieferbereich sollen initial mit lokalen antiseptischen Maßnahmen, medikamentöser Schmerztherapie und systemischer Antibiotikagabe behandelt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In unkomplizierten Fällen steht die symptomatische medikamentöse Schmerztherapie im Vordergrund, meist in Kombination mit lokalen antiseptischen Maßnahmen, intensiver Mundhygiene und ggf. systemischer Antibiotikagabe (good clinical practice).

12.6.2.2. Fortgeschrittene Osteoradionekrosen

12.55.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Fortschreitende oder fortgeschrittene Befunde sollen einer operativen Therapie zugeführt werden, insbesondere zur Vermeidung einer Mitbeteiligung der Nervus alveolaris inferior (Taubheit der Unterlippe) und / oder zur Vermeidung eines Kontinuitätsdefektes (pathologische Fraktur).
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Fortgeschrittene Osteoradionekrosen erfordern eine operative Therapie, damit Komplikationen, wie Sensibilitätsausfälle durch Nervenbeteiligung oder pathologische Frakturen verhindert werden können (good clinical practice).

12.6.2.3. Hyperbare Sauerstofftherapie

12.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die hyperbare Sauerstofftherapie kann bei komplizierter/schwerwiegender Osteoradionekrose z.B. zur Vermeidung eines resezierenden Eingriffs eingesetzt werden. Die unerwünschten Wirkungen der Intervention sollten gegen Schweregrad der Läsion und den erwarteten klinischen Verlauf abgewogen werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Delanian, Porcher et al. 2003, Annane, Depondt et al. 2004, Pasquier, Hoelscher et al. 2004, Delanian, Chatel et al. 2011, McLeod, Pratt et al. 2012, D'Souza, Lowe et al. 2014, Lyons, Osher et al. 2014, Robard, Louis et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

HBO wurde systematisch nur für den Kopf-Hals-Bereich untersucht. Im Rahmen einer verblindeten placebokontrollierten, prospektiv randomisierten Studie erhielten Patienten mit leichter bis mäßiger Osteoradionekrose der Mandibula (nur 50 % der Patienten hatten freiliegenden Knochen) eine akzelerierte (2x tägliche) HBO-Behandlung (Annane, Depondt et al. 2004). Die Studie wurde vorzeitig nach Einbringen von 68 von geplanten 222 Patienten abgebrochen, da ein Vorteil der HBO nicht erkennbar war. Die Aussagekraft ist stark eingeschränkt, so dass eine Beurteilung der HBO für Patienten mit gering ausgeprägter Osteoradionekrose nicht möglich ist. Fallberichte weisen darauf hin, dass komplizierte und therapierefraktäre Fälle von Osteoradionekrose (im Bereich der Mandibula und auch in anderer Lokalisation) mit hyperbarem Sauerstoff erfolgreich konservativ behandelt werden können (systematische Literaturrecherche bei (Pasquier, Hoelscher et al. 2004)).

12.6.2.4. Pentoxifyllin/Tocopherol

12.57.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Pentoxifyllin und Tocopherol in Kombination können bei umschriebenen Osteoradionekrose im Kieferbereich oder bei Osteoradionekrose in anderer Lokalisation eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Delanian, Porcher et al. 2003, Annane, Depondt et al. 2004, Pasquier, Hoelscher et al. 2004, Delanian, Chatel et al. 2011, McLeod, Pratt et al. 2012, Robard, Louis et al. 2014) (D'Souza, Lowe et al. 2014, Lyons, Osher et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Eine nicht-kontrollierte Phase-II-Studie bei Patienten mit ORN der Mandibula zeigte eine Reduktion bei allen und eine völlige Remission der ORN bei 16 von 18 Patienten (Delanian, Depondt et al. 2005, Delanian, Chatel et al. 2011). In einer retrospektiven Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe war der Effekt dieser Therapie nicht so ausgeprägt: 5 von 12 Patienten hatten eine Reduktion der ORN, 5 Patienten eine Stabilisierung und 2 Patienten eine progrediente ORN (Delanian, Chatel et al. 2011, McLeod, Pratt et al. 2012) haben empirisch die Medikation um Clodronat zusammen mit Pentoxifyllin/Tocopherol Montag-Freitag und Prednisolon/Ciprofloxacin/Fluconazol Samstag und Sonntag erweitert. Sie berichten eine Regression der Schleimhautnekrose/Ausdehnung des freiliegenden Knochens der Mandibula von 92 % \pm 4 % bei 39/54 Patienten (15 Patienten erreichten die 1-Jahres-Untersuchung nicht). Die Arbeitsgruppe fand keinen Hinweis auf die Entstehung einer Bisphosphonat assoziierten Kiefernekrose (ONJ), die zwar eine bekannte unerwünschte Wirkung von Amino-Bisphosphonaten ist, aber unter Clodronat eine Rarität darstellt (Jackson, Morgan et al. 2014). Ähnliche Ergebnisse wurden in kleinen Fallserien berichtet (D'Souza, Lowe et al. 2014, Lyons, Osher et al. 2014, Robard, Louis et al. 2014). Die Wirksamkeit von Pentoxifyllin/Tocopherol kann mangels placebokontrollierter Studien nicht sicher beurteilt werden.

12.7. Radiogene Mukositis

Umgang mit Interessenkonflikten: *Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft*

In der Mundhöhle finden sich viele Gewebe, deren Strahlenreaktion unterschiedlich verläuft und die, trotz vieler Interaktionen, getrennt betrachtet werden sollten. In diesem Abschnitt der Leitlinie wurden nur solche Maßnahmen aufgenommen, die sich auf die radiogene orale Mukositis beziehen, mit oder ohne simultane Systemtherapie. Manche Aspekte (Untersuchung, Dokumentation) sowie manche Hintergrundtexte sind im Kapitel Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie (Kapitel 5) ausführlich dargestellt und daher hier nicht erwähnt.

Radiogene orale Mukositis

Akut kommt es an der Schleimhaut durch die Depletion proliferativer Zellen zu einer Hypoplasie mit Ausdünnung der oberflächlichen Zellschicht, einhergehend mit Vasodilatation, die zu einer Rötung führt. Bei Progress geht diese über in Ulzerationen (Epitheliolysen). Die geschädigte Schleimhaut neigt zur Superinfektion. Die radiogene Mukositis ist schmerzhaft, führt zu verringerter Zufuhr von Flüssigkeit und Nahrung, und bei fehlender Gegensteuerung bis zur Exsikkose. Die Effekte werden durch eine simultane Systemtherapie mit Chemotherapeutika oder Antikörpern verstärkt. Die akuten Veränderungen sind überwiegend reversibel. Spätfolgen sind gekennzeichnet von Teleangiektasien, Atrophie und Trockenheit der Schleimhaut (abhängig auch vom Ausmaß der Speicheldrüsenschädigung). Die Mundschleimhaut ist ein typisches Gewebe für das Auftreten sogenannter consequential late effects (CLE), d.h. abhängig von der Akutreaktion finden sich auch Spätfolgen im Langzeitverlauf.

12.7.1. Prophylaxe der akuten Mukositis

12.7.1.1. Mundpflege bei allen Patienten

12.58.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis soll in allen Altersgruppen und bei allen Behandlungsarten mit einem Risiko für orale Mukositis erfolgen. Diese besteht aus: 1. Pflege durch den Patienten <ol style="list-style-type: none"> Mundspülung (= regelmäßige Mundbefeuchtung) Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürstchen Vermeidung von Noxen (Alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige Lebensmittel) Fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen 2. Vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt 3. Fluoridierung zum Schutz der Zähne 4. engmaschige klinische Kontrolle und Beratung unter laufender Therapie
Level of Evidence 2b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Groetz 2003, McGuire, Fulton et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zu den allgemeinen Empfehlungen der „good clinical practice“ kann es keine Evidenz im Sinne randomisierter Studien geben, da man keinem Patienten diese Maßnahmen im Rahmen von Studien vorenthalten würde. Daher gibt es hier einen hohen Empfehlungsgrad und einen Konsens trotz einer geringen Evidenz. Bezüglich der zahnärztlichen und kieferchirurgischen Maßnahmen liegen auch allgemeine Pflege-Maßnahmen (s.u.) vor. Für den Zeitraum während und nach der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich gibt es eine Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften (DEGRO, DGZMK, DGMKG), die die einzelnen Maßnahmen dieses interdisziplinären periradiotherapeutischen Managements beschreibt (Groetz 2003). Sie finden sich in kurzer Form auch im Abschnitt radiogene Osteoradionekrose (Kapitel 10.6).

Diese allgemeinen Maßnahmen zur Mundpflege während Strahlentherapie werden in der Leitlinie der MASCC 2007 vom Expertenpanel wie folgt dargestellt:

- Regelmäßige Mundpflege mit Zahnbürste, Zahnseide, milden Spüllösungen („bland rinses“) und Flüssigkeitszufuhr
- Verwendung einer weichen Zahnbürste, die regelmäßig ersetzt wird

- Standardisiertes Protokoll vor Ort unter Einbeziehung der beteiligten Disziplinen (Strahlentherapie, Onkologie, Zahnmedizin und MKG-Chirurgie, HNO-Heilkunde, zur Mundpflege spezialisierte Pflegekraft) zur Aufklärung und Beratung, regelmäßiger Untersuchung und Beurteilung der Mundhöhle auch vor Therapiebeginn, Dokumentation der Mucositis und Erfassung von Schmerz in der Mundhöhle.
- Topische Schmerztherapie bei beginnenden Schmerzen, bei nicht ausreichender Schmerzbesserung systemische Schmerzbehandlung
- Die Fluoridierung wird in der o.g. Stellungnahme ausführlich erläutert. Sie soll bei vorhandener, eigener Zahnhartsubstanz durchgeführt werden. Sie dient der Härtung dieser und kann damit den langfristigen Erhalt der eigenen Zähne fördern. Die vor Radiotherapie anzufertigenden Schienen (dünn, nicht mit den Schleimhautretraktoren zu verwechseln, die zwischen Metall in den Zähnen und Mundschleimhaut einen Abstand von 3 mm erzeugen und während der Bestrahlung getragen werden) sollen vor der Nachtruhe mit wenigen Tropfen fluoridhaltigen Gels befüllt und dann für 10 min eingesetzt werden. Nach Entnahme soll nicht mehr gespült, nur ausgespuckt werden. Bei beginnender symptomatischer Mucositis brennt das Gel, weshalb ein Aussetzen dieser Therapie erlaubt werden kann, sie sollte aber nach Mucosaregeneration wieder einsetzen und dann langfristig, im Grunde bis ans Lebensende der Zähne, fortgeführt werden.

12.7.1.2. Benzydamin

12.59.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Benzydamin sollte bei alleiniger Strahlentherapie mit moderater Dosis zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014, Sheibani, Mafi et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens; 35-0-0; 100 %

Hintergrund

Benzydamin-Hydrochlorid ist ein nichtsteroidales Medikament mit lokaler anti-inflammatorischer, analgetischer, betäubender und antimikrobieller Aktivität. Die Standard-Applikationsform ist in alkoholischer Lösung, es ist jedoch auch in Gelform erhältlich. Die vorliegenden Studien zum Einsatz bei Bestrahlung zeigen eine Reduktion von Auftreten und Schweregrad der Mucositis unter Benzydamin-Prophylaxe vor allem in Patientenkollektiven mit Radiotherapie allein bis zu einer Gesamtdosis von 50-60 Gy. Andere Studien (höhere Gesamtdosis der Bestrahlung, kombinierte Radiochemotherapie) zeigten nur eine positive Tendenz. Letztere zeigten aber deutliche methodische Schwächen, so dass für diese Patientengruppen der Nutzen der Substanz nicht ausreichend beurteilbar ist. Die Anwendung erfolgt als Mundspülung und wurde in den Studien 4 bis 8-mal täglich angewendet (15 ml, 2 min, Verdünnung erlaubt, von Beginn der RT bis 2 Wochen danach). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Brennen und Taubheit der Schleimhaut sowie

Geschmacksveränderungen (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013). In der update-Recherche fand sich eine weitere Studie zum Einsatz von Benzydamin in der Prophylaxe (Sheibani, Mafi et al. 2015). In der doppelblind, randomisierten Studie mit 51 Patienten zeigte sich ein Vorteil für die Benzydamin-Gruppe, allerdings waren sowohl die Gesamtdosis als auch der Anteil von Patienten mit simultaner Chemotherapie zwischen den Armen unterschiedlich, so dass diese Studie nicht ausreicht, um die Empfehlung auf andere Patientengruppen (> 50 Gy, sim. Chemotherapie) auszudehnen.

12.7.1.3. Zink (orale Einnahme)

12.60.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zink oral kann zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingenommen werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014: (Yarom, Ariyawardana et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das essentielle Spurenelement Zink ist u.a. für den Gewebeaufbau wichtig, außerdem wirkt Zink als Antioxidans. 3 Phase-III-Studien untersuchten die Supplementierung von Zink bei Patienten, die wegen Kopf-Hals-Tumoren mit Radiotherapie behandelt wurden (Ertekin, Koc et al. 2004, Lin, Que et al. 2006, Watanabe, Ishihara et al. 2010). Alle Studien belegten einen positiven Effekt der Einnahme von Zink in Bezug auf die Inzidenz der oralen Mukositis, sodass diese Empfehlung durch die MASCC LL erfolgte. Dies kann allerdings nicht unkritisch übernommen werden. Die Dosierungen sind sehr unterschiedlich; einmal wurden 3x täglich 50 mg Zink in Kapseln während und bis 6 Wochen nach der Radiotherapie (Ertekin, Koc et al. 2004) verabreicht (entsprechend 150 mg pro Tag), bei Watanabe (2010) (Watanabe, Ishihara et al. 2010) wurden 500 mg in 40 ml Lösung gegeben, die dann in 4 Portionen über den Tag verteilt gespült und geschluckt wurde. Bei Lin (2006) wurden 25 mg 3x täglich appliziert. In dieser letzten Studie wurden immerhin Spiegel kontrolliert und ein Anstieg vermerkt, allerdings keine Dosisanpassung des Zinks vorgenommen (Lin, Que et al. 2006). In allen 3 Studien wird keine Toxizität berichtet, Überdosierungen, Interaktion mit Medikamenten und Langzeitfolgen wurden nicht untersucht.

Bei Zinkmangel wird in Deutschland eine Dosis von maximal 50 mg pro Tag empfohlen, damit eine deutlich niedrigere Dosis als die nach Ertekin et al. (2004) erforderliche Gabe von 3x 2 Kapseln täglich. Daher ist eine Zinksupplementation nur bei nachgewiesenem Zinkmangel in einer entsprechenden Dosis sinnvoll. Zink ist zudem in Deutschland nicht verschreibungsfähig.

12.7.1.4. Antibiotische oder antimykotische Mundspülungen

12.61.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Antibiotisch oder antimykotisch wirksame Mundspülungen sollen nicht in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014: (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund*Antimikrobielle Therapie*

Der Einsatz von antimikrobiellen Spüllösungen in der Prophylaxe der Mucositis kann nicht empfohlen werden. In zahlreichen Studien sowohl mit antibiotischen als auch antimykotischen Substanzen konnte zu keinem Zeitpunkt eine Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad der radiogenen Mukositis gezeigt werden (Saunders, Epstein et al. 2013). Dies gilt auch für die handelsüblichen und bei Patienten verbreiteten Zubereitungen von Chlorhexidin.

12.7.1.5. Sucralfat

12.62.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Sucralfat bildet in saurer Umgebung eine geleeartige Konsistenz und wird so zu einem Schutzfilm auf der Mucosa. Die Dosierung variierte zwischen den Studien von 1 g/15 ml Suspension bis zu 12 g Suspension. Sucralfat wurde als Mundspülung eingesetzt und in einzelnen Studien auch geschluckt. 8 Studien untersuchten Sucralfat in der Prophylaxe der radiogenen Mukositis, eine weitere berücksichtigte auch Patienten mit Radiochemotherapie. Zusammenfassend zeigte sich weder ein Effekt auf die Schwere der Mukositis noch eine Reduktion der Schmerzen. Damit folgt die Empfehlung, Sucralfat nicht für die Prävention der radiogenen oralen Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anzuwenden (Saunders, Epstein et al. 2013).

12.7.1.6. Misoprostol Mundspülung

12.63.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Misoprostol Mundspülung soll nicht zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis angewendet werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Wirksamkeit von Misoprostol Mundspülung wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radio- bzw. Radiochemotherapie untersucht (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013). Einmal bei Patienten, die nach der operativen Therapie eine Bestrahlung erhalten haben. Es konnte kein positiver Effekt von Misoprostol festgestellt werden. In einer zweiten ebenfalls randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie wurde an 83 Patienten Misoprostol als Mundspülung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine Radio- oder eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten, evaluiert. Die Inzidenz oraler Mukositis konnte dadurch nicht reduziert werden. Außerdem gab es keinen Unterschied bezüglich oropharyngealer oder oraler Schmerzen und allgemeinem Wohlbefindens.

12.7.1.7. Honig

12.64.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Honig soll nicht zur Prophylaxe von radiogener oraler Mukositis gegeben werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Bardy, Molassiotis et al. 2012, Hawley, Hovan et al. 2014, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In der MASCC- LL heißt es zusammenfassend, dass auf Grund einzelner Fallberichte bzw. nicht randomisierter Fallserien zur Prophylaxe der radiogenen Mukositis mit Honig eine Beurteilung zur Prophylaxe der radiogenen Mukositis nicht möglich sei.

In der Update-Recherche fanden sich 2 neue, randomisierte, doppelblinde Studien aus Großbritannien (Bardy, Molassiotis et al. 2012) (n=131) und Kanada (Hawley, Hovan et al. 2014) (n=81). Beide zeigen in einem exzellenten Design und hoher Berichtsqualität

nicht nur die fehlende Wirksamkeit von Honig, sondern auch eine schlechte Akzeptanz und Verträglichkeit. Daher spricht sich das Panel gegen eine Prophylaxe mit Honig aus (Bardy, Molassiotis et al. 2012, Hawley, Hovan et al. 2014).

12.7.1.8. Kryotherapie

12.65.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3b	Zur Anwendung von Kryotherapie (dem Lutschen von Eiswürfeln) in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Peterson, Ohrn et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Kryotherapie ist einfach anwendbar und hat in anderen Settings Wirksamkeit bewiesen. Es gibt kleine Studien über den Einsatz bei radiogener Mukositis, diese reichen jedoch nicht für eine Empfehlung.

12.7.1.9. Palifermin

12.66.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Zur Anwendung von Palifermin in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis kann keine Empfehlung erfolgen.
	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Henke, Alfonsi et al. 2011, Le, Kim et al. 2011, Raber-Durlacher, von Bultzingslowen et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Palifermin

In 2 großen randomisierten Studien zeigte sich eine Reduktion der vom Behandler beurteilten sichtbaren Schleimhautreaktion. Diese hat jedoch nicht zu einer Reduktion der anderen, klinisch relevanten Parameter wie Schluckbeschwerden, Opioidbedarf und Therapiepausen geführt (Originaleinschätzung der MASCC-LL). Für den klinischen Alltag kann deshalb die Anwendung nicht empfohlen werden.

In der Update-Recherche fanden sich 2 weitere Studien bei Patienten mit fortgeschritten Kopf-Hals-Tumoren, fraktionierter Radiotherapie (2,0 Gy/d, 5 d/Woche bis 70 Gy) und begleitender Cisplatingabe (100 mg/m² an den Tagen 1, 22 und 43) (Henke, Alfonsi et al. 2011, Le, Kim et al. 2011). Die Patienten in diesen doppelblinden, placebokontrollierten Studien erhielten Palifermin (180 µg/kg) oder Placebo am Tag

vor der Chemotherapie und dann 1-mal wöchentlich für 7 Wochen. Die Studien ergaben einen positiven Effekt für Palifermin hinsichtlich Ausprägung der oralen Mucositis (Grad 3 & 4) 54 % vs. 69 % ($p = 0,041$). Allerdings bleibt das Ergebnis fragwürdig, da 3% fehlende Assessments in der Placebogruppe als orale Mukositis (Grad 3 & 4) eingestuft wurden. Bei einer anderen Bewertung könnte sich der Effekt verlieren. Darüber hinaus fehlt allen sekundären Ergebnissen die statistische Signifikanz, wenn diese für multiples Testen adjustiert werden (Henke, Alfonsi et al. 2011, Le, Kim et al. 2011). Es bleibt daher dabei, dass die Evidenz für eine Empfehlung nicht ausreicht.

12.7.1.10. Weitere Substanzen

12.67.	Evidenzbasiertes Statement
<p>Level of Evidence</p> <p>2b/3b</p>	<p>Für folgende weitere Substanzen ist auf Grund fehlender oder widersprüchlicher Daten eine Empfehlung für oder gegen die Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis nicht möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aloe vera Mundspülung - Amifostin - Azelastin Tabletten - Betamethason- Mundspülung - Bethanechol - Flurbiprophen als intraorales Pflaster - GCSF - Glutamin - Hyaluronsäure - Immunglobuline i.m. - Indogowood-Mundspülung - Indomethacin Tabletten - Kamille - Kefir - Manuka/Kanuka-Öl, Mucotrol, Collagenspray - Papayor - Pilocarpin - Prostaglandin E2 Mundspülung - Speichelersatzmittel - Superoxid-Dismuthase i.m. - Vitamin A, Vitamin E, Mischvitamine - Wobe-mugos®
	<p>Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Jensen, Jarvis et al. 2013, McGuire, Fulton et al. 2013, Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013, Peterson, Ohrn et al. 2013, Raber-Durlacher, von Bultzingslowen et al. 2013, Saunders, Epstein et al. 2013, Yarom, Ariyawardana et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Amifostin

Für den Einsatz von Amifostin in der Prophylaxe der radiogenen Mucositis finden sich widersprüchliche Daten. Es finden sich 16 Studien mit einer Tendenz zur Reduktion der Mucositis, 10 Studien ohne einen Vorteil für die Amifostingabe und 4 Studien, bei denen eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit nicht möglich war. Somit liegt keine ausreichende Evidenz vor, um den Einsatz zu empfehlen (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Azelastin p.o.(Tabletten, orale Gabe)

Azelastin-Hydrochlorid wird aufgrund seines suppressiven Effektes auf die Leukozyten eine antiinflammatorische Wirkung zugesprochen. In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Studie wurde durch die tägliche Gabe von Azelastin (p.o.) bei 37 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und kombinierter Radiochemotherapie die Ausprägung von oraler Mucositis, im Vergleich zu 26 Kontrollpatienten, signifikant reduziert. Aufgrund unzureichender Evidenz kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Azelastin zur Prävention oraler Mucositis gegeben werden (Osaki, Ueta et al. 1994, Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Corticosteroide

In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie wurden 32 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren Prednison-Tabletten in der Dosis 40 mg/d für den Zeitraum von 8 Tagen nach Beginn der Radiotherapie verabreicht. Die Ergebnisse dieser führten zu keiner signifikanten Reduktion der oralen Mucositis. In einer Fallserie verhinderte eine Betamethasonspülung orale Mucositis bei 5 Patienten (100 %) mit Parotiskarzinomen und Radiotherapie. Die Studienmethodik wurde nicht ausreichend beschrieben. Eine Kontrollgruppe gab es nicht. Aufgrund unzureichender Evidenz kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Corticosteroiden zur Prävention oraler Mucositis gegeben werden (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Flurbiprofen (Zahn-Patch / Zahn-Folie)

Flurbiprofen als Zahnpatch verabreicht ermöglicht eine kontinuierliche Substanzabgabe in die Mundhöhle. Die Gabe von Flurbiprofen führte jedoch zu keiner signifikanten Reduktion der Ausprägung und Dauer der oralen Mucositis bei 12 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Radiotherapie im Vergleich zu einer historischen Kontrollkohorte. Wobei sich in der Flurbiprofen-Gruppe das Auftreten von pseudomembranöser bzw. ulzerative Mucositis signifikant verzögerte. Aufgrund unzureichender Evidenz kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Flurbiprofen zur Prävention oraler Mucositis gegeben werden (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Immunoglobulin

In einer nicht-randomisierten, nicht doppelblinden Studie wurde durch die wöchentliche Anwendung von Immunoglobulin (i.m.) bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radiotherapie oder Radiochemotherapie die Ausprägung oraler Mucositis im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant reduziert (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Indomethacin PO (Tabletten, orale Gabe)

Die tägliche Gabe von Indomethacin (p.o.) verzögerte signifikant das Auftreten von oraler Mucositis (3. Grades) bei 10 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radiotherapie im Vergleich zu 8 Patienten der Kontrollgruppe mit Placebogabe. Die Studie hatte ein prospektives, randomisiertes, doppelblindes Design, dennoch war die Studienpopulation sehr klein und die Mucositisgrade wurden nicht genau beschrieben. Aufgrund unzureichender Evidenz kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Indomethacin zur Prävention oraler Mucositis gegeben werden (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013)

Pilocarpin

Pilocarpin ist ein direktes Parasympathomimetikum mit einer nichtselektiven Muscarinrezeptor- und geringfügigen Beta-Adrenozeptoren-Aktivität. Außerdem stimuliert Pilocarpin die Speichelsekretion. Eine große Phase-II-RCT (n = 245) ergab im Vergleich zum Placebo keinen positiven Effekt von Pilocarpin bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radiotherapie. Eine weitere Phase-III-Studie ergab in einer vergleichbaren Patientengruppe ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung oraler Mucositis (Jensen, Jarvis et al. 2013).

Prostaglandin E2 Lutschtabletten

In einer verblindeten, placebokontrollierten aber nicht randomisierten Studie erhielten 10 Patienten mit Tumoren der Mundhöhle und Chemotherapie Prostaglandin E2 (PGE2) Lutschtabletten. Diese führten im Vergleich zum Placebo zur Reduktion von Schmerz und Entzündung der oralen Mucosa. Aufgrund dieser Evidenz kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von PGE2 zur Prävention oraler Mucositis gegeben werden (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Speichelersatzmittel

Die ausführliche Diskussion dieser erfolgt im Abschnitt radiogene Xerostomie. Ihr Einfluss auf die orale Mucositis wurde nie als Endpunkt untersucht; in manchen finden sich Mischungen, von denen Einzelsubstanzen hier oben genannt sind. Insgesamt gibt es keine Empfehlung, diese in der Prophylaxe der radiogenen Mucositis anzuwenden.

Vitamin A

Der Mechanismus ist noch nicht genau bekannt, aber Vitamin A kann die Regenerierung der Mucosazellen fördern und so die Vermeidung einer Mucositis unterstützen. Ein einzelnes RCT belegt, dass die Supplementierung von Beta-Carotin die Ausprägung von oraler Mucositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radiochemotherapie reduziert. Eine Empfehlung ist daher nicht möglich (Yarom, Ariyawardana et al. 2013).

Vitamin E

Vitamin E kann aufgrund seiner antioxidativen und zellmembranstabilisierenden Eigenschaften einen protektiven Effekt auf die orale Mucosa ausüben. Ein RCT belegt einen moderaten positiven Effekt zur Reduktion symptomatischer, radiogener, oraler Mucositis (Yarom, Ariyawardana et al. 2013).

Wobe-mugos

Nach einer randomisierten Studie war die Substanz zunächst mit Wirksamkeitsnachweis publiziert worden. Eine aktuellere Analyse der Primärdaten zeigte jedoch, dass es sich hierbei um eine Fehlinterpretation handelte. Die Wirksamkeit ist nicht bewiesen (Dorr and Herrmann 2007, Yarom, Ariyawardana et al. 2013).

12.7.1.11. Low-level- Lasertherapie

12.68.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Prophylaxe der radiogenen oralen Mucositis mit intraoraler Low-Level-Lasertherapie kann erwogen werden, für den extraoralen Laser ist keine Aussage möglich.
Level of Evidence 1b	Literatur : MASCC LL Adaptation 2014 (Carvalho, Jaguar et al. 2011, Gautam, Fernandes et al. 2012, Gouvea de Lima, Villar et al. 2012, Antunes, Herchenhorn et al. 2013, Migliorati, Hewson et al. 2013, Gautam, Fernandes et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Lasertherapie

Bei der Low-Level-Lasertherapie handelt es sich um ein Verfahren, das noch in Entwicklung ist. Es gibt technische Unterschiede in der Erzeugung und damit auch im Charakter des Laserlichts, der Einfluss dieser Parameter auf die Wirkung ist derzeit nicht beurteilbar. Die Unterschiede in den Energieparametern zwischen den Studien sind zum Teil erheblich, auch lässt der Report über diese vor allem bei den frühen Studien oft zu wünschen übrig.

Die überwiegende Zahl der Studien setzt den Laser enoral ein. Mit einem Lichtpunkt von einigen Millimetern Durchmesser werden 6 bis 9 Areale in der hinteren Mundhöhle behandelt. Dies erfolgt täglich während der Radiotherapie. Dabei kann das ehemalige Tumorbett ausgespart werden. Es gibt Ergebnisse aus einer dieser Studien, die für den Laser keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle nach 18 Monaten zeigt (Antunes, Herchenhorn et al. 2013).

Heute kommen überwiegend extraorale Flächenlaser zum Einsatz; Es fehlen Daten über tatsächliche Gleichwertigkeit zur intraoralen Anwendung sowie die Langzeitdaten zum Einfluss auf die lokale Kontrolle.

In der MASCC-LL (Migliorati, Hewson et al. 2013) fanden sich für den Einsatz von Lasertherapie in der Prophylaxe der radiogenen Mucositis drei Studien mit einer Wirksamkeit in der Prophylaxe der Mucositis, die jedoch sämtlich wesentliche Anforderungen an die Qualität von Studien nicht erfüllen. Drei weitere Studien untersuchten den Effekt bei Radiochemotherapie; hier waren die Ergebnisse inkonsistent und die Studien ebenfalls nicht den Anforderungen entsprechend, daher wurde keine Empfehlung ausgesprochen (Migliorati, Hewson et al. 2013).

In der Update-Recherche fanden sich 5 weitere Artikel zur Prophylaxe der radiogenen OM mittels Low-Level-Lasertherapie. Zwei davon waren an kleinen Patientenkollektiven und eher als Phase-II-Studien anzusehen (Carvalho, Jaguar et al. 2011, Gautam, Fernandes et al. 2015). Drei weitere Studien waren größer, randomisiert und doppelblind. In diesen wurden enorale Laser gegen sham-Laser randomisiert. Bei dieser „Placeboanwendung“ wird das gesamte Procedere wie bei Lasertherapie durchgeführt, nur bleibt das Gerät ausgeschaltet. Da der Patient eine Schutzbrille trägt, kann er diesen Unterschied nicht sehen, nur der Anwender weiß es. In allen Studien wurde die Mucositis nicht von dem beurteilt, der den Laser anwendete. Alle 3 Studien zeigen eine hohe Studienqualität bei widersprüchlichen Ergebnissen. Während bei Antunes 2013 (n=94) (Antunes, Herchenhorn et al. 2013) und Gautam 2012 (n=221) (Gautam, Fernandes et al. 2012) die Rate der III°/IV° Mucositis signifikant reduziert war, fand sich bei de Lima 2012 (n=75) (Gouvea de Lima, Villar et al. 2012) kein Unterschied in der Häufigkeit der III° Mucositis (LLL vs. placebo 4 vs. 5 (Woche 2 2, p = 1.0), 4 vs. 12 (Woche 4, p = .08) und 8 vs. 9 (Woche 6, p = 1.0).

Zusammenfassend zeigt sich eine starke Tendenz zur Reduktion der oralen Mucositis durch Low-Level-Lasertherapie, jedoch bleiben zu viele Fragen offen, um eine stärkere Empfehlung auszusprechen.

12.7.2. Therapie der akuten Mukositis

12.7.2.1. Regelmäßige Untersuchungen der Mundhöhle

12.69.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Regelmäßige Untersuchungen der Mundhöhle sowie die Erfassung von Schmerzen, Schluckbeschwerden und Superinfektion sollen durchgeführt werden und ermöglichen die frühzeitige symptomorientierte und antiinfektive Therapie.
Level of Evidence 3b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014: (McGuire, Fulton et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.7.2.2. Topische Schmerzmittel

12.70.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Primär sollen topische Schmerzmittel zur Linderung von Schmerzen in der Mundhöhle eingesetzt werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014: (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.7.2.3. Mundspülung mit Morphin-

12.71.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Mundspülung mit Morphin (0,2% , Rezeptur) kann für die topische Behandlung von Schmerzen durch eine radiogene orale Mucositis eingesetzt werden. Genaue Einnahmehinweise sind erforderlich, um versehentliche systemische Nebenwirkungen zu vermeiden.
Level of Evidence 2b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.7.2.4. Mundspülung mit Doxepin

12.72.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Mundspülung mit Doxepin (0,5 % , Rezeptur) kann für die Behandlung von Schmerzen während einer radiogenen oralen Mucositis eingesetzt werden. (off-label use)
Level of Evidence 4	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Auch bei manifester Mukositis ist eine intensive Schleimhautpflege fortzusetzen.

Die Behandlung von Schmerzen durch die orale Mucositis mit sowohl topischen als auch systemischen Schmerzmitteln ist selbstverständlich und folgt den etablierten Regeln. Weitere Symptome und Folgeerscheinungen, neben Schmerzen und Infektion vor allem Unterernährung und Flüssigkeitsmangel, sollen angemessen behandelt werden.

Bei der topischen Schmerztherapie mit Morphin sind einige Regeln zu beachten. Die Lösung sollte individuell angefertigt werden (Rezeptur). Auch muss der Patient ausführlich (z.B mündlich und schriftlich) über die Technik der Anwendung (Menge pro Applikation, Dauer des Spülens, Ausspucken der Lösung, Aufbewahrung) informiert werden, um unbeabsichtigte systemische Wirkung und Nebenwirkungen zu vermeiden. Dies sind insbesondere Sedierung, Atemdepression und Obstipation.

Für die systemische Therapie mit Morphinen sollten standardisierte Verfahren verwendet werden, die weniger Risiko einer fehlerhaften Dosierung bieten.

Rezeptur Doxepin 0,5%: z. B. Doxepin 25mg/2ml mit Wasser ad Inj auf 5ml verdünnen.

12.7.2.5. Sucralfat

12.73.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht zur Behandlung der radiogenen oralen Mucositis eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014 (Saunders, Epstein et al. 2013, Lalla, Bowen et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund**Sucralfat**

Hierbei handelt es sich um ein Schleimhaut-benetzendes Agens (s.o.), für das ein schleimhautschützender Effekt postuliert wurde. In den vorliegenden Studien findet sich jedoch keine Reduktion der radiogenen Mucositis bei Anwendung von Sucralfat (im randomisierten Vergleich mit einer neutralen Mundspülung), so dass diese nicht empfohlen wird (Saunders, Epstein et al. 2013).

12.7.2.6. Weitere Substanzen

12.74.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b/3b	<p>Für folgende Substanzen ist auf Grund fehlender oder widersprüchlicher Daten keine Empfehlung für eine Therapie der radiogenen oralen Mukositis möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amethocain • Amifostin • Aspirin • Benzydamin • Capsaicin • Chlorhexidin • Cocain, • Diphenhydramin Mundspülung • Gabapentin • G-CSF • Glutamin • Ketamin • Kryotherapie • Nortryptiline • Prostaglandin E2 Mundspülung • Tetracain • Triclosan
	Literatur: MASCC LL Adaptation 2014(Jensen, Jarvis et al. 2013, McGuire, Fulton et al. 2013, Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013, Peterson, Ohrn et al. 2013, Raber-Durlacher, von Bultzingslowen et al. 2013, Saunders, Epstein et al. 2013, Yarom, Ariyawardana et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund**Aspirin**

Disprin (Aspirin) Tabletten in Wasser gelöst und in Kombination mit Bethametason Drops wurden hinsichtlich der Wirksamkeit zur Behandlung Radiotherapie induzierter oraler Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in einer prospektiven, randomisierten und unverblindeten Studie evaluiert. Im Vergleich zu Placentrex (Polydeoxyribonucleotid), das die Patienten der Kontrollgruppe erhielten, ergab sich keine verbesserte Wirksamkeit (LoE 3). Eine Empfehlung für oder gegen Aspirin ist aufgrund dieser Ergebnisse nicht möglich (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Benzydamin

In der MASCC-LL (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013) wird eine große Studie aus 1986 zitiert, die zwar günstige Ergebnisse für die Therapie der radiogenen OM zeigte, jedoch nicht als ausreichende Evidenz für eine Empfehlung betrachtet wurde.

In der Update-Recherche fand sich eine weitere Studie (Hadjieva, Cavallin-Stahl et al. 2014). Hier wurde eine Trägersubstanz (fettbasierte bioadhäsive Lösung) mit und ohne Benzydaminanteil doppelblind randomisiert an einer Gruppe von 38 Patienten

bezüglich der Wirkung auf die Schmerzen durch radiogene OM geprüft. In beiden Armen fand sich eine vergleichbare, sehr gute schnelle und 6 Stunden anhaltende Schmerzbesserung. Die Mucositisausprägung wurde nicht beobachtet. Die Wirkung ist daher unabhängig vom Benzydamin aufgetreten. Diese Daten reichen für eine Empfehlung gegen die Anwendung nicht aus.

Diphenhydramin Mundspülung

3 Studien untersuchten die Wirksamkeit von Diphenhydramin Mundspülung zur Therapie oraler Mucositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radiotherapie. 2 Studien evaluierten die Therapie oraler Mucositis mit Diphenhydramin Mundspülung bei Patienten mit Hochdosischemotherapie. Unzureichende Evidenz und der Einsatz zusätzlicher Substanzen, sowie die inkonsistenten Ergebnisse zwischen den Studien erlaubt keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Diphenhydramin Mundspülung in diesen Patientengruppen (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

Prostaglandin E2 Lutschtabletten

2 Studien evaluierten die Wirksamkeit von Prostaglandin E2 Lutschtabletten bei der Therapie oraler Mucositis in der Gruppe der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit (Chemo-) Radiotherapie oder Hochdosischemotherapie. Unzureichende Evidenz erlaubt keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Prostaglandin E2 Lutschtabletten in diesen Patientengruppen (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

12.8. Radiogene Xerostomie

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Xerostomie tritt als Folge von Bestrahlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich auf. Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumor (KHT) werden dabei verschiedene Tumorentitäten zusammengefasst, wobei das Plattenepithelkarzinom die am häufigsten auftretende Variante des KHT ist, bei der z.B. Nasennebenhöhlen, Nasenhöhle, Speicheldrüsen, Mundhöhle, Speiseröhre, Rachen oder Kehlkopf betroffen sein können (Argiris, Karamouzis et al. 2008, Pinna, Campus et al. 2015). Auch unter einer Radioiodtherapie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom kommt es zur Zerstörung der Mund- und Ohrspeicheldrüsen. Das Risiko für eine Xerostomie steigt mit der Anzahl der radioaktiven Behandlungen und der Gesamtaktivität und tritt bei 10-20% der Schilddrüsenkrebspatienten auf (Dietlein, Dressler et al. 2007, Haugen, Alexander et al. 2016).

Die Mundtrockenheit als Bestrahlungsfolge ist ein wesentlicher Faktor für fehlendes Wohlbefinden, denn Sprechfähigkeit, Geschmack, Ernährung, Nachtschlaf und körperliche Belastbarkeit werden dadurch beeinflusst. Von besonderer Bedeutung sind Zusammensetzung und Konsistenz des Speichels auch für die langfristige Zahngesundheit, die Toleranz gegenüber Zahnersatz und das Gesamtmilieu der Mundhöhle. Dabei finden sich in den Studien drei Kategorien für Endpunkte: Sialometrie, untersucherklassifizierte klinische Bewertung (RTOG/LENT-SOMA) und patientenklassifizierte Symptome und Lebensqualitätsskalen, die spezifisch oder unspezifisch sein können. Auch wenn die Sialometrie objektiv scheint, so ist oft schon ein vergleichbarer Messaufbau schwierig. Zudem gibt es oft erhebliche Diskrepanzen zwischen Flusswerten des Speichels und subjektiver Wahrnehmung von Mundtrockenheit. Auch wenn die Speichelmenge für das Mundhöhlenmilieu wohl am relevantesten ist, ist für die Lebensqualität des Patienten die subjektive Einschätzung wesentlich wichtiger.

Ein bedeutsamer Faktor für die Entwicklung der Xerostomie ist die dosisabhängige Schädigung von Speicheldrüsengewebe durch die Bestrahlung. Die Strahlendosis kann bezogen auf die großen Speicheldrüsen (Parotis, Gl. submandibularis) mit modernen Planungstechniken korrekt erfasst werden. Andererseits wurden in älteren Studien Bestrahlungsstandardtechniken verwendet, die die Speicheldrüsen im Zielvolumen hatten. Um die Wirksamkeit einer Intervention in der Prophylaxe der Xerostomie nachzuweisen, müssen Angaben zur Dosis bezogen auf das Volumen der Speicheldrüsen gemacht werden. Bei Studien zur Therapie der manifesten Xerostomie sollte die Bestrahlung in den Studienarmen nach einheitlichen Vorgaben erfolgt sein, sodass man von einem ähnlichen Ausmaß des zugrundeliegenden Schadens bei klassifizierter Symptomatik ausgehen kann. In neueren Studien wäre auch die Dosis/Volumen- Beziehung wünschenswert. Die Vergleichbarkeit der Bestrahlungsart – und Dosis in beiden Armen einer Interventionsstudie, wurde bei der Bewertung des Evidenzniveaus berücksichtigt.

Bemerkenswert ist die hohe Rate des Placeboeffekts bei der Xerostomie. In der großen Pilocarpin-Studie (Johnson, Ferretti et al. 1993), die mit dem Evidenzniveau 1b bewertet wurde, betrug der Effekt 25 %. Diese Studie wurde auf hohem Niveau mit einer guten Statistik und geringen Fehlerwahrscheinlichkeit durchgeführt. Das relativiert die Ergebnisse einarmiger Studien in der Therapie der Xerostomie doch erheblich.

Als Teilaspekt der Nebenwirkungen in der Mundhöhle hat auch bei Xerostomie die optimierte Mundpflege einen erheblichen Anteil daran, wie stark die Patienten davon belastet werden.

12.8.1. Prophylaxe der radiogenen Xerostomie

12.8.1.1. Bestrahlungstechnik

12.75.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Dosis an den Speicheldrüsen soll durch geeignete Bestrahlungstechniken, z.B. IMRT, reduziert werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Huang, Guo et al. 1995, Kam, Leung et al. 2007, Nutting, Morden et al. 2012, Lambrecht, Nevens et al. 2013, Tribius, Sommer et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Studien zu diesem Thema stammen aus der Zeit, als die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) noch nicht die Regel in der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren war. Mit dieser Methode ist es heute, im Gegensatz zu älteren Bestrahlungstechniken, eine 2D, oder auch 3D-Bestrahlungsplanung möglich und die Dosis in den Parotiden zu senken ohne die Dosis im Zielvolumen zu kompromittieren. Dabei ist nicht nur die Dosis an den Gl. Parotidae relevant, sondern auch die an den übrigen großen und kleinen Speicheldrüsen.

Die Studien zeigen stets die signifikant geringere Xerostomierate bei geringerer Dosis an einer oder gar beiden Parotiden. Bei Kam et al. wurden 56 Patienten prospektiv randomisiert in einen Arm mit IMRT (mean parotid dose, MPD 32,2 Gy) vs. Standardbestrahlung 2D (MPD 61,5 Gy) (Kam, Leung et al. 2007). Die Inzidenz der Xerostomie nach RTOG \geq Grad II betrug 46,4 % vs. 85,7 %. Ebenso zeigte sich eine signifikant geringere Speicheldrüsentoxizität nach RTOG in der Studie von Gupta et al. (2013) für die Interventionsgruppe (Gupta, Sahni et al. 2013). Auch für die späte Xerostomie konnten verminderte Inzidenzen für Patienten unter IMRT Behandlung gezeigt werden (RR: 2,44; 95 % KI: 1,81–3,29).

Lambrecht et al. (2013) analysierten in einem retrospektiven Vergleich nach Einführung der IMRT 245 Patienten (Lambrecht, Nevens et al. 2013). Die MPD betrug 44 Gy vs. 65 Gy und ging mit einer Xerostomie im Schweregrad RTOG ≥ 2 von 23 % vs. 68 % einher. Verschiedene klinische Parameter, so auch die Nachbeobachtungszeiten (NBZ) unterschieden sich in den Gruppen deutlich. Bei den Patienten mit IMRT betrug sie 35 Monate, verglichen mit 68 Monaten im konventionellen Arm, dennoch ist sie in beiden Armen als ausreichend lang anzusehen. Auch Tribius führte eine retrospektive Analyse von 144 Patienten mit IMRT durch (Tribius, Sommer et al. 2013). Hier erfolgte die Unterscheidung in Gruppen nach dem Parameter der MPD mit weniger als 26 Gy an einer bzw. beiden Speicheldrüsen. Die Rate der Patienten ohne jedes Anzeichen von Xerostomie war signifikant höher, wenn beide Parotiden geschont werden konnten (36 % vs. 15 %).

Die Studien von Nutting (2012, n = 94, LENT-SOMA, RTOG, QoL; NBZ 44 Monate) (Nutting, Morden et al. 2012) und Pow (2006, n=55, Sialometrie und QoL, Endpunkt Werte nach 12 Monaten) (Pow, Kwong et al. 2006) waren prospektiv randomisiert, aber offen. Auch sie zeigten in einem Großteil der Endpunkte einen signifikanten Gruppenunterschied in der Inzidenz der Xerostomie. Keine der Studien zeigte einen Nachteil bezogen auf die Tumorkontrolle.

Die Reduktion der Dosis an den großen Speicheldrüsen durch IMRT führt zu einer signifikanten Reduktion der Xerostomierate und -symptome. Die Erfolgsparameter der Tumorthherapie (lokale Kontrolle, Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben) werden dabei nicht negativ beeinflusst. Auf Grund dieser Ergebnisse ist die IMRT inzwischen die Standardtechnik bei Bestrahlung von Kopf-Hals-Karzinomen.

12.8.1.2. Amifostin

12.76.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Amifostin ist wirksam in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie. Es kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Brizel, Wasserman et al. 2000, Antonadou, Pepelassi et al. 2002, Vacha, Fehlaue et al. 2003, Wasserman, Brizel et al. 2005, Buentzel, Micke et al. 2006, Jellema, Slotman et al. 2006, Veerasarn, Phromratanapongse et al. 2006, Bardet, Martin et al. 2011)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Einsatz von Amifostin in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie finden sich zahlreiche Arbeiten. Für die LL ausgewählt wurden ausschließlich Publikationen von Phase-III-Studien mit insgesamt 1212 Patienten, überwiegend wurden die Studien entweder offen randomisiert (Brizel, Wasserman et al. 2000, Antonadou, Petridis et al. 2003, Vacha, Fehlaue et al. 2003, Wasserman, Brizel et al. 2005, Veerasarn, Phromratanapongse et al. 2006) oder es wurden verschiedene Dosisstufen und Applikationswege untersucht (Bardet, Martin et al. 2002, Jellema, Slotman et al. 2006). Die Studie von Buentzel et al. (Buentzel, Micke et al. 2006) war die einzige Doppelblindstudie, allerdings wurden geringere Amifostindosen als in den anderen Studien verwendet, was den Vergleich schwierig macht. Dennoch kommt diesem Studienergebnis eine erhebliche Bedeutung zu.

Insgesamt lassen die Daten sich folgendermaßen zusammenfassen: Die Ausprägung der Xerostomie in den verschiedenen Endpunkten (alle drei genannten Varianten kommen vor) wurde in allen Studien und Endpunkten signifikant durch die Gabe von Amifostin verringert. Ausnahme ist die Studie von Buentzel mit geringeren Amifostindosen (Buentzel, Micke et al. 2006), in der sich kein signifikanter Vorteil für Amifostin zeigt. Die subkutane Applikation war ähnlich erfolgreich wie die intravenöse, in der Vergleichsstudie zu den Applikationswegen von Bardet (Bardet, Martin et al. 2002) fand sich kein signifikanter Unterschied in Wirkung und Compliance. Die Nebenwirkungen waren z.T. signifikant unterschiedlich, traten aber in beiden Studienarmen auf (mehr Hypotension bei i.v., mehr Hautausschlag und lokale Schmerzen bei s.c.). Bei der subcutanen Gabe handelt es sich um einen Off-Label-Use.

Es fand sich auch überwiegend kein Effekt auf die Ausprägung anderer untersuchter radiogener Nebenwirkungen wie orale Mucositis oder Dysphagie.

Die klinische Akzeptanz der Substanz wird trotz der nachgewiesenen Wirkung durch mehrere Aspekte eingeschränkt. Es fanden sich in allen Studien zum Teil erhebliche Nebenwirkungen. Zu nennen sind schwere Hypotension, Übelkeit (bei 44%, unterschiedliche Schweregrade) Erbrechen (in 37%, (Brizel, Wasserman et al. 2000)), allergische Reaktionen, Fieber und Tachykardie. Zudem bedarf es einer guten zeitlichen Abstimmung von Medikamentengabe und Radiotherapie.

Zusammenfassend entspricht die obenstehende Empfehlung auch internationalen Leitlinien, dass Amifostin eingesetzt werden kann, das Nebenwirkungsprofil aber berücksichtigt werden muss (Sasse, Clark et al. 2006).

12.8.1.3. Pilocarpin

12.77.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Pilocarpin sollte in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie nicht eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Haddad and Karimi 2002, Warde, O'Sullivan et al. 2002, Gornitsky, Shenouda et al. 2004, Nyarady, Nemeth et al. 2006, Scarantino, LeVeque et al. 2006, Burlage, Roesink et al. 2008)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Pilocarpin als Speicheldrüsenstimulanz wird in der Therapie der manifesten Xerostomie schon länger eingesetzt. Die Überlegung zum prophylaktischen Einsatz von Pilocarpin besteht darin, dass eine stimulierte Speicheldrüse unter gleicher Bestrahlungsdosis weniger Schaden erleidet. In der Recherche fanden sich 6 Arbeiten zu dieser Fragestellung. Insgesamt wurden 9.027 Patienten eingebracht. Dabei sind die Ergebnisse der einzelnen Studien widersprüchlich.

Die größte Studie ist von Scarantino (Scarantino, LeVeque et al. 2006), in dieser prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie wurden 249 Patienten eingeschlossen. Es fanden sich signifikant bessere Werte in mehreren Parametern der Sialometrie (unstimulierter Speichelfluss, bei Bestrahlungsende und 13 Wochen nach Einschluss). Diese korrelierten allerdings nicht mit den klinischen Parametern von Lebensqualität oder Mucositis. In der Studie von Burlage (n = 169) (Burlage, Roesink et al. 2008) wurde die Strahlendosis an den Speicheldrüsen besonders gut berücksichtigt (nicht nur MPD, sondern auch die Dosis an den Gl. submand. war zwischen den Armen gleich). In dieser Untersuchung zeigte sich nach 12 Monaten unter Pilocarpinbehandlung ein signifikant verbessertes Ergebnis der Sialometrie. Die Inzidenz der Xerostomie nach LENT-SOMA zeigte nur in der Gruppe von Patienten mit mehr als 40 Gy MPD einen Trend zum Unterschied, bei geringerer Dosis wurde kein Unterschied sichtbar.

In 2 anderen Studien (zusammen n = 105) fand sich ein signifikant positiver Effekt auf die Endpunkte der subjektiven Scores (Haddad and Karimi 2002, Nyarady, Nemeth et

al. 2006). Gornitzky (n=58) fand mit 5x 5 mg Pilocarpin pro Tag keinen Effekt der Prophylaxe auf den Speichelfluss und die subjektiven Parameter. Auch Warde (n=130) fand keinen signifikanten Vorteil bezogen auf RTOG-Schweregrad oder verschiedene subjektive Parameter (Warde, O'Sullivan et al. 2002).

Das Nebenwirkungsspektrum von Pilocarpin besteht aus vermehrtem Schwitzen, Hitzewellen, Übelkeit/Erbrechen, vermehrtem Fluss von Nasensekret und Tränen, vermehrter Miktion, Durchfall, Kopfschmerzen und Tremor. Am häufigsten kommt es zu moderaten Schweißausbrüchen. Kontraindikationen müssen berücksichtigt werden.

Bei widersprüchlichen Ergebnissen von Studien auf ähnlichem Evidenzniveau kann der Einsatz in der Prophylaxe nicht empfohlen werden.

12.8.1.4. Akupunktur

12.78.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Der prophylaktische Einsatz der klassischen Akupunkturtherapie verbessert subjektive und objektive Parameter der radiogenen Xerostomie. Sie kann eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Braga, Lemos Junior et al. 2011, Meng, Garcia et al. 2012, Meng, Kay Garcia et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es wurden 3 Studien gefunden, die den Einsatz der Akupunktur in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie untersuchen (Braga, Lemos Junior et al. 2011, Meng, Garcia et al. 2012, Meng, Kay Garcia et al. 2012). Die Nachbeobachtungszeiten lagen bei 3 bis 6 Monaten nach Radiotherapie. Die Dosis an den Speicheldrüsen war jeweils in beiden Armen einheitlich und in 2 Studien präzise angegeben. Nebenwirkungen der Akupunktur wurden nicht beschrieben.

Die Studie von Meng et al. (2012) war randomisiert und verblindet (Meng, Kay Garcia et al. 2012). Die Patienten erhielten entweder eine Akupunktur der korrekten Punkte oder eine Akupunktur von Punkten, die keinen Einfluss auf die Xerostomie nehmen (sham-acupuncture). Als Endpunkte wurden subjektive und sialometrische Ergebnisse angegeben. Untersucht wurden insgesamt nur 23 Patienten, weshalb die Arbeit als 2b bewertet wurde. Es zeigte sich ein signifikant positiver Effekt der Akupunktur auf die subjektiven Parameter, nicht jedoch auf den Speichelfluss.

Die weiteren Arbeiten von Braga et al. (2011) (n = 24, Evidenzniveau 3b) (Braga, Lemos Junior et al. 2011) und Meng (n = 86, Evidenzniveau 2b) (Meng, Garcia et al. 2012) randomisierten unverblindet Akupunktur gegen eine Kontrollgruppe. Beide Studien fanden einen signifikanten Unterschied zwischen Akupunktur und Kontrolle in den subjektiven Parametern zugunsten der Akupunktur. Bei Braga wurden sialometrische Daten untersucht, die ebenfalls signifikant besser waren. Dennoch ist zu beachten, dass die Gesamtzahl der behandelten Patienten eher klein ist (Furness, Bryan et al. 2013). In allen Studien erfolgte die Durchführung der Akupunktur durch einen Experten mit jahrelanger Erfahrung.

12.8.1.5. Operative Speicheldrüsenverlagerung

12.79.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die operative Verlagerung der Glandula submandibularis kann bei geeigneten Patienten zur Prophylaxe der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Jha, Seikaly et al. 2009, Rieger, Jha et al. 2012, Zhang, Guo et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Studien zur Speicheldrüsenverlagerung stammen aus einer Zeit, als die IMRT noch nicht die Standardtechnik bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren war. In konventionellen Techniken waren fast unausweichlich beide Parotiden sowie beide Gl. submandibulares im Hochdosisbereich. Es war daher naheliegend, sie aus diesem Bereich operativ zu verlegen, mit Clips zu markieren und dann bei der Bestrahlung zu schonen. Die Studien zu dem Thema sind zwar randomisiert, aber nicht verblindet. Es fanden sich 3 Publikationen über 2 untersuchte Kollektive aus einer Autorengruppe, insgesamt wurden 274 Patienten untersucht. Die Studien zeigen einen signifikanten Vorteil für die transplantierten Patienten. Jha et al. (Jha, Seikaly et al. 2009, Rieger, Jha et al. 2012) randomisierte die Transplantation vs. die prophylaktische Gabe von Pilocarpin, wobei die Transplantation signifikant besser abschnitt.

Voraussetzung für den Einsatz der operativen Technik sind allerdings zahlreiche Kriterien wie z.B. Ersttherapie oder fehlender lokaler Lymphknotenbefall, weshalb dieses Verfahren nur bei einem kleinen Teil von Patienten sinnvoll eingesetzt werden kann (Sood, Fox et al. 2014).

12.8.1.6. Weitere Medikamente

12.80.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b 2c	Für oder gegen den Einsatz der folgenden Substanzen in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie ist auf Grund fehlender Evidenz keine Empfehlung möglich: <ul style="list-style-type: none"> • Selen • Bethanechol
	Literatur : Selen (Büntzel, Riesenbeck et al. 2010) Bethanechol (Jham, Teixeira et al. 2007)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der Studie von Büntzel (2010, n = 39, Zeitraum von 6 Jahren, abgebrochen) fand sich kein Effekt von Selen auf die Xerostomie und lediglich eine Tendenz zu weniger Geschmacksverlust und Dysphagie (Büntzel, Riesenbeck et al. 2010). Die Studie wurde wegen fehlendem Einschluss von Patienten abgebrochen, daher ist eine Empfehlung für oder gegen die Substanz nicht möglich.

In der Studie von Jham (2007, n = 43, 2b) fand sich ein signifikant positiver Effekt von Bethanechol auf verschiedene subjektive Endpunkte der Xerostomie (Visuelle Analogskala) (Jham, Teixeira et al. 2007). Bei der Sialometrie war nur der Fluss am Bestrahlungsende signifikant besser, kein Zeitpunkt vorher oder nachher. Eine Empfehlung ist daher nicht möglich.

12.8.2. Therapie der radiogenen Xerostomie**12.8.2.1. Pilocarpin**

12.81.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Pilocarpin soll unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen für die Behandlung der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden. Empfohlen ist eine Dosis von 3x tgl. 5 mg oraler Applikation.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Johnson, Ferretti et al. 1993, LeVeque, Montgomery et al. 1993, Horiot, Lipinski et al. 2000)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Einsatz von Pilocarpin finden sich zahlreiche Studien mit insgesamt 754 Patienten. Bei bestehender, klinisch relevanter Xerostomie ist die Gabe von 3x 5 mg Pilocarpin signifikant besser als Placebo, unabhängig davon, ob die mittlere Parotisdosis (MPD) über oder unter 50 Gy liegt. Zusätzlich wirkt es sowohl an den großen als auch an den kleinen Speicheldrüsen. Johnson et al. (n = 138, 1b) untersuchten Pilocarpin vs. Placebo doppelblind, wobei die Pilocarpin-Dosis mit zwei Verum-Armen (3x 5 mg und 3x 10 mg) variiert wurde (Johnson, Ferretti et al. 1993). Beide Verum-Gruppen waren dem Placebo in zahlreichen Endpunkten signifikant überlegen. So konnte beispielsweise eine allgemeine Verbesserung der Xerostomie nach der Behandlung sowie eine signifikante Verbesserung des Mundempfindens für die Interventionsgruppe verzeichnet werden (5mg Pilocarpin, RR: 2,00; 95 % KI: 1,21–3,29; 10 mg Pilocarpin, RR: 1,93; 95 % KI: 1,15–3,24). Ein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen fand sich lediglich bei den Nebenwirkungen, die bei der höheren Dosis stärker auftraten.

LeVeque et al. (n = 162, 1b) untersuchte Pilocarpin vs. Placebo doppelblind, wobei die Pilocarpindosis bei Ineffektivität gesteigert wurde (3x 2,5 mg, dann 3x 5 mg, bei Ineffektivität 3x 10 mg) (LeVeque, Montgomery et al. 1993). Auch hier zeigte sich der signifikant positive Effekt, vor allem wenn die Therapie 3 Monate kontinuierlich erfolgte.

Bei Horiot et al. wurde in einem Kollektiv von 156 Patienten mit Pilocarpin Therapie retrospektiv die Dosis-Volumen-Belastung der Speicheldrüsen in Korrelation zur Wirksamkeit des Pilocarpins in verschiedenen Dosisstufen untersucht (Horiot, Lipinski et al. 2000). Hier zeigte sich, dass quasi alle Patienten von dieser Therapie profitierten, unabhängig davon, ob die Parotiden mit mehr oder weniger als 50 Gy behandelt worden waren. Weiterhin kam es bei den Patienten, die nach 12 Wochen noch kein Ansprechen gezeigt hatten, auch nach längerer Gabe nicht zu einer Besserung der Xerostomie unter Pilocarpin, sodass dieser Zeitraum als cut-off für non-responder angesehen werden kann.

Die Patienten aus diesen beiden Studien (Johnson, Ferretti et al. 1993, LeVeque, Montgomery et al. 1993) wurden in einer Nachfolgestudie weiter behandelt (Jacobs and van der Pas 1996). In diese wurden 265 Patienten eingeschlossen. Dementsprechend hatte die Hälfte der Patienten vorher Pilocarpin, die andere Hälfte bisher Placebo erhalten. Auch langfristig, bis zu einer Dauer von 36 Monaten, zeigte sich eine signifikante Besserung der Xerostomie mit Pilocarpin im Vergleich zur Ausgangssituation. In dieser Erhaltungsstudie brachen 48 Patienten (18,4 %) die Therapie wegen Nebenwirkungen ab und 34 wegen fehlender Wirksamkeit. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 2b bewertet.

Die positive Beurteilung von Pilocarpin in der Therapie der Radioxerostomie findet sich auch in den entsprechenden Reviews (Chambers, Posner et al. 2007, Lovelace, Fox et al. 2014). Bezüglich des Nebenwirkungsspektrums verweisen wir auf den Abschnitt zur Prophylaxe.

12.8.2.2. Speichelersatzmittel

12.82.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Speichelersatzmittel können eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: (Andersson, Johansson et al. 1995, Epstein, Emerton et al. 1999, Warde, Kroll et al. 2000, Momm, Volegova-Neher et al. 2005, Shahdad, Taylor et al. 2005, Dirix, Nuyts et al. 2007)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zu Speichelersatzmitteln wurden mehrere, allerdings qualitativ sehr unterschiedliche Studien gefunden. Momm et al (2005, n = 120, 2c) haben an 120 Patienten mit bestehender Xerostomie den Effekt verschiedener Speichelersatzmittel geprüft (Aldiamed®, Glandosane®, Rapsöl, Saliva medac®) (Momm, Volegova-Neher et al. 2005). Es handelt sich um ein komplexes Cross-over Design, um den Einfluss der Reihenfolge, in der die Substanzen eingesetzt wurden, zu reduzieren. Auf Grund der fehlenden Verblindung und der fehlender Placebokontrolle ist die Aussagekraft zwar eingeschränkt, die Schlussfolgerung aber dennoch überzeugend. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen. Die Therapie muss individuell an die Patienten angepasst werden.

Andersson (n=20) untersuchte Leinsamenextrakt (Salinum®) randomisiert gegen Placebo im Cross-over Design (Andersson, Johansson et al. 1995). Es fand sich ein signifikanter Vorteil des Leinsamenextrakt für alle subjektiven Endpunkte (Veränderungen beim Kauen und Schlucken, Veränderungen der Geschmacksstörungen, Einfluss auf Sprachbeeinträchtigungen, Effekt des Salinums).

Die weiteren Studien untersuchten die Fertigprodukte BioXtra® und Oral Balance® entweder gegeneinander (Shahdad, Taylor et al. 2005) oder gegen Placebo (Epstein (Epstein, Emerton et al. 1999) im Cross-over Design, oder die Studien wurden einarmig durchgeführt (Warde, Kroll et al. 2000, Dirix, Nuyts et al. 2007). Es wurden unterschiedliche subjektive Endpunkte verwendet. Nur Epstein erfasste auch Sialometrie-Daten. Insgesamt waren die Beschwerden der Patienten nach der Intervention geringer als vor der Behandlung. Die Studien zeigten, dass tendenziell Verum wirksamer war als Placebo (signifikant für einzelne Subskalen). Berücksichtigt man den hohen Placeboeffekt in den randomisierten Doppelblindstudien (25 %) und die geringen Patientenzahlen sind diese Ergebnisse allerdings nicht aussagekräftig. Grundsätzlich scheinen mucinhaltige Speichelersatzmittel überlegen zu sein (Hahnel, Behr et al. 2009).

Zu berücksichtigen ist eine mögliche negative Wirkung von Speichelersatzmitteln auf die Zähne. In experimentellen Arbeiten konnten Zandim-Barcelos et al. nachweisen, dass manche Speichelersatzmittel zu einer beschleunigten Demineralisierung der Zähne führen und damit langfristig angreifen statt zu schützen (Zandim-Barcelos, Kielbassa et al. 2015).

Für die Auswahl eines bestimmten Präparates gibt es keine Evidenz. Dennoch kann ein Therapieversuch sinnvoll sein und gilt als gelungen, wenn subjektiv für den einzelnen Patienten eine Linderung der Beschwerden erreicht wird. Es ist darauf hinzuweisen, dass die regelmäßige Zufuhr von Wasser (zum Spülen oder Trinken) ebenfalls oft gute Linderung bringt.

12.8.2.3. Akupunktur

12.83.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Akupunktur kann die subjektiven Parameter der Xerostomie verbessern und kann eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Johnstone, Peng et al. 2001, Simcock, Fallowfield et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In 2 Studien wurde der Einfluss der Akupunktur auf die manifeste radiogene Xerostomie untersucht. Die größere der beiden von Simcock et al. (n=145 cross-over, 2b) zeigte eine signifikante Besserung der Xerostomie randomisiert gegen optimierte Mundpflege (mit standardisierten Schulungssitzungen für die Patienten) für subjektive Parameter (Simcock, Fallowfield et al. 2013). Der Speichelfluss war nicht signifikant unterschiedlich. Die Akupunktur erfolgte durch erfahrene Akupunkteure, einmal wöchentlich in 8 aufeinanderfolgenden Wochen. Auch hier muss der Placeboeffekt berücksichtigt werden, insbesondere bei fehlender Verblindung. In der kleineren Untersuchung von Johnstone (n=18, davon 4 ausgeschlossen, Evidenzniveau nur 4) wurden nur die subjektiven Parameter vor und nach Intervention ausgewertet. Eine Besserung wurde beschrieben (Johnstone, Peng et al. 2001).

12.8.2.4. Weitere Methoden: Hyperbare Oxygenierung

12.84.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 4	Eine Empfehlung zur hyperbaren Oxygenierung in der Therapie der Xerostomie ist auf Grund mangelnder Evidenz nicht möglich.
	Literatur : (Gerlach, Barkhuysen et al. 2008)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer Studie (n=21) wurde der Verlauf der postradiogenen Xerostomie bei Patienten ausgewertet, die aus einem anderen Grund eine hyperbare Oxygenierung (HBO-Therapie) erhielten (Gerlach, Barkhuysen et al. 2008). Es zeigte sich ein Trend zur Besserung der Symptomatik auf den untersuchten Subskalen des QLQ.C30. Signifikant besser waren Schlucken, Mundtrockenheit, Geschmack und Speichelmenge. Dennoch lässt sich aus einer so kleinen Untersuchung allenfalls ein Trend, jedoch keine Therapieempfehlung ableiten.

12.9. Radiogene Pneumonitis

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Klinisch manifestiert sich die Strahlenreaktion der Lunge subakut als Pneumonitis und/oder in der Spätreaktion als Lungenfibrose. Der Zusammenhang von Pneumonitis und Fibrose ist nicht sicher geklärt (2000, Trott, Herrmann et al. 2004, Dorr, Bertmann et al. 2005). Die Symptomatik der Pneumonitis reicht von geringem Reizhusten und Belastungsdyspnoe bis Fieber, pleuritischen Schmerz und selten bis zum „acute respiratory distress syndrome“ (Dorr, Baumann et al. 2000, Dorr, Bertmann et al. 2005).

Die Lungenfibrose führt abhängig vom betroffenen Lungenvolumen zu Dyspnoe, pulmonaler Hypertonie und evtl. Cor pulmonale. Bronchialstenosen können nach hohen Gesamtdosen > 74 Gy (Claude, Perol et al. 2004) mit einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren auftreten (Hayakawa, Mitsunashi et al. 1993, Miller, Shafman et al. 2004, Milano, Constine et al. 2008) bzw. bei hohen Einzeldosen von 20-22 Gy (Timmerman, McGarry et al. 2006).

Von der klassischen Pneumonitis sind die seltene Pneumonitis vom Hypersensitivitätstyp oder strahleninduzierte Cryptogen-organizing pneumonia (COP), früher Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (Mehta 2005), zu differenzieren (Karstens, Ammon et al. 1982, Crestani, Kambouchner et al. 1995, Morgan and Breit 1995, Anscher M.S., Kong F.-M. et al. 1997, van Laar, Holscher et al. 1997, Kwok and Chan 1998, Arbetter, Prakash et al. 1999, Martin, Romero et al. 1999, Takigawa, Segawa et al. 2000, Nambu, Araki et al. 2002, Guerriero, Battista et al. 2005). Letztere tritt meist bei Patientinnen mit Mammakarzinom mehrere Monate nach Strahlentherapie auf und ist durch wandernde Infiltrate in- und außerhalb des Strahlenfeldes ipsi- und kontralateral gekennzeichnet. Sie ist mit Steroidtherapie reversibel und bleibt ohne Langzeitfolgen (Prakash 1999), ohne dass der Nutzen der Steroidtherapie wirklich belegt ist (Ogo, Komaki et al. 2010).

Im Sinne eines Recall-Phänomens kann eine Pneumonitis auch lange nach Bestrahlung nach Chemo- oder Immunotherapie z.B. mit Taxanen, Gemcitabin oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Gefitinib, Sunitinib und Folgesubstanzen) auftreten (Movsas, Raffin et al. 1997, Onishi, Kuriyama et al. 2003, Mehta 2005, Marks, Bentzen et al. 2010, Arakawa, Johkoh et al. 2011, Ding, Ji et al. 2011, Onal, Abali et al. 2012, Yuasa, Kitsukawa et al. 2013, Awad and Nott 2016, Chiang, Chen et al. 2016).

Risikofaktoren

Das Risiko einer symptomatischen Pneumonitis steigt mit Dosis und bestrahltem Lungenvolumen an. Patientenspezifische Faktoren (höheres Alter des Patienten/der Patientin, eingeschränkte Lungenfunktion vor Therapiebeginn mit $FEV_1 \leq 60\%$ Ist/Soll, niedriger pO_2) sind zu berücksichtigen (Inoue, Kunitoh et al. 2001, Lind, Marks et al. 2002, Rancati, Ceresoli et al. 2003, Miller, Shafman et al. 2004, Borst, De Jaeger et al. 2005, Madani, De Ruyck et al. 2007, Marks, Bentzen et al. 2010, Palma, Senan et al. 2012).

Obwohl Nikotin einen protektiven Effekt für die entzündliche Komponente der Pneumonitis hat und die Pneumonitisrate zu senken scheint (Franzen, Bjerrmer et al. 1989, Bjerrmer, Franzen et al. 1990, Johansson, Bjerrmer et al. 1998, Hernando, Marks et al. 2001, Nieder and Bremnes 2008, Palma, Senan et al. 2013), wird Nikotinkarenz empfohlen, um eine Verbesserung der Lungenfunktion zu erreichen und das Risiko von Zweittumoren zu reduzieren (Andreassen, Alsner et al. 2005).

Eine zusätzliche Chemotherapie, vor allem mit Docetaxel und Gemcitabine (Movsas, Raffin et al. 1997, Onishi, Kuriyama et al. 2003, Mehta 2005, Burstein, Bellon et al. 2006, Marks, Ten Haken et al. 2010) kann das Risiko einer Pneumonitis oder einer Lungenfunktionsverschlechterung erhöhen (in einigen Untersuchungen bis zu dem Faktor 2) (Franzen, Bjermer et al. 1989, McCarty, Lillis et al. 1996, Graham, Purdy et al. 1999, Martin, Romero et al. 1999, Martin, Lefaix et al. 2000, Rube, Uthe et al. 2000, Wang, Fu et al. 2000, Chen, Williams et al. 2002, Holli, Pitkanen et al. 2002, Rube, Wilfert et al. 2004, Mehta 2005, Palma, Senan et al. 2012).

Es ist bekannt, dass Tamoxifen das Fibrosiserisiko erhöhen kann (Bentzen, Skoczylas et al. 1996, Huang, Wang et al. 2000, Holli, Pitkanen et al. 2002, Lind, Marks et al. 2002, Schmidberger, Hermann et al. 2003, Dorr, Bertmann et al. 2005, Koc 2007). Auch Bevacizumab, Erlotinib und andere Tyrosinkinase-Inhibitoren können zu Pneumonitis führen, weswegen eine simultane Gabe zur Radiotherapie nach Möglichkeit zu vermeiden ist. (Chang, Chi et al. 2011, Lind, Senan et al. 2011, Wang, Xia et al. 2011, Zhai, Hui et al. 2013, Zhuang, Yuan et al. 2014). Auch die simultane Gabe von Interferon erhöht die Lungentoxizität (Bradley, Scott et al. 2002).

In einer Metaanalyse individueller Patientendaten von 836 PatientInnen mit NSCLC und simultaner Strahlentherapie wurden Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel (versus Cisplatin/Etoposid) (OR 3,33, $p < 0,001$), das Volumen der Lunge, das ≥ 20 Gy erhält (V_{20}), (OR 1,03; pro 1% Zunahme, $p = 0,008$) und als Trend das Alter (OR 1,24; pro Dekade, $p = 0,09$) als Risikofaktoren identifiziert. In der recursive partitioning analysis (RPA) hatte PatientInnen im Alter > 65 Jahre mit Carboplatin/Paclitaxel das höchste Pneumonitisrisiko (Palma, Senan et al. 2013).

Der Verlust der Lungenfunktion kann bei lungengesunden Patienten mit der mean lung dose abgeschätzt werden (1 Gy MLD entspricht einem Verlust von ca 1% FEV1 oder DLCO), ist aber bei Patienten mit Lungenkarzinom und pulmonaler Komorbidität schwer vorherzusagen (Theuws, Kwa et al. 1998, Theuws, Muller et al. 1999, Marks, Hollis et al. 2000, Fan, Marks et al. 2001, Allen, Henning et al. 2003, Gopal, Starkschall et al. 2003, Borst, De Jaeger et al. 2005). Die Lungenfunktion kann 18-24 Monate nach Therapieende noch weiter absinken (Miller, Zhou et al. 2003, Borst, De Jaeger et al. 2005, Kocak, Borst et al. 2007).

12.9.1. Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis

12.9.1.1. Amifostin

12.85.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Amifostin kann zur Verminderung der Inzidenz einer akuten Pneumonitis bei Radiochemotherapie unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen eingesetzt werden. (off- label use)
Empfehlungsgrad B	Amifostin sollte nicht zur Verminderung der Inzidenz von Pneumonitis oder Fibrose bei alleiniger Radiotherapie eingesetzt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : Radiochemotherapie: (Antonadou, Coliarakis et al. 2001, Antonadou, Petridis et al. 2003, Antonadou, Throuvalas et al. 2003, Komaki, Lee et al. 2004, Movsas, Scott et al. 2005, Sasse, Clark et al. 2006, Mell, Malik et al. 2007) Radiotherapie: (Wang, Lu et al. 2012).
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Amifostin wirkt als Radikalfänger. Es senkt die Rate der klinisch apparenten akuten Pneumonitis bei simultaner Radio(chemo)therapie von Lungenkarzinomen. Die Aussagekraft der 6 verfügbaren Studien ist allerdings begrenzt. Pneumonitis oder Lungentoxizität war in 3 von 6 Studien der Endpunkt. In keiner dieser Studien waren Zeitpunkt und Art der Evaluation prädefiniert, kompetitive Risikofaktoren (RT-Dosis, Volumen) berücksichtigt oder Placebokontrollen durchgeführt (Antonadou, Coliarakis et al. 2001, Antonadou, Petridis et al. 2003, Antonadou, Throuvalas et al. 2003, Komaki, Lee et al. 2004). In der größten Studie (n= 242) mit identischer Radiochemotherapie in beiden Armen wurde lediglich „late lung toxicity“ statistisch ausgewertet (Movsas, Scott et al. 2005). In keiner Studie wurde die Rate klinisch oder radiologisch erkennbarer subakuter oder später Lungentoxizität durch Amifostin reduziert. Pneumonitis / Lungentoxizität wurde in der Practice Guideline zu Chemo- und Radioprotektoren der American Society of Clinical Oncology nicht berücksichtigt.

Amifostin kann unerwünschte Wirkungen wie Nausea und Hypotension bis hin zu Myokardinfarkt haben, ein tumorprotektiver Effekt wurde diskutiert. Die einzige Studie, die einen Unterschied von 50 % in der mittleren Überlebenszeit bei Radiochemotherapie von Lungenkarzinomen als Endpunkte untersuchte, wurde abgebrochen (Movsas, Scott et al. 2005). Die Analyse der 7 Amifostinstudien von Lungenkarzinompatienten mit Radio- oder Radiochemotherapie ergab keinen Anhalt für eine Tumorstabilisierung, gemessen am radiomorphologischen Ansprechen des Tumors (Mell, Malik et al. 2007). Ein tumorprotektiver Effekt kann weitgehend ausgeschlossen werden (Sasse, Clark et al. 2006, Wang, Lu et al. 2012).

12.9.1.2. Angiotensin Converting Enzym- Inhibitor - Captopril

12.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Captopril sollte nicht zur Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis angewendet werden.
Level of Evidence 2b	Literatur : (Cohen, Irving et al. 2008, Cohen, Bedi et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Captopril, ein ACE-Inhibitor, wirkt als Radikalfänger und kann die Lungenreaktion modulieren. Nach Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung und Knochenmarktransplantation reduzierte Captopril in einer placebokontrollierten Phase-II-Studie signifikant die Rate an Lungenfibrose dauerhaft über Jahre (Cohen, Irving et al. 2008). 2 retrospektive Kohortenuntersuchungen, die die Pneumonitisrate der Patienten, die inzidentell ACE-Inhibitoren einnahmen (65 von 413 bzw. 62 von 162 PatientInnen mit Lungenkarzinom), mit den zeitgleich behandelten Patienten verglichen, ergaben Hinweise auf einen möglichen protektiven Effekt der ACE-Hemmer (LoE 4) (Kharofa, Cohen et al. 2012, Wang, Liao et al. 2013).

12.9.1.3. Beclomethason und Pentoxifyllin

12.87.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ein protektiver Effekt von inhalativem Beclomethason und Pentoxifyllin ist nicht ausreichend beurteilbar, so dass keine Empfehlung gegeben werden kann.
Level of Evidence 2	Literatur : Beclomethason (Pagel, Mohorn et al. 1998) Pentoxifyllin (Ozturk, Egehan et al. 2004)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund**Steroide**

In einer kleinen prospektiven, kontrollierten Studie war die Inhalationstherapie mit Beclomethason der systemischen Dexamethason-Therapie als präventive Therapie überlegen (Pagel, Mohorn et al. 1998). Ein Placebo-Kontrollarm fehlte. Das inhalative Steroid Beclomethason kann im Vergleich zu oralem Steroid (Prednisolon) die radiologischen Zeichen der Pneumonitis reduzieren.

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein Xanthinderivat, das die Thrombozytenaggregation hemmt, Gefäße dilatiert und die Entzündungsreaktion durch Inhibition des tumor necrosis factor α (TNF α) und des Interleukins vermindert (Nieder, Zimmermann et al. 2005, Moulder and Cohen 2007, Graves, Siddiqui et al. 2010, Movsas, Vikram et al. 2011). In einer kleinen placebokontrollierten Phase-II-Studie reduzierte Pentoxifyllin die klinische Pneumonitis und verringerte den Lungenfunktionsverlust nach 6 Monaten (klinisch, DLCO) (Öztürk, Egehan et al. 2004). Ähnliche Effekte zeigten sich in 2 weiteren kleinen Studien (Kwon, Kim et al. 2000, Misirlioglu, Demirkasimoglu et al. 2007). Die kleinen Patientenzahlen, die heterogenen Kollektive und die verschiedenen Endpunkte erlauben keine Aussage über die Wirksamkeit der Substanz.

Weitere Substanzen

Weitere Protektoren gegen die Entzündungsreaktion und/oder Fibrose (Superoxiddismutase, Oxyphenbutazon, Vitamin D) sind klinisch nicht ausreichend untersucht (LoE 4) (Molteni, Moulder et al. 2000, Wang, Fu et al. 2000, Yazici, Yildiz et al. 2011).

12.9.2. Therapie der radiogenen Pneumonitis und Fibrose

12.9.2.1. Radiogene Pneumonitis- Steroide, Antibiose, Azathioprin, Cyclosporin A

12.88.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die radiogene Pneumonitis sollte entsprechend dem klinischen Schweregrad symptomatisch mit Steroiden behandelt werden. Die Therapie sollte dabei über mehrere Wochen erfolgen und langsam reduziert werden (mögliches Dosisschema siehe Tabelle 76).
EK	Eine prophylaktische Antibiose kann bei erhöhtem Risiko einer bakteriellen Infektion gegeben werden.
EK	Im Einzelfall kann die Steroiddosis durch Zugabe von Azathioprin oder Cyclosporin A reduziert werden. (beide off- label use)
EK	Bei Versagen der Steroidtherapie können Azathioprin oder Cyclosporin A eingesetzt werden. (beide off- label use)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.9.2.2. Fibrose

12.89.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 4	Eine effektive medikamentöse Therapie der radiogenen Lungenfibrose ist nicht bekannt.
	Literatur: (Herrmann and Knorr 1995, McCarty, Lillis et al. 1996, Muraoka, Bandoh et al. 2002, Sekine, Sumi et al. 2006)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Steroide reduzieren die Symptomatik der Pneumonitis und beeinflussen die Ausbildung der Fibrose wahrscheinlich nicht (Kwok and Chan 1998, Fu, Huang et al. 2001, Inoue, Kunitoh et al. 2001, Sekine, Sumi et al. 2006). Die Steroidtherapie sollte ausreichend gegeben und langsam reduziert werden, um eine Exazerbation durch vorzeitigen Entzug zu vermeiden (siehe Tabelle 76).

Im Einzelfall kann die Steroiddosis durch zusätzliche Gabe von Azathioprin oder Cyclosporin A reduziert werden (McCarty, Lillis et al. 1996, Muraoka, Bandoh et al. 2002). Eine prophylaktische Antibiose wird von einigen Zentren empfohlen (Herrmann and Knorr 1995). Sie sollte nur dann erfolgen, wenn ein erhöhtes Risiko der zusätzlichen Infektion besteht, z.B. bei stenosierenden Prozessen. Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie sollte eine zusätzliche Infektion, z.B. Mykose, ausgeschlossen werden (bronchoalveoläre Lavage).

Tabelle 76: Mögliches Therapieschema für die Behandlung der Pneumonitis

Behandlung in Tagen	Therapie mit Prednisolon
1 – 4	60 mg / die
5 – 8	30 mg / die
9 - 14	12 mg / die
15 -42	6 mg / die

12.10. Radiotherapie induzierte Nausea und Emesis

Umgang mit Interessenkonflikten: Enthaltung von zwei Mandatsträgern bei den Abstimmungen bei Angabe eines relevanten Interessenkonfliktes der Kategorie II.

Nausea und Emesis (Übelkeit und Erbrechen) zählen lokalisationsbezogen zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen einer Radiotherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig u.a. von der Art der eingesetzten Radiotherapie, der Dosis, des bestrahlten Gebietes (Volumen) und der Kombination mit Chemotherapie (Maranzano, De Angelis et al. 2010).

12.10.1. Klinisches Erscheinungsbild

Zum Symptomkomplex gehören Übelkeit, Würgereiz und Erbrechen. Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird international nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in 4 Schweregraden klassifiziert (Tabelle 77). In antiemetischen Therapiestudien wird allerdings fast ausschließlich nach folgendem Kriterium das Ansprechen definiert:

„Complete Response“ (CR): keine Erbrechen und kein Gebrauch von antiemetischer Notfallmedikation („Rescue-Medikation“)

Tabelle 77: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03)

Kriterium	Grad 0	Grad 1 <i>Mild</i>	Grad 2 <i>Mäßig</i>	Grad 3 <i>Schwerwiegend</i>	Grad 4 <i>Lebensbedrohlich</i>
Übelkeit	Keine Übelkeit	Etwas, Nahrungsaufnahme nicht eingeschränkt	Mäßig, Nahrungsaufnahme eingeschränkt	Stark, keine Nahrungsaufnahme	-
Erbrechen	Kein Erbrechen	1-2x/Tag	3-5x/Tag	≥ 6x/Tag	Lebensbedrohlich

12.10.2. Definition von Nausea und Emesis

Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in 3 Formen eingeteilt.

12.90.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Nausea und Emesis werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in 3 Formen eingeteilt:</p> <p>Akut: Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Strahlentherapie</p> <p>Verzögert: Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Strahlentherapie</p> <p>Antizipatorisch: Folge einer klassischen Konditionierung ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Chemotherapie und/oder Strahlentherapie.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.10.3. Diagnostik

s. dazu Kapitel Tumorthherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen

12.10.4. Inzidenz

Im Gegensatz zu aggressiven Chemotherapien ist das Erbrechen unter Strahlentherapie in Inzidenz und Intensität verhältnismäßig geringer ausgeprägt. Allerdings können die emetischen Episoden durch die meist mehrwöchige Behandlung subjektiv ebenso belastend werden. Beobachtungsstudien legen eine Inzidenz der Emesis bei Strahlentherapie von ca. 7-28 % nahe. Die Rate von Nausea liegt mit ca. 40 % ungleich höher. Bei Patienten mit oberer Abdomenbestrahlung wird die Inzidenz der Nausea sogar mit 66 % angegeben (Enblom, Bergius Axelsson et al. 2009, Maranzano, De Angelis et al. 2010).

12.10.5. Risikofaktoren

Dominierender Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist die Strahlentherapie selbst. Zusätzlich wird durch patientenspezifische Risikofaktoren das Emesisrisiko erhöht (siehe auch Tumorthherapie bezogene Nausea und Emesis).

12.10.5.1. Strahlentherapiespezifische Risikofaktoren

Die Intensität dieser Nebenwirkungen wird von mehreren Faktoren beeinflusst, die in Tabelle 78 zusammengefasst werden.

Tabelle 78: Strahlentherapiespezifische Faktoren des emetogenen Risikos

Faktor
Lokalisation der Strahlentherapie
Strahlentherapievolumen
Einzel- und Gesamtstrahlentherapie Dosis/Fraktionierung
Strahlentherapietechnik

Für die Klassifikation des intrinsischen Risikos der Strahlentherapie hat sich eine Kategorisierung in 4 Risikostufen durchgesetzt. Diese beschreibt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe (Aapro, Gralla et al. 2016).

12.91.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Die antiemetische Prophylaxe richtet sich nach dem Grad der Emetogenität der Strahlentherapie; Emesis-Risiko ohne antiemetische Prophylaxe:</p> <p>Hoch: > 90 %</p> <p>Moderat: >60-90 %</p> <p>Gering: 30-60 %</p> <p>Minimal: < 30 %</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.10.5.2. Risikokategorien

Analog zur CINV sind auch bei der Strahlentherapie 4 Risikoklassen definiert (Tabelle 79) (Aapro, Gralla et al. 2016).

Tabelle 79: Emetogenes Potential der Strahlentherapie

Emesis Risiko	Bestrahlte Körperregion
Hoch	Ganzkörperbestrahlung
Moderat	Oberes Abdomen, BWS/LWS ,Neuroachse in Abhängigkeit von der Technik
Gering	Becken, Hirnschädel, HNO, Thorax
Minimal	Extremitäten, Brust

Bei kombinierter Radiochemotherapie richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach der jeweiligen höchsten erzielten Risikoklasse der Radiotherapie oder der Chemotherapie. Bei z.B. kombinierter Radiochemotherapie mit Cisplatin ist die emetogene Potenz von Cisplatin ausschlaggebend für die antiemetische Prophylaxe (Aapro, Gralla et al. 2016)

12.10.5.3. Patientenindividuelle Risikofaktoren

Wie auch bei der CINV ist ein patientenbezogenes risikostratifiziertes Vorgehen unter Berücksichtigung der genannten patientenindividuellen Risikofaktoren nicht etabliert, obgleich es eine gute Risikoabschätzung erlaubt (Tabelle 80) (Feyer, Maranzano et al. 2005, Feyer, Jahn et al. 2015).

Tabelle 80: Patientenindividuelle Risikofaktoren

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Geschlecht	Höher bei Frauen
Alter	Höher bei jüngeren Patienten
Allgemeiner Gesundheitszustand	Höher bei schlechtem Gesundheitszustand
Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen	Höher bei Patienten mit Vorbelastung auch in einer vorherigen Chemotherapie
Tumorstadium	Höher bei höherem Tumorstadium
Ängstlichkeit	Höher bei ängstlichen Patienten

12.10.6. Prophylaxe der Radiotherapie induzierten Nausea und Emesis

Die Strategie der Antiemese ist vor Beginn der Strahlentherapie klar zu definieren und umzusetzen. Standard ist die Prophylaxe, basierend auf der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der geplanten Strahlentherapie. Die wesentlichen zur Verfügung stehenden Antiemetika werden im Kapitel der Tumorthherapie induzierten Nausea und Emesis diskutiert.

12.10.6.1. Hoch emetogene Strahlentherapie

12.92.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei einer hoch emetogenen Strahlentherapie soll vor der Strahlentherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA und einem Steroid erfolgen.
Level of Evidence 2a	Literatur : (Basch, Prestrud et al. 2011, Aapro, Gralla et al. 2016)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.93.	Konsensbasiertes Statement
EK	Über die optimale Dauer der antiemetischen Prophylaxe ist keine belastbare Aussage möglich. Eine Prophylaxe über mindestens 5 Tage wird häufig in Studien angewendet.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlung, die von der MASCC/ESMO LL und ASCO LL adaptiert ist, begründet sich in 5 randomisierten Studien zur TBI mit einer Fallzahl zwischen 20 und 116 Patienten (Tiley, Powles et al. 1992, Spitzer, Bryson et al. 1994, Huang, Guo et al. 1995, Prentice, Cunningham et al. 1995, Spitzer, Friedman et al. 2000). Hauptpaussagen dieser Studien waren: 5-HT₃-RA ist Placebo und auch MCP in Kombination mit Dexamethason signifikant überlegen. Die Hinzunahme von Dexamethason zu einem 5-HT₃-RA bei hoch emetogener Strahlentherapie basiert auf Studien bei moderat emetogener Strahlentherapie (Wong, Paul et al. 2006).

12.10.6.2. Moderat emetogene Strahlentherapie

12.94.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einer moderat emetogenen Strahlentherapie sollte vor der Strahlentherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA erfolgen.
Empfehlungsgrad O	Die zusätzliche Gabe eines Steroids kann erwogen werden.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Wong, Paul et al. 2006, Aapro, Gralla et al. 2016)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.95.	Konsensbasiertes Statement
EK	Über die optimale Dauer der antiemetischen Prophylaxe ist keine belastbare Aussage möglich. Eine Prophylaxe über mindestens 5 Tage wird häufig in Studien angewendet.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlung, die von der MASCC/ESMO LL und ASCO LL adaptiert ist, begründet sich in 9 randomisierten Studien zur oberen Abdomenbestrahlung mit einer Fallzahl zwischen 23 und 288 Patienten (Priestman, Roberts et al. 1990, Priestman, Roberts et al. 1993, Bey, Wilkinson et al. 1996, Franzen, Nyman et al. 1996, Aass, Hatun et al. 1997, Kirkbride, Bezjak et al. 2000, Lanciano, Sherman et al. 2001, Mystakidou, Katsouda et al. 2006, Wong, Paul et al. 2006). Hauptaussagen dieser Studien waren: 5-HT₃-RA ist Placebo und auch MCP überlegen. In einer der jüngeren Studien hat die Hinzunahme von Dexamethason über 5 Tage zu einem 5-HT₃ RA bei moderat emetogener Strahlentherapie zwar den primären Endpunkt der Studie verfehlt (Kontrolle Nausea 50 versus 38 % mit Placebo; Kontrolle Erbrechen 23% versus 12%), war aber bei den sekundären Endpunkten der alleinigen 5-HT₃-RA Prophylaxe überlegen (z.B. Resuce Medikation, QoL) (Wong, Paul et al. 2006).

12.10.6.3. Gering emetogene Strahlentherapie

12.96.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei einer gering emetogenen Strahlentherapie kann vor der Strahlentherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -RA erfolgen. Alternativ kann auch eine Rescue Therapie bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen erwogen werden.
Level of Evidence 5	Literatur : (Basch, Prestrud et al. 2011, Feyer, Maranzano et al. 2011, Aapro, Gralla et al. 2016)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlung, die von der MASCC/ESMO LL und ASCO LL adaptiert ist, begründet sich auf Expertenempfehlung. Auch die vorherigen Leitlinien der MASCC/ESMO von 2011 und 2015 und ASCO von 1999 und 2006 zitieren dazu keine entsprechende Studie (Gralla, Osoba et al. 1999, Feyer, Maranzano et al. 2005, Kris, Hesketh et al. 2006, Feyer, Maranzano et al. 2011).

12.10.6.4. Minimal emetogene Strahlentherapie

12.97.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei einer minimal emetogenen Strahlentherapie soll vor der Strahlentherapie keine antiemetische Primär-Prophylaxe erfolgen.
Level of Evidence 1b	Literatur : (Basch, Prestrud et al. 2011, Feyer, Maranzano et al. 2011, Aapro, Gralla et al. 2016)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.10.6.5. Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen

s. dazu Kapitel Tumorthherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen

12.10.7. Therapie der Radiotherapie induzierten Nausea und Emesis

Kommt es trotz antiemetischer Prophylaxe nach der Strahlentherapie zu Übelkeit und/oder Erbrechen, ist zu überprüfen, ob der Patient eine leitliniengerechte Antiemese erhalten hat. Die weitere therapeutische Herangehensweise ist hierbei unabhängig vom emetogenen Potential des Strahlentherapie (Feyer, Jahn et al. 2015).

12.98.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei anhaltender Übelkeit oder Erbrechen nach der Strahlentherapie trotz optimaler Antiemese und sichergestellter Therapieadhärenz sind parallel zur medikamentösen Therapie andere Ursachen zu bedenken. (Tabelle 81)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Tabelle 81: Differenzialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen

Intraperitoneal	Extraperitoneal	Medikamente/ Metabolische Störung
Obstruktiv <ul style="list-style-type: none"> • Pylorusobstruktion • Dünndarmobstruktion • Dickdarmobstruktion • A. mesent. Superior-Syndrom 	Kardiopulmonal <ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive Krise • Myokardinfarkt • Kardiomyopathie 	Pharmaka <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika • Antimykotika • Antiarrhythmika • Digitalis • Eisenpräparate • Levodopa • Nicht-steroidale Antiphlogistika • Orale Antidiabetika • Orale Kontrazeptiva • Opiate
Infektionen/ Entzündliche Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Graft vs. Host Krankheit • Cholezystitis • Pankreatitis • Appendizitis • Hepatitis 	Labyrintherkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Seekrankheit • Labyrinthitis • Malignom 	Endokrine/ Metabolische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Hypoglykämie • Hyperkalzämie • Urämie • Ketoazidose • Erkrankungen der Schilddrüse/Nebenschilddrüse

Intraperitoneal	Extraperitoneal	Medikamente/ Metabolische Störung
Gestörte Motorik <ul style="list-style-type: none"> • Gastroparese • Intestinale Pseudo-obstruktion • Funktionelle Dyspepsie • Gastroösophagealer Reflux 	Zyklisches Erbrechen ZNS <ul style="list-style-type: none"> • Hirndruck • Malignom • Abszess • Blutung • Hydrocephalus • Migräne 	Toxine <ul style="list-style-type: none"> • Leberversagen • Alkohol
Gallenkolik	Psychische Ursachen/psychiatrische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Antizipatorisch • Anorexia / Bulimianervosa • Depression • Psychogenes Erbrechen 	
	Postoperatives Erbrechen (PONV)	

12.99.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Bei unzureichend kontrollierter Übelkeit und/oder Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe während eines Therapiezyklus sollte keine Dosiserhöhung der 5HT₃-Rezeptorantagonisten über die empfohlene Tagesdosis hinaus erfolgen.</p> <p>Die Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse sollte nicht erfolgen.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.100.	Konsensbasiertes Statement
Empfehlungsgrad EK	<p>Bei Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler Antiemese sind folgende Medikamente bei Strahlentherapie induzierten Erbrechen als Rescue Antiemese einsetzbar:</p> <p>Neurokinin-1- Rezeptorantagonist (Off-Label-Use)</p> <p>Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olanzapin, initial 1 x 5 mg p.o. (Off-Label-Use)

12.100.	Konsensbasiertes Statement
	<ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol, initial 1-3 x 1 mg p.o. • Metoclopramid, initial 3 x 10 mg p.o. (Tageshöchst-dosis 0,5 mg/kg KG oder 30 mg) • Levomepromazin, initial 3 x 1-5 mg p.o. • Alizaprid, initial 3 x 50 mg <p>Benzodiazepine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lorazepam, initial 1 x 1-2 mg p.o. • Alprazolam, initial 1 x 0,25-1,0 mg p.o. <p>H1-Blocker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dimenhydrinat, initial 3 x 50-100 mg p.o. oder 1-2 x 150 mg rektal
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Hintergrundinformationen sind in Analogie aus dem Kapitel Tumorthherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen zu entnehmen. Die Empfehlung zur Rescue Antiemese unterscheidet sich in einem Punkt: Einsatz von Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK1-RA). Der Einsatz von NK1-RA ist bisher bei der alleinigen Strahlentherapie nicht im randomisierten Design geprüft und stellt deswegen zusätzlich eine Rescue Medikation dar.

Zu beachten ist, dass der Einsatz des NK1-RA bei der kombinierten Radiochemotherapie (Cisplatin) bisher in 2 Studien erfolgreich geprüft wurde (Jahn, Riesner et al. 2015, Ruhlmann, Christensen et al. 2016) und deswegen auch in diesem Setting empfohlen wird.

12.10.8. Zusammenfassende antiemetische Prophylaxe

Tabelle 82: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung

Emesis Risiko	Bestrahlte Körperregion	Antiemetische Prophylaxe
Hoch	Ganzkörperbestrahlung	5-HT ₃ -RA und Dexamethason
Moderat	Oberes Abdomen, BWS/ LWS , Neuroachse in Abhängigkeit von der Technik	5-HT ₃ -RA und Dexamethason "kann" für Dexamethason
Gering	Becken, Hirnschädel, HNO	5-HT ₃ -RA oder Rescue-Therapie
Minimal	Extremitäten, Brust	Keine Routineprophylaxe

Bei kombinierter Radiochemotherapie richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach der jeweiligen höchsten erzielten Risikoklasse der Radiotherapie oder der Chemotherapie. Bei z.B. kombinierter Radiochemotherapie mit Cisplatin ist die emetogene Potenz von Cisplatin ausschlaggebend für die antiemetische Prophylaxe. In diesem Fall wird eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-RA, Dexamethason und NK1-RA empfohlen (Aapro, Gralla et al. 2016, Ruhlmann, Christensen et al. 2016).

12.11. Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark

Umgang mit Interessenkonflikten: Kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

Bestrahlungen am zentralen Nervensystem können frühe („akute“), verzögerte („subakute“) und chronische Nebenwirkungen hervorrufen. Während frühe und verzögerte Strahlenfolgen meist reversibel sind, sind chronische Nebenwirkungen in der Regel irreversibel (Schultheiss, Kun et al. 1995, Tofilon and Fike 2000, Belka, Budach et al. 2001, Cross and Glantz 2003, Giglio and Gilbert 2003, Stone, Coleman et al. 2003, Wong and Van der Kogel 2004, Kim, Brown et al. 2008, Greene-Schloesser, Robbins et al. 2012).

Gehirn

Frühe und verzögerte Strahlenfolgen am Gehirn zeigen sich vor allem als Folge von Störungen der Bluthirnschranke (BHS), die ein vasogenes Ödem im Interzellulärraum des Marklagers induzieren können. Hierdurch kann es zu einer Zunahme von Kopfschmerzen, fokalen neurologischen Ausfällen, epileptischen Anfällen oder einem gesteigerten, intrakraniellen Druck kommen (Wong and Van der Kogel 2004, Soussain, Ricard et al. 2009).

Das Risiko chronischer Strahlenfolgen hängt sowohl von der applizierten Gesamtdosis, der täglichen Einzeldosis und dem Bestrahlungsvolumen als auch von Patientenfaktoren wie Alter, Begleiterkrankungen und -medikation ab (Emami, Lyman et al. 1991, Crossen, Garwood et al. 1994, Mulhern, Palmer et al. 2001, Shaw, Arusell et al. 2002, Welzel, Steinvorth et al. 2005, Goldsby, Liu et al. 2010, Lawrence, Li et al. 2010). Die klinisch bedeutsamsten chronischen Nebenwirkungen sind Nekrosen und neurokognitive Defizite. Neurokognitive Defizite können bereits wenige Monate nach der Bestrahlung festgestellt werden und können hinsichtlich ihrer Ausprägung von geringer Beeinträchtigung des verbalen, visuellen oder räumlichen Gedächtnisses bis hin zur manifesten Demenz rangieren (DeAngelis, Delattre et al. 1989, Roman and Sperduto 1995, Johannesen, Lien et al. 2003, Duffner 2004, Laack and Brown 2004, Meyers and Brown 2006, Gehring, Sitskoorn et al. 2008, Welzel, Fleckenstein et al. 2008, Welzel, Fleckenstein et al. 2008, Chang, Wefel et al. 2009). Radiogene Gehirnnekrosen sind eine schwere Nebenwirkung. Sie treten Jahre nach Bestrahlung auf und können sich, abhängig von ihrer Lokalisation, vielfältig klinisch manifestieren (Cross and Glantz 2003, Giglio and Gilbert 2003).

Rückenmark

Frühe Strahlenfolgen am Myelon sind selten und treten meist durch Zunahme des perifokalen Ödems bei der Bestrahlung para- oder intraspinaler Tumoren auf. Hierdurch können sich motorische und sensible Querschnittssymptome verschlechtern. Die Therapie folgt den üblichen Richtlinien der antiödematösen Therapie. Verzögerte Strahlenfolgen am Myelon (Lhermitte-Syndrom) äußern sich durch Dys- und Paraesthesien entlang der Wirbelsäule, teilweise mit Ausstrahlung in die Extremitäten, was sich durch Bewegung provozieren lässt (Esik, Csere et al. 2003, Gemici 2010).

12.11.1. Prophylaxe radiogener ZNS-Schäden

Eine wirksame medikamentöse oder nicht-medikamentöse Prophylaxe von frühen und verzögerten Nebenwirkungen nach ZNS Bestrahlung besteht nicht.

12.11.1.1. Dexamethason

12.101.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei fehlender zerebraler Symptomatik sollte Dexamethason nicht prophylaktisch angewendet werden.
Level of Evidence 3	Literatur: (Sarin and Murthy 2003, Soffiatti, Cornu et al. 2006, Ryken, McDermott et al. 2010)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

12.102.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven von vormalig symptomatischen Gehirntumoren oder Metastasen oder intraspinalen Tumoren kann eine prophylaktische Gabe von Dexamethason erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine generelle prophylaktische Gabe von Dexamethason ist nicht gerechtfertigt (Hempen, Weiss et al. 2002, Sarin and Murthy 2003, Soffiatti, Cornu et al. 2006, Ryken, McDermott et al. 2010). Insbesondere wird diese Aussage von dem systematischen Review von Ryken, der allerdings nur 2 zu dem Thema verfügbare Studien enthielt, gestützt. Kommt es allerdings zu einem Rezidiv von Gehirntumoren oder Metastasen, das bereits bei Erstmanifestation symptomatisch war, kann es sinnvoll sein, bereits prophylaktisch Dexamethason zu applizieren.

12.11.1.2. Antikonvulsiva

12.103.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ein prophylaktischer Einsatz von Antikonvulsiva bei bisher anfallsfreien Patienten soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1	Literatur: (Glantz, Cole et al. 1996, Glantz, Cole et al. 2000, Forsyth, Weaver et al. 2003, Perry, Zinman et al. 2006, Tremont-Lukats, Ratilal et al. 2008, Mikkelsen, Paleologos et al. 2010, Kerrigan and Grant 2011)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Randomisierte klinische Studien zeigten keinen Nutzen einer prophylaktischen antikonvulsiven Therapie (Glantz, Cole et al. 1996, Glantz, Cole et al. 2000, Forsyth, Weaver et al. 2003, Perry, Zinman et al. 2006, Tremont-Lukats, Ratilal et al. 2008, Mikkelsen, Paleologos et al. 2010, Kerrigan and Grant 2011).

12.11.1.3. Neurokognitive Spätfolgen- Radiosensitizer

12.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Radiosensitizer erlauben keine Prophylaxe von neurokognitiven Spätfolgen und sollen nicht angewandt werden.
Level of Evidence 1	Literatur: (Mehta, Rodrigus et al. 2003, Meyers, Smith et al. 2004, Butler, Case et al. 2007, Scott, Suh et al. 2007, Mehta, Shapiro et al. 2009, Tsao, Lloyd et al. 2012, Gondi, Pugh et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Für diverse präklinisch wirksame Radiosensitizer konnte in keiner der bisher durchgeführten klinischen Studien ein prophylaktischer Nutzen nachgewiesen werden (Mehta, Rodrigus et al. 2003, Meyers, Smith et al. 2004, Butler, Case et al. 2007, Scott, Suh et al. 2007, Mehta, Shapiro et al. 2009, Tsao, Lloyd et al. 2012). Bei der Prophylaxe von kognitiven Defiziten wird eine Schonung von Arealen der Neuroregeneration in der Hippocampusregion bei Ganzhirnbestrahlungen diskutiert (Ghia, Tome et al. 2007, Monje 2008, Fike, Rosi et al. 2009, Gondi, Tome et al. 2010, Greene-Schloesser, Moore et al. 2013, Gondi, Pugh et al. 2014). Da derzeit weder belastbare Daten zur Wirksamkeit noch zur Sicherheit vorliegen, wird eine Hippocampusschonung außerhalb von Studien nicht empfohlen.

12.11.2. Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen

12.11.2.1. Ödemtherapie- Dexamethason

12.105.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Dexamethason kann klinische Symptome des Hirndrucks lindern. Die Dosierung sollte an die Ausprägung der Symptomatik angepasst werden und die möglichst niedrigste noch effektive Dosierung umfassen. Eine Dosisreduktion sollte sobald als möglich und immer schrittweise erfolgen.
Level of Evidence 3	Literatur: (Sarin and Murthy 2003, Soffietti, Cornu et al. 2006, Ryken, McDermott et al. 2010)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Beim Verdacht auf Hirndrucksymptomatik mit Auftreten von morgendlichen Kopfschmerzen und Erbrechen ohne Übelkeit, Singultus oder psychischen Veränderungen wie Nivellierung und Aspontanität sollte schnell und konsequent gehandelt werden. Zur Ödemausschwemmung und Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) sollte das schwach mineralocorticoid wirksame Dexamethason appliziert werden, wobei die Dosierung an die Ausprägung der Symptomatik angepasst werden sollte (Hempfen, Weiss et al. 2002, Sarin and Murthy 2003, Ryken, McDermott et al. 2010). Bei subklinischen und moderaten Beschwerden sind meist Dosierungen von 4-8 mg/d ausreichend (Vecht, Hovestadt et al. 1994, Wolfson, Snodgrass et al. 1994, Sarin and Murthy 2003, Soffietti, Cornu et al. 2006). Bei ausgeprägter Symptomatik kann initial eine einmalige Dosis von 50 - 100 mg i.v. unter Magenschutz injiziert werden. Für weitere 2-3 Tage werden 24-32 mg i.v. appliziert, um dann auf eine Erhaltungsdosis von 4-8 mg/d p.o. zurückzugehen. Diese Dosis sollte einmal täglich am Morgen eingenommen werden. Nach der Radiotherapie sollte die Medikation in Abhängigkeit der Symptomatik über 2-4 Wochen ausgeschlichen werden (Sarin and Murthy 2003).

Alternativ kann Glyzerol oder Mannitol erwogen werden. Der Effekt ist jedoch häufig nur von kurzer Dauer, so dass ergänzend oft noch ein Diuretikum, speziell Furosemid gegeben (CAVE: Thromboserisiko bei Hirntumorpatienten) oder die Steroidmedikation wieder angesetzt werden muss.

Subakute Strahlenfolgen treten 6-10 Wochen nach Bestrahlung auf und äußern sich in einer diffusen Verlangsamung bzw. Inappetenz. Eine gesicherte Therapie existiert bei diesem selbstlimitierenden Krankheitsbild nicht. In Einzelfällen kann ein Therapieversuch mit Steroiden indiziert sein.

12.11.2.2. Antiepileptische Therapie- Antikonvulsiva

12.106.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit ZNS-Tumoren soll bereits nach dem ersten epileptischen Anfall antikonvulsiv behandelt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Während der Bestrahlung kann es erstmals zum Auftreten von epileptischen Anfällen oder aber bei bekannter Epilepsie zu einer Anfallshäufung kommen. Bei Patienten mit Hirntumoren handelt es sich um symptomatische Anfälle, die fokal oder generalisiert auftreten können. Fokale Anfälle betreffen die kontralaterale Körperhälfte und können ohne (einfach-partiell) oder mit Bewusstseinsstörung (komplex-partiell) einhergehen. Es besteht keine Bewusstlosigkeit und nur selten eine Amnesie für den Anfall. Fokale Anfälle können jedoch auch sekundär generalisieren. Generalisierte Anfälle (Gran-mal-Anfälle) betreffen beide Körperhälften und sind immer mit Bewusstseinsverlust und Amnesie verbunden. Im tonisch-klonischen Stadium kommt es häufig zu Zungenbiss, Schaumaustritt und Inkontinenz. Beim Status epilepticus handelt es sich um ununterbrochene oder sich ständig wiederholende Anfälle, wobei beim generalisierten Status das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird. Der Gran-mal Status ist

lebensbedrohlich und sollte intensivmedizinisch behandelt werden. Besonders gefährdet sind Patienten mit Frontalhirntumoren (Lynam, Lyons et al. 2007). Gelingt es nicht, den Status innerhalb von wenigen Stunden zu durchbrechen, kann der Patient am sich entwickelnden Hirnödemen versterben.

Grundlage der antiepileptischen Therapie ist die konsequente Einnahme der Antiepileptika und eine anfallsvermeidende Lebensführung. Der Einzelanfall ist in der Regel selbstlimitierend, so dass es gilt den Patienten vor Verletzungen zu bewahren und das Ende des Anfalles abzuwarten. Im Hinblick auf den Beginn eines möglichen Status epilepticus sollte dann sicherheitshalber ein venöser Zugang gelegt werden und Blut zur Bestimmung von Medikamenten- und Blutzuckerspiegeln gewonnen werden.

Die symptomatische Epilepsie bei Hirntumorpatienten sollte immer behandelt werden, um erneute Anfälle zu vermeiden und einem Übergang in einen Status epilepticus vorzubeugen (Glantz, Cole et al. 2000). Generell sollte eine antikonvulsive Monotherapie angestrebt werden. Eine Empfehlung bezüglich der Wahl des Wirkstoffes kann nicht gegeben werden (Kerrigan and Grant 2011). Es gilt jedoch zu bedenken, dass Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital über das Cytochrom-P450-System den Abbau von anderen Medikamenten (u.a. Corticosteroide und Zytostatika) beschleunigen können (Soffiatti, Cornu et al. 2006). Phenytoin und Levetiracetam sind vermutlich gleich wirksam (Lim, Tarapore et al. 2009).

Fahrtüchtigkeit

Die Fahrtüchtigkeit kann insbesondere bei stattgehabten Anfällen dauerhaft eingeschränkt sein und die Patienten sind in diesen Fällen auf etwaige Eigen- und Fremdgefährdung hinzuweisen. Bei der Festlegung der Dauer der Fahruntüchtigkeit sei auf die Kapitel 3.9.5 und 3.9.6 der Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung der Bundesanstalt für Straßenwesen hingewiesen.

12.11.2.3. Radionekrose- Bevacizumab

12.107.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bevacizumab kann Symptome einer Gehirnnekrose lindern. Eine Gabe kann im Einzelfall unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung in Erwägung gezogen werden (Off-Label-Use).
Level of Evidence 2b	Literatur: (Levin, Bidaut et al. 2011)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine wirksame Therapie der Radionekrose bzw. der Leukoencephalopathie ist nicht bekannt. Treten durch die Raumforderung einer Nekrose Symptome auf, wird zunächst mit Steroiden behandelt. In Einzelfällen kann ein operatives Debulking notwendig werden. Andere Therapieansätze ergeben sich möglicherweise aus der Zytokintherapie, die die Proliferation oligodendroglialer Progenitorzellen und die Myelinsynthese positiv beeinflussen kann (Nieder, Ataman et al. 1999). Antiangiogenetische Substanzen (z.B. Bevacizumab) können Symptome von strahleninduzierten Gehirnnekrosen bessern, der genaue Stellenwert dieser Substanzen ist derzeit jedoch unklar (Gonzalez, Kumar et al.

2007, Torcuator, Zuniga et al. 2009, Levin, Bidaut et al. 2011, Matuschek, Bolke et al. 2011). Hervorzuheben ist die doppel-blind, placebokontrollierte, randomisierte Studie von Levin, obgleich nur 14 Patienten eingeschlossen wurden. Alle Patienten, die Bevacizumab erhielten, zeigten eine Verbesserung der neurologischen Symptome.

Die Ähnlichkeit der pathologischen Befunde bei Strahlenspätfolgen am ZNS mit ischämischen Veränderungen im Rahmen einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) hat zu Untersuchungen mit der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) geführt (Feldmeier and Hampson 2002, Nieder, Andratschke et al. 2007). Ein Nutzen konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

Lhermitte-Syndrom

Das Lhermitte-Syndrom ist eine subakute Strahlenfolge am Myelon und äußert sich durch Dys- und Parästhesien entlang der Wirbelsäule mit teilweiser Ausstrahlung in die Extremitäten. Es lässt sich durch Bewegung (Kopfflexion oder Beugung der Wirbelsäule) provozieren. Eine Therapie ist üblicherweise nicht notwendig, bei ausgeprägten Beschwerden können Steroide versucht werden. Für die chronische Myelopathie mit neurologischen Ausfallerscheinungen bis hin zur Querschnittslähmung gibt es keine gesicherte Therapie.

12.11.2.4. Weihrauch- *Boswellia serrata*

12.108.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Die Wirksamkeit von Weihrauchpräparaten zur Ödemprophylaxe und -therapie ist aus methodischen Gründen nicht beurteilbar.
	Literatur: (Streffler, Bitzer et al. 2001, Kirste, Treier et al. 2011)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Unter Weihrauch wird umgangssprachlich das getrocknete Harz der *Boswellia*-Bäume bezeichnet. Frei erhältliche *Boswellia*-Präparate sind Extrakte (v.a. aus *Boswellia serrata*), die zu den Nahrungsergänzungsmitteln zählen und daher nicht den strengen Regulierungen für Arzneimittel unterliegen und nicht selten ohne Rücksprache mit den behandelnden Ärzten eingenommen werden. Hintergrund für die Verwendung bei Hirntumormpatienten ist eine dem Extrakt zugeschriebene antiödematöse Wirkung (Streffler, Bitzer et al. 2001). In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-II-Studie wurde die Wirkung einer Formulierung (H15) während und nach einer kranialen Strahlentherapie bei primären und sekundären Hirntumoren an einer sehr kleinen Patientenzahl untersucht (Kirste, Treier et al. 2011). Eingeschlossen wurden insgesamt 44 Patienten (n = 22 pro Arm), allerdings war der primäre Endpunkt (Reduktion des Ödems in der T2-gewichteten MRT) nur an 34 Patienten auswertbar (n = 15 im H15-Arm und n = 19 im Kontrollarm). Hier war nach der Radiotherapie das Ödem bei 60 % der Patienten im H15-Arm und bei 26 % im Placebo-Arm um mehr als 75 % zurückgegangen (p = 0.23). Hauptnebenwirkung der Therapie mit dem Verum war Durchfall (n = 6 Patienten, n = 0 bei Placebo). Gleichwohl die Studie einen Effekt eines Weihrauchpräparates (H15) suggeriert, wurde nach

wissenschaftlichen Kriterien bei nicht-signifikantem Unterschied in der Wirkung und deutlich erhöhter Nebenwirkungsrate der Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht.

13. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient (ÄZQ, E et al. 2008). Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt. Die Grundlage für die Erstellung der Qualitätsindikatoren waren alle starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der Leitlinie sowie eine Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen QIs. Für den Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe AG Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt. Nach 1 Präsenzsitzung und 2 Telefonkonferenzen dieser AG wurden 3 Indikatoren angenommen (QI 1-3) siehe Tabelle 83.

Tabelle 83: Qualitätsindikatoren zur Supportiven Therapie

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Antiemese bei hochemotogener Tumorthherapie

<p>Zähler: Patienten mit Gabe von 5-HT₃-RA und NK₁-Rezeptorantagonist und Dexamethason vor der 1. medikamentösen Tumortherapiegabe</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit abgeschlossener medikamentöser hochemetogener Tumorthherapie</p>	<p>Akute Phase: Bei einer eintägigen Tumorthherapie mit einem Emesis Risiko > 90 % soll vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-RA, einem NK₁-Rezeptorantagonist und Dexamethason erfolgen.</p> <p>Verzögerte Phase: Bei einer Tumorthherapie mit einem Emesis Risiko > 90 % soll für weitere 2-4 Tage nach Ende der hoch emetogenen Tumorthherapie eine Prophylaxe mit Dexamethason erfolgen.</p> <p>War der NK₁- Rezeptorantagonist Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe, ist dieser für 2 weiteren Tage mit 80 mg täglich zu applizieren. Die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der Tumorthherapie.</p>	<p>EG A, LoE 1a</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Gabe von 5-HT₃-RA u NK₁-Rezeptorantagonist u Dexamethason vor der 1. medikamentösen Tumorthherapiegabe</p>
<p>Anmerkung: Hoch emetogene Tumorthherapie: Anthracyclin / Cyclophosphamid-Kombination; Carmustin,</p>		

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Cisplatin, Cyclophosphamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazin, Mechlorethamin, Streptozotocin, Hexamethylmelamin, Procarbazin		

QI 2: Zahnärztliche Untersuchung vor Bisphosphonaten/ Denosumab

Zähler: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Bisphosphonat oder Denosumab-Therapie Nenner: Alle Patienten mit malignem Tm (= Mamma, Prostata, LungenKarzinom) und Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher (sorgfältig und regelmäßig) Mundhygiene stattfinden, sowie im Verlauf regelmäßige risikoadaptierte zahnärztliche Untersuchungen erfolgen. 	EG A, LoE LA Qualitätsziel: Möglichst häufig zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der Bisphosphonat oder Denosumab-Therapie
Anmerkung: Die zahnärztliche Untersuchung beinhaltet auch die ggf. notwendige Zahnsanierung		

QI 3: Zahnärztliche Untersuchung vor Strahlentherapie bei KHT

Zähler: Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie Nenner: Alle Patienten mit KHT-Tm und kurativ intendierter Strahlentherapie	Zur Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kopf-Hals-Bereich sollen folgende Maßnahmen beachtet werden: vor Strahlentherapie: <ul style="list-style-type: none"> Zahnsanierung unter besonderen Kautelen nach Strahlentherapie: <ul style="list-style-type: none"> Zahnsanierung unter besonderen Kautelen, 	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
	<ul style="list-style-type: none"> • kaufunktionelle Rehabilitation mit maximaler Schleimhautschonung und Beachtung besonderer Maßnahmen bei zahnärztlichen/mund-kiefer- chirurgischen • Maßnahmen Prä-/peri- und poststrahlen-therapeutisch sehr gute Mundhygiene 	
Anmerkung: <ul style="list-style-type: none"> • Die zahnärztliche Untersuchung beinhaltet die ggf. notwendige Zahnsanierung • Kopf-Hals-Tumore: <u>Alle</u> Tumore im Kopf-Hals-Bereich 		

Zusätzlich zu den QI wurden im Zuge der Diskussionen Maßnahmen identifiziert, die im Rahmen des Zertifizierungssystems der DKG die Implementierung der Empfehlungen unterstützen:

Kapitel 5: Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis

In die Erhebungsbögen (EB) für zertifizierte Zentren soll eine Anforderung aufgenommen werden: „In den Protokollen für die systemischen Therapien müssen Antiemetika aufgeführt sein“. Die Eingabe dieser Empfehlung (und aller nachfolgenden Empfehlungen, die die Erhebungsbögen betreffen) in die Zertifizierungskommission kann beispielsweise über die ASORS erfolgen.

Kapitel 8: Hauttoxizitäten

Im Rahmen der Patientenleitlinie soll ein Merkblatt für die Prophylaxe von Exanthemen, Hand-Fuß-Syndrom, Pruritus und Osteoradionekrose erstellt werden. Nachfolgend soll eine Anforderung in die Erhebungsbögen (Lungenkrebszentren, Kopf-Hals-Tumor-Zentren und Viszeralonkologische Zentren) eingebracht werden: „Das Merkblatt aus der Patientenleitlinie soll den Patienten zur Verfügung gestellt werden“. Die Umsetzung wird über die LL-Koordinatoren initiiert.

Kapitel 9: Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Die bestehende Anforderung aus dem EB Onkologische Zentren soll wie folgt geändert werden: „Standards Begleit- und Folgeerkrankungen: Für die Prophylaxe/Therapie von Begleit- und Folgeerkrankungen, insbesondere die Behandlung von Paravasaten, Anämien, febrile Neutropenien, Neurotoxizitäten, Mukositis, Hauttoxizität, Infektionen, thromboembolischen Komplikationen. Diarrhoe, ossäre Komplikation und Übelkeit/Erbrechen sind Standards zu erstellen und in die Therapiekonzepte zu integrieren“.

Kapitel 10: Ossäre Komplikationen

In die Erhebungsbögen für zertifizierte Zentren soll eine Anforderung aufgenommen werden: Für Patienten mit Myelonkompression und neurologischen Symptomen muss eine SOP zur Versorgung innerhalb von 24h nach Verdachtsdiagnose erstellt werden.

Kapitel 11: Paravasate

In die Erhebungsbögen für zertifizierte Zentren soll eine Anforderung aufgenommen werden: Schulungen für Umgang mit Paravasaten.

14. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus zu Assessment und Management einer CID (modifiziert nach (Benson, Ajani et al. 2004))	148
Abbildung 2: Prädispositionsstellen oraler Mucositis (Quelle: Roosaar 2006)	154
Abbildung 3: Erfassungs- und Beurteilungsskala für orale Mucositis, Oral Mucositis Assessment (OMAS) Sonis et al 1999.	157
Abbildung 4: Erfassung- und Beurteilungsskala für Orale Mucositis (Oral Assessment Guide-OAG) Eilers et al. 1988 und 2003.....	158
Abbildung 5: Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ) Stiff et al 2006.	159
Abbildung 6: Ossäre Komplikation, Endpunkt Skeltal related Events (SREs), Bisphosphonat versus Kontrolle (s. Evidenztabelle)	275
Abbildung 7: Applikation von Hyaluronidase durch periläsionale Injektionen (aus Schmoll 2006, Kompendium für internistische Onkologie, mit freundlicher Genehmigung durch den Springer Verlag)	338

15. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Experten.....	14
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder, KK: Konsensuskonferenz	19
Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)	34
Tabelle 4: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org).....	36
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung.....	37
Tabelle 6: Konsensstärke	37
Tabelle 7: Diagnostik bei Anämie.....	42
Tabelle 8: ESA Gabe bei Chemotherapie unabhängig vom Hb Wert und ESA Gabe bei Chemotherapie Hb < 10g/dl (Zusammenfassung).....	49
Tabelle 9: Stadien und Diagnostik des Eisenmangels adaptiert nach Thomas, Hinchliffe et al. 2013 (Thomas, Hinchliffe et al. 2013)	52
Tabelle 10: Studienübersicht: i.v. Eisen vs. kein Eisen jeweils in Kombination mit ESA-Therapie bei Chemotherapie induzierter Anämie.....	54
Tabelle 11: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuten Anämien aus den Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten 2014 (modifiziert) (Hoppe, Scriba et al. 2014)	60
Tabelle 12: Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate mit liberaler und restriktiver Strategie - eine Übersicht über die entsprechenden Grenzwerte in einer Serie von Studien (nur Studien mit n >100), modifiziert nach Rohde et al. (Rohde, Dimcheff et al. 2014).....	63
Tabelle 13: Individuelle Risikofaktoren in den internationalen Leitlinien	70
Tabelle 14: Zusammenfassung prophylaktische G-CSF Gabe: S3 Leitlinie im Vergleich zur EORTC Leitlinie.....	81
Tabelle 15: Lungenkarzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Tumoransprechen.....	87
Tabelle 16: Lungenkarzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Inzidenz febrile Neutropenie (entnommen aus DGHO Quelleitlinie).....	89
Tabelle 17 : Kolorektales Karzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Tumoransprechen	91
Tabelle 18: Kolorektales Karzinom, Studien mit primärem Endpunkt: Inzidenz febrile Neutropenie (entnommen aus DGHO Quelleitlinie).....	91
Tabelle 19: NHL, Studien mit primärem Endpunkt: Lymphomansprechen	92
Tabelle 20: Non Hodgkin Lymphom, Studien mit primärem Endpunkt: Inzidenz febrile Neutropenie (entnommen aus DGHO Quelleitlinie).....	95
Tabelle 21: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03)	96
Tabelle 22: Differentialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen.....	98

Tabelle 23: Faktoren des emetogenen Risikos medikamentöser Tumorthherapie.....	99
Tabelle 24: Emetogenes Potential parenteraler antineoplastischer Substanzen	100
Tabelle 25: Emetogenes Potential oraler antineoplastischer Substanzen.....	102
Tabelle 26: Patientenindividuelle Risikofaktoren.....	103
Tabelle 27: Studienergebnisse NK1-RA bei moderat emetogener Chemotherapie.....	109
Tabelle 28: Behandlungsregime in der Studie zu Aprepitant bei cisplatinhaltiger Chemotherapie (Albany, Brames et al. 2012).....	115
Tabelle 29: Reserve- Antiemetika.....	120
Tabelle 30: 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten.....	122
Tabelle 31: NK1-Rezeptor-Antagonisten.....	123
Tabelle 32: Kortikosteroide - Dexamethason	124
Tabelle 33: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe der akuten und verzögerten Phase.....	127
Tabelle 34: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Vers. 4.03)	128
Tabelle 35 : Inzidenz der Diarrhoe bei ausgewählten Chemotherapieregimen.....	131
Tabelle 36: Inzidenz der Diarrhoe ab > 5 % bei zielgerichteten Substanzen (Beispiele).....	132
Tabelle 37: Schemata für ein hohes Risiko einer schweren oralen Mucositis (Sonis, Elting et al. 2004).....	151
Tabelle 38: Häufigkeiten für orale Mucositis durch CTX (Sonis, Elting et al. 2004).....	153
Tabelle 39: Aufstellung der Klassifikationssysteme der oralen Mucositis (Rostock and Saller 2007, SERVICES, National Institutes of Health et al. 2009).....	155
Tabelle 40: Definition des akneiformen Exanthems nach CTCAE Version 4.03.	181
Tabelle 41: Grading des akneiformen Exanthems nach CTCAE Version 4.03.	181
Tabelle 42: Inzidenz des akneiformen Exanthems bei ausgewählten Therapeutika (Potthoff, Hassel et al. 2010, Rosen, Wu et al. 2012, Yang, Schuler et al. 2012, Lacouture, Schadendorf et al. 2013, Price, Peeters et al. 2014).....	183
Tabelle 43: Die Behandlungsempfehlungen für papulopustulöse Rash nach MASCC.....	192
Tabelle 44: Häufigkeit von CIA bei klassischen Chemotherapeutika (Trueb 2010).....	195
Tabelle 45: Häufigkeit der Alopezie bei ausgewählten zielgerichteten Substanzen nach Belum et al. 2015 (Belum, Marulanda et al. 2015)	196
Tabelle 46: Vergleich des Hand-Fuß-Syndroms unter Chemotherapie und Multikinaseinhibitor (MKI)- Therapie (modifiziert nach Degen et al. (Degen, Alter et al. 2010)).....	204
Tabelle 47: Schweregradeinteilung des Hand-Fuß-Syndroms (Lassere and Hoff 2004) *-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	204

Tabelle 48: Häufigkeitsangaben zum Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms unter verschiedenen medikamentösen Tumorthérapien (modifiziert nach Degen et al. (Degen, Alter et al. 2010).....	206
Tabelle 49: Beispiele für topische Steroide der Klasse 2 und 3.....	215
Tabelle 50: Nagelveränderung durch systemische Chemotherapien (nach Robert et al. 2015) (Robert, Sibaud et al. 2015)	218
Tabelle 51: Nagelveränderung durch zielgerichtete Therapien nach Robert et al. 2015 (Robert, Sibaud et al. 2015)	220
Tabelle 52: Therapieoptionen weiterer Nageltoxizitäten.....	227
Tabelle 53: Definition der Xerosis cutis und des Pruritus (CTCAE Version 4.03)	228
Tabelle 54: Schweregradeinteilung der Xerosis cutis (CTCAE Version 4.03)	228
Tabelle 55: Schweregradeinteilung des Pruritus, verschiedene CTCAE- Versionen.....	229
Tabelle 56: Inzidenz des Pruritus (Ensslin, Rosen et al. 2013).....	230
Tabelle 57: Art der Diagnostik	236
Tabelle 58: Inzidenz und Therapie assoziierte Risikofaktoren für ausgewählte Tumorthérapeutika nach Susanna Park (Park, Goldstein et al. 2013)	237
Tabelle 59: Tumorarten, deren Wahrscheinlichkeit für Skelettmetastasen und geeignete Messparameter für die Bildgebung (adaptiert nach Heindel-W et al. 2014).....	263
Tabelle 60: Bildgebende Verfahren zur Messung relevanter Parameter der Skelettmetastasierung	264
Tabelle 61: Pro und Kontra der bildgebenden Verfahren bei ossären Manifestationen.....	264
Tabelle 62: Behandlung des Mixed- Pain- Syndroms bei Knochenschmerzen	272
Tabelle 63: Übersicht Bisphosphonate, mit Indikation laut Zulassung, Dosierung und Nebenwirkungsspektrum	276
Tabelle 64: Übersicht Denosumab	279
Tabelle 65: Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten bei Patienten mit Mammakarzinom (Lipton, Steger et al. 2008, Stopeck, Fallowfield et al. 2010, Stopeck, Lipton et al. 2010, Martin, Bell et al. 2012).....	282
Tabelle 66: Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten bei Patienten mit Prostatakarzinom (Brown 2011, Fizazi, Carducci et al. 2011, Patrick, Cleeland et al. 2014).....	284
Tabelle 67: Denosumab verglichen mit Bisphosphonaten bei Patienten mit anderen soliden Tumor (nicht Mamma, nicht Prostata)	286
Tabelle 68: Mirels Score zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Extremitäten- Läsionen	291
Tabelle 69: Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS) zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Wirbelsäulenmetastasen nach Fisher et al.	292
Tabelle 70: Allgemeine Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose.....	311

Tabelle 71: Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie, Vergleiche auch Tabelle 72.....	323
Tabelle 72: Indikation für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA- Knochendichte und weiteren Risikofaktoren	324
Tabelle 73 Auflistung der Regeln für die Anhebung der Therapieschwelle adaptiert nach Leitlinien des DVO	325
Tabelle 74: Einteilung der Substanzen nach ihrem Schädigungsmuster	327
Tabelle 75: Zusammenfassung der wesentlichsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Paravasation.....	331
Tabelle 76: Mögliches Therapieschema für die Behandlung der Pneumonitis.....	424
Tabelle 77: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03)	425
Tabelle 78: Strahlentherapiespezifische Faktoren des emetogenen Risikos	427
Tabelle 79: Emetogenes Potential der Strahlentherapie	427
Tabelle 80: Patientenindividuelle Risikofaktoren.....	428
Tabelle 81: Differenzialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen.....	431
Tabelle 82: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung.....	434
Tabelle 83: Qualitätsindikatoren zur Supportiven Therapie	442

16. Literaturverzeichnis

(2001). "Is an antiemetic prophylactic treatment needed for patients submitted to consecutive days of 5-fluorouracil? An observational study." Tumori **87**(6): 379-382.

(2004). "Migraine Treatment." Headache **44**(10): 1059-1061.

(2006). "Calgb 90202." Clinical Advances in Hematology & Oncology **4**(12): 897-898.

(ÄZQ), Ä. Z. f. Q. i. d. M., G. E. H. JD, J. G. K. A and O. G. e. al. (2008). Kompodium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung, Dt. Ärzte-Verl.

Aapro, M. (2002). "5-HT₃ receptor antagonists: are they all the same? Management of nausea and vomiting: revisiting the role of the 5-HT₃ receptor antagonists." Cancer Today(Suppl 1): 3-15.

Aapro, M., R. J. Gralla, J. Herrstedt, A. Molassiotis and F. Roila. (2016). "MASCC/ESMO ANTIEMETIC GUIDELINE 2016 ", from http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf.

Aapro, M., R. C. Leonard, A. Barnadas, M. Marangolo, M. Untch and a. I. Malamos N et (2008). "Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: Results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) Study." Journal of Clinical Oncology **26**(4): 592-598.

Aapro, M., H. Rugo, G. Rossi, G. Rizzi, M. E. Borroni, I. Bondarenko, T. Sarosiek, C. Oprean, S. Cardona-Huerta, V. Lorusso, M. Karthaus, L. Schwartzberg and S. Grunberg (2014). "A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy." Ann Oncol **25**(7): 1328-1333.

Aapro, M. S., J. Bohlius, D. A. Cameron, L. Dal Lago, J. P. Donnelly, N. Kearney, G. H. Lyman, R. Pettengell, V. C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, D. C. Weber and C. Zielinski (2011). "2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours." Eur J Cancer 47(1): 8-32.

Aapro, M. S., J. Bohlius, D. A. Cameron, L. L. Dal, J. P. Donnelly, N. Kearney, G. H. Lyman, R. Pettengell, V. C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, D. C. Weber and C. Zielinski (2011). "2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours." Eur J Cancer 47(1): 8-32.

Aapro, M. S., D. A. Cameron, R. Pettengell, J. Bohlius, J. Crawford, M. Ellis, N. Kearney, G. H. Lyman, V. C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, D. C. Weber and C. Zielinski (2006). "EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours." Eur J Cancer 42(15): 2433-2453.

Aapro, M. S., A. Molassiotis and I. Olver (2005). "Anticipatory nausea and vomiting." Support Care Cancer 13(2): 117-121.

Aapro, M. S. and C. M. Walko (2010). "Aprepitant: drug-drug interactions in perspective." Ann Oncol 21(12): 2316-2323.

Aass, N., D. E. Hatun, M. Thoresen and S. D. Fossa (1997). "Prophylactic use of tropisetron or metoclopramide during adjuvant abdominal radiotherapy of seminoma stage I: a randomised, open trial in 23 patients." Radiother Oncol 45(2): 125-128.

Abbas, H. and R. J. Bensadoun (2012). "Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck." Support Care Cancer 20(1): 185-190.

Abdel-Aziz, H., T. Windeck, M. Ploch and E. J. Verspohl (2006). "Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum." Eur J Pharmacol 530(1-2): 136-143.

Abushullaih, S., E. D. Saad, M. Munsell and P. M. Hoff (2002). "Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience." Cancer Invest 20(1): 3-10.

Acheson, A. G., M. J. Brookes and D. R. Spahn (2012). "Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis." Ann Surg 256(2): 235-244.

Afonseca, S. O., F. M. Cruz, I. Cubero Dde, A. T. Lera, F. Schindler, M. Okawara, L. F. Souza, N. P. Rodrigues and A. Giglio (2013). "Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial." Sao Paulo Med J 131(1): 35-38.

Agarwal, K. K., S. Singla, G. Arora and C. Bal (2015). "(177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study." Eur J Nucl Med Mol Imaging 42(1): 79-88.

Agero, A. L., S. W. Dusza, C. Benvenuto-Andrade, K. J. Busam, P. Myskowski and A. C. Halpern (2006). "Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors." J Am Acad Dermatol 55(4): 657-670.

Agrawal, S. G., C. Lim and I. Cavill (2005). "Prospective Targeted Epoietin beta Therapy for Chemotherapy-Associated Anaemia Achieves High Response Rates." ASH Annual Meeting Abstracts 106(11): 588-.

AkdÄ. (2016). "Drug Safety Mail 2016-19- Loperamid."

Akoglu, G. (2014). "Docetaxel-induced palmoplantar erythrodysesthesia syndrome and long-lasting multiple nail changes." Indian J Pharmacol **46**(2): 225-227.

Al-Dasooqi, N., S. T. Sonis, J. M. Bowen, E. Bateman, N. Blijlevens, R. J. Gibson, R. M. Logan, R. G. Nair, A. M. Stringer, R. Yazbeck, S. Elad and R. V. Lalla (2013). "Emerging evidence on the pathobiology of mucositis." Support Care Cancer **21**(11): 3233-3241.

Alam, N. H., R. Meier, H. Schneider, S. A. Sarker, P. K. Bardhan, D. Mahalanabis, G. J. Fuchs and N. Gyr (2000). "Partially hydrolyzed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children." J Pediatr Gastroenterol Nutr **31**(5): 503-507.

Albany, C., M. J. Brames, C. Fausel, C. S. Johnson, J. Picus and L. H. Einhorn (2012). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study." J Clin Oncol **30**(32): 3998-4003.

Albers, J. W., V. Chaudhry, G. Cavaletti and R. C. Donehower (2014). "Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD005228.

Alibhai, S. M., M. Duong-Hua, A. M. Cheung, R. Sutradhar, P. Warde, N. E. Fleshner and L. Paszat (2010). "Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men." J Urol **184**(3): 918-923.

Alkhateeb, A. A. and J. R. Connor (2013). "The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis." Biochim Biophys Acta **1836**(2): 245-254.

Allen, A. M., G. T. Henning, R. K. Ten Haken, J. A. Hayman and M. K. Martel (2003). "Do dose-volume metrics predict pulmonary function changes in lung irradiation?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **55**(4): 921-929.

Allen, S. J., K. Wareham, D. Wang, C. Bradley, H. Hutchings, W. Harris, A. Dhar, H. Brown, A. Foden, M. B. Gravenor and D. Mack (2013). "Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial." Lancet **382**(9900): 1249-1257.

Amadori, D., M. Aglietta, B. Alessi, L. Gianni, T. Ibrahim, G. Farina, F. Gaion, F. Bertoldo, D. Santini, R. Rondena, P. Bogani and C. I. Ripamonti (2013). "Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial." Lancet Oncol **14**(7): 663-670.

Amadori, S., S. Suci, U. Jehn, R. Stasi, X. Thomas, J. P. Marie, P. Muus, F. Lefrere, Z. Berneman, G. Fillet, C. Denzlinger, R. Willemze, P. Leoni, G. Leone, M. Casini, F. Ricciuti, M. Vignetti, F. Beeldens, F. Mandelli and T. De Witte (2005). "Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study." Blood **106**(1): 27-34.

Amato, A. and M. Pescatori (2006). "Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005033.

Amstutz, U., S. M. Offer, J. Sistonen, M. Joerger, R. B. Diasio and C. R. Largiadher (2015). "Polymorphisms in MIR27A associated with early-onset toxicity in fluoropyrimidine-based chemotherapy." Clin Cancer Res.

- Andersson, G., G. Johansson, R. Attstrom, S. Edwardsson, P. O. Glantz and K. Larsson (1995). "Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth." Gerodontology 12(1): 12-17.
- Andreassen, C. N., J. Alsner, J. Overgaard, C. Herskind, J. Haviland, R. Owen, J. Homewood, J. Bliss and J. Yarnold (2005). "TGF β 1 polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer." Radiother Oncol 75(1): 18-21.
- Andrews, S. and R. Holden (2012). "Characteristics and management of immunerelated adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma." Cancer Manag Res 4: 299-307.
- Andreyev, H. J., A. C. Muls, C. Norton, C. Ralph, L. Watson, C. Shaw and J. O. Lindsay (2015). "Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease." Frontline Gastroenterol 6(1): 53-72.
- Annane, D., J. Depondt, P. Aubert, M. Villart, P. Gehanno, P. Gajdos and S. Chevret (2004). "Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group." J Clin Oncol 22(24): 4893-4900.
- Anscher M.S., Kong F.-M., Marks L.B., Bentel G.C. and J. R.L. (1997). "Changes in plasma transforming growth factor beta during Radiotherapy and the risk of symptomatic Radiation-induced pneumonitis." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37: 253-258.
- Anselme, P. F., I. C. Lavery, V. W. Fazio, D. G. Jagelman and F. L. Weakley (1981). "Radiation injury of the rectum: evaluation of surgical treatment." Ann Surg 194(6): 716-724.
- Antonadou, D., N. Coliarakis, M. Synodinou, H. Athanassiou, A. Kouveli, C. Verigos, G. Georgakopoulos, K. Panoussaki, P. Karageorgis and N. Throuvalas (2001). "Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(4): 915-922.
- Antonadou, D., M. Pepelassi, M. Synodinou, M. Puglisi and N. Throuvalas (2002). "Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(3): 739-747.
- Antonadou, D., A. Petridis, M. Synodinou, N. Throuvalas, N. Bolanos, M. Veslemes and A. Sagriotis (2003). "Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer." Semin Oncol 30(6 Suppl 18): 2-9.
- Antonadou, D., N. Throuvalas, A. Petridis, N. Bolanos, A. Sagriotis and M. Synodinou (2003). "Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(2): 402-408.
- Antoun, S., V. Boige, M. Ducreux, M. Ptain, M. Martin van't Hof Enslin, P. Steenhout, E. J. Schiffrin and G. Nitenberg (2009) "Protective effect of an enteral formula containing TGF- β 2 in the prevention of chemotherapy-induced diarrhoea: a pilot study." e-SPEN 4, e348-350.
- Antunes, H. S., A. M. de Azevedo, L. F. da Silva Bouzas, C. A. Adao, C. T. Pinheiro, R. Mayhe, L. H. Pinheiro, R. Azevedo, V. D'Aiuto de Matos, P. C. Rodrigues, I. A. Small, R. A. Zangaro and C. G. Ferreira (2007). "Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial." Blood 109(5): 2250-2255.
- Antunes, H. S., D. Herchenhorn, I. A. Small, C. M. Araujo, C. M. Viegas, E. Cabral, M. P. Rampini, P. C. Rodrigues, T. G. Silva, E. M. Ferreira, F. L. Dias and C. G. Ferreira (2013). "Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck

cancer patients treated with concurrent chemoradiation." Radiother Oncol **109**(2): 297-302.

Arakawa, H., T. Johkoh, F. Sakai, M. Kusumoto, O. Hataji and O. Taguchi (2011). "Exacerbation of radiation fibrosis with erlotinib: another pattern of radiation recall phenomenon." Jpn J Radiol **29**(8): 587-589.

Aravantinos, G., H. Linardou, D. Makridaki, E. Laiou, A. Zafiropoulos and a. I. Janninis J et (2003). "Recombinant human erythropoietin for platinum-based chemotherapy-induced anaemia: A single-centre randomised study." Journal of B U On **8**(2): 127-132.

Arbabi-Kalati, F. and T. Moridi (2013). "Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis." Acta Med Iran **51**(3): 157-162.

Arbetter, K. R., U. B. Prakash, H. D. Tazelaar and W. W. Douglas (1999). "Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung." Mayo Clin Proc **74**(1): 27-36.

Argiris, A., M. V. Karamouzis, D. Raben and R. L. Ferris (2008). "Head and neck cancer." Lancet **371**(9625): 1695-1709.

Argyriou, A. A., E. Chroni, A. Koutras, G. Iconomou, S. Papapetropoulos, P. Polychronopoulos and H. P. Kalofonos (2005). "A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results." Support Care Cancer **14**(11): 1134-1140.

Argyriou, A. A., E. Chroni, P. Polychronopoulos, G. Iconomou, A. Koutras, T. Makatsoris, M. K. Gerolymos, P. Gourzis, K. Assimakopoulos and H. P. Kalofonos (2006). "Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy." Neurology **67**(12): 2253-2255.

Arrieta, O., M. T. Vega-González, D. López-Macías, J. N. Martínez-Hernández, L. Bacon-Fonseca, E. O. Macedo-Pérez, L. A. Ramírez-Tirado, D. Flores-Estrada and J. de la Garza-Salazar (2015). "Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients." Lung Cancer **88**(3): 282-288.

Arun Maiya, G., M. S. Sagar and D. Fernandes (2006). "Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients." Indian J Med Res **124**(4): 399-402.

ASCO (1994). "American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines." J Clin Oncol **12**(11): 2471-2508.

Athanassiou, H., D. Antonadou, N. Coliarakis, A. Kouveli, M. Synodinou, M. Paraskevaidis, G. Sarris, G. R. Georgakopoulos, K. Panousaki, P. Karageorgis and N. Throuvalas (2003). "Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **56**(4): 1154-1160.

Attal, M., J. L. Harousseau, S. Leyvraz, C. Doyen, C. Hulin, L. Benboubker and a. I. et (2006). "Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma." Blood **108**(10): 3289-3294.

Attal, M., F. Huguet, H. Rubie, J. P. Charlet, D. Schlaifer, A. Huynh, G. Laurent and J. Pris (1993). "Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: a prospective, randomized trial." Blood **82**(3): 732-736.

Auerbach, M., H. Ballard, J. R. Trout, M. McIlwain, A. Ackerman, H. Bahrain, S. Balan, L. Barker and J. Rana (2004). "Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial." J Clin Oncol **22**(7): 1301-1307.

- Auerbach, M., P. T. Silberstein, R. T. Webb, S. Averyanova, T. E. Ciuleanu, J. Shao and K. Bridges (2010). "Darbepoetin alfa 300 or 500 mug once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia." Am J Hematol **85**(9): 655-663.
- Aviles, A., J. C. Diaz-Maqueo, A. Talavera, M. J. Nambo and E. L. Garcia (1994). "Effect of granulocyte colony-stimulating factor in patients with diffuse large cell lymphoma treated with intensive chemotherapy." Leuk Lymphoma **15**(1-2): 153-157.
- Aviles, A., M. J. Nambo, N. Neri, C. Castaneda, S. Cleto and J. Huerta-Guzman (2007). "Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma." Medical Oncology (Northwood, London, England) **24**(2): 227-230.
- Aviles, A., N. Neri, J. Huerta-Guzman and M. J. Nambo (2013). "Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation." Current Oncology **20**(1): e13-20.
- Avritscher, E. B., C. D. Cooksley and L. S. Elting (2004). "Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis." Semin Oncol Nurs **20**(1): 3-10.
- Awad, R. and L. Nott (2016). "Radiation recall pneumonitis induced by erlotinib after palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: Case report and literature review." Asia Pac J Clin Oncol **12**(1): 91-95.
- Ayerdi, J., K. Moinuddeen, A. Loving, J. Wiseman and N. Deshmukh (2001). "Diverting loop colostomy for the treatment of refractory gastrointestinal bleeding secondary to radiation proctitis." Mil Med **166**(12): 1091-1093.
- Aygenç, E., S. Celikkanat, M. Kaymakci, F. Aksaray and C. Ozdem (2004). "Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study." Otolaryngol Head Neck Surg **130**(3): 351-356.
- Azad, N. S., J. B. Aragon-Ching, W. L. Dahut, M. Gutierrez, W. D. Figg, L. Jain, S. M. Steinberg, M. L. Turner, E. C. Kohn and H. H. Kong (2009). "Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy." Clin Cancer Res **15**(4): 1411-1416.
- Azim, H. A., Jr., D. Agbor-Tarh, I. Bradbury, P. Dinh, J. Baselga, S. Di Cosimo, J. G. Greger, Jr., I. Smith, C. Jackisch, S. B. Kim, B. Aktas, C. S. Huang, P. Vuylsteke, R. K. Hsieh, L. Dreosti, H. Eidtmann, M. Piccart and E. de Azambuja (2013). "Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial." J Clin Oncol **31**(36): 4504-4511.
- Baack, B. R. and W. H. Burgdorf (1991). "Chemotherapy-induced acral erythema." J Am Acad Dermatol **24**(3): 457-461.
- Bachet, J. B., L. Peuvrel, C. Bachmeyer, Z. Reguiat, P. A. Gourraud, O. Bouche, M. Ychou, R. J. Bensadoun, B. Dreno and T. Andre (2012). "Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review." Oncologist **17**(4): 555-568.
- Bamias, A., G. Aravantinos, C. Kalofonos, N. Timotheadou, V. Siafaka and a. I. Vlahou I et (2003). "Prevention of anemia in patients with solid tumors receiving platinum-based chemotherapy by recombinant human Erythropoietin (rHuEpo): a prospective, open label, randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group." Oncology **64**(2): 102-110.
- Banerji, A., T. Lax, A. Guyer, S. Hurwitz, C. A. Camargo, Jr. and A. A. Long (2014). "Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review." J Allergy Clin Immunol Pract **2**(4): 428-433.

- Banfield, G. K., I. D. Crate and C. L. Griffiths (1995). "Long-term sequelae of Palmar-Plantar erythrodysaesthesia syndrome secondary to 5-fluorouracil therapy." J R Soc Med **88**(6): 356P-357P.
- Bardet, E., L. Martin, G. Calais, M. Alfonsi, N. E. Feham, C. Tuchsais, P. Boisselier, B. Dessard-Diana, S. H. Seng, P. Garaud, A. Auperin and J. Bourhis (2011). "Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial." J Clin Oncol **29**(2): 127-133.
- Bardet, E., L. Martin, G. Calais, C. Tuchsais, J. Bourhis, B. Rhein, N. Feham and M. Alfonsi (2002). "Preliminary data of the GORTEC 2000-02 phase III trial comparing intravenous and subcutaneous administration of amifostine for head and neck tumors treated by external radiotherapy." Semin Oncol **29**(6 Suppl 19): 57-60.
- Bardy, J., A. Molassiotis, W. D. Ryder, K. Mais, A. Sykes, B. Yap, L. Lee, E. Kaczmarski and N. Slevin (2012). "A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis." Br J Oral Maxillofac Surg **50**(3): 221-226.
- Baron, E. J., J. M. Miller, M. P. Weinstein, S. S. Richter, P. H. Gilligan, R. B. Thomson, Jr., P. Bourbeau, K. C. Carroll, S. C. Kehl, W. M. Dunne, B. Robinson-Dunn, J. D. Schwartzman, K. C. Chapin, J. W. Snyder, B. A. Forbes, R. Patel, J. E. Rosenblatt and B. S. Pritt (2013). "Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a)." Clin Infect Dis **57**(4): 485-488.
- Barton, D. L., E. J. Wos, R. Qin, B. I. Mattar, N. B. Green, K. S. Lanier, J. D. Bearden, 3rd, J. W. Kugler, K. L. Hoff, P. S. Reddy, K. M. Rowland, Jr., M. Riepl, B. Christensen and C. L. Loprinzi (2011). "A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA." Support Care Cancer **19**(6): 833-841.
- Basch, E., A. A. Prestrud, P. J. Hesketh, M. G. Kris, P. C. Feyer, M. R. Somerfield, M. Chesney, R. A. Clark-Snow, A. M. Flaherty, B. Freundlich, G. Morrow, K. V. Rao, R. N. Schwartz and G. H. Lyman (2011). "Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." J Clin Oncol **29**(31): 4189-4198.
- Bassan, R., T. Lerede, E. Di Bona, G. Rossi, E. Pogliani, A. Rambaldi, M. Buelli, P. Viero, F. Rodeghiero, T. Izzi, G. Corneo and T. Barbui (1997). "Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: effects, role of patient pretreatment characteristics, and costs." Leuk Lymphoma **26**(1-2): 153-161.
- Bastit, L., A. Vandebroek, S. Altintas, B. Gaede, T. Pinter, T. S. Suto, T. W. Mossman, K. E. Smith and J. F. Vansteenkiste (2008). "Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia." J Clin Oncol **26**(10): 1611-1618.
- Batstone, M. D., J. Cosson, L. Marquart and C. Acton (2012). "Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial." Int J Oral Maxillofac Surg **41**(1): 2-4.
- Baughan, C. A., P. A. Canney, R. B. Buchanan and R. M. Pickering (1993). "A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis." Clin Oncol (R Coll Radiol) **5**(1): 19-24.
- Beck, J., G. Procopio, E. Bajetta, U. Keilholz, S. Negrier, C. Szczylik, C. Bokemeyer, S. Bracarda, D. J. Richel, M. Staehler, U. P. Strauss, S. Mersmann, K. Burock and B. Escudier (2011). "Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma

- Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings." Ann Oncol 22(8): 1812-1823.
- Becker-Schiebe, M., U. Mengs, M. Schaefer, M. Bulitta and W. Hoffmann (2011). "Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis : results of a prospective study in breast cancer patients." Strahlenther Onkol 187(8): 485-491.
- Beldner, M., M. Jacobson, G. E. Burges, D. Dewaay, J. C. Maize, Jr. and U. B. Chaudhary (2007). "Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib." Oncologist 12(10): 1178-1182.
- Belka, C., W. Budach, R. D. Kortmann and M. Bamberg (2001). "Radiation induced CNS toxicity--molecular and cellular mechanisms." Br J Cancer 85(9): 1233-1239.
- Bellet, R. E., H. Ghazal, M. Flam, A. Drelichman, N. Gabrail, D. Woytowitz, D. Loesch, D. Niforos, A. Mangione and L. Anthony (2007) "A phase III randomized controlled study comparing iron sucrose intravenously (IV) to no iron treatment of anemia in cancer patients undergoing chemotherapy and erythropoietin stimulating agent (ESA) therapy [Abstract No. 9109]." Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings 25, 519.
- Belum, V. R., K. Marulanda, C. Ensslin, L. Gorcey, T. Parikh, S. Wu, K. J. Busam, P. A. Gerber and M. E. Lacouture (2015). "Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies." Ann Oncol.
- Belum, V. R., C. Serna-Tamayo, S. Wu and M. E. Lacouture (2015). "Incidence and risk of hand-foot skin reaction with cabozantinib, a novel multikinase inhibitor: a meta-analysis." Clin Exp Dermatol.
- Belum, V. R., S. Wu and M. E. Lacouture (2013). "Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis." Invest New Drugs 31(4): 1078-1086.
- Ben-David, M. A., M. Diamante, J. D. Radawski, K. A. Vineberg, C. Stroup, C. A. Murdoch-Kinch, S. R. Zwetchkenbaum and A. Eisbruch (2007). "Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions." Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(2): 396-402.
- Ben-Josef, E., S. Han, M. Tobi, L. M. Shaw, H. S. Bonner, B. J. Vargas, S. Prokop, B. Stamos, L. Kelly, S. Biggar and I. Kaplan (2002). "A pilot study of topical intrarectal application of amifostine for prevention of late radiation rectal injury." Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(5): 1160-1164.
- Bennett, M. H., J. Feldmeier, N. Hampson, R. Smee and C. Milross (2012). "Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury." Cochrane Database Syst Rev 5: CD005005.
- Benson, A. B., 3rd, J. A. Ajani, R. B. Catalano, C. Engelking, S. M. Kornblau, J. A. Martenson, Jr., R. McCallum, E. P. Mitchell, T. M. O'Dorisio, E. E. Vokes and S. Wadler (2004). "Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea." J Clin Oncol 22(14): 2918-2926.
- Bentzen, S. M., J. Z. Skoczylas, M. Overgaard and J. Overgaard (1996). "Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen." J Natl Cancer Inst 88(13): 918-922.
- Berenson, J., R. Pflugmacher, P. Jarzem, J. Zonder, K. Schechtman, J. B. Tillman, L. Bastian, T. Ashraf and F. Vrionis (2011). "Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial." Lancet Oncol 12(3): 225-235.

- Berenson, J. R., A. Lichtenstein and L. Porter (1998). "Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events." Journal of Clinical Oncology **16**: 593-602.
- Bergenthal, N., A. Will, F. Streckmann, K. D. Wolkewitz, I. Monsef, A. Engert, T. Elter and N. Skoetz (2014). "Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies." Cochrane Database Syst Rev **11**: CD009075.
- Berger, M. D., B. Gerber, K. Arn, O. Senn, U. Schanz and G. Stussi (2012). "Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation." Haematologica **97**(1): 116-122.
- Berghmans, T., M. Paesmans, J. J. Lafitte, C. Mascaux, A. P. Meert, C. Jacqy, A. Burniat, E. Steels, F. Vallot and J. P. Sculier (2002). "Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis." Support Care Cancer **10**(3): 181-188.
- Bernasconi, C., E. P. Alessandrino, P. Bernasconi, M. Bonfichi, M. Lazzarino, A. Canevari, G. Castelli, E. Brusamolino, G. Pagnucco and C. Castagnola (1998). "Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS." Br J Haematol **102**(3): 678-683.
- Bertelli, G., D. Dini, G. B. Forno, A. Gozza, S. Silvestro, M. Venturini, R. Rosso and P. Pronzato (1994). "Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: clinical results." J Cancer Res Clin Oncol **120**(8): 505-506.
- Bertelli, G., A. Gozza, G. B. Forno, M. G. Vidili, S. Silvestro, M. Venturini, L. Del Mastro, O. Garrone, R. Rosso and D. Dini (1995). "Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study." J Clin Oncol **13**(11): 2851-2855.
- Betticher, D. C., G. Delmore, U. Breitenstein, S. Anchisi, B. Zimmerli-Schwab, A. Muller, R. von Moos, A. M. Hugli-Dayer, H. Schefer, S. Bodenmann, V. Buhler and R. R. Trueb (2013). "Efficacy and tolerability of two scalp cooling systems for the prevention of alopecia associated with docetaxel treatment." Support Care Cancer **21**(9): 2565-2573.
- Beutler, A. S., A. A. Kulkarni, R. Kanwar, C. J. Klein, T. M. Therneau, R. Qin, M. S. Banck, G. K. Boora, K. J. Ruddy, Y. Wu, R. L. Smalley, J. M. Cunningham, N. A. Le-Lindqwister, P. Beyerlein, G. P. Schroth, A. J. Windebank, S. Zuchner and C. L. Loprinzi (2014). "Sequencing of Charcot-Marie-Tooth disease genes in a toxic polyneuropathy." Ann Neurol **76**(5): 727-737.
- Bey, P., P. M. Wilkinson, M. Resbeut, S. Bourdin, O. Le Floch, W. Hahne and N. Clavierie (1996). "A double-blind, placebo-controlled trial of i.v. dolasetron mesilate in the prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients." Support Care Cancer **4**(5): 378-383.
- Bhatt, V., N. Vendrell, K. Nau, D. Crumb and V. Roy (2010). "Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation." J Oncol Pharm Pract **16**(3): 195-204.
- Bianco, J. A., F. R. Appelbaum, J. Nemunaitis, J. Almgren, F. Andrews, P. Kettner, A. Shields and J. W. Singer (1991). "Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation." Blood **78**(5): 1205-1211.
- Bienz, M. and F. Saad (2015). "Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review." Bonekey Rep **4**: 716.
- Biffi, R., S. Pozzi, A. Agazzi, U. Pace, A. Floridi, S. Cenciarelli, V. Peveri, A. Cocquio, B. Andreoni and G. Martinelli (2004). "Use of totally implantable central venous access

ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients." Ann Oncol **15**(2): 296-300.

Bjelakovic, G., L. L. Gluud, D. Nikolova, K. Whitfield, G. Krstic, J. Wetterslev and C. Gluud (2014). "Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults." Cochrane Database Syst Rev **6**: CD007469.

Bjelakovic, G., L. L. Gluud, D. Nikolova, K. Whitfield, J. Wetterslev, R. G. Simonetti, M. Bjelakovic and C. Gluud (2014). "Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults." Cochrane Database Syst Rev **1**: CD007470.

Bjerner, L., L. Franzen, B. Littbrand, K. Nilsson, T. Angstrom and R. Henriksson (1990). "Effects of smoking and irradiated volume on inflammatory response in the lung of irradiated breast cancer patients evaluated with bronchoalveolar lavage." Cancer Res **50**(7): 2027-2030.

Blackwell, K., V. Semiglazov, D. Krasnozhan, I. Davidenko, L. Nelyubina, R. Nakov, G. Stiegler, P. Singh, A. Schwebig, S. Kramer and N. Harbeck (2015). "Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy." Ann Oncol **26**(9): 1948-1953.

Blayney, D. W., M. L. LeBlanc, T. Grogan, E. R. Gaynor, R. A. Chapman, C. H. Spiridonidis, S. A. Taylor, S. I. Bearman, T. P. Miller and R. I. Fisher (2003). "Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349)." J Clin Oncol **21**(13): 2466-2473.

Blijlevens, N., M. de Chateau, G. Krivan, W. Rabitsch, A. Szomor, R. Pytlik, A. Lissmats, H. E. Johnsen, T. de Witte, H. Einsele, T. Ruutu and D. Niederwieser (2013). "In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden." Bone Marrow Transplant **48**(7): 966-971.

Blijlevens, N. M., J. P. Donnelly, A. H. Naber, A. V. Schattenberg and B. E. DePauw (2005). "A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients." Support Care Cancer **13**(10): 790-796.

Bodnar, L., G. Wcislo, A. Gasowska-Bodnar, A. Synowiec, K. Szarlej-Wcislo and C. Szczylik (2008). "Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study." Eur J Cancer **44**(17): 2608-2614.

Body, J. J. (2012). "Aromatase inhibitors-induced bone loss in early breast cancer." Bonekey Rep **1**: 201.

Body, J. J., I. J. Diel, M. R. Lichinitser, E. D. Kreuser, W. Dornoff, V. A. Gorbunova, M. Budde and B. Bergstrom (2003). "Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases." Ann Oncol **14**(9): 1399-1405.

Body, J. J., I. J. Diel, M. Lichinitzer, A. Lazarev, M. Pecherstorfer, R. Bell, D. Tripathy and B. Bergstrom (2004). "Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies." Br J Cancer **90**(6): 1133-1137.

Boehm, K., B. Beyer, P. Tennstedt, J. Schiffmann, L. Budaeus, A. Haese, M. Graefen, T. Schlomm, H. Heinzer and G. Salomon (2015). "No impact of blood transfusion on oncological outcome after radical prostatectomy in patients with prostate cancer." World J Urol **33**(6): 801-806.

Bogliun, G., L. Marzorati, M. Marzola, M. D. Miceli, M. G. Cantù and G. Cavaletti (1996). "Neurotoxicity of cisplatin +/- reduced glutathione in the first-line treatment of

- advanced ovarian cancer." International Journal of Gynecological Cancer **08/1996**: 415 - 419.
- Bolland, M. J., A. Grey, G. D. Gamble and I. R. Reid (2014). "The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis." Lancet Diabetes Endocrinol **2**(4): 307-320.
- Bolland, M. J., W. Leung, V. Tai, S. Bastin, G. D. Gamble, A. Grey and I. R. Reid (2015). "Calcium intake and risk of fracture: systematic review." BMJ **351**: h4580.
- Bonan, P. R., M. A. Lopes, F. R. Pires and O. P. Almeida (2006). "Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of the head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis." Braz Dent J **17**(4): 336-342.
- Bone, H., M. Brandi, J. Brown, R. Chapurlat, S. Cummings and E. Czerwinski (2015a). Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial. ASBMR 2015 Annual Meeting abstract LB-1157: 471.
- Boogaerts, M., B. Coiffier, C. Kainz and G. r. o. u. p. Epoetin beta QoL Working (2003). "Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease." British Journal of Cancer **88**(7): 988-995.
- Borst, G. R., K. De Jaeger, J. S. Belderbos, S. A. Burgers and J. V. Lebesque (2005). "Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival." Int J Radiat Oncol Biol Phys **62**(3): 639-644.
- Bostrom, A., H. Lindman, C. Swartling, B. Berne and J. Bergh (2001). "Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study." Radiother Oncol **59**(3): 257-265.
- Boulanger, J., A. Ducharme, A. Dufour, S. Fortier and K. Almanric (2015). "Management of the extravasation of anti-neoplastic agents." Support Care Cancer **23**(5): 1459-1471.
- Bower, J. E., K. Bak, A. Berger, W. Breitbart, C. P. Escalante, P. A. Ganz, H. H. Schnipper, C. Lacchetti, J. A. Ligibel, G. H. Lyman, M. S. Ogaily, W. F. Pirl and P. B. Jacobsen (2014). "Screening, Assessment, and Management of Fatigue in Adult Survivors of Cancer: An American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation." J Clin Oncol.
- Bozkurt, A. K., B. Uzel, C. Akman, M. Ozguroglu and N. Molinas Mandel (2003). "Intrathoracic extravasation of antineoplastic agents: case report and systematic review." Am J Clin Oncol **26**(2): 121-123.
- Bozzetti, F., L. Biganzoli, C. Gavazzi, F. Cappuzzo, C. Carnaghi, R. Buzzoni, M. Dibartolomeo and E. Baietta (1997). "Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: a double-blind randomized study." Nutrition **13**(7-8): 748-751.
- Bracey, A. W., R. Radovancevic, S. A. Riggs, S. Houston, H. Cozart, W. K. Vaughn, B. Radovancevic, H. A. McAllister, Jr. and D. A. Cooley (1999). "Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome." Transfusion **39**(10): 1070-1077.
- Bradley, J. D., C. B. Scott, K. J. Paris, W. F. Demas, M. Machtay, R. Komaki, B. Movsas, P. Rubin and W. T. Sause (2002). "A phase III comparison of radiation therapy with or without recombinant beta-interferon for poor-risk patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (RTOG 93-04)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **52**(5): 1173-1179.
- Bradstock, K., J. Matthews, G. Young, R. Lowenthal, H. Baxter, C. Arthur, J. Bashford, T. Brighton, P. Cannell, L. Dunlop, S. Durrant, A. Enno, P. Eliadis, D. Gill, A. Gillett, D. Gottlieb, H. Januszewicz, D. Joshua, M. Leahy, A. Schwarzer and K. Taylor (2001). "Effects of glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after

high-dose cytarabine-based induction chemotherapy for adult acute myeloid leukaemia." Leukemia **15**(9): 1331-1338.

Bradstock, K. F., E. Link, M. Collins, J. Di Iulio, I. D. Lewis, A. Schwarzer, A. Enno, P. Marlton, U. Hahn, J. Szer, G. Cull and J. F. Seymour (2014). "A randomized trial of prophylactic palifermin on gastrointestinal toxicity after intensive induction therapy for acute myeloid leukaemia." Br J Haematol **167**(5): 618-625.

Braga, F. P., C. A. Lemos Junior, F. A. Alves and D. A. Migliari (2011). "Acupuncture for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer." Pesquisa Odontologica Brasileira = Brazilian Oral Research **25**(2): 180-185.

Braik, T., B. Yim, A. T. Evans, M. Kassem, M. Mullane, T. Lad, L. Hussein, B. Cleveland and S. McDunn (2014). "Randomized trial of vitamin B6 for preventing hand-foot syndrome from capecitabine chemotherapy." J Community Support Oncol **12**(2): 65-70.

Bringhen, S., A. Larocca, D. Rossi, M. Cavalli, M. Genuardi, R. Ria, S. Gentili, F. Patriarca, C. Nozzoli, A. Levi, T. Guglielmelli, G. Benevolo, V. Callea, V. Rizzo, C. Cangialosi, P. Musto, L. De Rosa, A. M. Liberati, M. Grasso, A. P. Falcone, A. Evangelista, M. Cavo, G. Gaidano, M. Boccadoro and A. Palumbo (2010). "Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients." Blood **116**(23): 4745-4753.

Brizel, D. M., T. H. Wasserman, M. Henke, V. Strnad, V. Rudat, A. Monnier, F. Eschwege, J. Zhang, L. Russell, W. Oster and R. Sauer (2000). "Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer." J Clin Oncol **18**(19): 3339-3345.

Broom, R. J., V. Hinder, K. Sharples, J. Proctor, S. Duffey, S. Pollard, P. C. C. Fong, G. Forgeson, D. L. Harris, M. B. Jameson, A. O'Donnell, R. T. North, S. Deva, F. J. Hanning, A. Grey and M. P. N. Findlay (2015) "Everolimus and zoledronic acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases: A randomized first-line phase II trial." Clinical genitourinary cancer, 50-58 DOI: 10.1016/j.clgc.2014.07.002.

Brown-Glaberman, U. and A. T. Stopeck (2013). "Impact of denosumab on bone mass in cancer patients." Clin Pharmacol **5**: 117-129.

Brown, J. E. (2011). Pain outcomes in patients with bone metastases from castrate-resistant prostate cancer: Results from a phase 3 trial of denosumab vs. zoledronic acid. 26th Annual EUA Congress, .

Brummendorf, T. H., J. E. Cortes, C. A. de Souza, F. Guilhot, L. Duville, D. Pavlov, K. Gogat, A. M. Countouriotis and C. Gambacorti-Passerini (2015). "Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial." Br J Haematol **168**(1): 69-81.

Bryce, J., M. Bauer and P. Hadji (2011). "Aromatase inhibitor-associated bone loss." Oncol Nurs Forum **38**(3): 273-276.

Buentzel, J., O. Micke, I. A. Adamietz, A. Monnier, M. Glatzel and A. de Vries (2006). "Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **64**(3): 684-691.

Buentzel, J., D. Riesenbeck, M. Glatzel, R. Berndt-Skorka, T. Riedel, R. Mucke, K. Kisters, K. G. Schonekaes, U. Schafer, F. Bruns and O. Micke (2010). "Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. results of a randomized study in head and neck cancer patients." Anticancer Res **30**(5): 1829-1832.

Bui, B. N., B. Chevallier, C. Chevreau, I. Krakowski, A. M. Peny, A. Thyss, C. Maugard-Louboutin, D. Cupissol, P. Fargeot, F. Bonichon and et al. (1995). "Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity." J Clin Oncol **13**(10): 2629-2636.

- Bullmann, V. and U. Liljenqvist (2010). "Operative Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen. Orthopädie und Unfallchirurgie up2date." 5: 279-293.
- Bulow, J., L. Friberg, O. Gaardsting and M. Hansen (1985). "Frontal subcutaneous blood flow, and epi- and subcutaneous temperatures during scalp cooling in normal man." Scand J Clin Lab Invest 45(6): 505-508.
- Burch, S. E., S. A. Parker, A. M. Vann and J. C. Arazie (1997). "Measurement of 6-MV X-ray surface dose when topical agents are applied prior to external beam irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys 38(2): 447-451.
- Burgdorf, W. H., W. A. Gilmore and R. G. Ganick (1982). "Peculiar acral erythema secondary to high-dose chemotherapy for acute myelogenous leukemia." Ann Intern Med 97(1): 61-62.
- Burlage, F. R., J. M. Roesink, H. H. Kampinga, R. P. Coppes, C. Terhaard, J. A. Langendijk, P. van Luijk, M. A. Stokman and A. Vissink (2008). "Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study." Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(1): 14-22.
- Burris, H. A., 3rd and J. Hurtig (2010). "Radiation recall with anticancer agents." Oncologist 15(11): 1227-1237.
- Burstein, H. J., J. R. Bellon, S. Galper, H. M. Lu, I. Kuter, A. G. Taghian, J. Wong, R. Gelman, C. A. Bunnell, L. M. Parker, J. E. Garber, E. P. Winer, J. R. Harris and S. N. Powell (2006). "Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(2): 496-504.
- Butler, J. M., Jr., L. D. Case, J. Atkins, B. Frizzell, G. Sanders, P. Griffin, G. Lesser, K. McMullen, R. McQuellon, M. Naughton, S. Rapp, V. Stieber and E. G. Shaw (2007). "A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(5): 1496-1501.
- Cameron, D., M. Casey, M. Press, D. Lindquist, T. Pienkowski, C. G. Romieu, S. Chan, A. Jagiello-Gruszfeld, B. Kaufman, J. Crown, A. Chan, M. Campone, P. Viens, N. Davidson, V. Gorbounova, J. I. Raats, D. Skarlos, B. Newstat, D. Roychowdhury, P. Paoletti, C. Oliva, S. Rubin, S. Stein and C. E. Geyer (2008). "A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses." Breast Cancer Res Treat 112(3): 533-543.
- Campbell, M. J., C. D. Seib and J. Gosnell (2013). "Vandetanib and the management of advanced medullary thyroid cancer." Curr Opin Oncol 25(1): 39-43.
- Campos, D., J. R. Pereira, R. R. Reinhardt, C. Carracedo, S. Poli, C. Vogel, J. Martinez-Cedillo, A. Erazo, J. Wittreich, L. O. Eriksson, A. D. Carides and B. J. Gertz (2001). "Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone." J Clin Oncol 19(6): 1759-1767.
- Canellos, G. P., J. R. Anderson, K. J. Propert, N. Nissen, M. R. Cooper, E. S. Henderson, M. R. Green, A. Gottlieb and B. A. Peterson (1992). "Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD." N Engl J Med 327(21): 1478-1484.
- Carabantes, F. J., M. Benavides, R. Trujillo, M. Cobo, M. L. Hebrero and a. I. Garcia S et (1999). "Epoetin alfa in the prevention of anemia in cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy (CT) (CT). A prospective randomized study." Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 18: 596a. Abstract 2303-2596a. Abstract 2303.

Cardenal, F., M. P. Lopez-Cabrerizo, A. Anton, V. Alberola, B. Massuti, A. Carrato, I. Barneto, M. Lomas, M. Garcia, P. Lianes, J. Montalar, C. Vadell, J. L. Gonzalez-Larriba, B. Nguyen, A. Artal and R. Rosell (1999). "Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **17**(1): 12-18.

Carson, J. L., M. M. Brooks, J. D. Abbott, B. Chaitman, S. F. Kelsey, D. J. Triulzi, V. Srinivas, M. A. Menegus, O. C. Marroquin, S. V. Rao, H. Noveck, E. Passano, R. M. Hardison, T. Smitherman, T. Vagaonescu, N. J. Wimmer and D. O. Williams (2013). "Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease." Am Heart J **165**(6): 964-971 e961.

Carson, J. L., P. A. Carless and P. C. Hebert (2012). "Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD002042.

Carson, J. L., F. Sieber, D. R. Cook, D. R. Hoover, H. Noveck, B. R. Chaitman, L. Fleisher, L. Beaupre, W. Macaulay, G. G. Rhoads, B. Paris, A. Zagorin, D. W. Sanders, K. J. Zakriya and J. Magaziner (2015). "Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial." Lancet **385**(9974): 1183-1189.

Carson, J. L. and R. Strair (2014). "Transfusion strategies in hematologic and nonhematologic disease." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2014**(1): 548-552.

Carson, J. L., M. L. Terrin, H. Noveck, D. W. Sanders, B. R. Chaitman, G. G. Rhoads, G. Nemo, K. Dragert, L. Beaupre, K. Hildebrand, W. Macaulay, C. Lewis, D. R. Cook, G. Dobbin, K. J. Zakriya, F. S. Apple, R. A. Horney and J. Magaziner (2011). "Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery." N Engl J Med **365**(26): 2453-2462.

Cartoni, C., G. A. Brunetti, V. Federico, F. Efficace, S. Grammatico, A. Tendas, L. Scaramucci, L. Cupelli, G. M. D'Elia, A. Truini, P. Niscola and M. T. Petrucci (2012). "Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma." Support Care Cancer **20**(10): 2621-2626.

Carvalho, P. A., G. C. Jaguar, A. C. Pellizzon, J. D. Prado, R. N. Lopes and F. A. Alves (2011). "Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients." Oral Oncol **47**(12): 1176-1181.

Cascinu, S. (2002). "Neuroprotective Effect of Reduced Glutathione on Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." Journal of Clinical Oncology **20**(16): 3478-3483.

Cascinu, S., L. Cordella, E. Del Ferro, M. Fronzoni and G. Catalano (1995). "Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial." J Clin Oncol **13**(1): 26-32.

Cascinu, S., A. Fedeli, E. Del Ferro, S. L. Fedeli and G. Catalano (1994). "Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo." Journal of Clinical Oncology **12**: 1058-1062.

Cascinu, S., A. Fedeli, S. L. Fedeli and G. Catalano (1993). "Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial." J Clin Oncol **11**(1): 148-151.

Cascinu, S., A. Fedeli, S. L. Fedeli and G. Catalano (1994). "Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide. A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin." Oncology **51**(1): 70-73.

Case, D. C., R. M. Bukowski, R. W. Carey, E. H. Fishkin, D. H. Henry and a. I. Jacobson Rj et (1993). "Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy." Journal of the National Cancer Institute **85**(10): 801-806.

Castagna, L., E. Benhamou, E. Pedraza, M. Luboinski, M. Forni, I. Brandes, J. L. Pico and P. Y. Dietrich (2001). "Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomised controlled trial of sucralfate." Ann Oncol **12**(7): 953-955.

Catovsky, D., S. Richards, E. Matutes, D. Oscier, M. J. Dyer, R. F. Bezares, A. R. Pettitt, T. Hamblin, D. W. Milligan, J. A. Child, M. S. Hamilton, C. E. Dearden, A. G. Smith, A. G. Bosanquet, Z. Davis, V. Brito-Babapulle, M. Else, R. Wade and P. Hillmen (2007). "Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial." Lancet **370**(9583): 230-239.

Caudle, K. E., C. F. Thorn, T. E. Klein, J. J. Swen, H. L. McLeod, R. B. Diasio and M. Schwab (2013). "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing." Clin Pharmacol Ther **94**(6): 640-645.

Cavaletti, G., A. Beronio, L. Reni, E. Ghiglione, A. Schenone, C. Briani, G. Zara, D. Cocito, G. Isoardo, P. Ciaramitaro, R. Plasmati, F. Pastorelli, M. Frigo, M. Piatti and M. Carpo (2004). "Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study." Neurology **62**(12): 2291-2293.

Cavaletti, G., D. R. Cornblath, I. S. Merkies, T. J. Postma, E. Rossi, B. Frigeni, P. Alberti, J. Bruna, R. Velasco, A. A. Argyriou, H. P. Kalofonos, D. Psimaras, D. Ricard, A. Pace, E. Galie, C. Briani, C. Dalla Torre, C. G. Faber, R. I. Lalisang, W. Boogerd, D. Brandsma, S. Koeppen, J. Hense, D. Storey, S. Kerrigan, A. Schenone, S. Fabbri and M. G. Valsecchi (2013). "The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings." Ann Oncol **24**(2): 454-462.

Cavaletti, G., B. Frigeni, F. Lanzani, M. Piatti, S. Rota, C. Briani, G. Zara, R. Plasmati, F. Pastorelli, A. Caraceni, A. Pace, M. Manicone, A. Lissoni, N. Colombo, G. Bianchi and C. Zanna (2007). "The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale." J Peripher Nerv Syst **12**(3): 210-215.

Cavcic, J., J. Turcic, P. Martinac, Z. Jelincic, B. Zupancic, R. Panijan-Pezzerovic and J. Unusic (2000). "Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial." Croat Med J **41**(3): 314-318.

Cazzola, M., D. Messinger, V. Battistel, D. Bron, R. Cimino and a. I. Enller-Ziegler L et (1995). "Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response." Blood **86**(12): 4446-4453.

Cella, D., D. T. Eton, J. S. Lai, A. H. Peterman and D. E. Merkel (2002). "Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales." J Pain Symptom Manage **24**(6): 547-561.

Cerchietti, L. C., A. H. Navigante, M. W. Korte, A. M. Cohen, P. N. Quiroga, E. C. Villaamil, M. R. Bonomi and B. M. Roth (2003). "Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study." Pain **105**(1-2): 265-273.

Cetin, E., A. S. Ozturk, H. Orhun and S. Ulger (2014). "Role of triamcinolone in radiation enteritis management." World J Gastroenterol **20**(15): 4341-4344.

Chalermchai, T., K. Tantiphlachiva, H. Suwanrusme, N. Voravud and V. Sriuranpong (2010). "Randomized trial of two different doses of pyridoxine in the prevention of

capecitabine-associated palmar-plantar erythrodysesthesia." Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 6(3): 155-160.

Chambers, M. S., M. Posner, C. U. Jones, M. A. Biel, K. M. Hodge, R. Vitti, I. Armstrong, C. Yen and R. S. Weber (2007). "Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(4): 1102-1109.

Chan, R. J., J. Webster, B. Chung, L. Marquart, M. Ahmed and S. Garantziotis (2014). "Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." BMC Cancer 14: 53.

Chang, C. C., K. H. Chi, S. J. Kao, P. S. Hsu, Y. W. Tsang, H. J. Chang, Y. W. Yeh, Y. S. Hsieh and J. S. Jiang (2011). "Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer: a mono-institutional experience." Lung Cancer 73(2): 189-194.

Chang, D. T., P. R. Sandow, C. G. Morris, R. Hollander, L. Scarborough, R. J. Amdur and W. M. Mendenhall (2007). "Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible?" Head Neck 29(6): 528-536.

Chang, E. L., J. S. Wefel, K. R. Hess, P. K. Allen, F. F. Lang, D. G. Kornguth, R. B. Arbuckle, J. M. Swint, A. S. Shiu, M. H. Maor and C. A. Meyers (2009). "Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial." Lancet Oncol 10(11): 1037-1044.

Chang, J., F. Couture, S. Young, K. L. McWatters and C. Y. Lau (2005). "Once weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy." Journal of Clinical Oncology 23(12): 2597-2605.

Chanthawong, S., S. Subongkot and A. Sookprasert (2014). "Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting." J Med Assoc Thai 97(3): 349-355.

Chao, C., J. H. Page, S. J. Yang, R. Rodriguez, J. Huynh and V. M. Chia (2014). "History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis." Ann Oncol 25(9): 1821-1829.

Chaparro, L. E., P. J. Wiffen, R. A. Moore and I. Gilron (2012). "Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults." Cochrane Database Syst Rev 7: Cd008943.

Chary, S. and D. H. Thomson (1984). "A clinical trial evaluating cholestyramine to prevent diarrhea in patients maintained on low-fat diets during pelvic radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 10(10): 1885-1890.

Chatziioannou, A. N., M. E. Johnson, S. G. Pneumaticos, D. D. Lawrence and C. H. Carrasco (2000). "Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma." Eur Radiol 10(4): 593-596.

Chau, I., A. R. Norman, D. Cunningham, T. Iveson, M. Hill, T. Hickish, F. Lofts, D. Jodrell, A. Webb, D. Tait, P. J. Ross, P. Shellito and J. R. Oates (2005). "Longitudinal quality of life and quality adjusted survival in a randomised controlled trial comparing six months of bolus fluorouracil/leucovorin vs. twelve weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer." Eur J Cancer 41(11): 1551-1559.

Chawla, S. P., S. M. Grunberg, R. J. Gralla, P. J. Hesketh, C. Rittenberg, M. E. Elmer, C. Schmidt, A. Taylor, A. D. Carides, J. K. Evans and K. J. Horgan (2003). "Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting." Cancer 97(9): 2290-2300.

- Chay, W. Y., S. H. Tan, Y. L. Lo, S. Y. Ong, H. C. Ng, F. Gao, W. H. Koo and S. P. Choo (2010). "Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy." Asia Pac J Clin Oncol 6(4): 270-277.
- Chen, M., L. Zhang, Q. Wang and J. Shen (2013). "Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review." PLoS One 8(8): e72245.
- Chen, Y., J. Williams, I. Ding, E. Hernady, W. Liu, T. Smudzin, J. N. Finkelstein, P. Rubin and P. Okunieff (2002). "Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers." Semin Radiat Oncol 12(1 Suppl 1): 26-33.
- Chevallier, B., P. Chollet, Y. Merrouche, H. Roche, P. Fumoleau, P. Kerbrat, J. Y. Genot, P. Fargeot, J. P. Olivier, C. Fizames and et al. (1995). "Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer." J Clin Oncol 13(7): 1564-1571.
- Chiang, C. L., Y. W. Chen, M. H. Wu, H. C. Huang, C. M. Tsai and C. H. Chiu (2016). "Radiation recall pneumonitis induced by epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer." J Chin Med Assoc 79(5): 248-255.
- Chiara, S., M. T. Nobile, M. Vincenti, A. Gozza, I. Pastrone, M. Rosso and R. Rosso (2001). "Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study." Anticancer Res 21(5): 3707-3710.
- Chitapanarux, I., T. Chitapanarux, P. Traisathit, S. Kudumpee, E. Tharavichitkul and V. Lovidhaya (2010). "Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients." Radiat Oncol 5: 31.
- Choi, S. E. and H. S. Kim (2012). "Sodium Bicarbonate Solution versus Chlorhexidine Mouthwash in Oral Care of Acute Leukemia Patients Undergoing Induction Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial." Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci) 6(2): 60-66.
- Chow, E., Y. M. van der Linden, D. Roos, W. F. Hartsell, P. Hoskin, J. S. Wu, M. D. Brundage, A. Nabid, C. J. Tissing-Tan, B. Oei, S. Babington, W. F. Demas, C. F. Wilson, R. M. Meyer, B. E. Chen and R. K. Wong (2014). "Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial." Lancet Oncol 15(2): 164-171.
- Chow, E., J. S. Wu, P. Hoskin, L. R. Coia, S. M. Bentzen and P. H. Blitzer (2002). "International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases." Radiother Oncol 64(3): 275-280.
- Chow, E., L. Zeng, N. Salvo, K. Dennis, M. Tsao and S. Lutz (2012). "Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases." Clin Oncol (R Coll Radiol) 24(2): 112-124.
- Chrischilles, E., D. J. Delgado, B. S. Stolshek, G. Lawless, M. Fridman and W. B. Carter (2002). "Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma." Cancer Control 9: 203-211.
- Christodoulou, C., U. Dafni, G. Aravantinos, A. Koutras, E. Samantas and a. I. Karina M et (2009). "Effects of epoetin-alpha on quality of life of cancer patients with solid tumors receiving chemotherapy." Anticancer Research 29: 693-702.
- Chu, D., M. E. Lacouture, T. Fillos and S. Wu (2008). "Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis." Acta Oncol 47(2): 176-186.
- Chuang, S. K. (2012). "Limited evidence to demonstrate that the use of hyperbaric oxygen (HBO) therapy reduces the incidence of osteoradionecrosis in irradiated patients requiring tooth extraction." J Evid Based Dent Pract 12(3 Suppl): 248-250.

- Cicchetti, S., B. Jemec and D. T. Gault (2000). "Two case reports of vinorelbine extravasation: management and review of the literature." Tumori **86**(4): 289-292.
- Ciccolini, J. (2015). "DPD deficiency in patients treated with fluorouracil." Lancet Oncol **16**(16): 1574-1576.
- Clark, O. A., G. H. Lyman, A. A. Castro, L. G. Clark and B. Djulbegovic (2005). "Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials." J Clin Oncol **23**(18): 4198-4214.
- Clark, O. A., G. H. Lyman, A. A. Castro, L. G. Clark and B. Djulbegovic (2005). "Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials." J Clin Oncol **23**(18): 4198-4214.
- Clarke, R. E., L. M. Tenorio, J. R. Hussey, A. S. Toklu, D. L. Cone, J. G. Hinojosa, S. P. Desai, L. Dominguez Parra, S. D. Rodrigues, R. J. Long and M. B. Walker (2008). "Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up." Int J Radiat Oncol Biol Phys **72**(1): 134-143.
- Clarkson, J. E., H. V. Worthington, S. Furness, M. McCabe, T. Khalid and S. Meyer (2010). "Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment." Cochrane Database Syst Rev(8): CD001973.
- Claude, L., D. Perol, C. Ginestet, L. Falchero, D. Arpin, M. Vincent, I. Martel, S. Hominal, J. F. Cordier and C. Carrie (2004). "A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis." Radiother Oncol **71**(2): 175-181.
- Climent, M. A., J. Palau, A. Ruiz, V. Soriano, E. Aznar, T. Olmos and V. Guillem (1998). "The antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone, haloperidol and loracepam in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support." Support Care Cancer **6**(3): 287-290.
- Coda, B. A., B. O'Sullivan, G. Donaldson, S. Bohl, C. R. Chapman and D. D. Shen (1997). "Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation." Pain **72**(3): 333-346.
- Coghlin Dickson, T., R. Wong, R. offrin, J. Shizuru, L. Johnston, W. Hu, K. Blume and K. Stockerl-Goldstein (2000). "Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation." Journal of Parenteral and Enteral Nutrition **24**(2): 61-66.
- Cohen, E. P., M. Bedi, A. A. Irving, E. Jacobs, R. Tomic, J. Klein, C. A. Lawton and J. E. Moulder (2012). "Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **83**(1): 292-296.
- Cohen, E. P., A. A. Irving, W. R. Drobyski, J. P. Klein, J. Passweg, J. A. Talano, M. B. Juckett and J. E. Moulder (2008). "Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(5): 1546-1551.
- Cohen, S. H., D. N. Gerding, S. Johnson, C. P. Kelly, V. G. Loo, L. C. McDonald, J. Pepin and M. H. Wilcox (2010). "Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)." Infect Control Hosp Epidemiol **31**(5): 431-455.
- Coiffier, B., M. Boogaerts and C. Kainz (2001). Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. 6th Congress of the European Haematology Association.
- Coiffier, B., E. Lepage, J. Briere, R. Herbrecht, H. Tilly, R. Bouabdallah, P. Morel, E. Van Den Neste, G. Salles, P. Gaulard, F. Reyes, P. Lederlin and C. Gisselbrecht (2002).

"CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma." *N Engl J Med* **346**(4): 235-242.

Collins, J. A. (1984). "Hypersensitivity reaction to doxorubicin." *Drug Intell Clin Pharm* **18**(5): 402-403.

Collins, J. J., J. Geake, H. E. Grier, C. S. Houck, H. T. Thaler, H. J. Weinstein, N. Y. Twum-Danso and C. B. Berde (1996). "Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone." *J Pediatr* **129**(5): 722-728.

Colombo, N., S. Bini, D. Miceli, G. Bogliun, L. Marzorati, G. Cavaletti, F. Parmigiani, P. Venturino, M. Tedeschi, L. Frattola, C. Buratti and C. Mangioni (1995). "Weekly cisplatin +/- glutathione in relapsed ovarian carcinoma." *Int J Gynecol Cancer* **5**(2): 81-86.

Conroy, T., F. Desseigne, M. Ychou, O. Bouche, R. Guimbaud, Y. Becouarn, A. Adenis, J. L. Raoul, S. Gourgou-Bourgade, C. de la Fouchardiere, J. Bennouna, J. B. Bachet, F. Khemissa-Akouz, D. Pere-Verge, C. Delbaldo, E. Assenat, B. Chauffert, P. Michel, C. Montoto-Grillot and M. Ducreux (2011). "FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer." *N Engl J Med* **364**(19): 1817-1825.

Conte, P. F., J. Latreille, L. Mauriac, F. Calabresi, R. Santos, D. Campos, J. Bonnetterre, G. Francini and J. M. Ford (1996). "Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group." *J Clin Oncol* **14**(9): 2552-2559.

Corrie, P. G., R. Bulusu, C. B. Wilson, G. Armstrong, S. Bond, R. Hardy, S. Lao-Sirieix, D. Parashar, A. Ahmad, F. Daniel, M. Hill, G. Wilson, C. Blesing, A. M. Moody, K. McAdam and M. Osborne (2012). "A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modifications." *Br J Cancer* **107**(4): 585-587.

Cortes, J., A. J. Montero and S. Gluck (2012). "Eribulin mesylate, a novel microtubule inhibitor in the treatment of breast cancer." *Cancer Treat Rev* **38**(2): 143-151.

Coulthard, P., S. Patel, G. M. Grusovin, H. V. Worthington and M. Esposito (2008). "Hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants: a Cochrane review of randomised clinical trials." *Eur J Oral Implantol* **1**(2): 105-110.

Coyle, V. M., D. Lungulescu, C. Toganel, A. Niculescu, S. Pop, T. Ciuleanu, C. Cebotaru, J. Devane, M. Martin and R. H. Wilson (2013). "A randomised double-blind placebo-controlled phase II study of AGI004 for control of chemotherapy-induced diarrhoea." *Br J Cancer* **108**(5): 1027-1033.

Cramer, H., R. Lauche, P. Klose, G. Dobos and J. Langhorst (2014). "A systematic review and meta-analysis of exercise interventions for colorectal cancer patients." *Eur J Cancer Care (Engl)* **23**(1): 3-14.

Crawford, J. (2014) "NCCN® Practice Guidelines in Oncology - v.2.2014; Myeloid Growth Factors." *National Comprehensive Cancer Network*.

Crawford, J., J. Armitage, L. Balducci, P. S. Becker, D. W. Blayney, S. R. Cataland, M. L. Heaney, S. Hudock, D. D. Kloth, D. J. Kuter, G. H. Lyman, B. McMahon, H. S. Rugo, A. A. Saad, L. S. Schwartzberg, S. Shayani, D. P. Steensma, M. Talbott, S. Vadhan-Raj, P. Westervelt, M. Westmoreland, M. Dwyer and M. Ho (2013). "Myeloid growth factors." *J Natl Compr Canc Netw* **11**(10): 1266-1290.

Crawford, J., H. Kreisman, H. Garewal, S. E. Jones, D. Shoemaker, M. R. Pupa, S. Armstrong, D. Tomita and G. Dziem (1997). "The impact of Filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy." *Ann Oncol* **8**(11): 1117-1124.

Crawford, J., H. Ozer, R. Stoller, D. Johnson, G. Lyman, I. Tabbara, M. Kris, J. Grous, V. Picozzi, G. Rausch and et al. (1991). "Reduction by granulocyte colony-stimulating

factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer." N Engl J Med **325**(3): 164-170.

Crestani, B., M. Kambouchner, P. Soler, J. Crequit, M. Brauner, J. P. Battesti and D. Valeyre (1995). "Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma." Eur Respir J **8**(2): 318-321.

Cross, N. E. and M. J. Glantz (2003). "Neurologic complications of radiation therapy." Neurol Clin **21**(1): 249-277.

Crossen, J. R., D. Garwood, E. Glatstein and E. A. Neuwelt (1994). "Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy." J Clin Oncol **12**(3): 627-642.

Cui, J., J. Deng, X. Ding, L. Zhang, R. Zhang, W. Wu, X. Hao and H. Liang (2015). "Blood transfusion does not affect survival of gastric cancer patients." J Surg Res.

Cummings, S. R., J. San Martin, M. R. McClung, E. S. Siris, R. Eastell, I. R. Reid, P. Delmas, H. B. Zoog, M. Austin, A. Wang, S. Kutilek, S. Adami, J. Zanchetta, C. Libanati, S. Siddhanti, C. Christiansen and F. Trial (2009). "Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." N Engl J Med **361**(8): 756-765.

Cunha, C. B., F. P. Eduardo, D. M. Zezell, L. M. Bezinelli, P. P. Shitara and L. Correa (2012). "Effect of irradiation with red and infrared laser in the treatment of oral mucositis: a pilot study with patients undergoing chemotherapy with 5-FU." Lasers Med Sci **27**(6): 1233-1240.

Curran, C. F., J. K. Luce and J. A. Page (1990). "Doxorubicin-associated flare reactions." Oncol Nurs Forum **17**(3): 387-389.

D'Souza, J., D. Lowe and S. N. Rogers (2014). "Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit." Br J Oral Maxillofac Surg **52**(4): 356-362.

Dale, D. C., G. C. McCarter, J. Crawford and G. H. Lyman (2003). "Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials." J Natl Compr Canc Netw **1**(3): 440-454.

Dale, P. S., C. P. Tamhankar, D. George and G. V. Daftary (2001). "Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects." Cancer Chemother Pharmacol **47 Suppl**: S29-34.

Dammacco, F., G. Castoldi and S. Rodger (2001). "Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma." British Journal of Haematology **113**(1): 172-179.

Dangsuwan, P. and T. Manchana (2010). "Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy." Gynecol Oncol **116**(3): 522-525.

Daniele, B., F. Perrone, C. Gallo, S. Pignata, S. De Martino, R. De Vivo, E. Barletta, R. Tambaro, R. Abbiati and L. D'Agostino (2001). "Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial." Gut **48**(1): 28-33.

Daragon, A., C. Humez and C. X. L. L. Michot (1993). "Treatment of multiple myeloma with etidronate results of a multicentre double-blind study." European Journal of Medicine **2**: 449-452.

Dawe, R. S. and S. H. Ibbotson (2014). "Drug-induced photosensitivity." Dermatol Clin **32**(3): 363-368, ix.

- de Gast-Bakker, D. H., R. B. de Wilde, M. G. Hazekamp, V. Sojak, J. J. Zwaginga, R. Wolterbeek, E. de Jonge and B. J. Gesink-van der Veer (2013). "Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial." Intensive Care Med **39**(11): 2011-2019.
- de Jong, F. A., D. F. Kehrer, R. H. Mathijssen, G. J. Creemers, P. de Bruijn, R. H. van Schaik, A. S. Planting, A. van der Gaast, F. A. Eskens, J. T. Janssen, J. B. Ruit, J. Verweij, A. Sparreboom and M. J. de Jonge (2006). "Prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea with neomycin and potential role for UGT1A1*28 genotype screening: a double-blind, randomized, placebo-controlled study." Oncologist **11**(8): 944-954.
- de Lemos, M. L. and S. Walisser (2005). "Management of extravasation of oxaliplatin." J Oncol Pharm Pract **11**(4): 159-162.
- de Noronha e Menezes, N. M., R. Lima, A. Moreira, P. Varela, A. Barroso, A. Baptista and B. Parente (2009). "Description and management of cutaneous side effects during erlotinib and cetuximab treatment in lung and colorectal cancer patients: a prospective and descriptive study of 19 patients." Eur J Dermatol **19**(3): 248-251.
- De Vos, F. Y., A. M. Bos, M. Schaapveld, C. A. de Swart, H. de Graaf, A. G. van der Zee, H. M. Boezen, E. G. de Vries and P. H. Willemse (2005). "A randomized phase II study of paclitaxel with carboplatin +/- amifostine as first line treatment in advanced ovarian carcinoma." Gynecol Oncol **97**(1): 60-67.
- de Wit, M., P. Ortner, H. P. Lipp, J. Sehouli, M. Untch, M. Ruhnke, R. Mayer-Steinacker, C. Bokemeyer and K. Jordan (2013). "Management of cytotoxic extravasation - ASORS expert opinion for diagnosis, prevention and treatment." Onkologie **36**(3): 127-135.
- DeAngelis, L. M., J. Y. Delattre and J. B. Posner (1989). "Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases." Neurology **39**(6): 789-796.
- Dearnaley, D. P., M. R. Sydes, M. D. Mason, M. Stott, C. S. Powell, A. C. R. Robinson, P. M. Thompson, L. E. Moffat, S. L. Naylor, M. K. B. Parmar and C. Mrc Pr (2003). "A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial)." Journal of the National Cancer Institute **95**(17): 1300-1311.
- Debast, S. B., M. P. Bauer and E. J. Kuijper (2014). "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection." Clin Microbiol Infect **20 Suppl 2**: 1-26.
- Debus, J., P. Drings, W. Baurecht and R. Angermund (2014). "Prospective, randomized, controlled, and open study in primarily inoperable, stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients given sequential radiochemotherapy with or without epoetin alfa." Radiother Oncol.
- Deenen, M. J., D. Meulendijks, A. Cats, M. K. Sechterberger, J. L. Severens, H. Boot, P. H. Smits, H. Rosing, C. M. Mandigers, M. Soesan, J. H. Beijnen and J. H. Schellens (2016). "Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis." J Clin Oncol **34**(3): 227-234.
- Degen, A., M. Alter, F. Schenck, I. Satzger, B. Volker, A. Kapp and R. Gutzmer (2010). "The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management." J Dtsch Dermatol Ges **8**(9): 652-661.
- Deghan Manshadi, S., L. Ishiguro, K. J. Sohn, A. Medline, R. Renlund, R. Croxford and Y. I. Kim (2014). "Folic acid supplementation promotes mammary tumor progression in a rat model." PLoS One **9**(1): e84635.
- del Giglio, A., A. Eniu, D. Ganea-Motan, E. Topuzov and H. Lubenau (2008). "XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy." BMC Cancer **8**: 332.

- Del Mastro, L., M. Venturini, R. Lionetto, O. Garrone, G. Melioli and a. I. Pasquetti W et (1997). "Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia." Journal of Clinical Oncology 15(7): 2715-2721.
- Delaney, G., R. Fisher, C. Hook and M. Barton (1997). "Sucralfate cream in the management of moist desquamation during radiotherapy." Australas Radiol 41(3): 270-275.
- Delanian, S., C. Chatel, R. Porcher, J. Depondt and J. L. Lefaix (2011). "Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(3): 832-839.
- Delanian, S., J. Depondt and J. L. Lefaix (2005). "Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial." Head Neck 27(2): 114-123.
- Delanian, S., R. Porcher, S. Balla-Mekias and J. L. Lefaix (2003). "Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis." J Clin Oncol 21(13): 2545-2550.
- Delank KS and C. Wendtner (2014). "Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen. ." Dt. Ärzteblatt 1: 1-11.
- Delarue, R., H. Tilly, N. Mounier, T. Petrella, G. Salles, C. Thieblemont, S. Bologna, H. Ghesquières, M. Hacini, C. Fruchart, L. Ysebaert, C. Fermé, O. Casasnovas, A. Van Hoof, A. Thyss, A. Delmer, O. Fitoussi, T. J. Molina, C. Haioun and A. Bosly (2013). "Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial." The Lancet Oncology 14(6): 525-533.
- Delia, P., G. Sansotta, V. Donato, P. Frosina, G. Messina, C. De Renzis and G. Famularo (2007). "Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea." World J Gastroenterol 13(6): 912-915.
- Dennis, K., L. Makhani, L. Zeng, H. Lam and E. Chow (2013). "Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials." Radiother Oncol 106(1): 5-14.
- DeWitt, C. A., A. E. Siroy and S. P. Stone (2007). "Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy." J Am Acad Dermatol 56(3): 500-505.
- Di Franco, R., M. Calvanese, P. Murino, R. Manzo, C. Guida, D. Di Gennaro, C. Anania and V. Ravo (2012). "Skin toxicity from external beam radiation therapy in breast cancer patients: protective effects of Resveratrol, Lycopene, Vitamin C and anthocianin (Ixor(R))." Radiat Oncol 7: 12.
- Dieli-Conwright, C. M. and B. Z. Orozco (2015). "Exercise after breast cancer treatment: current perspectives." Breast Cancer (Dove Med Press) 7: 353-362.
- Dietlein, M., J. Dressler, W. Eschner, F. Grunwald, M. Lassmann, B. Leisner, M. Luster, E. Moser, C. Reiners, H. Schicha and O. Schober (2007). "[Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]." Nuklearmedizin 46(5): 213-219.
- Diggelmann, K. V., A. E. Zytkevich, J. M. Tuaine, N. C. Bennett, L. E. Kelly and P. M. Herst (2010). "Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial." Br J Radiol 83(995): 971-978.
- Dimopoulos, M. A., E. Kastritis, C. Bamia, I. Melakopoulos, D. Gika, M. Roussou, M. Migkou, E. Eleftherakis-Papaiaikovou, D. Christoulas, E. Terpos and A. Bamias (2009). "Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive

measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid." Ann Oncol **20**(1): 117-120.

Dimopoulos, M. A., M. V. Mateos, P. G. Richardson, R. Schlag, N. K. Khuageva, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, A. Palumbo, K. L. Wu, D. L. Esseltine, K. Liu, W. Deraedt, A. Cakana, H. Van De Velde and J. F. San Miguel (2011). "Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study." Eur J Haematol **86**(1): 23-31.

Ding, X., W. Ji, J. Li, X. Zhang and L. Wang (2011). "Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer." Radiat Oncol **6**: 24.

Dionyssiou, D., A. Chantes, A. Gravvanis and E. Demiri (2011). "The wash-out technique in the management of delayed presentations of extravasation injuries." J Hand Surg Eur Vol **36**(1): 66-69.

Dirix, P., S. Nuyts, V. Vander Poorten, P. Delaere and W. Bogaert (2007) "Efficacy of the BioXtra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia." Supportive care in cancer **15**, 1429-1436.

Dispenzieri, A. and R. A. Kyle (2005). "Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders." Best Pract Res Clin Haematol **18**(4): 673-688.

Djuric, M., V. Hillier-Kolarov, A. Belic and L. Jankovic (2006). "Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients." Support Care Cancer **14**(2): 137-146.

Dodd, M. J., S. L. Dibble, C. Miaskowski, L. MacPhail, D. Greenspan, S. M. Paul, G. Shiba and P. Larson (2000). "Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **90**(1): 39-47.

Dodd, M. J., P. J. Larson, S. L. Dibble, C. Miaskowski, D. Greenspan, L. MacPhail, W. W. Hauck, S. M. Paul, R. Ignoffo and G. Shiba (1996). "Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy." Oncol Nurs Forum **23**(6): 921-927.

Dodd, M. J., C. Miaskowski, D. Greenspan, L. MacPhail, A. S. Shih, G. Shiba, N. Facione and S. M. Paul (2003). "Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes." Cancer Invest **21**(1): 21-33.

Doellman, D., L. Hadaway, L. A. Bowe-Geddes, M. Franklin, J. LeDonne, L. Papke-O'Donnell, J. Pettit, L. Schulmeister and M. Stranz (2009). "Infiltration and extravasation: update on prevention and management." J Infus Nurs **32**(4): 203-211.

Dombret, H., C. Chastang, P. Fenaux, J. Reiffers, D. Bordessoule, R. Bouabdallah, F. Mandelli, A. Ferrant, G. Auzanneau, H. Tilly and et al. (1995). "A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group." N Engl J Med **332**(25): 1678-1683.

Dong M, X. P., ; Liu P.; et al. (2010). "Assessment of the protective effect of calcium-magnesium infusion and glutathione on oxaliplatin-induced neurotoxicity " Zhonghua Zhong Liu Za Zhi **32**: 208-211.

Donnet-Hughes, A., N. Duc, P. Serrant, K. Vidal and E. J. Schiffrin (2000). "Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor-beta." Immunol Cell Biol **78**(1): 74-79.

Doorduijn, J., B. Van der Holt and F. Van Der Kem (2000). " Randomized trial of colony-stimulating factor (G-CSF) added to CHOP in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma." Blood

- Dorr, R. T. (1990). "Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations." Blood Rev 4(1): 41-60.
- Dorr, R. T., D. S. Alberts and H. S. Chen (1980). "The limited role of corticosteroids in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in the mouse." Cancer Chemother Pharmacol 5(1): 17-20.
- Dorr, R. T., M. Soble and D. S. Alberts (1988). "Efficacy of sodium thiosulfate as a local antidote to mechlorethamine skin toxicity in the mouse." Cancer Chemother Pharmacol 22(4): 299-302.
- Dorr, W., M. Baumann and T. Herrmann (2000). "Radiation-induced lung damage: a challenge for radiation biology, experimental and clinical radiotherapy." Int J Radiat Biol 76(4): 443-446.
- Dorr, W., S. Bertmann and T. Herrmann (2005). "Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects." Strahlenther Onkol 181(9): 567-573.
- Dorr, W. and T. Herrmann (2007). "Efficacy of Wobe-Mugos E for reduction of oral mucositis after radiotherapy : results of a prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blind phase III multicenter study." Strahlenther Onkol 183(3): 121-127.
- Douillard, J. Y., D. Cunningham, A. D. Roth, M. Navarro, R. D. James, P. Karasek, P. Jandik, T. Iveson, J. Carmichael, M. Alakl, G. Gruia, L. Awad and P. Rougier (2000). "Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial." Lancet 355(9209): 1041-1047.
- Druschel, C., A. C. Disch, M. Pumberger, P. Schwabe, I. Melcher, N. P. Haas and K. D. Schaser (2013). "[Solitary spinal metastases. Is aggressive surgical management justified?]." Orthopade 42(9): 709-724.
- Duffner, P. K. (2004). "Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors." Neurologist 10(6): 293-310.
- Dunlop, D. J., M. M. Eatock, J. Paul, S. Anderson, N. S. Reed, M. Soukop, N. Lucie, E. J. Fitzsimmons, P. Tansey and W. P. Steward (1998). "Randomized multicentre trial of filgrastim as an adjunct to combination chemotherapy for Hodgkin's disease. West of Scotland Lymphoma Group." Clin Oncol (R Coll Radiol) 10(2): 107-114.
- Dunphy, F. R., B. R. Harrison, T. L. Dunleavy, J. J. Rodriguez, J. G. Hilton and J. H. Boyd (1999). "Erythropoietin reduces anemia and transfusions." Cancer 86: 1362-1367.
- Duran, M., E. Perez, S. Abanades, X. Vidal, C. Saura, M. Majem, E. Arriola, M. Rabanal, A. Pastor, M. Farre, N. Rams, J. R. Laporte and D. Capella (2010). "Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting." Br J Clin Pharmacol 70(5): 656-663.
- Durand, J. P., G. Deplanque, V. Montheil, J. M. Gornet, F. Scotte, O. Mir, A. Cessot, R. Coriat, E. Raymond, E. Mitry, P. Herait, Y. Yataghene and F. Goldwasser (2012). "Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial." Ann Oncol 23(1): 200-205.
- Duvic, M., N. A. Lemak, V. Valero, S. R. Hymes, K. L. Farmer, G. N. Hortobagyi, R. J. Trancik, B. A. Bandstra and L. D. Compton (1996). "A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia." J Am Acad Dermatol 35(1): 74-78.
- DVO (2014). "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und postmenopausalen Frauen." Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.

- Dworkin, R. H., A. B. O'Connor, M. Backonja, J. T. Farrar, N. B. Finnerup, T. S. Jensen, E. A. Kalso, J. D. Loeser, C. Miaskowski, T. J. Nurmikko, R. K. Portenoy, A. S. Rice, B. R. Stacey, R. D. Treede, D. C. Turk and M. S. Wallace (2007). "Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations." Pain **132**(3): 237-251.
- Eck, J. C., D. Nachtigall, S. C. Humphreys and S. D. Hodges (2008). "Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature." Spine **33**(3): 488-497.
- Economopoulos, T., G. Fountzilas, N. Pavlidis, D. Kalantzis, E. Papageorgiou, C. Christodoulou, G. Hamilos, C. Nicolaides and M. Dimopoulos (2003). "Rituximab in combination with CNOP chemotherapy in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma." Hematol **4**(2): 110-115.
- Edelman, M. J., K. Chansky, L. E. Gaspar, B. Leigh, G. R. Weiss, S. A. Taylor, J. Crowley, R. Livingston and D. R. Gandara (2004). "Phase II trial of cisplatin/etoposide and concurrent radiotherapy followed by paclitaxel/carboplatin consolidation for limited small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group 9713." J Clin Oncol **22**(1): 127-132.
- Edelstyn, G. A., M. MacDonald and K. D. MacRae (1977). "Doxorubicin-induced hair loss and possible modification by scalp cooling." Lancet **2**(8031): 253-254.
- Eduardo, F. P., L. Bezinelli, A. C. Luiz, L. Correa, C. Vogel and C. P. Eduardo (2009). "Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients." Photomed Laser Surg **27**(1): 137-144.
- Edwards, B. J., W. J. Gradishar, M. E. Smith, J. A. Pacheco, J. Holbrook, J. M. McKoy, B. Nardone, S. Tica, V. Godinez-Puig, A. W. Rademaker, I. B. Helenowski, A. D. Bunta, P. H. Stern, S. T. Rosen, D. P. West and T. A. Guise (2015). "Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer." Osteoporos Int.
- Ehrenpreis, E. D., A. Jani, J. Levitsky, J. Ahn and J. Hong (2005). "A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy." Dis Colon Rectum **48**(1): 1-8.
- Eilers, J., A. M. Berger and M. C. Petersen (1988). "Development, testing, and application of the oral assessment guide." Oncol Nurs Forum **15**(3): 325-330.
- Einhorn, L. H., M. J. Brames, R. Dreicer, C. R. Nichols, M. T. Cullen, Jr. and J. Bubalo (2007). "Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer." Support Care Cancer **15**(11): 1293-1300.
- Eisenberg, P., J. Figueroa-Vadillo, R. Zamora, V. Charu, J. Hajdenberg, A. Cartmell, A. Macciocchi, S. Grunberg and G. Palonosetron Study (2003). "Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron." Cancer **98**(11): 2473-2482.
- Elliott, S. P., S. L. Jarosek, S. R. Alanee, B. R. Konety, K. E. Dusenbery and B. A. Virnig (2011). "Three-dimensional external beam radiotherapy for prostate cancer increases the risk of hip fracture." Cancer **117**(19): 4557-4565.
- Ellis, G. K., H. G. Bone, R. Chlebowski, D. Paul, S. Spadafora, J. Smith, M. Fan and S. Jun (2008). "Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer." J Clin Oncol **26**(30): 4875-4882.
- Emami, B., J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin and M. Wesson (1991). "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **21**(1): 109-122.

- Enblom, A., B. Bergius Axelsson, G. Steineck, M. Hammar and S. Borjeson (2009). "One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient." Support Care Cancer 17(1): 23-32.
- Ener, R. A., S. B. Meglathery and M. Styler (2004). "Extravasation of systemic hemato-oncological therapies." Ann Oncol 15(6): 858-862.
- Engert, A., L. Griskevicius, Y. Zyuzgin, H. Lubenau and A. del Giglio (2009). "XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy." Leuk Lymphoma 50(3): 374-379.
- Engert, A., A. Josting, H. Haverkamp, M. Villalobos, A. Lohri and a. I. Sökler M et (2010). "Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial." Journal of Clinical Oncology 28(13): 2239-2245.
- Ensslin, C. J., A. C. Rosen, S. Wu and M. E. Lacouture (2013). "Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis." J Am Acad Dermatol 69(5): 708-720.
- Enwemeka, C. S., J. C. Parker, D. S. Dowdy, E. E. Harkness, L. E. Sanford and L. D. Woodruff (2004). "The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study." Photomed Laser Surg 22(4): 323-329.
- Epstein, J. B., S. Emerton, N. D. Le and P. Stevenson-Moore (1999). "A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy." Oral Oncol 35(2): 132-137.
- Epstein, J. B., J. D. Epstein, M. S. Epstein, H. Oien and E. L. Truelove (2008). "Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy." Spec Care Dentist 28(2): 73-77.
- Epstein, J. B., E. L. Truelove, H. Oien, C. Allison, N. D. Le and M. S. Epstein (2001). "Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy." Oral Oncol 37(8): 632-637.
- Epstein, J. B., L. Vickars, J. Spinelli and D. Reece (1992). "Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73(6): 682-689.
- Epstein, J. B., F. L. Wong and P. Stevenson-Moore (1987). "Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification." J Oral Maxillofac Surg 45(2): 104-110.
- Ertekin, M. V., M. Koc, I. Karslioglu and O. Sezen (2004). "Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study." Int J Radiat Oncol Biol Phys 58(1): 167-174.
- Escudier, B., N. Lassau, E. Angevin, J. C. Soria, L. Chami, M. Lamuraglia, E. Zafarana, V. Landreau, B. Schwartz, E. Brendel, J. P. Armand and C. Robert (2007). "Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma." Clin Cancer Res 13(6): 1801-1809.
- Escudier, B., A. Pluzanska, P. Koralewski, A. Ravaud, S. Bracarda, C. Szczylik, C. Chevreau, M. Flipek, B. Melichar, E. Bajetta, V. Gorbunova, J. O. Bay, I. Bodrogi, A. Jagiello-Gruszfeld and N. Moore (2007). "Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial." Lancet 370(9605): 2103-2111.
- Esik, O., T. Csere, K. Stefanits, Z. Lengyel, G. Safrany, K. Vonoczky, E. Lengyel, C. Nemeskeri, I. Repa and L. Tron (2003). "A review on radiogenic Lhermitte's sign." Pathol Oncol Res 9(2): 115-120.

- Evensen, J. F., K. Bjordal, A. B. Jacobsen, E. Lokkevik and J. E. Tausjo (2001). "Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancers--a randomized prospective study." Acta Oncol **40**(6): 751-755.
- Falcone, A., S. Ricci, I. Brunetti, E. Pfanner, G. Allegrini, C. Barbara, L. Crino, G. Benedetti, W. Evangelista, L. Fanchini, E. Cortesi, V. Picone, S. Vitello, S. Chiara, C. Granetto, G. Porcile, L. Fioretto, C. Orlandini, M. Andreuccetti and G. Masi (2007). "Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest." J Clin Oncol **25**(13): 1670-1676.
- Falkowski, S., P. Trouillas, J. L. Duroux, J. M. Bonnetblanc and P. Clavere (2011). "Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies." Support Care Cancer **19**(1): 57-65.
- Fallon, M. T., D. J. Storey, A. Krishan, C. J. Weir, R. Mitchell, S. M. Fleetwood-Walker, A. C. Scott and L. A. Colvin (2015). "Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-a TRPM8 agonist." Support Care Cancer.
- Fan, M., L. Marks, D. Hollis, G. Bentel, M. Anscher, S. G., R. Coleman, R. Jaszczak and M. Munley (2001). "Can we predict radiation-induced changes in pulmonary function based on the sum of predicted regional dysfunction?" J Clin Oncol **19**: 543-550.
- Fang, X., Q. Wu, X. Han, T. Cao, L. Liu and e. al. (2010). "High dose pyridoxine for the prevention of hand-foot syndrome caused by capecitabine." Oncology **30**: 1081-1082.
- Feber, T. (1996). "Management of mucositis in oral irradiation." Clin Oncol (R Coll Radiol) **8**(2): 106-111.
- Feldmeier, J. J. and N. B. Hampson (2002). "A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach." Undersea Hyperb Med **29**(1): 4-30.
- Ferreira, B., F. M. da Motta Silveira and F. A. de Orange (2015). Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. Support Care Cancer.
- Ferreira, B., F. M. da Motta Silveira and F. A. de Orange (2016). "Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial." Support Care Cancer **24**(3): 1035-1042.
- Feyer, P., F. Jahn and K. Jordan (2015). "Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting." Biomed Res Int **2015**: 893013.
- Feyer, P., E. Maranzano, A. Molassiotis, R. A. Clark-Snow, F. Roila, D. Warr and I. Olver (2005). "Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines." Support Care Cancer **13**(2): 122-128.
- Feyer, P. C., E. Maranzano, A. Molassiotis, F. Roila, R. A. Clark-Snow and K. Jordan (2011). "Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009." Support Care Cancer **19 Suppl 1**: S5-14.
- Fike, J. R., S. Rosi and C. L. Limoli (2009). "Neural precursor cells and central nervous system radiation sensitivity." Semin Radiat Oncol **19**(2): 122-132.
- Finnerup, N. B., N. Attal, S. Haroutounian, E. McNicol, R. Baron, R. H. Dworkin, I. Gilron, M. Haanpaa, P. Hansson, T. S. Jensen, P. R. Kamerman, K. Lund, A. Moore, S. N. Raja, A. S. Rice, M. Rowbotham, E. Sena, P. Siddall, B. H. Smith and M. Wallace (2015). "Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis." Lancet Neurol.
- Finnerup, N. B., N. Attal, S. Haroutounian, E. McNicol, R. Baron, R. H. Dworkin, I. Gilron, M. Haanpaa, P. Hansson, T. S. Jensen, P. R. Kamerman, K. Lund, A. Moore, S. N. Raja, A.

- S. Rice, M. Rowbotham, E. Sena, P. Siddall, B. H. Smith and M. Wallace (2015). "Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis." Lancet Neurol 14(2): 162-173.
- Fisher, C. G., C. P. DiPaola, T. C. Ryken, M. H. Bilsky, C. I. Shaffrey, S. H. Berven, J. S. Harrop, M. G. Fehlings, S. Boriani, D. Chou, M. H. Schmidt, D. W. Polly, R. Biagini, S. Burch, M. B. Dekutoski, A. Ganju, P. C. Gerszten, Z. L. Gokaslan, M. W. Groff, N. J. Liebsch, E. Mendel, S. H. Okuno, S. Patel, L. D. Rhines, P. S. Rose, D. M. Sciubba, N. Sundaresan, K. Tomita, P. P. Varga, L. R. Vialle, F. D. Vrionis, Y. Yamada and D. R. Fourny (2010). "A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group." Spine (Phila Pa 1976) 35(22): E1221-1229.
- Fisher, J., C. Scott, R. Stevens, B. Marconi, L. Champion, G. M. Freedman, F. Asrari, M. V. Pilepich, J. D. Gagnon and G. Wong (2000). "Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13." Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(5): 1307-1310.
- Fisher, R. I., E. R. Gaynor, S. Dahlborg, M. M. Oken, T. M. Grogan, E. M. Mize, J. H. Glick, C. A. Coltman, Jr. and T. P. Miller (1993). "Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma." N Engl J Med 328(14): 1002-1006.
- Fizazi, K., L. Bosserman, G. Gao, T. Skacel and R. Markus (2009). "Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial." Journal of Urology 182(2): 509-515; discussion 515-506.
- Fizazi, K., M. Carducci, M. Smith, R. Damiao, J. Brown, L. Karsh, P. Milecki, N. Shore, M. Rader, H. Wang, Q. Jiang, S. Tadros, R. Dansey and C. Goessl (2011). "Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study." Lancet 377(9768): 813-822.
- Fizazi, K., A. Lipton, X. Mariette, J.-J. Body, Y. Rahim, J. R. Gralow, G. Gao, L. Wu, W. Sohn and S. Jun (2009). "Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates." Journal of Clinical Oncology 27(10): 1564-1571.
- Fizazi, K., A. Lipton, X. Mariette, J. J. Body, Y. Rahim, J. R. Gralow, G. Gao, L. Wu, W. Sohn and S. Jun (2009). "Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates." J Clin Oncol 27(10): 1564-1571.
- Fleming, R. E. and B. R. Bacon (2005). "Orchestration of iron homeostasis." N Engl J Med 352(17): 1741-1744.
- Flinn, I. W., B. S. Kahl, J. P. Leonard, R. R. Furman, J. R. Brown, J. C. Byrd, N. D. Wagner-Johnston, S. E. Coutre, D. M. Benson, S. Peterman, Y. Cho, H. K. Webb, D. M. Johnson, A. S. Yu, R. G. Ulrich, W. R. Godfrey, L. L. Miller and S. E. Spurgeon (2014). "Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma." Blood 123(22): 3406-3413.
- Flinn, I. W., D. S. Neuberg, M. R. Grever, G. W. Dewald, J. M. Bennett, E. M. Paietta, M. A. Hussein, F. R. Appelbaum, R. A. Larson, D. F. Moore, Jr. and M. S. Tallman (2007). "Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997." J Clin Oncol 25(7): 793-798.
- Floersheim, G. L. (1989). "[Treatment of brittle fingernails with biotin]." Z Hautkr 64(1): 41-48.

- Font, A., A. J. Moyano, J. M. Puerto, A. Tres, C. Garcia-Giron, I. Barneto, A. Anton, J. J. Sanchez, A. Salvador and R. Rosell (1999). "Increasing dose intensity of cisplatin-etoposide in advanced nonsmall cell lung carcinoma: a phase III randomized trial of the Spanish Lung Cancer Group." *Cancer* **85**(4): 855-863.
- Fontaine, C., L. Noens, P. Pierre and J. De Greve (2012). "Savene(R) (dexrazoxane) use in clinical practice." *Support Care Cancer* **20**(5): 1109-1112.
- Forsberg, J. A., R. Wedin, H. C. Bauer, B. H. Hansen, M. Laitinen, C. S. Trovik, J. O. Keller, P. J. Boland and J. H. Healey (2012). "External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases." *BMC Cancer* **12**: 493.
- Forsyth, P. A., S. Weaver, D. Fulton, P. M. Brasher, G. Sutherland, D. Stewart, N. A. Hagen, P. Barnes, J. G. Cairncross and L. M. DeAngelis (2003). "Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour." *Can J Neurol Sci* **30**(2): 106-112.
- Foss, N. B., M. T. Kristensen, P. S. Jensen, H. Palm, M. Krashennikoff and H. Kehlet (2009). "The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery." *Transfusion* **49**(2): 227-234.
- Fossa, S. D., S. B. Kaye, G. M. Mead, M. Cullen, R. de Wit, I. Bodrogi, C. J. van Groeningen, P. H. De Mulder, S. Stenning, E. Lallemand, L. De Prijck and L. Collette (1998). "Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom." *J Clin Oncol* **16**(2): 716-724.
- Fossella, F., J. R. Pereira, J. von Pawel, A. Pluzanska, V. Gorbounova, E. Kaukel, K. V. Mattson, R. Ramlau, A. Szczesna, P. Fidiás, M. Millward and C. P. Belani (2003). "Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group." *J Clin Oncol* **21**(16): 3016-3024.
- Fox, L. P. (2007). "Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy." *J Am Acad Dermatol* **56**(3): 460-465.
- Fox, P. C., J. C. Atkinson, A. A. Macynski, A. Wolff, D. S. Kung, I. H. Valdez, W. Jackson, R. A. Delapenha, J. Shiroky and B. J. Baum (1991). "Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia)." *Arch Intern Med* **151**(6): 1149-1152.
- Franconi, G., L. Manni, S. Schroder, P. Marchetti and N. Robinson (2013). "A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *Evid Based Complement Alternat Med* **2013**: 516916.
- Franzen, L., L. Bjermer, R. Henriksson, B. Littbrand and K. Nilsson (1989). "Does smoking protect against radiation-induced pneumonitis?" *Int J Radiat Biol* **56**(5): 721-724.
- Franzen, L., J. Nyman, H. Hagberg, M. Jakobsson, B. Sorbe, A. L. Nyth, H. Lomberg and R. Henriksson (1996). "A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy." *Ann Oncol* **7**(6): 587-592.
- Freitas, A. C., L. Campos, T. B. Brandao, M. Cristofaro, P. Eduardo Fde, A. C. Luiz, M. M. Marques, P. Eduardo Cde and A. Simoes (2014). "Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols." *Photomed Laser Surg* **32**(2): 81-87.
- Freund, U., J. Scholmerich, H. Siems, F. Kluge, H. E. Schafer and M. Wannenmacher (1987). "[Unwanted side-effects in using mesalazine (5-aminosalicylic acid) during radiotherapy]." *Strahlenther Onkol* **163**(10): 678-680.
- Freytes, C. O., V. Ratanatharathorn, C. Taylor, C. Abboud, N. Chessser, A. Restrepo, J. Arango and D. Odenheimer (2004). "Phase I/II randomized trial evaluating the safety

and clinical effects of repifermin administered to reduce mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation." Clin Cancer Res **10**(24): 8318-8324.

Fridrik, M. A., R. Greil, H. Hausmaninger, O. Krieger, P. Oppitz, M. Stoger, J. Klocker, M. Neubauer, W. Helm, J. Pont, B. Fazeny, M. Hudc, I. Simonitsch and T. Radaszkiewicz (1997). "Randomized open label phase III trial of CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy and filgrastim versus CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). A multicenter trial by the Austrian Working Group for Medical Tumor Therapy." Ann Hematol **75**(4): 135-140.

Fritz, G. W., J. C. Gunsolley, O. Abubaker and D. M. Laskin (2010). "Efficacy of pre- and postirradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of postextraction osteoradionecrosis: a systematic review." J Oral Maxillofac Surg **68**(11): 2653-2660.

Fu, X. L., H. Huang, G. Bentel, R. Clough, R. L. Jirtle, F. M. Kong, L. B. Marks and M. S. Anscher (2001). "Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta." Int J Radiat Oncol Biol Phys **50**(4): 899-908.

Fuccio, L., A. Guido, L. Laterza, L. H. Eusebi, L. Busutti, F. Bunkheila, E. Barbieri and F. Bazzoli (2011). "Randomised clinical trial: preventive treatment with topical rectal beclomethasone dipropionate reduces post-radiation risk of bleeding in patients irradiated for prostate cancer." Aliment Pharmacol Ther **34**(6): 628-637.

Fuchs, C. S., J. Marshall, E. Mitchell, R. Wierzbicki, V. Ganju, M. Jeffery, J. Schulz, D. Richards, R. Soufi-Mahjoubi, B. Wang and J. Barrueco (2007) "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **25**, 4779-4786 DOI: 10.1200/JCO.2007.11.3357.

Fujisaka, Y., T. Sugiyama, H. Saito, S. Nagase, S. Kudoh and a. I. Endo M et (2011). "Randomised, phase III trial of epoetin-B to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation." British Journal of Cancer **105**(9): 1267-1272.

Fukuoka, M., N. Masuda, S. Negoro, K. Matsui, T. Yana, S. Kudoh, Y. Kusunoki, M. Takada, M. Kawahara, M. Ogawara, N. Kodama, K. Kubota and K. Furuse (1997). "CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer." Br J Cancer **75**(2): 306-309.

Furness, S., G. Bryan, R. McMillan and H. V. Worthington (2013). "Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions." Cochrane Database Syst Rev **8**: CD009603.

Gainor, B. J. and P. Buchert (1983). "Fracture healing in metastatic bone disease." Clin Orthop Relat Res(178): 297-302.

Galimont-Collen, A. F., L. E. Vos, A. P. Lavrijsen, J. Ouwerkerk and H. Gelderblom (2007). "Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors." Eur J Cancer **43**(5): 845-851.

Gamelin, L., M. Boisdron-Celle, R. Delva, V. Guerin-Meyer, N. Ifrah, A. Morel and E. Gamelin (2004). "Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer." Clin Cancer Res **10**(12 Pt 1): 4055-4061.

Gandara, D. R., W. A. Nahhas, M. D. Adelson, S. M. Lichtman, E. S. Podczaski, S. Yanovich, H. D. Homesley, P. Braly, P. S. Ritch, S. R. Weisberg and et al. (1995). "Randomized placebo-controlled multicenter evaluation of diethyldithiocarbamate for chemoprotection against cisplatin-induced toxicities." J Clin Oncol **13**(2): 490-496.

- Gandhi, M., K. Oishi, B. Zubal and M. E. Lacouture (2010). "Unanticipated toxicities from anticancer therapies: survivors' perspectives." Support Care Cancer **18**(11): 1461-1468.
- Ganz, T. (2011). "Hepcidin and iron regulation, 10 years later." Blood **117**(17): 4425-4433.
- Garassino, M. C., S. Piva, N. La Verde, I. Spagnoletti, V. Iorno, C. Carbone, A. Febbraro, A. Bianchi, A. Bramati, A. Moretti, M. Ganzinelli, M. Marabese, M. Gentili, V. Torri and G. Farina (2013). "Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients." PLoS One **8**(4): e59981.
- Garcia-Carbonero, R., J. I. Mayordomo, M. V. Tornamira, M. Lopez-Brea, A. Rueda, V. Guillem, A. Arcediano, A. Yubero, F. Ribera, C. Gomez, A. Tres, J. L. Perez-Gracia, C. Lumberras, J. Hornedo, H. Cortes-Funes and L. Paz-Ares (2001). "Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial." J Natl Cancer Inst **93**(1): 31-38.
- Garcia-Carbonero, R., J. I. Mayordomo, M. V. Tornamira, M. Lopez-Brea, A. Rueda, V. Guillem, A. Arcediano, A. Yubero, F. Ribera, C. Gomez, A. Tres, J. L. Perez-Gracia, C. Lumberras, J. Hornedo, H. Cortes-Funes and L. Paz-Ares (2001). "Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial." J Natl Cancer Inst **93**(1): 31-38.
- Garcia-Sanz, R., A. Oriol, M. J. Moreno, J. de la Rubia, A. R. Payer, M. T. Hernandez, L. Palomera, A. I. Teruel, M. J. Blanchard, M. Gironella, P. Ribas, J. Bargay, E. Abella, M. Granell, E. M. Ocio, J. M. Ribera, J. F. San Miguel and M. V. Mateos (2015). "Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial." Haematologica **100**(9): 1207-1213.
- Gardani, G., R. Cerrone, C. Biella, B. Galbiati, E. Proserpio, M. Casiraghi, O. Travisi, M. Meregalli, P. Trabattoni, L. Colombo, L. Giani, G. Messina, J. Arnoffi and P. Lissoni (2007). "A case-control study of *Panicum Miliaceum* in the treatment of cancer chemotherapy-induced alopecia." Minerva Medica **98**(6): 661-664.
- Garden, B. C., S. Wu and M. E. Lacouture (2012). "The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis." J Am Acad Dermatol **67**(3): 400-408.
- Gascon, P., R. Pirker, L. Del Mastro and L. Durrwell (2010). "Effects of CERA (continuous erythropoietin receptor activator) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy: results of a phase II study." Ann Oncol **21**(10): 2029-2039.
- Gatzemeier, U., T. Ciuleanu, M. Dedi, E. Ganea-Motan, H. Lubenau and A. Del Giglio (2009). "XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy." J Thorac Oncol **4**(6): 736-740.
- Gatzemeier, U., J. P. Kleisbauer, P. Drings, E. Kaukel, N. Samaras, M. J. Melo, F. Cardenal, G. Robinet, R. J. Snijder, J. von Pawel and R. Palisses (2000). "Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study." Am J Clin Oncol **23**(4): 393-400.
- Gautam, A. P., D. J. Fernandes, M. S. Vidyasagar, A. G. Maiya and V. Guddattu (2015). "Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial." J Photochem Photobiol B **144**: 51-56.

- Gautam, A. P., D. J. Fernandes, M. S. Vidyasagar, A. G. Maiya and B. M. Vadhiraja (2012). "Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial." Radiother Oncol **104**(3): 349-354.
- Gebbia, V., I. Carreca, A. Testa, R. Valenza, G. Curto, G. Cannata, N. Borsellino, M. A. Latteri, C. Cipolla, M. Florena and et al. (1993). "Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy." Anticancer Drugs **4**(4): 443-445.
- Gebbia, V., P. Di Marco and P. Citarrella (2003). "Systemic chemotherapy in elderly patients with locally advanced and/or inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: impact of anemia and role of recombinant human erythropoietin." Critical Reviews in Oncology/Hematology **48**: 49-55.
- Gehring, K., M. M. Sitskoorn, N. K. Aaronson and M. J. Taphoorn (2008). "Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours." Lancet Neurol **7**(6): 548-560.
- Geissler, K., E. Koller, E. Hubmann, D. Niederwieser, W. Hinterberger, D. Geissler, P. Kyrle, P. Knobl, I. Pabinger, R. Thalhammer, I. Schwarzingner, C. Mannhalter, U. Jaeger, R. Heinz, W. Linkesch and K. Lechner (1997). "Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia--a randomized phase-III study." Blood **90**(2): 590-596.
- Geller, R. B., C. E. Gilmore, S. P. Dix, L. S. Lin, D. L. Topping, T. G. Davidson, H. K. Holland and J. R. Wingard (1995). "Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients." Am J Hematol **50**(3): 167-172.
- Gelmon, K., E. Eisenhauer, C. Bryce, A. Tolcher, L. Mayer, E. Tomlinson, B. Zee, M. Blackstein, E. Tomiak, J. Yau, G. Batist, B. Fisher and J. Iglesias (1999). "Randomized phase II study of high-dose paclitaxel with or without amifostine in patients with metastatic breast cancer." J Clin Oncol **17**(10): 3038-3047.
- Gemici, C. (2010). "Lhermitte's sign: Review with special emphasis in oncology practice." Crit Rev Oncol Hematol **74**(2): 79-86.
- Genot-Klastersky, M. T., J. Klastersky, F. Awada, A. Awada, P. Crombez, M. D. Martinez, M. F. Jaivenois, M. Delmelle, G. Vogt, N. Meuleman and M. Paesmans (2008). "The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies." Support Care Cancer **16**(12): 1381-1387.
- Gerber, P. A., S. Meller, T. Eames, B. A. Buhren, H. Schrumpf, S. Hetzer, L. M. Ehmann, W. Budach, E. Bolke, C. Matuschek, A. Wollenberg and B. Homey (2012). "Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients." Eur J Med Res **17**: 4.
- Gerlach, N. L., R. Barkhuysen, J. H. Kaanders, G. O. Janssens, W. Sterk and M. A. Merckx (2008). "The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy." International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery **37**(3): 255-259.
- Ghia, A., W. A. Tome, S. Thomas, G. Cannon, D. Khuntia, J. S. Kuo and M. P. Mehta (2007). "Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(4): 971-977.
- Ghogawala, Z., F. L. Mansfield and L. F. Borges (2001). "Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression." Spine (Phila Pa 1976) **26**(7): 818-824.
- Giaccone, G., F. Di Giulio, M. P. Morandini and A. Calciati (1988). "Scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss." Cancer Nurs **11**(3): 170-173.

- Gianni, L., E. Munzone, G. Capri, F. Fulfarò, E. Tarenzi, F. Villani, C. Spreafico, A. Laffranchi, A. Caraceni, C. Martini and et al. (1995). "Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study." *J Clin Oncol* **13**(11): 2688-2699.
- Giglio, P. and M. R. Gilbert (2003). "Cerebral radiation necrosis." *Neurologist* **9**(4): 180-188.
- Giorgi, F., R. Bascioni, G. De Signoribus and F. Di Saverio (1996). "Sucralfate prophylaxis of fluorouracil-induced stomatitis." *Tumori* **82**(6): 585-587.
- Giralt, J., J. P. Regadera, R. Verges, J. Romero, I. de la Fuente, A. Biete, J. Villoria, J. M. Cobo and F. Guarner (2008). "Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **71**(4): 1213-1219.
- Giralt, S., L. Costa, J. Schriber, J. Dipersio, R. Maziarz, J. McCarty, P. Shaughnessy, E. Snyder, W. Bensinger, E. Copelan, C. Hosing, R. Negrin, F. B. Petersen, D. Rondelli, R. Soiffer, H. Leather, A. Pazzalia and S. Devine (2014). "Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations." *Biol Blood Marrow Transplant* **20**(3): 295-308.
- Gisselbrecht, C., C. Haioun, E. Lepage, Y. Bastion, H. Tilly, A. Bosly, B. Dupriez, G. Marit, R. Herbrecht, E. Deconinck, J. P. Marolleau, A. Yver, F. Dabouz-Harrouche, B. Coiffier and F. Reyes (1997). "Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte." *Leuk Lymphoma* **25**(3-4): 289-300.
- Glantz, M. J., B. F. Cole, P. A. Forsyth, L. D. Recht, P. Y. Wen, M. C. Chamberlain, S. A. Grossman and J. G. Cairncross (2000). "Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* **54**(10): 1886-1893.
- Glantz, M. J., B. F. Cole, M. H. Friedberg, E. Lathi, H. Choy, K. Furie, W. Akerley, L. Wahlberg, A. Lekos and S. Louis (1996). "A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors." *Neurology* **46**(4): 985-991.
- Gnant, M., G. Pfeiler, P. C. Dubsy, M. Hubalek, R. Greil, R. Jakesz, V. Wette, M. Balic, F. Haslbauer, E. Melbinger, V. Bjelic-Radisic, S. Artner-Matuschek, F. Fitzal, C. Marth, P. Sevela, B. Mlineritsch, G. G. Steger, D. Manfreda, R. Exner, D. Egle, J. Bergh, F. Kainberger, S. Talbot, D. Warner, C. Fesl and C. F. Singer (2015). "Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Lancet* **386**(9992): 433-443.
- Godwin, J. E., K. J. Kopecky, D. R. Head, C. L. Willman, C. P. Leith, H. E. Hynes, S. P. Balcerzak and F. R. Appelbaum (1998). "A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031)." *Blood* **91**(10): 3607-3615.
- Goldberg, R. M., D. J. Sargent, R. F. Morton, C. S. Fuchs, R. K. Ramanathan, S. K. Williamson, B. P. Findlay, H. C. Pitot and S. Alberts (2006). "Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial." *J Clin Oncol* **24**(21): 3347-3353.
- Goldner, G., R. Potter, A. Kranz, A. Bluhm and W. Dorr (2011). "Healing of late endoscopic changes in the rectum between 12 and 65 months after external beam radiotherapy." *Strahlenther Onkol* **187**(3): 202-205.

Goldsby, R. E., Q. Liu, P. C. Nathan, D. C. Bowers, A. Yeaton-Massey, S. H. Raber, D. Hill, G. T. Armstrong, Y. Yasui, L. Zeltzer, L. L. Robison and R. J. Packer (2010). "Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." J Clin Oncol **28**(2): 324-331.

Gollhofer, A., U. Granacher and W. Taube (2006). "Motor control and injury prevention." DtschZ Sportmed **57**: 266-270.

Gondi, V., S. L. Pugh, W. A. Tome, C. Caine, B. Corn, A. Kanner, H. Rowley, V. Kundapur, A. DeNittis, J. N. Greenspoon, A. A. Konski, G. S. Bauman, S. Shah, W. Shi, M. Wendland, L. Kachnic and M. P. Mehta (2014). "Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial." J Clin Oncol **32**(34): 3810-3816.

Gondi, V., W. A. Tome and M. P. Mehta (2010). "Why avoid the hippocampus? A comprehensive review." Radiother Oncol **97**(3): 370-376.

Gonzalez, J., A. J. Kumar, C. A. Conrad and V. A. Levin (2007). "Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain." Int J Radiat Oncol Biol Phys **67**(2): 323-326.

Goolsby, T. V. and F. A. Lombardo (2006). "Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment." Semin Oncol **33**(1): 139-143.

Gopal, A. K., B. S. Kahl, S. de Vos, N. D. Wagner-Johnston, S. J. Schuster, W. J. Jurczak, I. W. Flinn, C. R. Flowers, P. Martin, A. Viardot, K. A. Blum, A. H. Goy, A. J. Davies, P. L. Zinzani, M. Dreyling, D. Johnson, L. L. Miller, L. Holes, D. Li, R. D. Dansey, W. R. Godfrey and G. A. Salles (2014). "PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma." N Engl J Med **370**(11): 1008-1018.

Gopal, R., G. Starkschall, S. L. Tucker, J. D. Cox, Z. Liao, M. Hanus, J. F. Kelly, C. W. Stevens and R. Komaki (2003). "Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **56**(1): 114-120.

Gore, M. E., C. Szczylik, C. Porta, S. Bracarda, G. A. Bjarnason, S. Oudard, S. Hariharan, S. H. Lee, J. Haanen, D. Castellano, E. Vrdoljak, P. Schoffski, P. Mainwaring, A. Nieto, J. Yuan and R. Bukowski (2009). "Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial." Lancet Oncol **10**(8): 757-763.

Gornitsky, M., G. Shenouda, K. Sultanem, H. Katz, M. Hier, M. Black and A. M. Velly (2004). "Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **98**(1): 45-52.

Gottlober, P., M. Steinert, W. Bahren, L. Weber, H. Gerngross and R. U. Peter (2001). "Interferon-gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **50**(1): 159-166.

Gouvea de Lima, A., R. C. Villar, G. de Castro, Jr., R. Antequera, E. Gil, M. C. Rosalmeida, M. H. Federico and I. M. Snitcovsky (2012). "Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(1): 270-275.

Graham, K. M., D. A. Pecoraro, M. Ventura and C. C. Meyer (1993). "Reducing the incidence of stomatitis using a quality assessment and improvement approach." Cancer Nurs **16**(2): 117-122.

Graham, M. V., J. A. Purdy, B. Emami, W. Harms, W. Bosch, M. A. Lockett and C. A. Perez (1999). "Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D

treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(2): 323-329.

Graham, P., L. Browne, A. Capp, C. Fox, J. Graham, J. Hollis and E. Nasser (2004). "Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**(1): 241-246.

Graham, P. H. and J. L. Graham (2009). "Use of deodorants during adjuvant breast radiotherapy: a survey of compliance with standard advice, impact on patients and a literature review on safety." J Med Imaging Radiat Oncol **53**(6): 569-573.

Gralla, R., K. Jordan, B. Rapoport, J. C. Street and A. Carides (2010). "Assessing the magnitude of antiemetic benefit with the addition of the NK1 receptor antagonist (NK1) aprepitant for all platinum agents: Analysis of 1,872 patients (pts) in prospective randomized clinical phase III trials (RCTs)." J Clin Oncol **28**: 9057.

Gralla, R., M. Lichinitser, S. Van Der Vegt, H. Sleeboom, J. Mezger, C. Peschel, G. Tonini, R. Labianca, A. Macciocchi and M. Aapro (2003). "Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron." Ann Oncol **14**(10): 1570-1577.

Gralla, R. J., S. M. Bosnjak, A. Hontsa, C. Balser, G. Rizzi, G. Rossi, M. E. Borroni and K. Jordan (2014). "A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy." Ann Oncol **25**(7): 1333-1339.

Gralla, R. J., L. M. Itri, S. E. Pisko, A. E. Squillante, D. P. Kelsen, D. W. Braun, Jr., L. A. Bordin, T. J. Braun and C. W. Young (1981). "Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting." N Engl J Med **305**(16): 905-909.

Gralla, R. J., D. Osoba, M. G. Kris, P. Kirkbride, P. J. Hesketh, L. W. Chinnery, R. Clark-Snow, D. P. Gill, S. Groshen, S. Grunberg, J. M. Koeller, G. R. Morrow, E. A. Perez, J. H. Silber and D. G. Pfister (1999). "Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology." J Clin Oncol **17**(9): 2971-2994.

Granai, C. O., H. Frederickson, W. Gajewski, A. Goodman, A. Goldstein and H. Baden (1991). "The use of minoxidil to attempt to prevent alopecia during chemotherapy for gynecologic malignancies." European Journal of Gynaecological Oncology **12**(2): 129-132.

Grande, A. J., V. Silva and M. Maddocks (2015). "Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review." J Cachexia Sarcopenia Muscle **6**(3): 208-211.

Grande, R., F. Narducci, S. Bianchetti, G. Mansueto, D. Gemma, I. Sperduti, G. Trombetta, F. Angelini and T. Gamucci (2013). "Pre-emptive skin toxicity treatment for anti-EGFR drugs: evaluation of efficacy of skin moisturizers and lymecycline. A phase II study." Support Care Cancer **21**(6): 1691-1695.

Graves, P. R., F. Siddiqui, M. S. Anscher and B. Movsas (2010). "Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management." Semin Radiat Oncol **20**(3): 201-207.

Greene-Schloesser, D., E. Moore and M. E. Robbins (2013). "Molecular Pathways : Radiation-induced cognitive impairment." Clin Cancer Res.

Greene-Schloesser, D., M. E. Robbins, A. M. Peiffer, E. G. Shaw, K. T. Wheeler and M. D. Chan (2012). "Radiation-induced brain injury: A review." Front Oncol **2**: 73.

- Gregersen, M., L. C. Borris and E. M. Damsgaard (2015). "Blood Transfusion and Overall Quality of Life After Hip Fracture in Frail Elderly Patients-The Transfusion Requirements in Frail Elderly Randomized Controlled Trial." J Am Med Dir Assoc **16**(9): 762-766.
- Gressett, S. M., B. L. Stanford and F. Hardwicke (2006). "Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine." Journal of Oncology Pharmacy Practice **12**(3): 131-141.
- Grevelman, E. G. and W. P. Breed (2005). "Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling." Annals of Oncology **16**(3): 352-358.
- Groeneveldt, L., G. Mein, R. Garrod, A. P. Jewell, K. Van Someren, R. Stephens, S. P. D'Sa and K. L. Yong (2013). "A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors." BMC Cancer **13**: 31.
- Groetz, K. A. (2003). "Zahnaerztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung." Strahlenther Onkol **4**(4): 275-277.
- Grote, T., A. L. Yeilding, R. Castillo, D. Butler, E. Fishkin, D. H. Henry and a. I. et (2005). "Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Journal of Clinical Oncology **23**(36): 9377-9386.
- Grothey, A., D. A. Nikcevich, J. A. Sloan, J. W. Kugler, P. T. Silberstein, T. Dentchev, D. B. Wender, P. J. Novotny, U. Chitaley, S. R. Alberts and C. L. Loprinzi (2011). "Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7." J Clin Oncol **29**(4): 421-427.
- Grothey, A., E. Van Cutsem, A. Sobrero, S. Siena, A. Falcone, M. Ychou, Y. Humblet, O. Bouche, L. Mineur, C. Barone, A. Adenis, J. Tabernero, T. Yoshino, H. J. Lenz, R. M. Goldberg, D. J. Sargent, F. Cihon, L. Cupit, A. Wagner and D. Laurent (2013). "Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial." Lancet **381**(9863): 303-312.
- Grötz, K. A., J.-U. Piesold and B. Al-Nawas (2012). "Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekkrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekkrose." AWMF.
- Grötz, K. A., J. U. Piesold and B. Al-Nawas (2012). "Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekkrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekkrosen." AWMF online.
- Grover, M., S. Talwalkar, A. Casbard, H. Boralessa, M. Contreras, H. Boralessa, S. Brett, D. R. Goldhill and N. Soni (2006). "Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty." Vox Sang **90**(2): 105-112.
- Grunberg, S., D. Chua, A. Maru, J. Dinis, S. DeVandry, J. A. Boice, J. S. Hardwick, E. Beckford, A. Taylor, A. Carides, F. Roila and J. Herrstedt (2011). "Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE." J Clin Oncol **29**(11): 1495-1501.
- Grunberg, S. M. (2007). "Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis." Ann Oncol **18**(2): 233-240.
- Grunberg, S. M., D. Warr, R. J. Gralla, B. L. Rapoport, P. J. Hesketh, K. Jordan and B. T. Espersen (2011). "Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art." Support Care Cancer **19** Suppl 1: S43-47.
- Grynspan, R., J. P. Niemeyer-Corbellini, M. S. Lopes and M. Ramos-e-Silva (2013). "Bleomycin-induced flagellate dermatitis." BMJ Case Rep **2013**.

- Guerriero, G., C. Battista, M. Montesano, R. Carino, A. Primavera, S. Costantino, S. Spoto, R. M. D'Angelillo and V. Altomare (2005). "Unusual complication after radiotherapy for breast cancer bronchiolitis obliterans organizing pneumonia case report and review of the literature." Tumori 91(5): 421-423.
- Gujral, M. S., P. M. Patnaik, R. Kaul, H. K. Parikh, C. Conradt, C. P. Tamhankar and G. V. Daftary (2001). "Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers." Cancer Chemother Pharmacol 47 Suppl: S23-28.
- Guo, Y., D. Jones, J. L. Palmer, A. Forman, S. R. Dakhil, M. R. Velasco, M. Weiss, P. Gilman, G. M. Mills, S. J. Noga, C. Eng, M. J. Overman and M. J. Fisch (2014). "Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Support Care Cancer 22(5): 1223-1231.
- Gupta, D., P. G. Vashi, K. Trukova, C. G. Lis and C. A. Lammersfeld (2011). "Prevalence of serum vitamin D deficiency and insufficiency in cancer: Review of the epidemiological literature." Exp Ther Med 2(2): 181-193.
- Gupta, E., A. R. Safa, X. Wang and M. J. Ratain (1996). "Pharmacokinetic modulation of irinotecan and metabolites by cyclosporin A." Cancer Res 56(6): 1309-1314.
- Gupta, P., T. Sahni, G. K. Jadhav, S. Manocha, S. Aggarwal and S. Verma (2013). "A retrospective study of outcomes in subjects of head and neck cancer treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation induced osteoradionecrosis of mandible at a tertiary care centre: an Indian experience." Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 65(Suppl 1): 140-143.
- Hackbarth, M., N. Haas, C. Fotopoulou, W. Lichtenegger and J. Sehouli (2008). "Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study." Support Care Cancer 16(3): 267-273.
- Haddad, P., F. Amouzgar-Hashemi, S. Samsami, S. Chinichian and M. A. Oghabian (2013). "Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial." Curr Oncol 20(4): e345-348.
- Haddad, P. and M. Karimi (2002). "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia." Radiother Oncol 64(1): 29-32.
- Hadji, P. (2015). "Cancer Treatment-Induced Bone Loss in women with breast cancer." Bonekey Rep 4: 692.
- Hadji, P., M. S. Aapro, J. J. Body, N. J. Bundred, A. Brufsky, R. E. Coleman, M. Gnant, T. Guise and A. Lipton (2011). "Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment." Ann Oncol 22(12): 2546-2555.
- Hadjieva, T., E. Cavallin-Stahl, M. Linden and F. Tiberg (2014). "Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution." Support Care Cancer 22(6): 1557-1562.
- Hahnel, S., M. Behr, G. Handel and R. Burgers (2009). "Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia--a review." Support Care Cancer 17(11): 1331-1343.
- Haim, N., R. Epelbaum, M. Ben-Shahar, D. Yarnitsky, W. Simri and E. Robinson (1994). "Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas." Cancer 73(10): 2515-2519.
- Hajjar, L. A., J. L. Vincent, F. R. Galas, R. E. Nakamura, C. M. Silva, M. H. Santos, J. Fukushima, R. Kalil Filho, D. B. Sierra, N. H. Lopes, T. Mauad, A. C. Roquim, M. R.

Sundin, W. C. Leao, J. P. Almeida, P. M. Pomerantzeff, L. O. Dallan, F. B. Jatene, N. A. Stolf and J. O. Auler, Jr. (2010). "Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial." JAMA 304(14): 1559-1567.

Hallek, M., G. Fingerle-Rowson and A.-M. Fink (2009). "First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group." Blood

Haller-Kikkatalo, K., R. Uibo, A. Kurg and A. Salumets (2015). "The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study." Hum Reprod 30(5): 1229-1238.

Han, D. S., F. Li, L. Holt, K. Connolly, M. Hubert, R. Miceli, Z. Okoye, G. Santiago, K. Windle, E. Wong and R. B. Sartor (2000). "Keratinocyte growth factor-2 (FGF-10) promotes healing of experimental small intestinal ulceration in rats." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 279(5): G1011-1022.

Hanna, N., F. A. Shepherd, F. V. Fossella, J. R. Pereira, F. De Marinis, J. von Pawel, U. Gatzemeier, T. C. Tsao, M. Pless, T. Muller, H. L. Lim, C. Desch, K. Szondy, R. Gervais, Shaharyar, C. Manegold, S. Paul, P. Paoletti, L. Einhorn and P. A. Bunn, Jr. (2004). "Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy." J Clin Oncol 22(9): 1589-1597.

Hannigan, E. V., S. Green, D. S. Alberts, R. O'Toole and E. Surwit (1993). "Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer." Oncology 50 Suppl 2: 2-9.

Harousseau, J. L., B. Witz, B. Lioure, M. Hunault-Berger, B. Desablens, M. Delain, F. Guilhot, P. Y. Le Prise, J. F. Abgrall, E. Deconinck, D. Guyotat, J. P. Vilque, P. Casassus, O. Tournilhac, B. Audhuy and E. Solary (2000). "Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques." J Clin Oncol 18(4): 780-787.

Harrison, L. B., D. Shasha, C. White and B. Ramdeen (2000). "Radiotherapy-Associated Anemia: The Scope of the Problem." Oncologist 5 Suppl 2: 1-7.

Hartmann, L. C., L. K. Tschetter, T. M. Habermann, L. P. Ebbert, P. S. Johnson, J. A. Mailliard, R. Levitt, V. J. Suman, T. E. Witzig, H. S. Wieand, L. L. Miller and C. G. Moertel (1997). "Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia." N Engl J Med 336(25): 1776-1780.

Haslik, W., S. Hacker, F. X. Felberbauer, C. Thallinger, R. Bartsch, C. Kornauth, C. Deutschmann and R. M. Mader (2015). "Port-a-Cath extravasation of vesicant cytotoxics: surgical options for a rare complication of cancer chemotherapy." Eur J Surg Oncol 41(3): 378-385.

Hastka, J., H. Heimpel and G. Metzgeroth. (2011). "Eisenmangel und Eisenmangelanämie." from <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@view/html/index.html>.

Haugen, B. R., E. K. Alexander, K. C. Bible, G. M. Doherty, S. J. Mandel, Y. E. Nikiforov, F. Pacini, G. W. Randolph, A. M. Sawka, M. Schlumberger, K. G. Schuff, S. I. Sherman, J. A. Sosa, D. L. Steward, R. M. Tuttle and L. Wartofsky (2016). "2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer." Thyroid 26(1): 1-133.

- Hausen, B., J. Brinkmann and W. Dohn (2012). Lexikon der Kontaktallergene. Lexikon der Kontaktallergene Hausen. Landsberg am Lech, ecomed Fachverlag. 6.
- Hawley, P., A. Hovan, C. E. McGahan and D. Saunders (2014). "A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis." Support Care Cancer 22(3): 751-761.
- Hayakawa, K., N. Mitsuhashi, Y. Saito, N. Nakajima and H. Niibe (1993). "Short communication: adverse chronic effects of high-dose irradiation on proximal bronchus in patients treated for bronchogenic carcinoma." Br J Radiol 66(785): 477-479.
- Hebert, P. C., G. Wells, M. A. Blajchman, J. Marshall, C. Martin, G. Pagliarello, M. Tweeddale, I. Schweitzer and E. Yetisir (1999). "A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group." N Engl J Med 340(6): 409-417.
- Hedenus, M., M. Adriansson, J. San Miguel, M. H. Kramer, M. R. Schipperus and a. I. Juvonen E et (2003). "Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." British Journal of Haematology 122(3): 394-403.
- Hedenus, M., S. Hansen, K. Taylor, C. Arthur, B. Emmerich and a. I. Dewey C et (2002). "Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies." British Journal of Haematology 119(1): 79-86.
- Hedenus, M., T. Karlsson, H. Ludwig, B. Rzychon, M. Felder, B. Roubert and G. Birgegard (2014). "Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy." Med Oncol 31(12): 302.
- Heggie, S., G. P. Bryant, L. Tripcony, J. Keller, P. Rose, M. Glendenning and J. Heath (2002). "A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue." Cancer Nurs 25(6): 442-451.
- Heil, G., D. Hoelzer, M. A. Sanz, K. Lechner, J. A. Liu Yin, G. Papa, L. Noens, J. Szer, A. Ganser, C. O'Brien, J. Matcham and A. Barge (1997). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group." Blood 90(12): 4710-4718.
- Heindel, W., R. Gübitz, V. Vieth, M. Weckesser, O. Schober and M. Schäfers (2014). "Bildgebende Diagnostik von Knochenmetastasen." Deutsches Ärzteblatt 111(44): 741-747.
- Hejna, M., W. J. Kostler, M. Raderer, G. G. Steger, T. Brodowicz, W. Scheithauer, C. Wiltchke and C. C. Zielinski (2001). "Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial." Eur J Cancer 37(16): 1994-2002.
- Hemati, S., O. Asnaashari, M. Sarvzadeh, B. N. Motlagh, M. Akbari, M. Tajvidi and A. Gookizadeh (2012). "Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer." Support Care Cancer 20(8): 1613-1618.
- Hempel, S., S. J. Newberry, A. R. Maher, Z. Wang, J. N. Miles, R. Shanman, B. Johnsen and P. G. Shekelle (2012). "Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis." JAMA 307(18): 1959-1969.
- Hempen, C., E. Weiss and C. F. Hess (2002). "Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects?" Support Care Cancer 10(4): 322-328.

Henke, M., M. Alfonsi, P. Foa, J. Giralt, E. Bardet, L. Cerezo, M. Salzwimmer, R. Lizambri, L. Emmerson, M. G. Chen and D. Berger (2011). "Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial." J Clin Oncol 29(20): 2815-2820.

Henriksson, R., L. Franzen and B. Littbrand (1992). "Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer." J Clin Oncol 10(6): 969-975.

Henry, D. H., B. J. Brooks, D. C. Case, E. Fishkin, R. Jacobson and a. I. Keller Am et (1995). "Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy." Cancer Journal from Scientific American 1: 252-260.

Henry, D. H., L. Costa, F. Goldwasser, V. Hirsh, V. Hungria, J. Prausova, G. V. Scagliotti, H. Sleeboom, A. Spencer, S. Vadhan-Raj, R. von Moos, W. Willenbacher, P. J. Woll, J. Wang, Q. Jiang, S. Jun, R. Dansey and H. Yeh (2011). "Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma." J Clin Oncol 29(9): 1125-1132.

Henry, D. H., N. V. Dahl, M. Auerbach, S. Tchekmedyan and L. R. Laufman (2007). "Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy." Oncologist 12(2): 231-242.

Heo, Y. S., H. M. Chang, T. W. Kim, M. H. Ryu, J. H. Ahn, S. B. Kim, J. S. Lee, W. K. Kim, H. K. Cho and Y. K. Kang (2004). "Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy." J Clin Pharmacol 44(10): 1166-1172.

Heras, P., K. Kritikos, A. Hatzopoulos and A. P. Georgopoulou (2009). "Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer." Eur J Cancer Care (Engl) 18(6): 653-656.

Hermanns, K., U. Junker and T. Nolte (2012). "Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain - results from a large observational study." Expert Opin Pharmacother 13(3): 299-311.

Hernandez. (2009). "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa 300 micrograms for treatment of chemotherapy-induced anemia." Current Medical Research and Opinion 25(9): 2109-2120.

Hernando, M. L., L. B. Marks, G. C. Bentel, S. M. Zhou, D. Hollis, S. K. Das, M. Fan, M. T. Munley, T. D. Shafman, M. S. Anscher and P. A. Lind (2001). "Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(3): 650-659.

Herrmann, T. and A. Knorr (1995). "Strahlenreaktion der Lunge: Pathogenese-Prävention-Therapie." Strahlenther Onkol 171(9): 490-498.

Hershman, D. L., C. Lacchetti, R. H. Dworkin, E. M. Lavoie Smith, J. Bleeker, G. Cavaletti, C. Chauhan, P. Gavin, A. Lavino, M. B. Lustberg, J. Paice, B. Schneider, M. L. Smith, T. Smith, S. Terstriep, N. Wagner-Johnston, K. Bak and C. L. Loprinzi (2014). "Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." J Clin Oncol.

Hertzberg, M. S., C. Crombie, W. Benson, J. Taper, D. Gottlieb and K. F. Bradstock (2003). "Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease." Ann Oncol 14 Suppl 1: i11-16.

Hertzberg, M. S., C. Crombie, W. Benson, J. Taper, D. Gottlieb and K. F. Bradstock (2006). "Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage

therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma." Ann Oncol **17 Suppl 4**: iv25-30.

Hesketh, P. J. (2008). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting." N Engl J Med **358**(23): 2482-2494.

Hesketh, P. J., K. Bohlke, G. H. Lyman, E. Basch, M. Chesney, R. A. Clark-Snow, M. A. Danso, K. Jordan, M. R. Somerfield and M. G. Kris (2016). "Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update." J Clin Oncol **34**(4): 381-386.

Hesketh, P. J., S. M. Grunberg, R. J. Gralla, D. G. Warr, F. Roila, R. de Wit, S. P. Chawla, A. D. Carides, J. Janus, M. E. Elmer, J. K. Evans, K. Beck, S. Reines and K. J. Horgan (2003). "The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group." J Clin Oncol **21**(22): 4112-4119.

Hesketh, P. J., M. G. Kris, S. M. Grunberg, T. Beck, J. D. Hainsworth, G. Harker, M. S. Aapro, D. Gandara and C. M. Lindley (1997). "Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy." J Clin Oncol **15**(1): 103-109.

Hesketh, P. J., G. Rossi, G. Rizzi, M. Palmas, A. Alyasova, I. Bondarenko, A. Lisyanskaya and R. J. Gralla (2014). "Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study." Ann Oncol **25**(7): 1340-1346.

Hesketh, P. J., P. Sanz-Altamira, J. Bushey and A. M. Hesketh (2012). "Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy." Support Care Cancer **20**(5): 1043-1047.

Hesketh, P. J., L. Schwartzberg, M. Modiano, S. Arora, A. Poma and I. Schnading (2015). "Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in moderately emetogenic chemotherapy (MEC)." J Clin Oncol Suppl: #9622.

Hesketh, P. J., O. Wright, G. Rosati, M. Russo, J. Levin, S. Lane, V. Moiseyenko, P. Dube, M. Kopp and A. Makhson (2012). "Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study." Support Care Cancer **20**(7): 1471-1478.

Hesketh, P. J., J. Younger, P. Sanz-Altamira, M. Hayden, J. Bushey, B. Trainor, M. Krentzin, P. Nowd, K. Arnaoutakis and A. M. Hesketh (2009). "Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide." Support Care Cancer **17**(8): 1065-1070.

Heuschkel, R., C. Salvestrini, R. M. Beattie, H. Hildebrand, T. Walters and A. Griffiths (2008). "Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease." Inflamm Bowel Dis **14**(6): 839-849.

Heyboer, M., 3rd, S. M. Wojcik, J. B. McCabe, M. S. Faruqi, J. N. Kassem, M. Morgan and G. Schopfer (2013). "Hyperbaric oxygen and dental extractions in irradiated patients: short- and long-term outcomes." Undersea Hyperb Med **40**(3): 283-288.

Hicks, L. K., H. Bering, K. R. Carson, J. Kleinerman, V. Kukreti, A. Ma, B. U. Mueller, S. H. O'Brien, M. Pasquini, R. Sarode, L. Solberg, Jr., A. E. Haynes and M. A. Crowther (2013). "The ASH Choosing Wisely(R) campaign: five hematologic tests and treatments to question." Blood **122**(24): 3879-3883.

Hidalgo, M., D. Rinaldi, G. Medina, T. Griffin, J. Turner and D. D. Von Hoff (1999). "A phase I trial of topical topitriol (calcitriol, 1,25-dihydroxyvitamin D3) to prevent chemotherapy-induced alopecia." Anticancer Drugs **10**(4): 393-395.

- Higano, C. S. (2008). "Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know?" Nat Clin Pract Urol 5(1): 24-34.
- Hill, H. F., C. R. Chapman, J. A. Kornell, K. M. Sullivan, L. C. Saeger and C. Benedetti (1990). "Self-administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement." Pain 40(2): 121-129.
- Hill, H. F., B. A. Coda, A. M. Mackie and K. Iverson (1992). "Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine." Pain 49(3): 301-310.
- Hill, H. F., R. C. Jacobson, B. A. Coda and A. M. Mackie (1991). "A computer-based system for controlling plasma opioid concentration according to patient need for analgesia." Clin Pharmacokinet 20(4): 319-330.
- Hill, H. F., A. M. Mackie, B. A. Coda, K. Iverson and C. R. Chapman (1991). "Patient-controlled analgesic administration. A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses." Cancer 67(4): 873-882.
- Hille, A., H. Christiansen, O. Pradier, R. M. Hermann, B. Siekmeyer, E. Weiss, R. Hilgers, C. F. Hess and H. Schmidberger (2005). "Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis." Strahlenther Onkol 181(9): 606-614.
- Hille, A., H. Schmidberger, R. M. Hermann, H. Christiansen, B. Saile, O. Pradier and C. F. Hess (2005). "A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(5): 1488-1493.
- Hilpert, F., A. Stahle, O. Tome, A. Burges, D. Rossner, K. Spathe, V. Heilmann, B. Richter, A. du Bois and G. Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study (2005). "Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy--a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group." Support Care Cancer 13(10): 797-805.
- Himelstein, A. L., R. Qin, P. J. Novotny, D. K. Seisler, J. L. Khatcheressian, J. D. Roberts, S. S. Grubbs, T. O'Connor, D. Weckstein, C. L. Loprinzi and C. L. Shapiro (2015). "CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer." J Clin Oncol 33(suppl; abstr 9501).
- Hirai, F., H. Murakami, N. Yamamoto, T. Yamanaka, I. Okamoto and T. Sawa (2011). "Randomized Phase II Trial of Zoledronic Acid in Combination With Docetaxel in Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Bone Metastases - Result of a West Japan Oncology Group Study." European Journal of Cancer Suppl 47.
- Hirsh, V., J. Glaspy, P. Mainwaring, C. Manegold, R. Ramlau and J. E. Eid (2007). "Phase II study of two dose schedules of C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) in anemic patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy." Trials 8: 8.
- Ho, T. W., M. Backonja, J. Ma, H. Leibensperger, S. Froman and M. Polydefkis (2009). "Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies." Pain 141(1-2): 19-24.
- Hochster, H. S., A. Grothey and B. H. Childs (2007). "Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity." J Clin Oncol 25(25): 4028-4029.
- Hochster, H. S., A. Grothey, L. Hart, K. Rowland, R. Ansari, S. Alberts, N. Chowhan, R. K. Ramanathan, M. Keaton, J. D. Hainsworth and B. H. Childs (2014). "Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCEPT." Ann Oncol 25(6): 1172-1178.

- Hocking, C. M. and G. Kichenadasse (2014). "Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review." Support Care Cancer 22(4): 1143-1151.
- Hodgson, B. D., D. M. Margolis, D. E. Salzman, D. Eastwood, S. Tarima, L. D. Williams, J. E. Sande, W. P. Vaughan and H. T. Whelan (2012). "Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients." Support Care Cancer 20(7): 1405-1415.
- Hodi, F. S., S. J. O'Day, D. F. McDermott, R. W. Weber, J. A. Sosman, J. B. Haanen, R. Gonzalez, C. Robert, D. Schadendorf, J. C. Hassel, W. Akerley, A. J. van den Eertwegh, J. Lutzky, P. Lorigan, J. M. Vaubel, G. P. Linette, D. Hogg, C. H. Ottensmeier, C. Lebbe, C. Peschel, I. Quirt, J. I. Clark, J. D. Wolchok, J. S. Weber, J. Tian, M. J. Yellin, G. M. Nichol, A. Hoos and W. J. Urba (2010). "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma." N Engl J Med 363(8): 711-723.
- Hofbauer, L. C., T. D. Rachner, R. E. Coleman and F. Jakob (2014). "Endocrine aspects of bone metastases." Lancet Diabetes Endocrinol 2(6): 500-512.
- Hoff, P. M., D. F. Saragiotto, C. H. Barrios, A. Del Giglio, A. K. Coutinho, A. C. Andrade, C. Dutra, N. M. Forones, M. Correa, O. P. M. do Socorro, V. Q. Passos, R. N. Chinen and B. van Eyll (2014). "Randomized Phase III Trial Exploring the Use of Long-Acting Release Octreotide in the Prevention of Chemotherapy-Induced Diarrhea in Patients With Colorectal Cancer: The LARCID Trial." J Clin Oncol.
- Hofheinz, R. D., D. Gencer, H. Schulz, M. Stahl, S. Hegewisch-Becker, L. M. Loeffler, U. Kronawitter, G. Bolz, J. Potenberg, F. Tauchert, S. E. Al-Batran and A. Schneeweiss (2015). "Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group." J Clin Oncol 33(22): 2444-2449.
- Hofmann, W. K., G. Seipelt, S. Langenhan, R. Reutzel, D. Schott, O. Schoeffski, H. J. Illiger, F. Hartmann, L. Balleisen, A. Franke, F. Fiedler, C. Huber, H. Rasche, L. Bergmann, A. Ganser, C. Pott, R. Pasold, C. Rudolph, O. G. Ottmann, N. Gokbuget and D. Hoelzer (2002). "Prospective randomized trial to evaluate two delayed granulocyte colony stimulating factor administration schedules after high-dose cytarabine therapy in adult patients with acute lymphoblastic leukemia." Ann Hematol 81(10): 570-574.
- Holler, U., S. Hoecht, E. Wudel and W. Hinkelbein (2001). "[Osteoradionecrosis after radiotherapy for gynecologic tumors]." Strahlenther Onkol 177(6): 291-295.
- Holli, K., M. Pitkanen, R. Jarvenpaa, J. Rajala, S. Lahtela, S. Hyodynmaa and A. Ojala (2002). "Early skin and lung reactions in breast cancer patients after radiotherapy: prospective study." Radiother Oncol 64(2): 163-169.
- Holowiecki, J., S. Giebel, S. Krzemien, M. Krawczyk-Kulis, K. Jagoda, M. Kopera, B. Holowiecka, S. Grosicki, A. Hellmann, A. Dmoszynska, M. Paluszewska, T. Robak, L. Konopka, S. Maj, J. Wojnar, M. Wojciechowska, A. Skotnicki, W. Baran and M. Cioch (2002). "G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study." Leuk Lymphoma 43(2): 315-325.
- Holst, L. B., M. W. Petersen, N. Haase, A. Perner and J. Wetterslev (2015). "Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis." BMJ 350: h1354.
- Hombrink, J., D. Frohlich, M. Glatzel, A. Krauss, H. J. Thiel, J. Meier, D. Hamann, R. Mucke, F. H. Glaser and S. Kost (2000). "[Prevention of radiation-induced diarrhea by smectite. Results of a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter study]." Strahlenther Onkol 176(4): 173-179.
- Hong, J., S. H. Park, S. J. Choi, S. H. Lee, K. C. Lee, J. I. Lee, S. Y. Kyung, C. H. An, S. P. Lee, J. W. Park, S. H. Jeong, E. Nam, S. M. Bang, E. K. Cho, D. B. Shin and J. H. Lee

(2007). "Nail toxicity after treatment with docetaxel: a prospective analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer." *Jpn J Clin Oncol* 37(6): 424-428.

Hoppe, J.-D., P. C. Scriba and H. Klüter. (2014). "Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014." from <http://www.bundesärztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>.

Horiot, J. C., F. Lipinski, S. Schraub, C. Maulard-Durdux, R. J. Bensadoun, J. M. Ardiat, M. Bolla, Y. Coscas, F. Baillet, B. Coche-Dequeant, M. Urbajtel, X. Montbarbon, S. Bourdin, M. Wibault, M. Alfonsi, G. Calais, P. Desprez, F. Pene, M. Lapeyre, J. Vinke and J. Maral (2000). "Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study." *Radiother Oncol* 55(3): 233-239.

Hortobagyi, G. N., A. Lipton, H. K. Chew, W. J. Gradishar, N. P. Sauter, R. W. Mohanlal, M. Zheng, B. McGrain and C. Van Poznak (2014). "Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial." *J Clin Oncol* 32:5s(suppl; abstr LBA9500A).

Hoskin, P., S. Sundar, K. Reczko, S. Forsyth, N. Mithal, B. Sizer, D. Bloomfield, S. Upadhyay, P. Wilson, A. Kirkwood, M. Stratford, M. Jitlal and A. Hackshaw (2015). "A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer." *J Natl Cancer Inst* 107(10).

Hou, J. K., S. Abudayyeh and Y. Shaib (2011). "Treatment of chronic radiation proctitis with cryoablation." *Gastrointest Endosc* 73(2): 383-389.

Hovestadt, A., M. E. van der Burg, H. B. Verbiest, W. L. van Putten and C. J. Vecht (1992). "The course of neuropathy after cessation of cisplatin treatment, combined with Org 2766 or placebo." *J Neurol* 239(3): 143-146.

Howe, T. E., B. Shea, L. J. Dawson, F. Downie, A. Murray, C. Ross, R. T. Harbour, L. M. Caldwell and G. Creed (2011). "Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev*(7): CD000333.

<http://www.ema.europa.eu> (accessed 30.12.2014). "European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide."

Hu, J. C., P. Sadeghi, L. C. Pinter-Brown, S. Yashar and M. W. Chiu (2007). "Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management." *J Am Acad Dermatol* 56(2): 317-326.

Hu, Z., Y. Cheng, H. Zhang, C. Zhou, B. Han, Y. Zhang, C. Huang, J. Chang, X. Song, J. Liang, H. Liang, C. Bai, S. Yu, J. Chen, J. Wang, H. Pan, D. K. Chitkara, D. A. Hille and L. Zhang (2014). "Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial." *Support Care Cancer* 22(4): 979-987.

Huang, E. Y., C. J. Wang, H. C. Chen, L. M. Sun, F. M. Fang, S. A. Yeh, H. C. Hsu, C. Y. Hsiung and J. M. Wu (2000). "Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors." *Radiother Oncol* 57(1): 91-96.

Huang, J. S., A. Bousvaros, J. W. Lee, A. Diaz and E. J. Davidson (2002). "Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis." *Dig Dis Sci* 47(11): 2625-2634.

Huang, X., N. Guo and Y. Fan (1995). "[Ondansetron in the prophylaxis of acute emesis induced by supra-high single dose total body irradiation (TBI)]." *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 17(1): 64-66.

- Huddart, R. A., R. S. Welch, S. Chan, T. Perren and R. Atkinson (2002). "A prospective randomised comparative-group evaluation of epoetin alfa for the treatment of anaemia in UK cancer patients receiving platinum-based chemotherapy." Annals of Oncology **13** (Suppl 5): 177-177.
- Hultborn, R., S. Gundersen, S. Ryden, E. Holmberg, J. Carstensen, U. B. Wallgren, S. Killany, L. Andreassen, G. Carlsson, N. Fahl, T. Hatschek, H. H. Sommer, Y. Hessman, B. Hornmark-Stenstam, S. Johnsborg, R. Klepp, R. Laino, L. G. Niklasson, C. M. Rudenstam, A. Sundbeck, M. Soderberg and G. Tejler (1999). "Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study." Anticancer Res **19**(4c): 3383-3392.
- Ibrahim, E. M. and F. A. al-Mulhim (1997). "Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced oral mucositis in non-neutropenic cancer patients." Med Oncol **14**(1): 47-51.
- Ibrahim, M. F., S. Mazzaello, R. Shorr, L. Vandermeer, C. Jacobs, J. Hilton, B. Hutton and M. Clemons (2015). "Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis." Ann Oncol **26**(11): 2205-2213.
- Iconomou, G., A. Koutras, A. Rigopoulos, A. G. Vagenakis and H. P. Kalofonos (2003). "Effect of recombinant human erythropoietin on quality of life in cancer patients receiving chemotherapy: results of a randomized, controlled trial." Journal of Pain & Symptom Management **25**(6): 512-518.
- Imai, T., K. Matsuura, Y. Asada, S. Sagai, K. Katagiri, E. Ishida, D. Saito, R. Sadayasu, H. Wada and S. Saijo (2014). "Effect of HMB/Arg/Gln on the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy." Jpn J Clin Oncol **44**(5): 422-427.
- Inoue-Choi, M., H. Greenlee, S. J. Oppeneer and K. Robien (2014). "The association between postdiagnosis dietary supplement use and total mortality differs by diet quality among older female cancer survivors." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **23**(5): 865-875.
- Inoue, A., H. Kunitoh, I. Sekine, M. Sumi, K. Tokuyue and N. Saijo (2001). "Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **49**(3): 649-655.
- Ioannidis, J. P., P. J. Hesketh and J. Lau (2000). "Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence." J Clin Oncol **18**(19): 3409-3422.
- Ishibashi, K., N. Okada, T. Miyazaki, M. Sano and H. Ishida (2010). "Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study." Int J Clin Oncol **15**(1): 82-87.
- Ishiguro, H., S. Takashima, K. Yoshimura, I. Yano, T. Yamamoto, M. Niimi, H. Yamashiro, T. Ueno, M. Takeuchi, T. Sugie, K. Yanagihara, M. Toi and M. Fukushima (2012). "Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients." Supportive Care in Cancer **20**(9): 2017-2024.
- Itamochi, H., T. Irie, M. Okada and e. al. (1995). "An optimal regimen of G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) treatment after anticancer chemotherapy for patients with gynecologic malignancy." J Jpn Soc Cancer Ther **30**: 776-780.
- Ito, Y., M. Karayama, N. Inui, S. Kuroishi, H. Nakano, Y. Nakamura, K. Yokomura, M. Toyoshima, T. Shirai, M. Masuda, T. Yamada, K. Yasuda, H. Hayakawa, T. Suda and K. Chida (2014). "Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy." Lung Cancer **84**(3): 259-264.

- Itshayek, E., J. Yamada, M. Bilsky, M. Schmidt, C. Shaffrey, P. Gerszten, D. Polly, Z. Gokaslan, P. P. Varga and C. G. Fisher (2010). "Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review." Int J Oncol **36**(3): 533-544.
- Jackson, A., L. B. Marks, S. M. Bentzen, A. Eisbruch, E. D. Yorke, R. K. Ten Haken, L. S. Constine and J. O. Deasy (2010). "The lessons of QUANTEC: recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S155-160.
- Jackson, G. H., G. J. Morgan, F. E. Davies, P. Wu, W. M. Gregory, S. E. Bell, A. J. Szubert, N. Navarro Coy, M. T. Drayson, R. G. Owen, S. Feyler, A. J. Ashcroft, F. M. Ross, J. Byrne, H. Roddie, C. Rudin, K. D. Boyd, W. L. Osborne, G. Cook and J. A. Child (2014). "Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results." Br J Haematol **166**(1): 109-117.
- Jacobs, C. D. and M. van der Pas (1996). "A multicenter maintenance study of oral pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia." Oncology (Williston Park) **10**(3 Suppl): 16-20.
- Jagasia, M. H., R. Abonour, G. D. Long, B. J. Bolwell, G. G. Laport, T. B. Shore, S. Durrant, J. Szer, M. G. Chen, R. Lizambri and E. K. Waller (2012). "Palifermin for the reduction of acute GVHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Bone Marrow Transplant **47**(10): 1350-1355.
- Jahn, F., A. Riesner, P. Jahn, F. Sieker, D. Vordermark and K. Jordan (2015). "Addition of the Neurokinin-1-Receptor Antagonist (RA) Aprepitant to a 5-Hydroxytryptamine-RA and Dexamethasone in the Prophylaxis of Nausea and Vomiting Due to Radiation Therapy With Concomitant Cisplatin." Int J Radiat Oncol Biol Phys **92**(5): 1101-1107.
- Jantunen, I. T., V. V. Kataja and T. T. Muhonen (1997). "An overview of randomised studies comparing 5-HT3 receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting." Eur J Cancer **33**(1): 66-74.
- Jao, S. W., R. W. Beart, Jr. and L. L. Gunderson (1986). "Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum." Am J Surg **151**(2): 272-277.
- Jatoi, A., S. R. Dakhil, J. A. Sloan, J. W. Kugler, K. M. Rowland, Jr., P. L. Schaefer, P. J. Novotny, D. B. Wender, H. M. Gross, C. L. Loprinzi and G. North Central Cancer Treatment (2011). "Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB)." Supportive Care in Cancer **19**(10): 1601-1607.
- Jatoi, A., K. Rowland, J. A. Sloan, H. M. Gross, P. A. Fishkin, S. P. Kahanic, P. J. Novotny, P. L. Schaefer, D. B. Johnson, L. K. Tschetter and C. L. Loprinzi (2008). "Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB)." Cancer **113**(4): 847-853.
- Jatoi, A., A. Thrower, J. A. Sloan, P. J. Flynn, N. L. Wentworth-Hartung, S. R. Dakhil, B. I. Mattar, D. A. Nikcevich, P. Novotny, A. Sekulic and C. L. Loprinzi (2010). "Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4)." Oncologist **15**(9): 1016-1022.
- Jebb, S. A., R. Marcus and M. Elia (1995). "A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants." Clin Nutr **14**(3): 162-165.

- Jebb, S. A., R. J. Osborne, T. S. Maughan, N. Mohideen, P. Mack, D. Mort, M. D. Shelley and M. Elia (1994). "5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation." British journal of cancer **70**, 732-735.
- Jellema, A. P., B. J. Slotman, M. J. Muller, C. R. Leemans, L. E. Smeele, K. Hoekman, N. K. Aaronson and J. A. Langendijk (2006). "Radiotherapy alone, versus radiotherapy with amifostine 3 times weekly, versus radiotherapy with amifostine 5 times weekly: A prospective randomized study in squamous cell head and neck cancer." Cancer **107**(3): 544-553.
- Jensen, J. M., T. Gau, J. Schultze, G. Lemnitz, R. Folster-Holst, T. May, C. Abels and E. Proksch (2011). "Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer: a controlled, randomized trial." Strahlenther Onkol **187**(6): 378-384.
- Jensen, S. B., V. Jarvis, Y. Zadik, A. Barasch, A. Ariyawardana, A. Hovan, N. Yarom, R. V. Lalla, J. Bowen and S. Elad (2013). "Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer **21**(11): 3223-3232.
- Jha, N., H. Seikaly, J. Harris, D. Williams, K. Sultanem, M. Hier, S. Ghosh, M. Black, J. Butler, D. Sutherland, P. Kerr and P. Barnaby (2009). "Phase III randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia." Head Neck **31**(2): 234-243.
- Jham, B. C., I. V. Teixeira, C. G. Aboud, A. L. Carvalho, M. Coelho Mde and A. R. Freire (2007). "A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer." Oral Oncol **43**(2): 137-142.
- Jo, S. J., H. Shin, S. Jo, O. Kwon and S. K. Myung (2015). "Prophylactic and therapeutic efficacy of pyridoxine supplements in the management of hand-foot syndrome during chemotherapy: a meta-analysis." Clin Exp Dermatol **40**(3): 260-270.
- Johannesen, T. B., H. H. Lien, K. H. Hole and K. Lote (2003). "Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy." Radiother Oncol **69**(2): 169-176.
- Johansson, S., L. Bjermer, L. Franzen and R. Henriksson (1998). "Effects of ongoing smoking on the development of radiation-induced pneumonitis in breast cancer and oesophagus cancer patients." Radiother Oncol **49**(1): 41-47.
- Johnson, J. T., G. A. Ferretti, W. J. Nethery, I. H. Valdez, P. C. Fox, D. Ng, C. C. Muscoplat and S. C. Gallagher (1993). "Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer." N Engl J Med **329**(6): 390-395.
- Johnson, P. W., J. W. Sweetenham, P. McCallum, A. J. Norton, A. Z. Rohatiner and T. A. Lister (1993). "E-SHAP: inadequate treatment for poor-prognosis recurrent lymphoma." Ann Oncol **4**(1): 63-67.
- Johnston, B. C., S. S. Ma, J. Z. Goldenberg, K. Thorlund, P. O. Vandvik, M. Loeb and G. H. Guyatt (2012). "Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis." Ann Intern Med **157**(12): 878-888.
- Johnstone, P. A., Y. P. Peng, B. C. May, W. S. Inouye and R. C. Niemtzow (2001). "Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies." International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **50**(2): 353-357.
- Jordan, B., F. Jahn, J. Beckmann, S. Unverzagt, C. Müller-Tidow and K. Jordan (2016). "Calcium and Magnesium infusions for the prevention of oxaliplatin- induced peripheral neurotoxicity, a systematic review." Oncology.

- Jordan, K., T. Behlendorf, F. Mueller and H. J. Schmoll (2009). "Anthracycline extravasation injuries: management with dexrazoxane." Ther Clin Risk Manag 5(2): 361-366.
- Jordan, K., T. Behlendorf, A. Surov, T. Kegel, G. Maher and H. H. Wolf (2008). "Venous access ports: frequency and management of complications in oncology patients." Onkologie 31(7): 404-410.
- Jordan, K., R. Gralla, F. Jahn and A. Molassiotis (2014). "International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice." Eur J Pharmacol 722: 197-202.
- Jordan, K., W. Grothe and H. J. Schmoll (2005). "[Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and therapy]." Dtsch Med Wochenschr 130(1-2): 33-37.
- Jordan, K., A. Hinke, A. Grothey, W. Voigt, D. Arnold, H. H. Wolf and H. J. Schmoll (2007). "A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis." Support Care Cancer 15(9): 1023-1033.
- Jordan, K., F. Jahn and M. Aapro (2015). "Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review." Ann Oncol 26(6): 1081-1090.
- Jordan, K., I. Kinitz, W. Voigt, T. Behlendorf, H. H. Wolf and H. J. Schmoll (2009). "Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy." Eur J Cancer 45(7): 1184-1187.
- Joshi, S. S., S. Ortiz, J. N. Witherspoon, A. Rademaker, D. P. West, R. Anderson, S. E. Rosenbaum and M. E. Lacouture (2010). "Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life." Cancer 116(16): 3916-3923.
- Jucgla, A., G. Sais, M. Navarro and J. Peyri (1995). "Palmoplantar keratoderma secondary to chronic acral erythema due to tegafur." Arch Dermatol 131(3): 364-365.
- Kadakol, A., S. S. Ghosh, B. S. Sappal, G. Sharma, J. R. Chowdhury and N. R. Chowdhury (2000). "Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype." Hum Mutat 16(4): 297-306.
- Kahler, K. C., D. Mustruph and A. Hauschild (2009). "Current recommendations for prevention and therapy of extravasation reactions in dermato-oncology." J Dtsch Dermatol Ges 7(1): 21-28.
- Kam, M. K., S. F. Leung, B. Zee, R. M. Chau, J. J. Suen, F. Mo, M. Lai, R. Ho, K. Y. Cheung, B. K. Yu, S. K. Chiu, P. H. Choi, P. M. Teo, W. H. Kwan and A. T. Chan (2007). "Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients." J Clin Oncol 25(31): 4873-4879.
- Kanat, O., T. Evrensel, I. Baran, H. Coskun, M. Zarifoglu, O. F. Turan, E. Kurt, M. Demiray, G. Gonullu and O. Manavoglu (2003). "Protective effect of amifostine against toxicity of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer: a single center randomized study." Med Oncol 20(3): 237-245.
- Kane, R. C., A. T. Farrell, H. Saber, S. Tang, G. Williams, J. M. Jee, C. Liang, B. Booth, N. Chidambaram, D. Morse, R. Sridhara, P. Garvey, R. Justice and R. Pazdur (2006). "Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma." Clinical Cancer Research 12(24): 7271-7278.
- Kang, Y. K., S. S. Lee, D. H. Yoon, S. Y. Lee, Y. J. Chun, M. S. Kim, M. H. Ryu, H. M. Chang, J. L. Lee and T. W. Kim (2010). "Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot

syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study." J Clin Oncol **28**(24): 3824-3829.

Kang, Y. K., S. S. Lee, D. H. Yoon, S. Y. Lee, Y. J. Chun, M. S. Kim, M. H. Ryu, H. M. Chang, J. L. Lee and T. W. Kim (2010). "Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study." Journal of Clinical Oncology **28**(24): 3824-3829.

Kantsevov, S. V., M. R. Cruz-Correa, C. A. Vaughn, S. B. Jagannath, P. J. Pasricha and A. N. Kalloo (2003). "Endoscopic cryotherapy for the treatment of bleeding mucosal vascular lesions of the GI tract: a pilot study." Gastrointest Endosc **57**(3): 403-406.

Karam, O., M. Tucci, T. Ducruet, H. A. Hume, J. Lacroix and F. Gauvin (2011). "Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis." Pediatr Crit Care Med **12**(5): 512-518.

Kargar, M., R. S. Sarvestani, H. N. Khojasteh and M. T. Heidari (2011). "Efficacy of penguin cap as scalp cooling system for prevention of alopecia in patients undergoing chemotherapy." Journal of Advanced Nursing **67**(11): 2473-2477.

Karstens, J. H., J. Ammon and W. Frik (1982). "Ungewöhnliche Formen der Strahlenpneumonitis während der Behandlung von Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Radiologisches Erscheinungsbild und Bedeutung des Kortisonentzugs." Med Welt **33**(41): 1425-1430.

Karthaus, M., H. Ballo, W. Abenhardt, T. Steinmetz, T. Geer, J. Schimke, D. Braumann, R. Behrens, D. Behringer, M. Kindler, H. Messmann, H. P. Boeck, R. Greinwald and U. Kleeberg (2005). "Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III study with orally administered budesonide for prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea in patients with advanced colorectal cancer." Oncology **68**(4-6): 326-332.

Katakami, N., T. Hasegawa, B. Umeda, S. Adachi, N. Ishii, Y. Takada, N. Tsubota, K. Nakano, R. Tamura and H. Nakai (1996). "[Effect of timing of granulocyte-colony stimulating factor administration on leukopenia induced by systemic chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer--multi-center randomized crossover study]." Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi **34**(5): 520-528.

Katakami, N., Y. Nishiwaki, Y. Fujiwara, M. Tsuboi, K. Takeda and a. I. Nakanishi T et (2008). "Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of weekly administration of darbepoetin alfa (DA) in anemic patients with lung or gynecologic cancer receiving platinum-containing chemotherapy." Annals of Oncology **19**(S8): viii277-viii278.

Katranci, N., N. Ovayolu, O. Ovayolu and A. Sevinc (2012). "Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial." Eur J Oncol Nurs **16**(4): 339-344.

Katsanos, K. H., E. Briasoulis, P. Tsekeris, A. Batistatou, M. Bai, C. Tolis, A. Capizzello, I. Panelos, V. Karavasilis, D. Christodoulou and E. V. Tsianos (2010). "Randomized phase II exploratory study of prophylactic amifostine in cancer patients who receive radical radiotherapy to the pelvis." J Exp Clin Cancer Res **29**: 68.

Katsura, K., K. Sasai, K. Sato, M. Saito, H. Hoshina and T. Hayashi (2008). "Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **105**(6): 731-738.

Kautio, A. L., M. Haanpää, T. Saarto and E. Kalso (2008). "Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms." J Pain Symptom Manage **35**(1): 31-39.

Kautz, L., G. Jung, E. Nemeth and T. Ganz (2013). "The Erythroid Factor Erythroferrone and Its Role In Iron Homeostasis." Blood.

Kazandjieva, J., M. Gergovska, R. Darlenski, S. Marina, V. Broshtilova, M. Balabanova and L. Stransky (2010). "Recall dermatitis after systemic treatment with paclitaxel." Int J Dermatol 49(8): 956-959.

Kee, B. K., J. S. Morris, R. S. Slack, T. Crocenzi, L. Wong, B. Esparaz, M. Overman, K. Glover, D. Jones, S. Wen and M. J. Fisch (2014). "A phase II, randomized, double blind trial of calcium aluminosilicate clay versus placebo for the prevention of diarrhea in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan." Support Care Cancer.

Keefe, D. and L. Anthony (2008). "Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care." Curr Opin Support Palliat Care 2(1): 19-21.

Kemmler, W., K. Engelke and S. von Stengel (2015). "Long-Term Exercise and Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women-Are There Periods of Reduced Effectiveness?" J Bone Miner Res.

Kemmler, W., L. Haberle and S. von Stengel (2013). "Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis." Osteoporos Int 24(7): 1937-1950.

Kemp, G., P. Rose, J. Lurain, M. Berman, A. Manetta, B. Roullet, H. Homesley, D. Belpomme and J. Glick (1996). "Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer." J Clin Oncol 14(7): 2101-2112.

Kennedy, M., K. Bruninga, E. A. Mutlu, J. Losurdo, S. Choudhary and A. Keshavarzian (2001). "Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C." Am J Gastroenterol 96(4): 1080-1084.

Kennedy, M., R. Packard, M. Grant, G. Padilla, C. Presant and R. Chillar (1983). "The effects of using Chemocap on occurrence of chemotherapy-induced alopecia." Oncol Nurs Forum 10(1): 19-24.

Kenny, S. A. (1990). "Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in hematology patients." Cancer Nurs 13(6): 345-353.

Kerkhofs, L., G. Boschetti, A. Lugini, D. L. Stanculeanu and A. G. Palomo (2012). "Use of biosimilar epoetin to increase hemoglobin levels in patients with chemotherapy-induced anemia: real-life clinical experience." Future Oncol 8(6): 751-756.

Kern, K. U., S. Nalamachu, L. Brasseur and J. M. Zakrzewska (2013). "Can treatment success with 5% lidocaine medicated plaster be predicted in cancer pain with neuropathic components or trigeminal neuropathic pain?" J Pain Res 6: 261-280.

Kerrigan, S. and R. Grant (2011). "Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours." Cochrane Database Syst Rev(8): CD008586.

Kertesz, T., M. K. Herrmann, A. Zapf, H. Christiansen, R. M. Hermann, O. Pradier, H. Schmidberger, C. F. Hess and A. Hille (2009). "Effect of a prostaglandin--given rectally for prevention of radiation-induced acute proctitis--on late rectal toxicity. Results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study." Strahlenther Onkol 185(9): 596-602.

Kewalramani, T., A. D. Zelenetz, S. D. Nimer, C. Portlock, D. Straus, A. Noy, O. O'Connor, D. A. Filippa, J. Teruya-Feldstein, A. Gencarelli, J. Qin, A. Waxman, J. Yahalom and C. H. Moskowitz (2004). "Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma." Blood 103(10): 3684-3688.

Khan, A. M., J. W. Birk, J. C. Anderson, M. Georgsson, T. L. Park, C. J. Smith and G. M. Comer (2000). "A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic

radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients." Am J Gastroenterol **95**(8): 1961-1966.

Khan, F. and B. Amatya (2012). "Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review." Eur J Phys Rehabil Med **48**(3): 507-522.

Khan, N. F., D. Mant, L. Carpenter, D. Forman and P. W. Rose (2011). "Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study." Br J Cancer **105** Suppl 1: S29-37.

Kharofa, J., E. P. Cohen, R. Tomic, Q. Xiang and E. Gore (2012). "Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(1): 238-243.

Khoury, V. Y., A. B. Stracieri, M. C. Rodrigues, D. A. Moraes, F. Pieroni, B. P. Simoes and J. C. Voltarelli (2009). "Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis." Braz Dent J **20**(3): 215-220.

Kilic, D., I. Egehan, S. Ozenirler and A. Dursun (2000). "Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy." Radiother Oncol **57**(2): 125-129.

Kim, J. H., S. L. Brown, K. A. Jenrow and S. Ryu (2008). "Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials." J Neurooncol **87**(3): 279-286.

Kim, Y. T., S. W. Kim, B. S. Yoon, H. J. Cho, E. J. Nahm, S. H. Kim, J. H. Kim and J. W. Kim (2007). "Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy." Gynecol Oncol **105**(1): 199-204.

Kirkbride, P., A. Bezjak, J. Pater, B. Zee, M. J. Palmer, R. Wong, P. Cross, S. Gulavita, P. Blood, A. Sun, G. Dundas, P. K. Ganguly, J. Lim, A. D. Chowdhury, S. E. Kumar and A. R. Dar (2000). "Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced emesis: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group phase III study." J Clin Oncol **18**(9): 1960-1966.

Kirova, Y. M., I. Fromantin, Y. De Rycke, A. Fourquet, E. Morvan, S. Padiglione, M. C. Falcou, F. Campana and M. A. Bollet (2011). "Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial." Radiother Oncol **100**(2): 205-209.

Kirpalani, H., R. K. Whyte, C. Andersen, E. V. Asztalos, N. Heddle, M. A. Blajchman, A. Peliowski, A. Rios, M. LaCorte, R. Connelly, K. Barrington and R. S. Roberts (2006). "The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants." J Pediatr **149**(3): 301-307.

Kirste, S., M. Treier, S. J. Wehrle, G. Becker, M. Abdel-Tawab, K. Gerbeth, M. J. Hug, B. Lubrich, A. L. Grosu and F. Momm (2011). "Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial." Cancer **117**(16): 3788-3795.

Kish, M. (2001). "Guide to development of practice guidelines." clin infect dis **32**: 851-854.

Kist, M., H. Mauch, A. Podbielski, M. Herrmann and E. Kniehl (2013). MIQ 09: Gastrointestinale Infektionen.

Kloth, J. K., M. Wolf, C. Rehnitz, B. Lehner, B. Wiedenhöfer and M.-A. Weber (2012). "Radiologische Diagnostik spinaler Tumoren." Der Orthopäde **41**(8): 595-607.

- Knauer, M. and B. Thurlimann (2014). "Adjuvant bisphosphonates in breast cancer treatment." Breast Care (Basel) **9**(5): 319-322.
- Knight, K., S. Wade and L. Balducci (2004). "Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature." Am J Med **116 Suppl 7A**: 11S-26S.
- Kobayashi, Y., Y. Komatsu, S. Yuki, H. Fukushima, T. Sasaki, I. Iwanaga, M. Uebayashi, H. Okuda, T. Kusumi, T. Miyagishima, S. Sogabe, M. Tateyama, K. Hatanaka, Y. Tsuji, M. Nakamura, J. Konno, F. Yamamoto, M. Onodera, K. Iwai, Y. Sakata, R. Abe, K. Oba and N. Sakamoto (2015). "Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP." Future Oncol **11**(4): 617-627.
- Koc, M. (2007). "What is the impact of tamoxifen on radiation-induced fibrosis in patients receiving breast-conserving therapy." J Clin Oncol **25**(36): 5841; author reply 5844-5845.
- Kocak, Borst, Zeng, Zhou, Hollis, Zhang, Evans, Folz, Wong, Kahn, Belderbos, Lebesque and Marks (2007). "Prospective assessment of dosimetric/physiologic-based models for predicting radiation pneumonitis." International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **67**(1): 178-186.
- Kochhar, R., F. Patel, A. Dhar, S. C. Sharma, S. Ayyagari, R. Aggarwal, M. K. Goenka, B. D. Gupta and S. K. Mehta (1991). "Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate." Dig Dis Sci **36**(1): 103-107.
- Koeppen, S., C. C. Verstappen, R. Korte, M. E. Scheulen, D. Strumberg, T. J. Postma, J. J. Heimans, P. C. Huijgens, B. Kiburg, K. Renzing-Kohler and H. C. Diener (2004). "Lack of neuroprotection by an ACTH (4-9) analogue. A randomized trial in patients treated with vincristine for Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma." J Cancer Res Clin Oncol **130**(3): 153-160.
- Koga, D. H., J. V. Salvajoli and F. A. Alves (2008). "Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature." Oral Dis **14**(1): 40-44.
- Kohne, C. H., J. De Greve, J. T. Hartmann, I. Lang, P. Vergauwe, K. Becker, D. Braumann, E. Joosens, L. Muller, J. Janssens, C. Bokemeyer, P. Reimer, H. Link, E. Spath-Schwalbe, H. J. Wilke, H. Bleiberg, J. Van Den Brande, M. Debois, U. Bethé and E. Van Cutsem (2008). "Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015." Ann Oncol **19**(5): 920-926.
- Kohno, N., K. Aogi, H. Minami, S. Nakamura, T. Asaga, Y. Iino, T. Watanabe, C. Goessl, Y. Ohashi and S. Takashima (2005). "Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial." J Clin Oncol **23**(15): 3314-3321.
- Komaki, R., J. S. Lee, L. Milas, H. K. Lee, F. V. Fossella, R. S. Herbst, P. K. Allen, Z. Liao, C. W. Stevens, C. Lu, R. G. Zinner, V. A. Papadimitrakopoulou, M. S. Kies, G. R. Blumenschein, Jr., K. M. Pisters, B. S. Glisson, J. Kurie, B. Kaplan, V. P. Garza, D. Mooring, S. L. Tucker and J. D. Cox (2004). "Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**(5): 1369-1377.
- Kosmidis, P., N. Mylonakis, A. Dimopoulos, N. Pavlidis, G. Fountzilas, E. Samantas, K. Dimitriadis, C. Kalophonos, D. Tsavdaridis and D. Skarlos (2000). "Combination chemotherapy with paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus gemcitabine in inoperable non-small cell lung cancer: a phase III randomized study. Preliminary results. Hellenic Cooperative Oncology Group." Semin Oncol **27**(1 Suppl 2): 3-8.

- Koswig, S., A. Buchali, D. Bohmer, L. Schlenger and V. Budach (1999). "[Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients]." Strahlenther Onkol 175(10): 509-514.
- Kotasek, D., M. Albertsson, J. Mackey and G. r. o. u. p. Darbepoetin Alfa 980291 Study (2002). Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of darbepoetin alfa administered once every 3 (Q3W) or 4 (Q4W) weeks in patients with solid tumors. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. 21: 356a-356a.
- Kotasek, D., G. Steger, W. Faught, C. Underhill, E. Poulsen and a. I. Colowick Ab et (2003). "Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study." European Journal of Cancer 39(14): 2026-2034.
- Kottschade, L. A., J. A. Sloan, M. A. Mazurczak, D. B. Johnson, B. P. Murphy, K. M. Rowland, D. A. Smith, A. R. Berg, P. J. Stella and C. L. Loprinzi (2011). "The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial." Support Care Cancer 19(11): 1769-1777.
- Kouloulis, V. E., J. R. Kouvaris, G. Pissakas, J. D. Kokakis, C. Antypas, E. Mallas, G. Matsopoulos, S. Michopoulos, S. P. Vosdoganis, A. Kostakopoulos and L. J. Vlahos (2004). "A phase II randomized study of topical intrarectal administration of amifostine for the prevention of acute radiation-induced rectal toxicity." Strahlenther Onkol 180(9): 557-562.
- Kouloulis, V. E., J. R. Kouvaris, G. Pissakas, E. Mallas, C. Antypas, J. D. Kokakis, G. Matsopoulos, S. Michopoulos, K. Mystakidou and L. J. Vlahos (2005). "Phase II multicenter randomized study of amifostine for prevention of acute radiation rectal toxicity: topical intrarectal versus subcutaneous application." Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(2): 486-493.
- Kozelsky, T. F., G. E. Meyers, J. A. Sloan, T. G. Shanahan, S. J. Dick, R. L. Moore, G. P. Engeler, A. R. Frank, T. K. McKone, R. E. Urias, M. V. Pilepich, P. J. Novotny and J. A. Martenson (2003). "Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy." J Clin Oncol 21(9): 1669-1674.
- Kraft, A., S. Weinig, M. Edinger, D. P. Berger and B. R. Winterhalter (2000). "Anthrazyklin-Extravasate." der Onkologe.
- Kris, M. G., R. J. Gralla, R. A. Clark, L. B. Tyson and S. Groshen (1988). "Control of chemotherapy-induced diarrhea with the synthetic enkephalin BW942C: a randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin." J Clin Oncol 6(4): 663-668.
- Kris, M. G., P. J. Hesketh, M. R. Somerfield, P. Feyer, R. Clark-Snow, J. M. Koeller, G. R. Morrow, L. W. Chinnery, M. J. Chesney, R. J. Gralla and S. M. Grunberg (2006). "American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006." J Clin Oncol 24(18): 2932-2947.
- Kristensen, B., B. Ejlersen, M. Groenvold, S. Hein, H. Loft and H. T. Mouridsen (1999). "Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study." J Intern Med 246(1): 67-74.
- Kropff, M., H. G. Baylon, J. Hillengass, T. Robak, R. Hajek, P. Liebisch, S. Goranov, C. Hulin, J. Blade, T. Caravita, H. Avet-Loiseau, T. M. Moehler, C. Pattou, L. Lucy, E. Kueenburg, A. Glasmacher, R. Zerbib and T. Facon (2012). "Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial." Haematologica 97(5): 784-791.
- Krzakowski, M. and G. r. o. u. p. Dynepo Oncology Study (2008). "Epoetin delta: efficacy in the treatment of anaemia in cancer patients receiving chemotherapy." Clinical Oncology 20: 705-713.

- Kuderer, N. M., D. C. Dale, J. Crawford, L. E. Cosler and G. H. Lyman (2006). "Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients." Cancer **106**(10): 2258-2266.
- Kunikane, H., K. Watanabe, M. Fukuoka, N. Saijo, K. Furuse and a. I. Ikegami H et (2001). "Double-blind randomized control trial of the effect of recombinant human erythropoietin on chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer." International journal of clinical oncology **6**: 296-301.
- Kurul, S., P. Saip and T. Aydin (2002). "Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury." Lancet Oncol **3**(11): 684-692.
- Kurz, C., C. Marth, G. Windbichler, M. Lahousen, M. Medl and a. I. Vavra N et (1997). "Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study." Gynecologic Oncology **65**(3): 461-466.
- Kus, T., G. Aktas, G. Alpak, M. E. Kalender, A. Sevinc, S. Kul, M. Temizer and C. Camci (2015). "Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study." Support Care Cancer.
- Kuskonmaz, B., S. Yalcin, O. Kucukbayrak, N. Cetin, M. Cetin, I. Tezcan and D. Uckan (2008). "The effect of glutamine supplementation on hematopoietic stem cell transplant outcome in children: a case-control study." Pediatr Transplant **12**(1): 47-51.
- Kwok, E. and C. K. Chan (1998). "Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury." Can Respir J **5**(3): 211-214.
- Kwon, H. C., S. K. Kim, W. K. Chung, M. J. Cho, J. S. Kim, J. S. Kim, S. R. Moon, W. Y. Park, S. J. Ahn, Y. K. Oh, H. G. Yun and B. S. Na (2000). "Effect of pentoxifylline on radiation response of non-small cell lung cancer: a phase III randomized multicenter trial." Radiother Oncol **56**(2): 175-179.
- Kyle, R. A., M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, M. E. Plevak, T. M. Therneau and P. R. Greipp (2003). "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." Mayo Clin Proc **78**(1): 21-33.
- Kyrgidis, A., S. Triaridis, K. Kontos, A. Patrikidou, C. Andreadis, J. Constantinidis, K. Vahtsevanos and K. Antoniadis (2012). "Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires." Anticancer Res **32**(8): 3527-3534.
- Kyrgidis, A., T.-G. Tzellos, K. Toulis, A. Arora, D. Kouvelas and S. Triaridis (2013). "An evidence-based review of risk-reductive strategies for osteonecrosis of the jaws among cancer patients." Current Clinical Pharmacology **8**(2): 124-134.
- Laack, N. N. and P. D. Brown (2004). "Cognitive sequelae of brain radiation in adults." Semin Oncol **31**(5): 702-713.
- Lacouture, M. E., M. J. Anadkat, R.-J. Bensadoun, J. Bryce, A. Chan, J. B. Epstein, B. Eaby-Sandy and B. A. Murphy (2011). "Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities." Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer **19**(8): 1079-1095.
- Lacouture, M. E., M. J. Anadkat, R. J. Bensadoun, J. Bryce, A. Chan, J. B. Epstein, B. Eaby-Sandy and B. A. Murphy (2011). "Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities." Support Care Cancer **19**(8): 1079-1095.

- Lacouture, M. E. and S. E. Lai (2006). "The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome." Br J Dermatol 155(4): 852-854.
- Lacouture, M. E., E. P. Mitchell, B. Piperdi, M. V. Pillai, H. Shearer, N. Iannotti, F. Xu and M. Yassine (2010). "Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer." Journal of Clinical Oncology 28(8): 1351-1357.
- Lacouture, M. E., D. Schadendorf, C. Y. Chu, M. Uttenreuther-Fischer, U. Stammberger, D. O'Brien and A. Hauschild (2013). "Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker." Expert Rev Anticancer Ther 13(6): 721-728.
- Lacroix, J., P. C. Hebert, J. S. Hutchison, H. A. Hume, M. Tucci, T. Ducruet, F. Gauvin, J. P. Collet, B. J. Toledano, P. Robillard, A. Joffe, D. Biarent, K. Meert and M. J. Peters (2007). "Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units." N Engl J Med 356(16): 1609-1619.
- Lademann, J., A. Martschick, F. Kluschke, H. Richter, J. W. Fluhr, A. Patzelt, S. Jung, R. Chekerov, M. E. Darvin, N. Haas, W. Sterry, L. Zastrow and J. Sehouli (2014). "Efficient prevention strategy against the development of a palmar-plantar erythrodysesthesia during chemotherapy." Skin Pharmacol Physiol 27(2): 66-70.
- Lahart, I. M., G. S. Metsios, A. M. Nevill and A. R. Carmichael (2015). "Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies." Acta Oncol 54(5): 635-654.
- Lalla, R. V., J. Bowen, A. Barasch, L. Elting, J. Epstein, D. M. Keefe, D. B. McGuire, C. Migliorati, O. Nicolatou-Galitis, D. E. Peterson, J. E. Raber-Durlacher, S. T. Sonis and S. Elad (2014). "MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy." Cancer 120(10): 1453-1461.
- Lambrecht, M., D. Nevens and S. Nuyts (2013). "Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer." Strahlentherapie und Onkologie 189(3): 223-229.
- Lanciano, R., D. M. Sherman, J. Michalski, A. J. Preston, K. Yocom and C. Friedman (2001). "The efficacy and safety of once-daily Kytril (granisetron hydrochloride) tablets in the prophylaxis of nausea and emesis following fractionated upper abdominal radiotherapy." Cancer Invest 19(8): 763-772.
- Lane, P., P. Vichi, D. L. Bain and T. R. Tritton (1987). "Temperature dependence studies of adriamycin uptake and cytotoxicity." Cancer Res 47(15): 4038-4042.
- Langer, S. W., M. Sehested and P. B. Jensen (2009). "Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments." Tumori 95(3): 273-282.
- Langer, S. W., A. V. Thougard, M. Sehested and P. B. Jensen (2006). "Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone." Cancer Chemother Pharmacol 57(1): 125-128.
- Langstein, H. N., H. Duman, D. Seelig, C. E. Butler and G. R. Evans (2002). "Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury." Ann Plast Surg 49(4): 369-374.
- Larson, R. A., R. K. Dodge, C. A. Linker, R. M. Stone, B. L. Powell, E. J. Lee, P. Schulman, F. R. Davey, S. R. Frankel, C. D. Bloomfield, S. L. George and C. A. Schiffer (1998). "A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111." Blood 92(5): 1556-1564.

- Lassere, Y. and P. Hoff (2004). "Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda)." *Eur J Oncol Nurs* **8 Suppl 1**: S31-40.
- Lau, C. P., P. Hui and T. C. Chan (2011). "Docetaxel-induced nail toxicity: a case of severe onycholysis and topic review." *Chin Med J (Engl)* **124**(16): 2559-2560.
- Laughlin, R. A., J. M. Landeen and M. B. Habal (1979). "The management of inadvertent subcutaneous adriamycin infiltration." *Am J Surg* **137**(3): 408-412.
- Launay, M., L. Dahan, M. Duval, A. Rodallec, G. Milano, M. Duluc, B. Lacarelle, J. Ciccolini and J. F. Seitz (2016). "Beating the odds: efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer." *Br J Clin Pharmacol* **81**(1): 124-130.
- Lawrence, H. J., D. Walsh, K. A. Zapotowski, A. Denham, S. H. Goodnight and D. R. Gandara (1989). "Topical dimethylsulfoxide may prevent tissue damage from anthracycline extravasation." *Cancer Chemother Pharmacol* **23**(5): 316-318.
- Lawrence, Y. R., X. A. Li, I. el Naqa, C. A. Hahn, L. B. Marks, T. E. Merchant and A. P. Dicker (2010). "Radiation dose-volume effects in the brain." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **76**(3 Suppl): S20-27.
- Lazzari, M., A. F. Sabato, C. Caldarulo, M. Casali, P. Gafforio, C. Marcassa and F. Leonardis (2014). "Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer neuropathic pain: an observational analysis." *Curr Med Res Opin* **30**(4): 555-564.
- Le, Q. T., H. E. Kim, C. J. Schneider, G. Murakozy, K. Skladowski, S. Reinisch, Y. Chen, M. Hickey, M. Mo, M. G. Chen, D. Berger, R. Lizambri and M. Henke (2011). "Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study." *J Clin Oncol* **29**(20): 2808-2814.
- Leal, A. D., R. Qin, P. J. Atherton, P. Haluska, R. J. Behrens, C. H. Tiber, P. Watanaboonyakhet, M. Weiss, P. T. Adams, T. J. Dockter and C. L. Loprinzi (2014). "North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Cancer* **120**(12): 1890-1897.
- Leboulleux, S., L. Bastholt, T. Krause, C. de la Fouchardiere, J. Tennvall, A. Awada, J. M. Gomez, F. Bonichon, L. Leenhardt, C. Soufflet, M. Licour and M. J. Schlumberger (2012). "Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial." *Lancet Oncol* **13**(9): 897-905.
- Lebrede, L., R. Barrie and E. A. Woltering (1992). "DMSO protects against adriamycin-induced tissue necrosis." *J Surg Res* **53**(1): 62-65.
- Lecomte, T., J. M. Ferraz, F. Zinzindohoue, M. A. Lorient, D. A. Tregouet, B. Landi, A. Berger, P. H. Cugnenc, R. Jian, P. Beaune and P. Laurent-Puig (2004). "Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy." *Clin Cancer Res* **10**(17): 5880-5888.
- Lee, S. J., P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster, D. Irwin, J. F. San Miguel, B. Crawford, J. Massaro, R. Dhawan, S. Gupta and K. C. Anderson (2008). "Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study." *Br J Haematol* **143**(4): 511-519.
- Lee, W. J., J. L. Lee, S. E. Chang, M. W. Lee, Y. K. Kang, J. H. Choi, K. C. Moon and J. K. Koh (2009). "Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib." *Br J Dermatol* **161**(5): 1045-1051.
- Leenstra, J. L., R. C. Miller, R. Qin, J. A. Martenson, K. J. Dornfeld, J. D. Bearden, D. R. Puri, P. J. Stella, M. A. Mazurczak, M. D. Klish, P. J. Novotny, R. L. Foote and C. L. Loprinzi (2014). "Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis

pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance])." J Clin Oncol 32(15): 1571-1577.

Lefevre, J. H., A. Amiot, F. Joly, F. Bretagnol and Y. Panis (2011). "Risk of recurrence after surgery for chronic radiation enteritis." Br J Surg 98(12): 1792-1797.

Leithner, A., J. Friesenbichler, D. Andreou, W. Maurer-Ertl and P. U. Tunn (2012). "[Bone metastases treatment strategies]." Orthopade 41(10): 863-871; quiz 872.

Leithner, A., W. Maurer-Ertl and R. Windhager (2009). "Biopsy of bone and soft tissue tumours: hints and hazards." Recent Results Cancer Res 179: 3-10.

Leonard, P., M. T. Seymour, R. James, D. Hochhauser and J. A. Ledermann (2002). "Phase II study of irinotecan with bolus and high dose infusional 5-FU and folinic acid (modified de Gramont) for first or second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer." Br J Cancer 87(11): 1216-1220.

Leonardi, M. C., S. Gariboldi, G. B. Ivaldi, A. Ferrari, F. Serafini, F. Didier, L. Mariani, S. Castiglioni and R. Orecchia (2008). "A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis." Eur J Dermatol 18(3): 317-321.

Leong, S. S., E. H. Tan, K. W. Fong, E. Wilder-Smith, Y. K. Ong, B. C. Tai, L. Chew, S. H. Lim, J. Wee, K. M. Lee, K. F. Foo, P. Ang and P. T. Ang (2003). "Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol 21(9): 1767-1774.

Leppert, W. (2009). "Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain." Pharmacol Rep 61(6): 978-992.

Lester, J. E., D. Dodwell, O. P. Purohit, S. A. Gutcher, S. P. Ellis, R. Thorpe, J. M. Horsman, J. E. Brown, R. A. Hannon and R. E. Coleman (2008). "Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer." Clin Cancer Res 14(19): 6336-6342.

LeVeque, F. G., M. Montgomery, D. Potter, M. B. Zimmer, J. W. Rieke, B. W. Steiger, S. C. Gallagher and C. C. Muscoplat (1993). "A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients." J Clin Oncol 11(6): 1124-1131.

Levi, F., J. L. Misset, S. Brienza, R. Adam, G. Metzger, M. Itzakhi, J. P. Caussanel, F. Kunstlinger, S. Lecouturier, A. Descorps-Declere and et al. (1992). "A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer." Cancer 69(4): 893-900.

Levin, V. A., L. Bidaut, P. Hou, A. J. Kumar, J. S. Wefel, B. N. Bekele, J. Grewal, S. Prabhu, M. Loghin, M. R. Gilbert and E. F. Jackson (2011). "Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system." Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(5): 1487-1495.

Levy, E., P. Piedbois, M. Buyse, J. P. Pignon, P. Rougier, L. Ryan, R. Hansen, B. Zee, B. Weinerman, J. Pater, C. Leichman, J. Macdonald, J. Benedetti, J. Lokich, J. Fryer, G. Brufman, R. Isacson, A. Laplanche, E. Quinaux and P. Thirion (1998). "Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors." J Clin Oncol 16(11): 3537-3541.

Leyland-Jones, B., V. Semiglazov, M. Pawlicki, T. Pienkowski, S. Tjulandin and a. I. Manikhas G et (2005). "Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study." Journal of Clinical Oncology 23(25): 5865-5868.

- Li, F., W. Wang, L. Li, D. Su, Y. Chang, G. Guo, X. He and B. Li (2014). "Cryoablation combined with zoledronic acid in comparison with cryoablation and zoledronic acid alone in the treatment of painful bone metastases." Experimental and therapeutic medicine, 539-544 DOI: 10.3892/etm.2014.1784.
- Li, Y., X. Ping, B. Yu, F. Liu, X. Ni and J. Li (2009). "Clinical trial: pophyllactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy: a randomised crossover trial." Aliment Pharmacol Ther.
- Lieshout, H. F. and C. P. Bots (2014). "The effect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematic review." Clin Oral Investig 18(1): 17-24.
- Lievens, Y., K. Haustermans, D. Van den Weyngaert, W. Van den Bogaert, P. Scalliet, L. Hutsebaut, J. Fowler and P. Lambin (1998). "Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial." Radiother Oncol 47(2): 149-153.
- Liguori, V., C. Guillemin, G. F. Pesce, R. O. Mirimanoff and J. Bernier (1997). "Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy." Radiother Oncol 42(2): 155-161.
- Lim, D. A., P. Tarapore, E. Chang, M. Burt, L. Chakalian, N. Barbaro, S. Chang, K. R. Lamborn and M. W. McDermott (2009). "Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study." J Neurooncol 93(3): 349-354.
- Lin, L. C., J. Que, L. K. Lin and F. C. Lin (2006). "Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study." Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(3): 745-750.
- Lin, P. C., M. Y. Lee, W. S. Wang, C. C. Yen, T. C. Chao, L. T. Hsiao, M. H. Yang, P. M. Chen, K. P. Lin and T. J. Chiou (2006). "N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data." Support Care Cancer 14(5): 484-487.
- Lind, J. S., S. Senan and E. F. Smit (2011). "Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol 30(8): e104-108.
- Lind, P. A., L. B. Marks, P. H. Hardenbergh, R. Clough, M. Fan, D. Hollis, M. L. Hernando, D. Lucas, A. Piepgrass and L. R. Prosnitz (2002). "Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(1): 137-143.
- Lind, P. A., L. B. Marks, D. Hollis, M. Fan, S. M. Zhou, M. T. Munley, T. D. Shafman, R. J. Jaszczak and R. E. Coleman (2002). "Receiver operating characteristic curves to assess predictors of radiation-induced symptomatic lung injury." Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(2): 340-347.
- Link, H. and S. Schmitz (2013). "Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany." Onkologie 36(5): 266-272.
- Lipp, P. (2016). "Eisen i.v. und die Aut- idem- Problematik." Deutsche Apotheker Zeitung 156(9): 64.
- Lipton, A., K. Fizazi, A. T. Stopeck, D. H. Henry, J. E. Brown, D. A. Yardley, G. E. Richardson, S. Siena, P. Maroto, M. Clemens, B. Bilynsky, V. Charu, P. Beuzeboc, M. Rader, M. Viniegra, F. Saad, C. Ke, A. Braun and S. Jun (2012). "Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials." European Journal of Cancer 48(16): 3082-3092.
- Lipton, A., G. G. Steger, J. Figueroa, C. Alvarado, P. Solal-Celigny, J. J. Body, R. de Boer, R. Berardi, P. Gascon, K. S. Tonkin, R. Coleman, A. H. Paterson, M. C. Peterson, M. Fan,

- A. Kinsey and S. Jun (2007). "Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases." J Clin Oncol **25**(28): 4431-4437.
- Lipton, A., G. G. Steger, J. Figueroa, C. Alvarado, P. Solal-Celigny, J. J. Body, R. de Boer, R. Berardi, P. Gascon, K. S. Tonkin, R. E. Coleman, A. H. Paterson, G. M. Gao, A. C. Kinsey, M. C. Peterson and S. Jun (2008). "Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy." Clin Cancer Res **14**(20): 6690-6696.
- Lira, F. S., M. Antunes Bde, M. Seelaender and J. C. Neto (2015). "The therapeutic potential of exercise to treat cachexia." Curr Opin Support Palliat Care **9**(4): 317-324.
- Littlewood, T. J., E. Bajetta, J. W. Nortier, E. Vercaemmen and B. Rapoport (2001). "Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Journal of Clinical Oncology **19**(11): 2865-2874.
- Liu, T., Y. Liu, S. He, Z. Zhang and M. M. Kligerman (1992). "Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer." Cancer **69**(11): 2820-2825.
- Lo, J. C., F. S. O'Ryan, N. P. Gordon, J. Yang, R. L. Hui, D. Martin, M. Hutchinson, P. V. Lathon, G. Sanchez, P. Silver, M. Chandra, C. A. McCloskey, J. A. Staffa, M. Willy, J. V. Selby and A. S. Go (2010). "Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure." J Oral Maxillofac Surg **68**(2): 243-253.
- Lofgren, C., C. Paul, M. Astrom, R. Hast, M. Hedenius, R. Lerner, J. Liliemark, I. Nilsson, S. Rodjer, B. Simonsson, D. Stockelberg, U. Tidefelt and M. Bjorkholm (2004). "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to increase efficacy of mitoxantrone, etoposide and cytarabine in previously untreated elderly patients with acute myeloid leukaemia: a Swedish multicentre randomized trial." Br J Haematol **124**(4): 474-480.
- Loibl, S., V. Mueller, G. von Minckwitz, B. Conrad, C. H. Koehne, S. Kremers, H. Forstbauer, M. Linder, V. Nekljudova and V. Moebus (2011). "Comparison of pegfilgrastim on day 2 vs. day 4 as primary prophylaxis of intense dose-dense chemotherapy in patients with node-positive primary breast cancer within the prospective, multi-center GAIN study: (GBG 33)." Support Care Cancer **19**(11): 1789-1795.
- Lokkevik, E., E. Skovlund, J. B. Reitan, E. Hannisdal and G. Tanum (1996). "Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy--a randomized controlled trial." Acta Oncol **35**(8): 1021-1026.
- Long, G. V., D. Stroyakovskiy, H. Gogas, E. Levchenko, F. de Braud, J. Larkin, C. Garbe, T. Jouary, A. Hauschild, J. J. Grob, V. Chiarion Sileni, C. Lebbe, M. Mandala, M. Millward, A. Arance, I. Bondarenko, J. B. Haanen, J. Hansson, J. Utikal, V. Ferraresi, N. Kovalenko, P. Mohr, V. Probachai, D. Schadendorf, P. Nathan, C. Robert, A. Ribas, D. J. DeMarini, J. G. Irani, M. Casey, D. Ouellet, A. M. Martin, N. Le, K. Patel and K. Flaherty (2014). "Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma." N Engl J Med **371**(20): 1877-1888.
- Loos, W. J., R. de Wit, S. J. Freedman, K. Van Dyck, J. J. Gambale, S. Li, G. M. Murphy, C. van Noort, P. de Bruijn and J. Verweij (2007). "Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients." Cancer Chemother Pharmacol **59**(3): 407-412.
- Lopez, A., A. Gutierrez, A. Palacios, I. Blancas, M. Navarrete, M. Morey, A. Perello, J. Alarcon, J. Martinez and J. Rodriguez (2008). "GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study." Eur J Haematol **80**(2): 127-132.

- Loprinzi, C. L., C. Ghosh, J. Camoriano, J. Sloan, P. D. Steen, J. C. Michalak, P. L. Schaefer, P. J. Novotny, J. B. Gerstner, D. F. White, A. K. Hatfield and S. K. Quella (1997). "Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy." J Clin Oncol 15(3): 1235-1238.
- Loprinzi, C. L., R. Qin, S. R. Dakhil, L. Fehrenbacher, K. A. Flynn, P. Atherton, D. Seisler, R. Qamar, G. C. Lewis and A. Grothey (2014). "Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Intravenous Calcium and Magnesium to Prevent Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity (N08CB/Alliance)." J Clin Oncol 32(10): 997-1005.
- Lorusso, D. (2003). "Phase III multicenter randomized trial of amifostine as cytoprotectant in first-line chemotherapy in ovarian cancer patients." Annals of Oncology 14(7): 1086-1093.
- Lorusso, D., A. Di Stefano, V. Carone, A. Fagotti, S. Pisconti and G. Scambia (2007). "Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome)." Ann Oncol 18(7): 1159-1164.
- Loughney, L., M. A. West, G. J. Kemp, M. P. Grocott and S. Jack (2015). "Exercise intervention in people with cancer undergoing adjuvant cancer treatment following surgery: A systematic review." Eur J Surg Oncol.
- Lovejoy, N. C. (1979). "Preventing hair loss during adriamycin therapy." Cancer Nurs 2(2): 117-121.
- Lovelace, T. L., N. F. Fox, A. J. Sood, S. A. Nguyen and T. A. Day (2014). "Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 117(5): 595-607.
- Loven, D., H. Levavi, G. Sabach, R. Zart, M. Andras, A. Fishman, Y. Karmon, T. Levi, R. Dabby and N. Gadoth (2009). "Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel." Eur J Cancer Care (Engl) 18(1): 78-83.
- Lowenberg, B., W. van Putten, M. Theobald, J. Gmur, L. Verdonck, P. Sonneveld, M. Fey, H. Schouten, G. de Greef, A. Ferrant, T. Kovacsics, A. Gratwohl, S. Daenen, P. Huijgens and M. Boogaerts (2003). "Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia." N Engl J Med 349(8): 743-752.
- Lowery MA, Yu KH, Adel NG, Apollo AJ, Boyar MS, Caron P, Ilson D, Segal NH, Janjigian YY and Reidy DL (2012). "Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)." ASCO Meeting Abstracts 30(15 suppl):4057.
- Lubbert, C., E. John and L. von Muller (2014). "Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment." Dtsch Arztebl Int 111(43): 723-731.
- Lucarotti, M. E., R. A. Mountford and D. C. Bartolo (1991). "Surgical management of intestinal radiation injury." Dis Colon Rectum 34(10): 865-869.
- Ludwig, H., E. Muldur, G. Endler and W. Hubl (2013). "Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia." Ann Oncol 24(7): 1886-1892.
- Ludwig, H., S. Van Belle, P. Barrett-Lee, G. Birgegard, C. Bokemeyer, P. Gascon, P. Kosmidis, M. Krzakowski, J. Nortier, P. Olmi, M. Schneider and D. Schrijvers (2004). "The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients." Eur J Cancer 40(15): 2293-2306.
- Luksenburg, H., A. Weir and R. Wager (2004). EPO-INT-1: Safety Concerns Associated with Aranesp (darbepoetin alfa) Amgen, Inc. and Procrit (epoetin alfa) Ortho Biotech,

L.P., for the Treatment of Anemia Associated with Cancer Chemotherapy. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Oncologic Drugs Advisory Committee. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4037b2_04.pdf [date of last access March 27, 2009].

Lutz, S., L. Berk, E. Chang, E. Chow, C. Hahn, P. Hoskin, D. Howell, A. Konski, L. Kachnic, S. Lo, A. Sahgal, L. Silverman, C. von Gunten, E. Mendel, A. Vassil, D. W. Bruner and W. Hartsell (2011). "Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline." Int J Radiat Oncol Biol Phys **79**(4): 965-976.

Lyman, G. H., E. Abella and R. Pettengell (2014). "Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review." Crit Rev Oncol Hematol **90**(3): 190-199.

Lyman, G. H., D. C. Dale, E. Culakova, M. S. Poniewierski, D. A. Wolff, N. M. Kuderer, M. Huang and J. Crawford (2013). "The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Ann Oncol **24**(10): 2475-2484.

Lyman, G. H. and D. J. Delgado (2003). "Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma." Cancer **98**(11): 2402-2409.

Lyman, G. H. and D. J. Delgado (2003). "Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma." Cancer **98**(11): 2402-2409.

Lyman, G. H., N. M. Kuderer, J. Crawford, D. A. Wolff, E. Culakova, M. S. Poniewierski and D. C. Dale (2011). "Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy." Cancer **117**(9): 1917-1927.

Lyman, G. H., N. M. Kuderer and B. Djulbegovic (2002). "Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis." Am J Med **112**(5): 406-411.

Lyman, G. H., C. H. Lyman, O. Agboola and f. t. A. S. Group (2005). "Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia." The Oncologist **10**: 427-437.

Lyman, G. H., S. L. Michels, M. W. Reynolds, R. Barron, K. S. Tomic and J. Yu (2010). "Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia." Cancer **116**(23): 5555-5563.

Lynam, L. M., M. K. Lyons, J. F. Drazkowski, J. I. Sirven, K. H. Noe, R. S. Zimmerman and J. A. Wilkens (2007). "Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review." Clin Neurol Neurosurg **109**(7): 634-638.

Lyons, A., J. Osher, E. Warner, R. Kumar and P. A. Brennan (2014). "Osteoradionecrosis-a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal." Br J Oral Maxillofac Surg **52**(5): 392-395.

Lyons, A. J., C. M. West, J. M. Risk, N. J. Slevin, C. Chan, S. Crichton, G. Rinck, D. Howell and R. J. Shaw (2012). "Osteoradionecrosis in head-and-neck cancer has a distinct genotype-dependent cause." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(4): 1479-1484.

Mabro, M., C. Louvet, T. Andre, E. Carola, V. Gilles-Amar, P. Artru, M. Krulik and A. de Gramont (2003). "Bimonthly leucovorin, infusion 5-fluorouracil, hydroxyurea, and irinotecan (FOLFIRI-2) for pretreated metastatic colorectal cancer." Am J Clin Oncol **26**(3): 254-258.

Maccio, A., C. Madeddu, G. Gramignano, C. Mulas, E. Sanna and G. Mantovani (2010). "Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study." Oncologist **15**(8): 894-902.

Macduff, C., T. Mackenzie, A. Hutcheon, L. Melville and H. Archibald (2003). "The effectiveness of scalp cooling in preventing alopecia for patients receiving epirubicin and docetaxel." European Journal of Cancer Care 12(2): 154-161.

Machtay, M., Q. Zhang, M. Suntharalingam, D. Hershock, R. Lustig and A. Nabid (2012). "Long-term outcomes from RTOG 99-03: Radiation therapy with or without erythropoietin for anemic head-and-neck cancer patients." International journal of radiation oncology, biology, physics, S21.

Mackie, A. M., B. C. Coda and H. F. Hill (1991). "Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain." Pain 46(3): 265-269.

Macmillan, M. S., M. Wells, S. MacBride, G. M. Raab, A. Munro and H. MacDougall (2007). "Randomized comparison of dry dressings versus hydrogel in management of radiation-induced moist desquamation." Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(3): 864-872.

Madani, I., K. De Ruyck, H. Goeminne, W. De Neve, H. Thierens and J. Van Meerbeeck (2007). "Predicting risk of radiation-induced lung injury." J Thorac Oncol 2(9): 864-874.

Mader, I., P. Fürst-Weger, R. Mader, E. Nogler-Semenitz and S. Wassertheurer (2006). Paravasation von Zytostatika - Ein Kompendium für Prävention und Therapie - , Zweite, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer-Verlag/Wien.

Maggio, A., A. Magli, T. Rancati, C. Fiorino, F. Valvo, G. Fellin, U. Ricardi, F. Munoz, D. Cosentino, L. F. Cazzaniga, R. Valdagni and V. Vavassori (2014). "Daily sodium butyrate enema for the prevention of radiation proctitis in prostate cancer patients undergoing radical radiation therapy: results of a multicenter randomized placebo-controlled dose-finding phase 2 study." Int J Radiat Oncol Biol Phys 89(3): 518-524.

Mahmoud, B. H. and M. J. Eide (2012). "Bendamustine-induced "flagellate dermatitis".
Dermatol Online J 18(11): 12.

Maiche, A., O. P. Isokangas and P. Grohn (1994). "Skin protection by sucralfate cream during electron beam therapy." Acta Oncol 33(2): 201-203.

Maier, G. S., K. Horas, A. A. Kurth, D. Lazovic, J. B. Seeger and U. Maus (2015). "Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Bone Metastases and Multiple Myeloma." Anticancer Res 35(11): 6281-6285.

Maindrault-Goebel, F., A. de Gramont, C. Louvet, T. Andre, E. Carola, M. Mabro, P. Artru, V. Gilles, J. P. Lotz, V. Izrael and M. Krulik (2001). "High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7)." Eur J Cancer 37(8): 1000-1005.

Mak, S. S., A. Molassiotis, W. M. Wan, I. Y. Lee and E. S. Chan (2000). "The effects of hydrocolloid dressing and gentian violet on radiation-induced moist desquamation wound healing." Cancer Nurs 23(3): 220-229.

Mak, S. S., C. Y. Zee, A. Molassiotis, S. J. Chan, S. F. Leung, K. F. Mo and P. J. Johnson (2005). "A comparison of wound treatments in nasopharyngeal cancer patients receiving radiation therapy." Cancer Nurs 28(6): 436-445.

Mangili, G., M. Petrone, C. Gentile, P. De Marzi, R. Vigano and E. Rabaiotti (2008). "Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling." Gynecologic Oncology 108(2): 332-335.

Mantyh, P. (2013). "Bone cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities." Pain 154 Suppl 1: S54-62.

Mantyh, P. W., D. R. Clohisy, M. Koltzenburg and S. P. Hunt (2002). "Molecular mechanisms of cancer pain." Nat Rev Cancer 2(3): 201-209.

Maranzano, E., V. De Angelis, S. Pergolizzi, M. Lupattelli, P. Frata, S. Spagnesi, M. L. Frisio, G. Mandoliti, G. Malinverni, F. Trippa, L. Fabbietti, S. Parisi, A. Di Palma, P. De Vecchi, C. De Renzis, C. Giorgetti, T. Bergami, R. Orecchia, M. Portaluri, M. Signor and D. Di Gennaro (2010). "A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres." Radiother Oncol **94**(1): 36-41.

Marks, L. B., S. M. Bentzen, J. O. Deasy, F. M. Kong, J. D. Bradley, I. S. Vogelius, I. El Naqa, J. L. Hubbs, J. V. Lebesque, R. D. Timmerman, M. K. Martel and A. Jackson (2010). "Radiation dose-volume effects in the lung." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S70-76.

Marks, L. B., D. Hollis, M. Munley, G. Bentel, M. Garipagaoglu, M. Fan, J. Poulson, R. Clough, G. Sibley, R. E. Coleman and R. Jaszczak (2000). "The role of lung perfusion imaging in predicting the direction of radiation-induced changes in pulmonary function tests." Cancer **88**(9): 2135-2141.

Marks, L. B., R. K. Ten Haken and M. K. Martel (2010). "Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S1-2.

Marks, L. B., E. D. Yorke, A. Jackson, R. K. Ten Haken, L. S. Constine, A. Eisbruch, S. M. Bentzen, J. Nam and J. O. Deasy (2010). "Use of normal tissue complication probability models in the clinic." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S10-19.

Marsh Rde, W., M. S. Talamonti, M. H. Katz and J. M. Herman (2015). "Pancreatic cancer and FOLFIRINOX: a new era and new questions." Cancer Med **4**(6): 853-863.

Marshall, R. F., L. E. Arthaud and J. R. MacDonald (2000). "Evaluation of antidotes for extravasation injury produced by 6-hydroxymethylacylfulvene (MGI 114), a novel cytotoxic antitumor agent, in an intradermal toxicity model in rats." Cancer Chemother Pharmacol **45**(5): 397-401.

Martenson, J. A., J. W. Bollinger, J. A. Sloan, P. J. Novotny, R. E. Urias, J. C. Michalak, T. G. Shanahan, J. A. Mailliard and R. Levitt (2000). "Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: A North Central Cancer Treatment Group phase III double-blind placebo-controlled trial." J Clin Oncol **18**(6): 1239-1245.

Martenson, J. A., M. Y. Halyard, J. A. Sloan, G. M. Proulx, R. C. Miller, R. L. Deming, S. J. Dick, H. A. Johnson, T. H. Tai, A. W. Zhu, J. Keit, K. J. Stien and P. J. Atherton (2008). "Phase III, double-blind study of depot octreotide versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: results of North Central Cancer Treatment Group N00CA." J Clin Oncol **26**(32): 5248-5253.

Martenson, J. A., Jr., G. Hyland, C. G. Moertel, J. A. Mailliard, J. R. O'Fallon, R. T. Collins, R. F. Morton, H. H. Tewfik, R. L. Moore, A. R. Frank, R. E. Urias and R. L. Deming (1996). "Olsalazine is contraindicated during pelvic radiation therapy: results of a double-blind, randomized clinical trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **35**(2): 299-303.

Martin, A., E. Conde, M. Arnan, M. A. Canales, G. Deben, J. M. Sancho, R. Andreu, A. Salar, P. Garcia-Sanchez, L. Vazquez, S. Nistal, M. J. Requena, E. M. Donato, J. A. Gonzalez, A. Leon, C. Ruiz, C. Grande, E. Gonzalez-Barca and M. D. Caballero (2008). "R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study." Haematologica **93**(12): 1829-1836.

Martin, C., S. Romero, J. Sanchez-Paya, B. Massuti, J. M. Arriero and L. Hernandez (1999). "Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation." Eur Respir J **13**(4): 727-732.

Martin, M., R. Bell, H. Bourgeois, A. Brufsky, I. Diel, A. Eniu, L. Fallowfield, Y. Fujiwara, J. Jassem, A. H. Paterson, D. Ritchie, G. G. Steger, A. Stopeck, C. Vogel, M. Fan, Q. Jiang, K. Chung, R. Dansey and A. Braun (2012). "Bone-related complications and quality

of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid." Clinical Cancer Research, 4841-4849 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3310.

Martin, M., J.-L. Lefaix and S. Delanian (2000). "TGF- β 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target?" Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 277-290.

Martin, T., K. Uhder, R. Kurek, S. Roeddiger, L. Schneider, H. G. Vogt, R. Heyd and N. Zamboglou (2002). "Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial." Radiother Oncol 65(1): 17-22.

Martinelli, G., P. F. Ferrucci, W. Mingrone, E. Cocorocchio, A. Conconi, F. A. Peccatori, K. De Luzio, P. Santoro, C. Mazzetta, E. Zucca and F. Cavalli (2003). "ACOD, a modified CHOP regimen for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma." Leuk Lymphoma 44(5): 801-806.

Martino, R., G. Perea, M. D. Caballero, M. V. Mateos, J. M. Ribera, J. P. de Oteyza, R. Arranz, M. J. Terol, J. Sierra and J. F. San Miguel (2002). "Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study." Haematologica 87(8): 822-827.

Marx, R. E. (1983). "A new concept in the treatment of osteoradionecrosis." J Oral Maxillofac Surg 41(6): 351-357.

Marx, R. E. (1983). "Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology." J Oral Maxillofac Surg 41(5): 283-288.

Marx, W. M., L. Teleni, A. L. McCarthy, L. Vitetta, D. McKavanagh, D. Thomson and E. Isenring (2013). "Ginger (Zingiber officinale) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review." Nutr Rev 71(4): 245-254.

Masucci, G., P. Broman, C. Kelly, S. Lindahl, L. Malmberg, J. Reizenstein, M. Alenius and R. Lewensohn (2005). "Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy: a multicenter open randomized phase III study." Med Oncol 22(3): 247-256.

Masuda, N., M. Fukuoka and K. Furuse (1992). "CODE chemotherapy with or without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in extensive-stage small cell lung cancer." Oncology 49 Suppl 1: 19-24.

Matheis, P., M. A. Socinski, C. Burkhart, S. Warren and N. E. Thomas (2006). "Treatment of gefitinib-associated folliculitis." J Am Acad Dermatol 55(4): 710-713.

Matuschek, C., E. Bolke, J. Nawatny, T. K. Hoffmann, M. Peiper, K. Orth, P. A. Gerber, E. Rusnak, G. Lammering and W. Budach (2011). "Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis." Strahlenther Onkol 187(2): 135-139.

McCarthy, A. L., R. Z. Shaban, K. Gillespie and J. Vick (2014). "Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial." Support Care Cancer 22(5): 1375-1383.

McCarty, M., P. Lillis and S. Vukelja (1996). "Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis." Chest 109: 1397-1400.

McFarland, J. G. (1999). "Perioperative blood transfusions: indications and options." Chest 115(5 Suppl): 113S-121S.

McGarvey, E. L., M. Leon-Verdin, L. D. Baum, K. Bloomfield, D. R. Brenin, C. Koopman, S. Acton, B. Clark and B. E. Parker, Jr. (2010). "An evaluation of a computer-imaging program to prepare women for chemotherapy-related alopecia." Psycho-Oncology 19(7): 756-766.

- McGuire, D. B., J. S. Fulton, J. Park, C. G. Brown, M. E. Correa, J. Eilers, S. Elad, F. Gibson, L. K. Oberle-Edwards, J. Bowen and R. V. Lalla (2013). "Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer **21**(11): 3165-3177.
- McLeod, H. L. (2015). "Precision medicine to improve the risk and benefit of cancer care: genetic factors in vincristine-related neuropathy." JAMA **313**(8): 803-804.
- McLeod, N. M., C. A. Pratt, T. K. Mellor and P. A. Brennan (2012). "Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience." Br J Oral Maxillofac Surg **50**(1): 41-44.
- Meadows, K. L., C. Rushing, W. Honeycutt, K. Latta, L. Howard, C. A. Arrowood, D. Niedzwiecki and H. I. Hurwitz (2015). "Treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) with topical sildenafil: a pilot study." Support Care Cancer **23**(5): 1311-1319.
- Mehta, M. P., P. Rodrigus, C. H. Terhaard, A. Rao, J. Suh, W. Roa, L. Souhami, A. Bezjak, M. Leibenhaut, R. Komaki, C. Schultz, R. Timmerman, W. Curran, J. Smith, S. C. Phan, R. A. Miller and M. F. Renschler (2003). "Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases." J Clin Oncol **21**(13): 2529-2536.
- Mehta, M. P., W. R. Shapiro, S. C. Phan, R. Gervais, C. Carrie, P. Chabot, R. A. Patchell, M. J. Glantz, L. Recht, C. Langer, R. K. Sur, W. H. Roa, M. A. Mahe, A. Fortin, C. Nieder, C. A. Meyers, J. A. Smith, R. A. Miller and M. F. Renschler (2009). "Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **73**(4): 1069-1076.
- Mehta, V. (2005). "Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention." Int J Radiat Oncol Biol Phys **63**(1): 5-24.
- Melkos, A. B., G. Massenkeil, R. Arnold and P. A. Reichart (2003). "Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome." Clin Oral Investig **7**(2): 113-115.
- Mell, L. K., R. Malik, R. Komaki, B. Movsas, R. S. Swann, C. Langer, D. Antonadou, M. Koukourakis and A. J. Mundt (2007). "Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(1): 111-118.
- Melosky, B., R. Burkes, D. Rayson, T. Alcindor, N. Shear and M. Lacouture (2009). "Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations." Curr Oncol **16**(1): 16-26.
- Meng, X., Y. Zhang, A. Li, J. Xin, L. Lao, K. Ren, B. M. Berman, M. Tan and R. X. Zhang (2011). "The effects of opioid receptor antagonists on electroacupuncture-produced anti-allodynia/hyperalgesia in rats with paclitaxel-evoked peripheral neuropathy." Brain Res **1414**: 58-65.
- Meng, Z., M. K. Garcia, C. Hu, J. Chiang, M. Chambers, D. I. Rosenthal, H. Peng, Y. Zhang, Q. Zhao, G. Zhao, L. Liu, A. Spelman, J. L. Palmer, Q. Wei and L. Cohen (2012). "Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma." Cancer **118**(13): 3337-3344.
- Meng, Z., M. Kay Garcia, C. Hu, J. Chiang, M. Chambers, D. I. Rosenthal, H. Peng, C. Wu, Q. Zhao, G. Zhao, L. Liu, A. Spelman, J. Lynn Palmer, Q. Wei and L. Cohen (2012). "Sham-controlled, randomised, feasibility trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma." Eur J Cancer **48**(11): 1692-1699.

- Menssen, H. D., A. Sakalová, A. Fontana, Z. Herrmann, C. Boewer, T. Facon and a. I. et (2002). "Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival and bone resorption in patients with advanced multiple myeloma." Journal of Clinical Oncology **20** (9): 2353-2359.
- Metz, J. M., D. Smith, R. Mick, R. Lustig, J. Mitchell, M. Cherakuri, E. Glatstein and S. M. Hahn (2004). "A phase I study of topical Tempol for the prevention of alopecia induced by whole brain radiotherapy." Clin Cancer Res **10**(19): 6411-6417.
- Meulendijks, D., L. M. Henricks, G. S. Sonke, M. J. Deenen, T. K. Froehlich, U. Amstutz, C. R. Largiader, B. A. Jennings, A. M. Marinaki, J. D. Sanderson, Z. Kleibl, P. Kleiblova, M. Schwab, U. M. Zanger, C. Palles, I. Tomlinson, E. Gross, A. B. van Kuilenburg, C. J. Punt, M. Koopman, J. H. Beijnen, A. Cats and J. H. Schellens (2015). "Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data." Lancet Oncol **16**(16): 1639-1650.
- Meybohm, P., D. Fischer, A. Schnitzbauer, A. Zierer, T. Schmitz-Rixen, G. Bartsch, C. Geisen and K. Zacharowski (2016). "[Patient blood management : Current state of the literature]." Chirurg **87**(1): 40-46.
- Meyers, C. A. and P. D. Brown (2006). "Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors." J Clin Oncol **24**(8): 1305-1309.
- Meyers, C. A., J. A. Smith, A. Bezjak, M. P. Mehta, J. Liebmann, T. Illidge, I. Kunkler, J. M. Caudrelier, P. D. Eisenberg, J. Meerwaldt, R. Siemers, C. Carrie, L. E. Gaspar, W. Curran, S. C. Phan, R. A. Miller and M. F. Renschler (2004). "Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial." J Clin Oncol **22**(1): 157-165.
- Mhaskar, R., O. A. Clark, G. Lyman, T. Engel Ayer Botrel, L. Morganti Paladini and B. Djulbegovic (2014). "Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia." Cochrane Database Syst Rev **10**: CD003039.
- Middleton, G., S. Brown, C. Lowe, T. Maughan, S. Gwyther, A. Oliver, S. Richman, D. Blake, V. Napp, H. Marshall, J. Wadsley, N. Maisey, I. Chau, M. Hill, S. Gollins, S. Myint, S. Slater, J. Wagstaff, J. Bridgewater and M. Seymour (2013). "A randomised phase III trial of the pharmacokinetic biomodulation of irinotecan using oral ciclosporin in advanced colorectal cancer: results of the Panitumumab, Irinotecan & Ciclosporin in COLOrectal cancer therapy trial (PICCOLO)." Eur J Cancer **49**(16): 3507-3516.
- Migliorati, C., I. Hewson, R. V. Lalla, H. S. Antunes, C. L. Estilo, B. Hodgson, N. N. Lopes, M. M. Schubert, J. Bowen and S. Elad (2013). "Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer **21**(1): 333-341.
- Mikkelsen, T., N. A. Paleologos, P. D. Robinson, M. Ammirati, D. W. Andrews, A. L. Asher, S. H. Burri, C. S. Cobbs, L. E. Gaspar, D. Kondziolka, M. E. Linskey, J. S. Loeffler, M. McDermott, M. P. Mehta, J. J. Olson, R. A. Patchell, T. C. Ryken and S. N. Kalkanis (2010). "The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline." J Neurooncol **96**(1): 97-102.
- Miko Enomoto, T., T. Johnson, N. Peterson, L. Homer, D. Walts and N. Johnson (2005). "Combination glutathione and anthocyanins as an alternative for skin care during external-beam radiation." Am J Surg **189**(5): 627-630; discussion 630-621.
- Milano, M. T., L. S. Constine and P. Okunieff (2008). "Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation." Radiat Oncol **3**: 36.

- Miles, D. W., A. Chan, L. Y. Dirix, J. Cortes, X. Pivot, P. Tomczak, T. Delozier, J. H. Sohn, L. Provencher, F. Puglisi, N. Harbeck, G. G. Steger, A. Schneeweiss, A. M. Wardley, A. Chlistalla and G. Romieu (2010). "Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer." J Clin Oncol 28(20): 3239-3247.
- Milla, P., M. Airoidi, G. Weber, A. Drescher, U. Jaehde and L. Cattell (2009). "Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity." Anticancer Drugs 20(5): 396-402.
- Miller, C. B., R. J. Jones, S. Piantadosi, M. D. Abeloff and J. L. Spivak (1990). "Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer." N Engl J Med 322(24): 1689-1692.
- Miller, K. L., T. D. Shafman and L. B. Marks (2004). "A practical approach to pulmonary risk assessment in the radiotherapy of lung cancer." Semin Radiat Oncol 14(4): 298-307.
- Miller, K. L., S. M. Zhou, R. C. Barrier, Jr., T. Shafman, R. J. Folz, R. W. Clough and L. B. Marks (2003). "Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(3): 611-615.
- Miller, R. C., D. J. Schwartz, J. A. Sloan, P. C. Griffin, R. L. Deming, J. C. Anders, T. J. Stoffel, R. E. Haselow, P. L. Schaefer, J. D. Bearden, 3rd, P. J. Atherton, C. L. Loprinzi and J. A. Martenson (2011). "Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4." Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(5): 1460-1466.
- Millward, M. J., M. J. Boyer, M. Lehnert, S. Clarke, D. Rischin, B. C. Goh, J. Wong, E. McNeil and J. F. Bishop (2003). "Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients." Ann Oncol 14(3): 449-454.
- Milroy, R., E. Bajetta, P. M. Van den Berg, M. E. R. O'Brien, G. Perez-Manga and a. I. Georgoulas V et (2011). "Effects of epoetin alfa on anemia and patient-reported outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: Results of a European, multicenter, randomized, controlled study." European Journal of Clinical and Medical Oncology 3(2): 49-56.
- Mincey, B. A., M. S. Duh, S. K. Thomas, E. Moyneur, M. Marynchenko, S. P. Boyce, D. Mallett and E. A. Perez (2006). "Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors." Clin Breast Cancer 7(2): 127-132.
- Mirels, H. (2003). "Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989." Clin Orthop Relat Res(415 Suppl): S4-13.
- Mishra, S., S. Bhatnagar, G. N. Goyal, S. P. Rana and S. P. Upadhyaya (2012). "A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study." Am J Hosp Palliat Care 29(3): 177-182.
- Misirlioglu, C. H., T. Demirkasimoglu, B. Kucukplakci, E. Sanri and K. Altundag (2007). "Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer." Med Oncol 24(3): 308-311.
- Moebus, V., C. Jackisch, A. Schneeweiss, J. Huober, H. J. Lueck, A. du Bois, C. Thomssen, C. Kurbacher, W. Kuhn, U. Nitz, I. B. Runnebaum, A. Hinke, R. Kreienberg and M. Untch (2013). "Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant

chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial." J Natl Cancer Inst **105**(14): 1018-1026.

Moebus, V., H. Lueck, C. Thomssen, N. Harbeck, U. Nitz, R. Kreienberg and a. I. et (2007). The impact of epoetin-alpha on anemia, red blood cell (RBC) transfusions, and survival in breast cancer patients (pts) treated with dose-dense sequential chemotherapy: Mature results of an AGO phase III study (ETC trial). Journal of Clinical Oncology. **25**: 569-569.

Moehler, M., S. E. Al-Batran, T. Andus, M. Anthuber, J. Arends, D. Arnold, D. Aust, P. Baier, G. Baretton, J. Bernhardt, H. Boeing, E. Bohle, C. Bokemeyer, J. Bornschein, W. Budach, E. Burmester, K. Caca, W. A. Diemer, C. F. Dietrich, M. Ebert, A. Eickhoff, C. Ell, J. Fahlke, H. Feussner, R. Fietkau, W. Fischbach, W. Fleig, M. Flentje, H. E. Gabbert, P. R. Galle, M. Geissler, I. Gockel, U. Graeven, L. Grenacher, S. Gross, J. T. Hartmann, M. Heike, V. Heinemann, B. Herbst, T. Herrmann, S. Hocht, R. D. Hofheinz, H. Hofler, T. Hohler, A. H. Holscher, M. Horneber, J. Hubner, J. R. Izbicki, R. Jakobs, C. Jenssen, S. Kanzler, M. Keller, R. Kiesslich, G. Klautke, J. Korber, B. J. Krause, C. Kuhn, F. Kullmann, H. Lang, H. Link, F. Lordick, K. Ludwig, M. Lutz, R. Mahlberg, P. Malfertheiner, S. Merkel, H. Messmann, H. J. Meyer, S. Monig, P. Piso, S. Pistorius, R. Porschen, T. Rabenstein, P. Reichardt, K. Ridwelski, C. Rocken, I. Roetzer, P. Rohr, W. Schepp, P. M. Schlag, R. M. Schmid, H. Schmidberger, W. H. Schmiegel, H. J. Schmoll, G. Schuch, C. Schuhmacher, K. Schutte, W. Schwenk, M. Selgrad, A. Sendler, J. Seraphin, T. Seufferlein, M. Stahl, H. Stein, C. Stoll, M. Stuschke, A. Tannapfel, R. Tholen, P. Thuss-Patience, K. Treml, U. Vanhoefer, M. Vieth, H. Vogelsang, D. Wagner, U. Wedding, A. Weimann, H. Wilke and C. Wittekind (2011). "[German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]." Z Gastroenterol **49**(4): 461-531.

Mohty, M., K. Hubel, N. Kroger, M. Aljurf, J. Apperley, G. W. Basak, A. Bazarbachi, K. Douglas, I. Gabriel, L. Garderet, C. Gheraldes, O. Jaksic, M. W. Kattan, Z. Koristek, F. Lanza, R. M. Lemoli, L. Mendeleeva, G. Mikala, N. Mikhailova, A. Nagler, H. C. Schouten, D. Selleslag, S. Suci, A. Sureda, N. Worel, P. Wuchter, C. Chabannon and R. F. Duarte (2014). "Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation." Bone Marrow Transplant **49**(7): 865-872.

Mols, F., C. J. van den Hurk, A. J. Vingerhoets and W. P. Breed (2009). "Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations." Support Care Cancer **17**(2): 181-189.

Molteni, A., J. Moulder, E. Cohen, W. Ward, B. Fish, J. Taylor, L. Wolfe, L. Brizio-Molteni and P. Veno (2000). "Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker." Int J Radiat Biol **76**: 523-532.

Momm, F., N. J. Volegova-Neher, J. Schulte-Monting and R. Guttenberger (2005). "Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study." Strahlenther Onkol **181**(4): 231-236.

Monje, M. (2008). "Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis." Dev Disabil Res Rev **14**(3): 238-242.

Moolenaar, M., R. L. Poorter, P. P. van der Toorn, A. W. Lenderink, P. Poortmans and A. C. Egberts (2006). "The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients." Acta Oncol **45**(5): 623-624.

Moolenaar, M., R. L. Poorter, P. P. van der Toorn, A. W. Lenderink, P. Poortmans and A. C. Gerardus Egberts (2006). "The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients." Acta Oncol **45**(5): 623-624.

Moreau, P., H. Pylypenko, S. Grosicki, I. Karamanesht, X. Leleu, M. Grishunina, G. Rektman, Z. Masliak, T. Robak, A. Shubina, B. Arnulf, M. Kropff, J. Cavet, D. L.

- Esseltine, H. Feng, S. Girgis, H. van de Velde, W. Deraedt and J. L. Harousseau (2011). "Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study." Lancet Oncol **12**(5): 431-440.
- Morel, A., M. Boisdron-Celle, L. Fey, P. Soulie, M. C. Craipeau, S. Traore and E. Gamelin (2006). "Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance." Mol Cancer Ther **5**(11): 2895-2904.
- Morgan, G. W. and S. N. Breit (1995). "Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(2): 361-369.
- Morganroth, J., K. K. Flaharty, S. Parisi and C. Moresino (2015). "Effect of single doses of IV palonosetron, up to 2.25 mg, on the QTc interval duration: a double-blind, randomized, parallel group study in healthy volunteers." Support Care Cancer.
- Morote, J., J. P. Morin, A. Orsola, J. M. Abascal, C. Salvador, E. Trilla, C. X. Raventos, L. Cecchini, G. Encabo and J. Reventos (2007). "Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer." Urology **69**(3): 500-504.
- Morrow GR, R. J. (1998). Anticipatory nausea and vomiting: models, mechanisms and management. Medical management of cancer treatment induced emesis. A. D. M. London: 149-166.
- Morrow, G. R., J. A. Roscoe, H. E. Hynes, P. J. Flynn, H. I. Pierce and T. Burish (1998). "Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: a study of community practice." Support Care Cancer **6**(1): 46-50.
- Mortimer, J., J. Jung, Y. Yuan, L. Kruper, D. Stewart, S. Chung, K. W. Yu, M. Mendelsohn, M. D'Apuzzo, B. Tegtmeier and S. Dadwal (2014). "Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy." Breast Cancer Res Treat **148**(3): 563-570.
- Mortimer, J. E., M. K. Lauman, B. Tan, C. L. Dempsey, A. C. Shillington and K. S. Hutchins (2003). "Pyridoxine treatment and prevention of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine." Journal of Oncology Pharmacy Practice **9**: 161-166.
- Motzer, R. J., T. E. Hutson, P. Tomczak, M. D. Michaelson, R. M. Bukowski, O. Rixe, S. Oudard, S. Negrier, C. Szczylik, S. T. Kim, I. Chen, P. W. Bycott, C. M. Baum and R. A. Figlin (2007) "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." The New England journal of medicine **356**, 115-124 DOI: 10.1056/NEJMoa065044.
- Motzer, R. J., C. J. Nichols, K. A. Margolin, J. Bacik, P. G. Richardson, N. J. Vogelzang, D. F. Bajorin, P. N. Lara, Jr., L. Einhorn, M. Mazumdar and G. J. Bosl (2007). "Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors." J Clin Oncol **25**(3): 247-256.
- Moulder, J. E. and E. P. Cohen (2007). "Future strategies for mitigation and treatment of chronic radiation-induced normal tissue injury." Semin Radiat Oncol **17**(2): 141-148.
- Moulin, D., A. Boulanger, A. J. Clark, H. Clarke, T. Dao, G. A. Finley, A. Furlan, I. Gilron, A. Gordon, P. K. Morley-Forster, B. J. Sessle, P. Squire, J. Stinson, P. Taenzer, A. Velly, M. A. Ware, E. L. Weinberg and O. D. Williamson (2014). "Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society." Pain Res Manag **19**(6): 328-335.
- Mouridsen, H. T., S. W. Langer, J. Buter, H. Eidtmann, G. Rosti, M. de Wit, P. Knoblauch, A. Rasmussen, K. Dahlstrom, P. B. Jensen and G. Giaccone (2007). "Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies." Ann Oncol **18**(3): 546-550.

- Movsas, B., T. A. Raffin, A. H. Epstein and C. J. Link, Jr. (1997). "Pulmonary radiation injury." Chest **111**(4): 1061-1076.
- Movsas, B., C. Scott, C. Langer, M. Werner-Wasik, N. Nicolaou, R. Komaki, M. Machtay, C. Smith, R. Axelrod, L. Sarna, T. Wasserman and R. Byhardt (2005). "Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01." J Clin Oncol **23**(10): 2145-2154.
- Movsas, B., B. Vikram, M. Hauer-Jensen, J. E. Moulder, E. Basch, S. L. Brown, L. A. Kachnic, A. P. Dicker, C. N. Coleman and P. Okunieff (2011). "Decreasing the adverse effects of cancer therapy: National Cancer Institute guidance for the clinical development of radiation injury mitigators." Clin Cancer Res **17**(2): 222-228.
- Mulhern, R. K., S. L. Palmer, W. E. Reddick, J. O. Glass, L. E. Kun, J. Taylor, J. Langston and A. Gajjar (2001). "Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss." J Clin Oncol **19**(2): 472-479.
- Mullin, S., M. Beckwith and L. Tyler (2000). "Prevention and management of antineoplastic extravasation injury." Hosp Pharm **35**: 57-76.
- Muraoka, T., S. Bandoh, J. Fujita, A. Horiike, T. Ishii, Y. Tojo, A. Kubo and T. Ishida (2002). "Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A." Intern Med **41**(9): 730-733.
- Murphy, G. J., K. Pike, C. A. Rogers, S. Wordsworth, E. A. Stokes, G. D. Angelini and B. C. Reeves (2015). "Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery." N Engl J Med **372**(11): 997-1008.
- Musto, P., A. Falcone, G. Sanpaolo, C. Bodenizza, N. Cascavilla, L. Melillo and a. I. et (2003). "Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial." Leukemia & Lymphoma **44**(9): 1545-1548.
- Musto, P., M. T. Petrucci, S. Bringhen, T. Guglielmelli, T. Caravita, V. Bongarzone and a. I. et (2008). "A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma." Cancer **113**(7): 1588-1595.
- Mystakidou, K., E. Katsouda, A. Linou, E. Parpa, V. Kouloulis, V. Nikolaou and L. Vlahos (2006). "Prophylactic tropisetron versus rescue tropisetron in fractionated radiotherapy to moderate or high emetogenic areas: a prospective randomized open label study in cancer patients." Med Oncol **23**(2): 251-262.
- Nabil, S. and N. Samman (2011). "Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review." Int J Oral Maxillofac Surg **40**(3): 229-243.
- Nagore, E., A. Insa and O. Sanmartin (2000). "Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management." Am J Clin Dermatol **1**(4): 225-234.
- Nakamura, H., O. Taira and S. Kodaira (1999). "A multicenter randomisation parallel comparison of granisetron injection with ondansetron injection in the acute emesis induced by emetogenic chemotherapy." J Clin Oncol **19**: #2324.
- Nakamura, S., S. Kajita, A. Takagi, Y. Hashimoto, A. Ishida-Yamamoto, H. Takahashi and H. Iizuka (2009). "Improvement in docetaxel-induced nail changes associated with cyclooxygenase-2 inhibitor treatment." Clin Exp Dermatol **34**(7): e320-321.
- Nalamachu, S., D. Ruck, R. Nalamasu, S. Fasbinder and R. Bansal (2013). "Open-label study to evaluate the efficacy and safety of extended-release hydromorphone in patients with chronic neuropathic pain." J Opioid Manag **9**(1): 43-49.

- Nambu, A., T. Araki, K. Ozawa, M. Kanazawa, Z. Ohki and K. Miyata (2002). "Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after tangential beam irradiation to the breast: discrimination from radiation pneumonitis." Radiat Med **20**(3): 151-154.
- Napoli, P., B. Corradino, G. Badalamenti, M. Tripoli, S. Vieni, M. F. Furfaro, A. Cordova and F. Moschella (2005). "Surgical treatment of extravasation injuries." J Surg Oncol **91**(4): 264-268; discussion 268-269.
- Narducci, F., M. Jean-Laurent, L. Boulanger, S. El Bedoui, Y. Mallet, J. L. Houpeau, A. Hamdani, N. Penel and C. Fournier (2011). "Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre." Eur J Surg Oncol **37**(10): 913-918.
- National Institutes of Health, N. C. I. (2010). "1. CTCAE 4.03 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)." from http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
- Navari, R. M. (2014). "Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting." Eur J Pharmacol **722**: 180-186.
- Navari, R. M., C. K. Nagy and S. E. Gray (2013). "The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy." Support Care Cancer **21**(6): 1655-1663.
- Neben-Wittich, M. A., P. J. Atherton, D. J. Schwartz, J. A. Sloan, P. C. Griffin, R. L. Deming, J. C. Anders, C. L. Loprinzi, K. N. Burger, J. A. Martenson and R. C. Miller (2011). "Comparison of provider-assessed and patient-reported outcome measures of acute skin toxicity during a Phase III trial of mometasone cream versus placebo during breast radiotherapy: the North Central Cancer Treatment Group (N06C4)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(2): 397-402.
- Negoro, S., N. Masuda, K. Furuse, N. Saijo and M. Fukuoka (1997). "Dose-intensive chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer." Cancer Chemother Pharmacol **40 Suppl**: S70-73.
- Neiser, S., D. Rentsch, U. Dippon, A. Kappler, P. G. Weidler, J. Gottlicher, R. Steininger, M. Wilhelm, M. Braitsch, F. Funk, E. Philipp and S. Burckhardt (2015). "Physico-chemical properties of the new generation IV iron preparations ferumoxylol, iron isomaltoside 1000 and ferric carboxymaltose." Biomaterials **28**(4): 615-635.
- Neiser, S., M. Wilhelm, K. Schwarz, F. Funk, P. Geisser and S. Burckhardt (2011). "Assessment of dextran antigenicity of intravenous iron products by an immunodiffusion assay." Port J Nephrol Hypert **25**(3): 219-224.
- Nguyen, D. T., S. Shayani, J. Palmer, A. Dagis, S. J. Forman, J. Epstein and R. Spielberger (2015). "Palifermin for prevention of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution retrospective evaluation." Support Care Cancer.
- Niazi, T. M., T. Vuong, L. Azoulay, C. Marijnen, K. Bujko, E. Nasr, C. Lambert, M. Duclos, S. Faria, M. David and B. Cummings (2012). "Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a phase III study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(3): e305-310.
- Nichols, C. R., P. J. Catalano, E. D. Crawford, N. J. Vogelzang, L. H. Einhorn and P. J. Loehrer (1998). "Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study." J Clin Oncol **16**(4): 1287-1293.
- Nicolatou-Galitis, O., T. Sarri, J. Bowen, M. Di Palma, V. E. Kouloulis, P. Niscola, D. Riesenbeck, M. Stokman, W. Tissing, E. Yeoh, S. Elad and R. V. Lalla (2013). "Systematic

review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer 21(1): 357-364.

Nicolatou-Galitis, O., T. Sarri, J. Bowen, M. Di Palma, V. E. Kouloulis, P. Niscola, D. Riesenbeck, M. Stokman, W. Tissing, E. Yeoh, S. Elad and R. V. Lalla (2013). "Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer 21(11): 3179-3189.

Nieder, C., N. Andratschke and S. T. Astner (2007). "Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation." Radiat Oncol 2: 23.

Nieder, C., F. Ataman, R. E. Price and K. K. Ang (1999). "[Biological prevention and/or therapy possibility of radiation myelopathy. A discussion of recent perspectives]." Strahlenther Onkol 175(9): 437-443.

Nieder, C. and R. M. Bremnes (2008). "Effects of smoking cessation on hypoxia and its potential impact on radiation treatment effects in lung cancer patients." Strahlenther Onkol 184(11): 605-609.

Nieder, C., F. B. Zimmermann, M. Adam and M. Molls (2005). "The role of pentoxifylline as a modifier of radiation therapy." Cancer Treat Rev 31(6): 448-455.

Niedner, R. (1990). "[Local therapy of the poorly healing wound]." Med Monatsschr Pharm 13(11): 340-348.

Niedner, R. and E. Schopf (1986). "Inhibition of wound healing by antiseptics." Br J Dermatol 115 Suppl 31: 41-44.

Niesters, M., P. L. Proto, L. Aarts, E. Y. Sarton, A. M. Drewes and A. Dahan (2014). "Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy." Br J Anaesth 113(1): 148-156.

Niewald, M., K. Mang, O. Barbie, J. Fleckenstein, H. Holtmann, W. J. Spitzer and C. Rube (2014). "Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer - a comparison of two 10 years' observation periods." Springerplus 3: 263.

Nikfarjam, M., A. Faulx, M. Laughinghouse and J. M. Marks (2010). "Feasibility of radiofrequency ablation for the treatment of chronic radiation proctitis." Surg Innov 17(2): 92-94.

Nikou, G. C., A. Polyzos, G. Kostalas, H. Avramopoulos, A. Nikolopoulos, E. Kitsou, C. Potamitis and P. Ioannidou (1994). "Octreotide administration and gut hormone levels in patients with chemotherapy-induced diarrhea." Hell J Gastroenterol 7, 111-114.

Nishimura, J., T. Satoh, M. Fukunaga, H. Takemoto, K. Nakata, Y. Ide, T. Fukuzaki, T. Kudo, Y. Miyake, M. Yasui, S. Morita, D. Sakai, M. Uemura, T. Hata, I. Takemasa, T. Mizushima, Y. Ohno, H. Yamamoto, M. Sekimoto, R. Nezu, Y. Doki, M. Mori and C. C. T. G. Multi-center Clinical Study Group of Osaka (2015). "Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial." Eur J Cancer 51(10): 1274-1282.

Nitz, U., O. Gluz, I. Zuna, C. Oberhoff, T. Reimer, C. Schumacher, J. Hackmann, M. Warm, C. Uleer, V. Runde, J. Dunnebacke, N. Belzl, D. Augustin, R. E. Kates and N. Harbeck (2014). "Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer." Ann Oncol 25(1): 75-80.

Noda, K., Y. Nishiwaki, M. Kawahara, S. Negoro, T. Sugiura, A. Yokoyama, M. Fukuoka, K. Mori, K. Watanabe, T. Tamura, S. Yamamoto and N. Saijo (2002). "Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer." N Engl J Med 346(2): 85-91.

- Nottage, M., S. A. McLachlan, M. A. Brittain, A. Oza, D. Hedley, R. Feld, L. L. Siu, G. Pond and M. J. Moore (2003). "Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial." Support Care Cancer **11**(1): 41-47.
- Nutting, C. M., J. P. Morden, K. J. Harrington, T. G. Urbano, S. A. Bhide, C. Clark, E. A. Miles, A. B. Miah, K. Newbold, M. Tanay, F. Adab, S. J. Jefferies, C. Scrase, B. K. Yap, R. P. A'Hern, M. A. Sydenham, M. Emson and E. Hall (2012). "Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial." The lancet oncology **12**, 127-136 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
- Nyarady, Z., A. Nemeth, A. Ban, A. Mukics, J. Nyarady, I. Ember and L. Olsasz (2006). "A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer." Anticancer Res **26**(2B): 1557-1562.
- O'Brien, P. C., C. I. Franklin, K. B. Dear, C. C. Hamilton, M. Poulsen, D. J. Joseph, N. Spry and J. W. Denham (1997). "A phase III double-blind randomised study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis." Radiother Oncol **45**(2): 117-123.
- O'Brien, P. C., C. I. Franklin, M. G. Poulsen, D. J. Joseph, N. S. Spry and J. W. Denham (2002). "Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial--Trans-Tasman Radiation Oncology Group." Int J Radiat Oncol Biol Phys **54**(2): 442-449.
- O'Connell, M. J., J. A. Laurie, M. Kahn, R. J. Fitzgibbons, Jr., C. Erlichman, L. Shepherd, C. G. Moertel, W. I. Kocha, R. Pazdur, H. S. Wieand, J. Rubin, A. M. Vukov, J. H. Donohue, J. E. Krook and A. Figueredo (1998). "Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer." J Clin Oncol **16**(1): 295-300.
- O'Shaughnessy, J. (2002). "Capecitabine and docetaxel in advanced breast cancer: analyses of a phase III comparative trial." Oncology (Williston Park) **16**(10 Suppl 12): 17-22.
- O'Shaughnessy, J., D. Miles, S. Vukelja, V. Moiseyenko, J. P. Ayoub, G. Cervantes, P. Fumoleau, S. Jones, W. Y. Lui, L. Mauriac, C. Twelves, G. Van Hazel, S. Verma and R. Leonard (2002). "Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results." J Clin Oncol **20**(12): 2812-2823.
- O'Shaughnessy, J. A., S. J. Vukelja, F. A. Holmes, M. Savin, M. Jones and a. I. Royall D et (2005). "Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy." Clinical Breast Cancer **5**(6): 439-446.
- Oberhoff, C., B. Neri, D. Amadori, K. U. Petry, T. Gamucci and a. I. Rebmann U et (1998). "Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study." Annals of Oncology **9**(3): 255-260.
- Ocvirk, J., M. Ebert Motara, T. Mesti, M. Boc and M. Rebersek (2012). "The prophylactic use of K1 cream for reduction of skin toxicity during the cetuximab treatment." Supportive Care in Cancer **20**(Suppl 1): S1-S283.
- Offer, S. M., C. C. Fossum, N. J. Wegner, A. J. Stuflesser, G. L. Butterfield and R. B. Diasio (2014). "Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity." Cancer Res **74**(9): 2545-2554.
- Ogo, E., R. Komaki, T. Abe, M. Uchida, K. Fujimoto, G. Suzuki, C. Tsuji, H. Suefuji, H. Etou, C. Hattori, Y. Watanabe and N. Hayabuchi (2010). "The clinical characteristics and

non-steroidal treatment for radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy." Radiother Oncol **97**(1): 95-100.

Ohe, Y., Y. Ohashi, K. Kubota, T. Tamura, K. Nakagawa, S. Negoro, Y. Nishiwaki, N. Saijo, Y. Ariyoshi and M. Fukuoka (2007). "Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan." Ann Oncol **18**(2): 317-323.

Ohno, R., T. Naoe, A. Kanamaru, M. Yoshida, A. Hiraoka, T. Kobayashi, T. Ueda, S. Minami, Y. Morishima, Y. Saito and et al. (1994). "A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. Kohseisho Leukemia Study Group." Blood **83**(8): 2086-2092.

Olivotto, I. A., C. Kim-Sing, C. D. Bajdik, C. H. Trevisan, C. M. Ludgate, L. M. Weir, S. M. Jackson and V. E. Basco (1996). "Effect of acetylsalicylic acid on radiation and cosmetic results after conservative surgery for early breast cancer: a randomized trial." Radiother Oncol **41**(1): 1-6.

Olsen, D. L., W. Raub, Jr., C. Bradley, M. Johnson, J. L. Macias, V. Love and A. Markoe (2001). "The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy." Oncol Nurs Forum **28**(3): 543-547.

Olver, I. N., J. Aisner, A. Hament, L. Buchanan, J. F. Bishop and R. S. Kaplan (1988). "A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation." J Clin Oncol **6**(11): 1732-1735.

Olver, I. N., P. Grimison, M. Chatfield, M. R. Stockler, G. C. Toner, V. Gebiski, R. Harrup, C. Underhill, G. Kichenadasse, N. Singhal, I. D. Davis, A. Boland, A. McDonald and D. Thomson (2013). "Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy." Support Care Cancer **21**(6): 1561-1568.

Omidvari, S., H. Saboori, M. Mohammadianpanah, A. Mosalaei, N. Ahmadloo, M. A. Mosleh-Shirazi, F. Jowkar and S. Namaz (2007). "Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis." Indian J Dermatol Venereol Leprol **73**(3): 209.

Onal, C., H. Abali, Z. Koc and S. Kara (2012). "Radiation recall pneumonitis caused by erlotinib after palliative definitive radiotherapy." Onkologie **35**(4): 191-194.

Onishi, H., K. Kuriyama, M. Yamaguchi, T. Komiyama, S. Tanaka, T. Araki, K. Nishikawa and H. Ishihara (2003). "Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis." Lung Cancer **40**(1): 79-84.

Organization, W. H. (2011). "Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity." WHO: 6.

Osaki, T., E. Ueta, K. Yoneda, J. Hirota and T. Yamamoto (1994). "Prophylaxis of oral mucositis associated with chemoradiotherapy for oral carcinoma by Azelastine hydrochloride (Azelastine) with other antioxidants." Head Neck **16**(4): 331-339.

Osby, E., H. Hagberg, S. Kvaloy, L. Teerenhovi, H. Anderson, E. Cavallin-Stahl, H. Holte, J. Myhre, H. Pertovaara and M. Bjorkholm (2003). "CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial." Blood **101**(10): 3840-3848.

Osio, A., C. Mateus, J. C. Soria, C. Massard, D. Malka, V. Boige, B. Besse and C. Robert (2009). "Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors." Br J Dermatol **161**(3): 515-521.

Ossenkoppele, G. J., B. van der Holt, G. E. Verhoef, S. M. Daenen, L. F. Verdonck, P. Sonneveld, P. W. Wijermans, J. van der Lelie, W. L. van Putten and B. Lowenberg (1999). "A randomized study of granulocyte colony-stimulating factor applied during and after chemotherapy in patients with poor risk myelodysplastic syndromes: a report from the HOVON Cooperative Group. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group." Leukemia **13**(8): 1207-1213.

Osterborg, A., M. A. Boogaerts, R. Cimino, U. Essers, J. Holowiecki and a. I. Juliusson G et (1996). "Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma-a randomized multicenter study." Blood **87**(7): 2675-2682.

Osterborg, A., Y. Brandberg, V. Molostova, G. Iosava, K. Abdulkadyrov and a. I. Hedenus M et (2002). "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies." Journal of Clinical Oncology **20**(10): 2486-2494.

Osterborg, A., J. L. Steegmann, A. Hellmann, S. Couban, J. Mayer and J. E. Eid (2007). "Phase II study of three dose levels of continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in anaemic patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma receiving combination chemotherapy." Br J Haematol **136**(5): 736-744.

Osterlund, P., T. Ruotsalainen, R. Korpela, M. Saxelin, A. Ollus, P. Valta, M. Kouri, I. Elomaa and H. Joensuu (2007). "Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study." Br J Cancer **97**(8): 1028-1034.

Ota, M., K. Tatsumi, H. Suwa, J. Watanabe, K. Watanabe, S. Osada, K. Tanaka, F. Shoichi, Y. Ichikawa, C. Kunisaki and I. Endo (2014). "The Effect of Pyridoxine for Prevention of Hand-Foot Syndrome in Colorectal Cancer Patients with Adjuvant Chemotherapy Using Capecitabine: A Randomized Study." Hepatogastroenterology **61**(132): 1008-1013.

Ottaviani, G., M. Gobbo, M. Sturnega, V. Martinelli, M. Mano, F. Zanconati, R. Bussani, G. Perinetti, C. S. Long, R. Di Lenarda, M. Giacca, M. Biasotto and S. Zacchigna (2013). "Effect of class IV laser therapy on chemotherapy-induced oral mucositis: a clinical and experimental study." Am J Pathol **183**(6): 1747-1757.

Ottmann, O. G., D. Hoelzer, E. Gracien, A. Ganser, K. Kelly, R. Reutzel, T. Lipp, F. W. Busch, M. Schwonzen, G. Heil and et al. (1995). "Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial." Blood **86**(2): 444-450.

Otto, S., M. H. Abu-Id, S. Fedele, P. H. Warnke, S. T. Becker, A. Kolk, T. Mucke, G. Mast, R. Kohnke, E. Volkmer, F. Haasters, O. Lieger, T. Iizuka, S. Porter, G. Campisi, G. Colella, O. Ploder, A. Neff, J. Wiltfang, M. Ehrenfeld, T. Kreusch, K. D. Wolff, S. R. Sturzenbaum, M. Schieker and C. Pautke (2011). "Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study." J Craniomaxillofac Surg **39**(4): 272-277.

Ozturk, B., I. Egehan, S. Atavci and M. Kitapci (2004). "Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**(1): 213-219.

Öztürk, B., I. Egehan, S. Atavci and M. Kitapci (2004). "Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: A double-blind randomized trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**: 213-219.

Ozturk, M. A., I. Barista, M. K. Altundag, A. Turker, S. Yalcin, I. Celik, I. Gullu, N. Guler, Y. Ozisik, A. Kars, E. Kansu, E. Baltali and G. Tekuzman (2002). "Modified ESHAP as salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results of a single-center study of 32 patients. Modified etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin." Chemotherapy **48**(5): 252-258.

Pace, A., D. Giannarelli, E. Galie, A. Savarese, S. Carpano, M. Della Giulia, A. Pozzi, A. Silvani, P. Gavian, V. Scaioli, B. Jandolo, L. Bove and F. Cognetti (2010). "Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial." Neurology 74(9): 762-766.

Pace, A., A. Savarese, M. Picardo, V. Maresca, U. Pacetti, G. Del Monte, A. Biroccio, C. Leonetti, B. Jandolo, F. Cognetti and L. Bove (2003). "Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy." J Clin Oncol 21(5): 927-931.

Pagel, J., M. Mohorn, K. H. Kloetzer, M. Fleck and T. Wendt (1998). "[The inhalation versus systemic prevention of pneumonitis during thoracic irradiation]." Strahlenther Onkol 174(1): 25-29.

Palma, D. A., S. Senan, K. Tsujino, R. B. Barriger, R. Rengan, M. Moreno, J. D. Bradley, T. H. Kim, S. Ramella, L. B. Marks, L. De Petris, L. Stitt and G. Rodrigues (2012). "Predicting Radiation Pneumonitis After Chemoradiation Therapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis." Int J Radiat Oncol Biol Phys.

Palma, D. A., S. Senan, K. Tsujino, R. B. Barriger, R. Rengan, M. Moreno, J. D. Bradley, T. H. Kim, S. Ramella, L. B. Marks, L. De Petris, L. Stitt and G. Rodrigues (2013). "Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis." Int J Radiat Oncol Biol Phys 85(2): 444-450.

Palmedo, H., C. Marx, A. Ebert, B. Kreft, Y. Ko, A. Türlér, R. Vorreuther, U. Göhring, H. H. Schild, T. Gerhardt, U. Pöge, S. Ezziddin, H.-J. Biersack and H. Ahmadzadehfar (2014). "Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients." EJNMMI.

Palumbo, A., F. Davies, M. Kropff, J. Blade, M. Delforge, F. Leal da Costa, R. Garcia Sanz, S. Schey, T. Facon, G. Morgan and P. Moreau (2010). "Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma." Ann Hematol 89(8): 803-811.

Palumbo, A. and F. Gay (2009). "How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 566-577.

Palumbo, A. and S. V. Rajkumar (2009). "Treatment of newly diagnosed myeloma." Leukemia 23(3): 449-456.

Pan, Y., H. Jin, W. Chen, Z. Yu, T. Ye, Y. Zheng, Z. Weng and F. Wang (2014). "Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer." Int Urol Nephrol 46(12): 2319-2326.

Papaldo, P., M. Lopez, E. Cortesi, E. Cammilluzzi, M. Antimi, E. Terzoli, G. Lepidini, P. Vici, C. Barone, G. Ferretti, S. Di Cosimo, C. Nistico, P. Carlini, F. Conti, L. Di Lauro, C. Botti, C. Vitucci, A. Fabi, D. Giannarelli and P. Marolla (2003). "Addition of either lonidamine or granulocyte colony-stimulating factor does not improve survival in early breast cancer patients treated with high-dose epirubicin and cyclophosphamide." J Clin Oncol 21(18): 3462-3468.

Papas, A. S., R. E. Clark, G. Martuscelli, K. T. O'Loughlin, E. Johansen and K. B. Miller (2003). "A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation." Bone Marrow Transplant 31(8): 705-712.

Pardo Masferrer, J., M. Murcia Mejia, M. Vidal Fernandez, A. Alvarado Astudillo, M. L. Hernandez Armenteros, V. Macias Hernandez, R. Soto Perez and A. Mirada Ferre (2010). "Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis." Clin Transl Oncol 12(1): 43-48.

- Park, S. B., D. Goldstein, A. V. Krishnan, C. S. Lin, M. L. Friedlander, J. Cassidy, M. Koltzenburg and M. C. Kiernan (2013). "Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis." CA Cancer J Clin **63**(6): 419-437.
- Parker, C., S. Nilsson, D. Heinrich, S. I. Helle, J. M. O'Sullivan, S. D. Fossa, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D. C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N. D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzen, R. Coleman, N. J. Vogelzang, C. G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, O. S. Bruland and O. Sartor (2013). "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer." N Engl J Med **369**(3): 213-223.
- Parker, R. (1987). "The effectiveness of scalp hypothermia in preventing cyclophosphamide-induced alopecia." Oncol Nurs Forum **14**(6): 49-53.
- Pasquier, D., T. Hoelscher, J. Schmutz, S. Dische, D. Mathieu, M. Baumann and E. Lartigau (2004). "Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review." Radiother Oncol **72**(1): 1-13.
- Patchell, R. A., P. A. Tibbs, W. F. Regine, R. Payne, S. Saris, R. J. Kryscio, M. Mohiuddin and B. Young (2005). "Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial." Lancet **366**(9486): 643-648.
- Paterson, A. H., T. J. Powles, J. A. Kanis, E. McCloskey, J. Hanson and S. Ashley (1993). "Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer." J Clin Oncol **11**(1): 59-65.
- Patrick, D., C. S. Cleeland, L. Fallowfield, M. R. Smith, L. Klotz, S. Oudard, G. M. Marx, R. Wei, K. Ohrling and Y. Qian (2014). "Denosumab or zoledronic acid (ZA) therapy on pain interference and cancer-specific quality of life (CSQoL) in patients with castrate-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (BM)." Journal of clinical oncology.
- Pazonis, T. J., I. D. Papanastassiou, M. Maybody and J. H. Healey (2014). "Embolization of hypervascular bone metastases reduces intraoperative blood loss: a case-control study." Clin Orthop Relat Res **472**(10): 3179-3187.
- Peck, H. J., H. Mitchell and A. L. Stewart (2000). "Evaluating the efficacy of scalp cooling using the Penguin cold cap system to reduce alopecia in patients undergoing chemotherapy for breast cancer." Eur J Oncol Nurs **4**(4): 246-248.
- Peddi, P. F., S. Lubner, R. McWilliams, B. R. Tan, J. Picus, S. M. Sorscher, R. Suresh, A. C. Lockhart, J. Wang, C. Menias, F. Gao, D. Linehan and A. Wang-Gillam (2012). "Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma." JOP **13**(5): 497-501.
- Pedrizzoli, P., A. Farris, S. Del Prete, F. Del Gaizo, D. Ferrari, C. Bianchessi, G. Colucci, A. Desogus, T. Gamucci, A. Pappalardo, G. Fornarini, P. Pozzi, A. Fabi, R. Labianca, F. Di Costanzo, S. Secondino, E. Crucitta, F. Apolloni, A. Del Santo and S. Siena (2008). "Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha." J Clin Oncol **26**(10): 1619-1625.
- Perez Fidalgo, J. A., L. Garcia Fabregat, A. Cervantes, A. Margulies, C. Vidall and F. Roila (2012). "Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines." Ann Oncol **23 Suppl 7**: vii167-173.
- Perry, J., L. Zinman, A. Chambers, K. Spithoff, N. Lloyd and N. Laperriere (2006). "The use of prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumours-a systematic review." Curr Oncol **13**(6): 222-229.
- Peterson, D. E., K. Ohrn, J. Bowen, M. Flidner, J. Lees, C. Loprinzi, T. Mori, A. Osaguona, D. S. Weikel, S. Elad and R. V. Lalla (2013). "Systematic review of oral

cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy." Support Care Cancer 21(1): 327-332.

Pettengell, R., H. Gurney, J. A. Radford, D. P. Deakin, R. James, P. M. Wilkinson, K. Kane, J. Bentley and D. Crowther (1992). "Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial." Blood 80(6): 1430-1436.

Pfeiffer, P., E. L. Madsen, O. Hansen and O. May (1990). "Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study." Acta Oncol 29(2): 171-173.

Pfreundschuh, M., J. Schubert, M. Ziepert, R. Schmits, M. Mohren, E. Lengfelder, M. Reiser, C. Nickenig, M. Clemens, N. Peter, C. Bokemeyer, H. Eimermacher, A. Ho, M. Hoffmann, R. Mertelsmann, L. Trumper, L. Balleisen, R. Liersch, B. Metzner, F. Hartmann, B. Glass, V. Poeschel, N. Schmitz, C. Ruebe, A. C. Feller and M. Loeffler (2008). "Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)." Lancet Oncol 9(2): 105-116.

Picard, M. and M. C. Castells (2014). "Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review." Clin Rev Allergy Immunol.

Piccirillo, N., S. De Matteis, L. Laurenti, P. Chiusolo, F. Sora, M. Pittiruti, S. Rutella, S. Cicconi, A. Fiorini, G. D'Onofrio, G. Leone and S. Sica (2003). "Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis." Haematologica 88(2): 192-200.

Pillitteri, L. C. and R. E. Clark (1998). "Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis." Bone Marrow Transplant 22(5): 495-498.

Pinna, R., G. Campus, E. Cumbo, I. Mura and E. Milia (2015). "Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage." Ther Clin Risk Manag 11: 171-188.

Pinnix, C., G. H. Perkins, E. A. Strom, W. Tereffe, W. Woodward, J. L. Oh, L. Arriaga, M. F. Munsell, P. Kelly, K. E. Hoffman, B. D. Smith, T. A. Buchholz and T. K. Yu (2012). "Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(4): 1089-1094.

Pinto, A., P. Fidalgo, M. Cravo, J. Midoes, P. Chaves, J. Rosa, M. dos Anjos Brito and C. N. Leitaó (1999). "Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial." Dis Colon Rectum 42(6): 788-795; discussion 795-786.

Pinto, C., G. Rosati, I. Lolli, E. Ruggeri, L. Ciuffreda, D. Ferrari, F. Di Fabio, S. Chiara, P. Tralongo, G. P. Ianniello, A. Frassoldati, S. Tumolo and F. Di Costanzo (2013). "Skin toxicity and treatment compliance of first-line cetuximab with irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): The preliminary analysis of observer study." J Clin Oncol 31 ((suppl 4; abstr 530)).

Pirker, R., R. A. Ramlau, W. Schuetz, P. Zatloukal, I. Ferreira, T. Lillie and a. I. et (2008). "Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide." Journal of Clinical Oncology 26(14): 2342-2349.

Planting, A. S., G. Catimel, P. H. de Mulder, A. de Graeff, F. Hoppener, J. Verweij, W. Oster and J. B. Vermorken (1999). "Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. EORTC Head and Neck Cooperative Group." Ann Oncol 10(6): 693-700.

- Pluschnig, U., W. Haslik, G. Bayer, A. Soleiman, R. Bartsch, W. Lamm, G. G. Steger, C. C. Zielinski and R. M. Mader (2015). "Outcome of chemotherapy extravasation in a large patient series using a standardised management protocol." Support Care Cancer **23**(6): 1741-1748.
- Poli-Bigelli, S., J. Rodrigues-Pereira, A. D. Carides, G. Julie Ma, K. Eldridge, A. Hipple, J. K. Evans, K. J. Horgan and F. Lawson (2003). "Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America." Cancer **97**(12): 3090-3098.
- Pommier, P., F. Gomez, M. P. Sunyach, A. D'Hombres, C. Carrie and X. Montbarbon (2004). "Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer." J Clin Oncol **22**(8): 1447-1453.
- Poon, M. A., M. J. O'Connell, H. S. Wieand, J. E. Krook, J. B. Gerstner, L. K. Tschetter, R. Levitt, C. G. Kardinal and J. A. Mailliard (1991). "Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer." J Clin Oncol **9**(11): 1967-1972.
- Posten, W., D. A. Wrone, J. S. Dover, K. A. Arndt, S. Silapunt and M. Alam (2005). "Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy." Dermatol Surg **31**(3): 334-340.
- Postma, T. J., N. K. Aaronson, J. J. Heimans, M. J. Muller, J. G. Hildebrand, J. Y. Delattre, K. Hoang-Xuan, M. Lanteri-Minet, R. Grant, R. Huddart, C. Moynihan, J. Maher and R. Lucey (2005). "The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20." Eur J Cancer **41**(8): 1135-1139.
- Postma, T. J., B. A. Benard, P. C. Huijgens, G. J. Ossenkoppele and J. J. Heimans (1993). "Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system." J Neurooncol **15**(1): 23-27.
- Potthoff, K., R. Hofheinz, J. C. Hassel, M. Volkenandt, F. Lordick, J. T. Hartmann, M. Karthaus, H. Riess, H. P. Lipp, A. Hauschild, T. Trarbach and A. Wollenberg (2011). "Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion." Ann Oncol **22**(3): 524-535.
- Potthoff, K. M., J. C. Hassel, A. Wollenberg and R.-D. Hofheinz (2010). "Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitorinduzierter Hautreaktionen." Arzneimitteltherapie **28**: 191-198.
- Pow, E. H., D. L. Kwong, A. S. McMillan, M. C. Wong, J. S. Sham, L. H. Leung and W. K. Leung (2006). "Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **66**(4): 981-991.
- Pox, C. P. and W. Schmiegel (2013). "[German S3-guideline colorectal carcinoma]." Dtsch Med Wochenschr **138**(49): 2545.
- Prakash, U. B. (1999). "Radiation-induced injury in the "nonirradiated" lung." Eur Respir J **13**(4): 715-717.
- Prentice, H. G., S. Cunningham, L. Gandhi, J. Cunningham, C. Collis and M. D. Hamon (1995). "Granisetron in the prevention of irradiation-induced emesis." Bone Marrow Transplant **15**(3): 445-448.
- Pretnar, J., D. Glazar, U. Mlakar and M. Modic (1989). "Prostaglandin E2 in the treatment of oral mucositis due to radiochemotherapy in patients with haematological malignancies." Bone Marrow Transplant **4 Suppl 3**: 106.

- Price, T. J., M. Peeters, T. W. Kim, J. Li, S. Cascinu, P. Ruff, A. S. Suresh, A. Thomas, S. Tjulandin, K. Zhang, S. Murugappan and R. Sidhu (2014). "Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study." Lancet Oncol **15**(6): 569-579.
- Prick, B. W., A. J. Jansen, E. A. Steegers, W. C. Hop, M. L. Essink-Bot, C. A. Uyl-de Groot, B. M. Akerboom, M. van Alphen, K. W. Bloemenkamp, K. E. Boers, H. A. Bremer, A. Kwee, A. J. van Loon, G. C. Metz, D. N. Papatsonis, J. A. van der Post, M. M. Porath, R. J. Rijnders, F. J. Roumen, H. C. Scheepers, D. H. Schippers, N. W. Schuitemaker, R. H. Stigter, M. D. Woiski, B. W. Mol, D. J. van Rhenen and J. J. Duvekot (2014). "Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial." BIOG **121**(8): 1005-1014.
- Pricolo, V. E. and P. C. Shellito (1994). "Surgery for radiation injury to the large intestine. Variables influencing outcome." Dis Colon Rectum **37**(7): 675-684.
- Priestman, T. J., J. T. Roberts, H. Lucraft, C. H. Collis, M. Adams, B. K. Upadhyaya and S. Priestman (1990). "Results of a randomized, double-blind comparative study of ondansetron and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following high-dose upper abdominal irradiation." Clin Oncol (R Coll Radiol) **2**(2): 71-75.
- Priestman, T. J., J. T. Roberts and B. K. Upadhyaya (1993). "A prospective randomized double-blind trial comparing ondansetron versus prochlorperazine for the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing fractionated radiotherapy." Clin Oncol (R Coll Radiol) **5**(6): 358-363.
- Primavera, G., M. Carrera, E. Berardesca, P. Pinnaro, M. Messina and G. Arcangeli (2006). "A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis." Cutan Ocul Toxicol **25**(3): 165-171.
- Pronzato, P., E. Cortesi, C. C. Van der Rijt, A. Bols, J. A. Moreno-Nogueira and a. I. de Oliveira Cf et (2010). "Epoetin alfa improves anemia and anemia-related, patient-reported outcomes in patients with breast cancer receiving myelotoxic chemotherapy: results of a European, multicenter, randomized, controlled trial." Oncologist **15**(9): 935-943.
- Pujol, J. L., J. L. Breton, R. Gervais, P. Rebattu, A. Depierre, J. F. Morere, B. Milleron, D. Debieuvre, D. Castera, P. J. Souquet, D. Moro-Sibilot, E. Lemarie, R. Kessler, H. Janicot, D. Braun, D. Spaeth, X. Quantin and C. Clary (2005). "Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin." Ann Oncol **16**(4): 602-610.
- Pullarkat, S. T., J. Stoecklacher, V. Ghaderi, Y. P. Xiong, S. A. Ingles, A. Sherrod, R. Warren, D. Tsao-Wei, S. Groshen and H. J. Lenz (2001). "Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy." Pharmacogenomics J **1**(1): 65-70.
- Pytlík, R., P. Benes, M. Patorkova, E. Chocenska, E. Gregora, B. Prochazka and T. Kozak (2002). "Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study." Bone Marrow Transplant **30**(12): 953-961.
- Quirt, I., S. Micucci, L. A. Moran, J. Pater and G. Browman (1996). "The role of recombinant human erythropoietin (EPO) in reducing red blood cell transfusions and maintaining quality of life (QOL) in patients with lymphoma and solid tumors receiving cytotoxic chemotherapy. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial." Blood **88**(10 (Suppl 1)): 347a-347a.
- Raber-Durlacher, J. E., I. von Bultzingslowen, R. M. Logan, J. Bowen, A. R. Al-Azri, H. Everaus, E. Gerber, J. G. Gomez, B. G. Pettersson, Y. Soga, F. K. Spijkervet, W. J. Tissing, J. B. Epstein, S. Elad and R. V. Lalla (2013). "Systematic review of cytokines and growth

factors for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer **21**(1): 343-355.

Rades, D., S. Huttenlocher, A. Bajrovic, J. H. Karstens, I. A. Adamietz, N. Kazic, V. Rudat and S. E. Schild (2011). "Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(5): e861-868.

Rades, D., S. Huttenlocher, J. Dunst, A. Bajrovic, J. H. Karstens, V. Rudat and S. E. Schild (2010). "Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression." J Clin Oncol **28**(22): 3597-3604.

Raeessi, M. A., N. Raeessi, Y. Panahi, H. Gharai, S. M. Davoudi, A. Saadat, A. A. Karimi Zarchi, F. Raeessi, S. M. Ahmadi and H. Jalalian (2014). "'Coffee plus honey' versus 'topical steroid' in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial." BMC Complement Altern Med **14**: 293.

Rafi, L., M. Friedrich, W. Tilgen and J. Reichrath (2003). "Severe nail changes due to Docetaxel treatment." Eur J Dermatol **13**(6): 610-611.

Rancati, T., G. L. Ceresoli, G. Gagliardi, S. Schipani and G. M. Cattaneo (2003). "Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study." Radiother Oncol **67**(3): 275-283.

Rao, R. D., P. J. Flynn, J. A. Sloan, G. Y. Wong, P. Novotny, D. B. Johnson, H. M. Gross, S. I. Renno, M. Nashawaty and C. L. Loprinzi (2008). "Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3." Cancer **112**(12): 2802-2808.

Rao, R. D., J. C. Michalak, J. A. Sloan, C. L. Loprinzi, G. S. Soori, D. A. Nikcevich, D. O. Warner, P. Novotny, L. A. Kutteh, G. Y. Wong and G. North Central Cancer Treatment (2007). "Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3)." Cancer **110**(9): 2110-2118.

Rapoport, B. L., K. Jordan, J. A. Boice, A. Taylor, C. Brown, J. S. Hardwick, A. Carides, T. Webb and H. J. Schmoll (2010). "Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study." Support Care Cancer **18**(4): 423-431.

Raptis, E., A. Vadalouca, E. Stavropoulou, E. Argyra, A. Melemenis and I. Siafaka (2014). "Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study." Pain Pract **14**(1): 32-42.

Ratasvuori, M., R. Wedin, B. H. Hansen, J. Keller, C. Trovik, O. Zaikova, P. Bergh, A. Kalen and M. Laitinen (2014). "Prognostic role of en-bloc resection and late onset of bone metastasis in patients with bone-seeking carcinomas of the kidney, breast, lung, and prostate: SSG study on 672 operated skeletal metastases." J Surg Oncol **110**(4): 360-365.

Ravaud, A., C. Chevreau, L. Cany, P. Houyau, N. Dohollou, H. Roche, P. Soubeyran, F. Bonichon, J. Mihura, H. Eghbali, I. Tabah and B. N. Bui (1998). "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial." J Clin Oncol **16**(9): 2930-2936.

Ray-Coquard, I., S. Dussart, C. Goillot, D. Mayeur, P. Debourdeau and a. I. Ghesquieres H et (2009). A risk model for severe anemia to select cancer patients for primary prophylaxis with epoetin {alpha}: a prospective randomized controlled trial of the ELYPSE study group. Annals of Oncology.

- Razzouk, B. I., J. D. Hord, M. Hockenberry, P. S. Hinds, J. Feusner and a. I. Williams D et (2006). "Double-blind, placebo-controlled study of quality of life, hematologic end points, and safety of weekly epoetin alfa in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy." Journal of Clinical Oncology **24**(22): 3583-3589.
- Redman, M. G., E. J. Ward and R. S. Phillips (2014). "The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review." Ann Oncol **25**(10): 1919-1929.
- Regimbeau, J. M., Y. Panis, J. L. Gouzi and P. L. Fagniez (2001). "Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis." Am J Surg **182**(3): 237-242.
- Reid, I. R., S. M. Bristow and M. J. Bolland (2015). "Calcium supplements: benefits and risks." J Intern Med **278**(4): 354-368.
- Ren, Z., K. Zhu, H. Kang, M. Lu, Z. Qu, L. Lu, T. Song, W. Zhou, H. Wang, W. Yang, X. Wang, Y. Yang, L. Shi, Y. Bai, X. Guo and S. L. Ye (2015). "Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma." J Clin Oncol **33**(8): 894-900.
- Resbeut, M., P. Marteau, D. Cowen, P. Richaud, S. Bourdin, J. B. Dubois, P. Mere and T. D. N'Guyen (1997). "A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis." Radiother Oncol **44**(1): 59-63.
- Retter, A., D. Wyncoll, R. Pearse, D. Carson, S. McKechnie, S. Stanworth, S. Allard, D. Thomas and T. Walsh (2013). "Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients." Br J Haematol **160**(4): 445-464.
- Rice, N., I. Polyzois, K. Ekanayake, O. Omer and L. F. Stassen (2015). "The management of osteoradionecrosis of the jaws - A review." Surgeon **13**(2): 101-109.
- Richardson, P. G., H. Briemberg, S. Jagannath, P. Y. Wen, B. Barlogie, J. Berenson, S. Singhal, D. S. Siegel, D. Irwin, M. Schuster, G. Srkalovic, R. Alexanian, S. V. Rajkumar, S. Limentani, M. Alsina, R. Z. Orlowski, K. Najarian, D. Esseltine, K. C. Anderson and A. A. Amato (2006). "Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib." J Clin Oncol **24**(19): 3113-3120.
- Rick, O., J. Beyer, N. Schwella, H. Schubart, J. Schleicher and W. Siegert (2001). "Assessment of amifostine as protection from chemotherapy-induced toxicities after conventional-dose and high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumor." Ann Oncol **12**(8): 1151-1155.
- Rief, H., M. Bischof, T. Bruckner, T. Welzel, V. Askoxylakis, S. Rieken, K. Lindel, S. Combs and J. Debus (2013). "The stability of osseous metastases of the spine in lung cancer--a retrospective analysis of 338 cases." Radiat Oncol **8**(1): 200.
- Rieger, J. M., N. Jha, J. A. Lam Tang, J. Harris and H. Seikaly (2012). "Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer." Head Neck **34**(2): 168-174.
- Rini, B. I., B. Escudier, P. Tomczak, A. Kaprin, C. Szczylik, T. E. Hutson, M. D. Michaelson, V. A. Gorbunova, M. E. Gore, I. G. Rusakov, S. Negrier, Y. C. Ou, D. Castellano, H. Y. Lim, H. Uemura, J. Tarazi, D. Cella, C. Chen, B. Rosbrook, S. Kim and R. J. Motzer (2011). "Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial." Lancet **378**, 1931-1939 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
- Rios-Buceta, L., G. F. Buezo, P. F. Penas, E. Dauden, J. Fernandez-Herrera and A. Garcia-Diez (1997). "Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome and other cutaneous side-effects after treatment with Tegafur." Acta Derm Venereol **77**(1): 80-81.

- Ripamonti, C. I., M. Maniezzo, T. Campa, E. Fagnoni, C. Brunelli, G. Saibene, C. Bareggi, L. Ascani and E. Cislighi (2009). "Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan." Ann Oncol 20(1): 137-145.
- Rizza, L., A. D'Agostino, A. Girlando and C. Puglia (2010). "Evaluation of the effect of topical agents on radiation-induced skin disease by reflectance spectrophotometry." J Pharm Pharmacol 62(6): 779-785.
- Robard, L., M. Y. Louis, D. Blanchard, E. Babin and S. Delanian (2014). "Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 131(6): 333-338.
- Robert, C., B. Karaszewska, J. Schachter, P. Rutkowski, A. Mackiewicz, D. Stroiakovski, M. Lichinitser, R. Dummer, F. Grange, L. Mortier, V. Chiarion-Sileni, K. Drucis, I. Krajsova, A. Hauschild, P. Lorigan, P. Wolter, G. V. Long, K. Flaherty, P. Nathan, A. Ribas, A. M. Martin, P. Sun, W. Crist, J. Legos, S. D. Rubin, S. M. Little and D. Schadendorf (2015). "Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib." N Engl J Med 372(1): 30-39.
- Robert, C., V. Sibaud, C. Mateus, M. Verschoore, C. Charles, E. Lanoy and R. Baran (2015). "Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments." Lancet Oncol 16(4): e181-189.
- Robertson, A. G., N. S. Reed and S. H. Ralston (1995). "Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study." Journal of Clinical Oncology 13(9): 2427-2430.
- Robinson, M. H., A. C. Jones and K. D. Durrant (1987). "Effectiveness of scalp cooling in reducing alopecia caused by epirubicin treatment of advanced breast cancer." Cancer Treatment Reports 71(10): 913-914.
- Rodallec, M. H., A. Feydy, F. Larousserie, P. Anract, R. Campagna, A. Babinet, M. Zins and J. L. Drape (2008). "Diagnostic imaging of solitary tumors of the spine: what to do and say." Radiographics 28(4): 1019-1041.
- Rodriguez, R., M. Machiavelli, B. Leone, A. Romero, M. A. Cuevas, M. Langhi, L. Romero Acuna, J. Romero Acuna, S. Amato, M. Barbieri and et al. (1994). "Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin--induced alopecia." Annals of Oncology 5(8): 769-770.
- Rohde, J. M., D. E. Dimcheff, N. Blumberg, S. Saint, K. M. Langa, L. Kuhn, A. Hickner and M. A. Rogers (2014). "Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis." JAMA 311(13): 1317-1326.
- Roila, F., J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, L. H. Einhorn, E. Ballatori, E. Bria, R. A. Clark-Snow, B. T. Espersen, P. Feyer, S. M. Grunberg, P. J. Hesketh, K. Jordan, M. G. Kris, E. Maranzano, A. Molassiotis, G. Morrow, I. Olver, B. L. Rapoport, C. Rittenberg, M. Saito, M. Tonato and D. Warr (2010). "Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference." Ann Oncol 21 Suppl 5: v232-243.
- Roila, F., M. Tonato, F. Cognetti, E. Cortesi, G. Favalli, M. Marangolo, D. Amadori, M. A. Bella, V. Gramazio, D. Donati and et al. (1991). "Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone." J Clin Oncol 9(4): 675-678.
- Rojas de Morales, T., O. Zambrano, L. Rivera, R. Navas, N. Chaparro, C. Bernardonni, F. Rivera, N. Fonseca and D. M. Tirado (2001). "Oral-disease prevention in children with cancer: testing preventive protocol effectiveness." Med Oral 6(5): 326-334.
- Roman, D. D. and P. W. Sperduto (1995). "Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions." Int J Radiat Oncol Biol Phys 31(4): 983-998.

- Römer, W., A. Nömayr, M. Uder, W. Bautz and T. Kuwert (2006). "SPECT-Guided CT for Evaluating Foci of Increased Bone Metabolism Classified as Indeterminate on SPECT in Cancer Patients." The Journal of Nuclear Medicine **47**(7): 1102-1106.
- Roper, B., D. Kaisig, F. Auer, E. Mergen and M. Molls (2004). "Theta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy. A new prophylactic agent in skin care?" Strahlenther Onkol **180**(5): 315-322.
- Roque, I. F. M., M. J. Martinez-Zapata, M. Scott-Brown and P. Alonso-Coello (2011). "Radioisotopes for metastatic bone pain." Cochrane Database Syst Rev(7): CD003347.
- Rosen, A. C., E. C. Case, S. W. Dusza, Y. Balagula, J. Gordon, D. P. West and M. E. Lacouture (2013). "Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic." Am J Clin Dermatol **14**(4): 327-333.
- Rosen, A. C., S. Wu, A. Damse, E. Sherman and M. E. Lacouture (2012). "Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis." J Clin Endocrinol Metab **97**(4): 1125-1133.
- Rosenbaum, S. E., S. Wu, M. A. Newman, D. P. West, T. Kuzel and M. E. Lacouture (2008). "Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib (Structured abstract)." Supportive Care in Cancer **16**, 557-566.
- Rostock, M., K. Jaroslawski, C. Guethlin, R. Ludtke, S. Schroder and H. H. Bartsch (2013). "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture." Evid Based Complement Alternat Med **2013**: 349653.
- Rostock, M. and R. Saller (2007). "Schleimhautschäden unter antitumoraler Behandlung: Präventive und therapeutische Möglichkeiten mit pflanzlichen Zubereitungen." Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin **19**(4): 212-217.
- Roth, B. J., D. H. Johnson, L. H. Einhorn, L. P. Schacter, N. C. Cherng, H. J. Cohen, J. Crawford, J. A. Randolph, J. L. Goodlow, G. O. Broun and et al. (1992). "Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group." J Clin Oncol **10**(2): 282-291.
- Rothenberg, M. L., A. M. Oza, R. H. Bigelow, J. D. Berlin, J. L. Marshall, R. K. Ramanathan, L. L. Hart, S. Gupta, C. A. Garay, B. G. Burger, N. Le Bail and D. G. Haller (2003). "Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial." J Clin Oncol **21**(11): 2059-2069.
- Rougier, P., R. Bugat, J. Y. Douillard, S. Culine, E. Suc, P. Brunet, Y. Becouarn, M. Ychou, M. Marty, J. M. Extra, J. Bonnetterre, A. Adenis, J. F. Seitz, G. Ganem, M. Namer, T. Conroy, S. Negrier, Y. Merrouche, F. Burki, M. Mousseau, P. Herait and M. Mahjoubi (1997). "Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy." J Clin Oncol **15**(1): 251-260.
- Roy, I., A. Fortin and M. Larochelle (2001). "The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study." Radiother Oncol **58**(3): 333-339.
- Rube, C. E., D. Uthe, K. W. Schmid, K. D. Richter, J. Wessel, A. Schuck, N. Willich and C. Rube (2000). "Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **47**(4): 1033-1042.
- Rube, C. E., F. Wilfert, D. Uthe, J. König, L. Liu, A. Schuck, N. Willich, K. Remberger and C. Rube (2004). "Increased expression of pro-inflammatory cytokines as a cause of

lung toxicity after combined treatment with gemcitabine and thoracic irradiation." Radiother Oncol 72(2): 231-241.

Rubin, J. S., H. Osada, P. W. Finch, W. G. Taylor, S. Rudikoff and S. A. Aaronson (1989). "Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells." Proc Natl Acad Sci U S A 86(3): 802-806.

Ruhlmann, C. H., T. B. Christensen, L. H. Dohn, M. Paludan, E. Ronnengart, U. Halekoh, F. Hilpert, P. Feyer, G. Kristensen, O. Hansen, D. Keefe and J. Herrstedt (2016). "Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial." Lancet Oncol.

Ruskone, A., E. Rene, J. A. Chayvialle, N. Bonin, F. Pignal, M. Kremer, S. Bonfils and J. C. Rambaud (1982). "Effect of somatostatin on diarrhea and on small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera." Dig Dis Sci 27(5): 459-466.

Rustagi, T. and H. Mashimo (2011). "Endoscopic management of chronic radiation proctitis." World J Gastroenterol 17(41): 4554-4562.

Ryan, J. L., C. E. Heckler, J. A. Roscoe, S. R. Dakhil, J. Kirshner, P. J. Flynn, J. T. Hickok and G. R. Morrow (2012). "Ginger (Zingiber officinale) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients." Support Care Cancer 20(7): 1479-1489.

Ryken, T. C., M. McDermott, P. D. Robinson, M. Ammirati, D. W. Andrews, A. L. Asher, S. H. Burri, C. S. Cobbs, L. E. Gaspar, D. Kondziolka, M. E. Linskey, J. S. Loeffler, M. P. Mehta, T. Mikkelsen, J. J. Olson, N. A. Paleologos, R. A. Patchell and S. N. Kalkanis (2010). "The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline." J Neurooncol 96(1): 103-114.

Saad, F. and J. Eastham (2010). "Zoledronic Acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer." Urology 76(5): 1175-1181.

Saad, F., A. Lipton, R. Cook, Y. M. Chen, M. Smith and R. Coleman (2007). "Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease." Cancer 110(8): 1860-1867.

Sahakitrungruang, C., A. Pati Wongpaisarn, P. Kanjanasilp, S. Malakorn and P. Atittharnsakul (2012). "A randomized controlled trial comparing colonic irrigation and oral antibiotics administration versus 4% formalin application for treatment of hemorrhagic radiation proctitis." Dis Colon Rectum 55(10): 1053-1058.

Saito, H., H. Yoshizawa, K. Yoshimori, N. Katakami, N. Katsumata, M. Kawahara and K. Eguchi (2013). "Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial." Ann Oncol 24(4): 1067-1073.

Saito, M., K. Aogi, I. Sekine, H. Yoshizawa, Y. Yanagita, H. Sakai, K. Inoue, C. Kitagawa, T. Ogura and S. Mitsuhashi (2009). "Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial." Lancet Oncol 10(2): 115-124.

Salminen, E., I. Elomaa, J. Minkinen, H. Vapaatalo and S. Salminen (1988). "Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidophilus cultures." Clin Radiol 39(4): 435-437.

Salpeter, S. R., J. S. Buckley and S. Chatterjee (2014). "Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review." Am J Med 127(2): 124-131 e123.

- Saltz, L. B., J. V. Cox, C. Blanke, L. S. Rosen, L. Fehrenbacher, M. J. Moore, J. A. Maroun, S. P. Ackland, P. K. Locker, N. Pirotta, G. L. Elfring and L. L. Miller (2000). "Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group." N Engl J Med **343**(13): 905-914.
- Saltz, L. B., J. Y. Douillard, N. Pirotta, M. Alakl, G. Gruia, L. Awad, G. L. Elfring, P. K. Locker and L. L. Miller (2001). "Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard." Oncologist **6**(1): 81-91.
- Sanguineti, G., P. Franzone, M. Marcenaro, F. Foppiano and V. Vitale (2003). "Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study." Strahlenther Onkol **179**(7): 464-470.
- Santini, D., B. Vincenzi, F. M. Guida, M. Imperatori, G. Schiavon, O. Venditti, A. M. Frezza, P. Berti and G. Tonini (2012). "Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study." Lancet Oncol **13**(10): 1020-1024.
- Sarin, A. and B. Safar (2013). "Management of radiation proctitis." Gastroenterol Clin North Am **42**(4): 913-925.
- Sarin, R. and V. Murthy (2003). "Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours." Lancet Neurol **2**(6): 357-365.
- Sartor, O., R. Coleman, S. Nilsson, D. Heinrich, S. I. Helle, J. M. O'Sullivan, S. D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, A. Widmark, D. C. Johannessen, P. Hoskin, N. D. James, A. Solberg, I. Syndikus, N. J. Vogelzang, C. G. O'Bryan-Tear, M. Shan, S. Bruland Ø and C. Parker (2014) "Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial." The Lancet. Oncology **15**, 738-746 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
- Sartor, O., R. Coleman, S. Nilsson, D. Heinrich, S. I. Helle, J. M. O'Sullivan, S. D. Fossa, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, A. Widmark, D. C. Johannessen, P. Hoskin, N. D. James, A. Solberg, I. Syndikus, N. J. Vogelzang, C. G. O'Bryan-Tear, M. Shan, O. S. Bruland and C. Parker (2014). "Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial." Lancet Oncol **15**(7): 738-746.
- Sasse, A. D., L. G. Clark, E. C. Sasse and O. A. Clark (2006). "Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **64**(3): 784-791.
- Satterwhite, B. and S. Zimm (1984). "The use of scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss." Cancer **54**(1): 34-37.
- Saunders, D. P., J. B. Epstein, S. Elad, J. Allemano, P. Bossi, M. D. van de Wetering, N. G. Rao, C. Potting, K. K. Cheng, A. Freidank, M. T. Brennan, J. Bowen, K. Dennis and R. V. Lalla (2013). "Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer **21**(11): 3191-3207.
- Savonije, J. H., C. J. Van Groenigen, A. Van Bochove, A. H. Honkoop, C. L. Van Elius and a. I. Wormhoudt Lw et (2005). "Effects of early intervention with epoetin alfa on transfusion requirement, hemoglobin level and survival during platinum-based chemotherapy: Results of a multicenter randomised controlled trial." European Journal of Cancer **41**(11): 1560-1569.
- Scagliotti, G. V., F. De Marinis, M. Rinaldi, L. Crino, C. Gridelli, S. Ricci, E. Matano, C. Boni, M. Marangolo, G. Failla, G. Altavilla, V. Adamo, A. Ceribelli, M. Clerici, F. Di Costanzo, L. Frontini and M. Tonato (2002). "Phase III randomized trial comparing

three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol 20(21): 4285-4291.

Scagliotti, G. V., P. Kosmidis, F. Marinis, A. J. Schreurs, I. Albert, W. Engel-Riedel, D. Schallier, S. Barbera, H. P. Kuo, V. Sallo, J. R. Perez and C. Manegold (2012) "Zoledronic acid in patients with stage IIIA/B NSCLC: results of a randomized, phase III study." Annals of Oncology, 2082-2087 DOI: 10.1093/annonc/mds128.

Scarantino, C., F. LeVeque, R. S. Swann, R. White, A. Schulsinger, D. I. Hodson, R. Meredith, R. Foote, D. Brachman and N. Lee (2006). "Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients." J Support Oncol 4(5): 252-258.

Scheinfeld, N., M. J. Dahdah and R. Scher (2007). "Vitamins and minerals: their role in nail health and disease." J Drugs Dermatol 6(8): 782-787.

Schiergens, T. S., M. Rentsch, M. S. Kasperek, K. Frenes, K. W. Jauch and W. E. Thasler (2015). "Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases." Dis Colon Rectum 58(1): 74-82.

Schiller, J. H., D. Harrington, C. P. Belani, C. Langer, A. Sandler, J. Krook, J. Zhu and D. H. Johnson (2002). "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer." N Engl J Med 346(2): 92-98.

Schindl, A., M. Schindl, H. Pernerstorfer-Schon and L. Schindl (2000). "Low-intensity laser therapy: a review." J Investig Med 48(5): 312-326.

Schmidberger, H., R. M. Hermann, C. F. Hess and G. Emons (2003). "Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer." Endocr Relat Cancer 10(3): 375-388.

Schmidinger, M., A. C. Budinsky, C. Wenzel, M. Piribauer, R. Brix, M. Kautzky, W. Oder, G. J. Locker, C. C. Zielinski and G. G. Steger (2000). "Glutathione in the prevention of cisplatin induced toxicities. A prospectively randomized pilot trial in patients with head and neck cancer and non small cell lung cancer." Wien Klin Wochenschr 112(14): 617-623.

Schmidt, N., L. Jacob, R. Coleman, K. Kostev and P. Hadji (2016). "The impact of treatment compliance on fracture risk in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors in the United Kingdom." Breast Cancer Res Treat 155(1): 151-157.

Schmitt, J., N. D. Abolmaali, U. Holler, M. Schiemann, K. Obert, V. Jacobi and T. J. Vogl (2002). "MR imaging characteristics of osteoradionecrosis of the pelvis after radiation therapy on gynecological tumors." Rofo 174(1): 76-81.

Schmitt, T., H. Goldschmidt, K. Neben, A. Freiberger, J. Husing, M. Gronkowski, M. Thalheimer, L. H. Pelzl, G. Mikus, J. Burhenne, A. D. Ho and G. Egerer (2014). "Aprepitant, Granisetron, and Dexamethasone for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting After High-Dose Melphalan in Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial." J Clin Oncol.

Schmoll, H. J., M. S. Aapro, S. Poli-Bigelli, H. K. Kim, K. Park, K. Jordan, J. von Pawel, H. Giezek, T. Ahmed and C. Y. Chan (2006). "Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment." Ann Oncol 17(6): 1000-1006.

Schmuth, M., M. A. Wimmer, S. Hofer, A. Sztankay, G. Weinlich, D. M. Linder, P. M. Elias, P. O. Fritsch and E. Fritsch (2002). "Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study." Br J Dermatol 146(6): 983-991.

Schreck, U., F. Paulsen, M. Bamberg and W. Budach (2002). "Intraindividual comparison of two different skin care conceptions in patients undergoing radiotherapy of the head-and-neck region. Creme or powder?" Strahlenther Onkol **178**(6): 321-329.

Schulmeister, L. (2011). "Extravasation management: clinical update." Semin Oncol Nurs **27**(1): 82-90.

Schultheiss, T. E., L. E. Kun, K. K. Ang and L. C. Stephens (1995). "Radiation response of the central nervous system." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(5): 1093-1112.

Schummer, C., Y. Winkler, J. Tittelbach, M. O. Grimm and P. Elsner (2014). "[Flagellate dermatitis after bleomycin chemotherapy in a patient with malignant germ cell tumor]." Dtsch Med Wochenschr **139**(3): 84-86.

Schummer, W., C. Schummer and M. Gerold (2003). "The placement of central venous catheters is a technically challenging procedure with various risks and well-known complications." Nutr Clin Pract **18**(1): 102-103.

Schwartzberg, L. S., M. R. Modiano, B. L. Rapoport, M. R. Chasen, C. Gridelli, L. Urban, A. Poma, S. Arora, R. M. Navari and I. D. Schnadig (2015). "Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial." Lancet Oncol **16**(9): 1071-1078.

Scope, A., A. L. Agero, S. W. Dusza, P. L. Myskowski, J. A. Lieb, L. Saltz, N. E. Kemeny and A. C. Halpern (2007). "Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption." Journal of Clinical Oncology **25**(34): 5390-5396.

Scope, A., J. A. Lieb, S. W. Dusza, D. L. Phelan, P. L. Myskowski, L. Saltz and A. C. Halpern (2009). "A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption." J Am Acad Dermatol **61**(4): 614-620.

Scott, C., J. Suh, B. Stea, A. Nabid and J. Hackman (2007). "Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases." Am J Clin Oncol **30**(6): 580-587.

Scotte, F., E. Banu, J. Medioni, E. Levy, C. Ebenezer, S. Marsan, A. Banu, J. M. Tourani, J. M. Andrieu and S. Oudard (2008). "Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot." Cancer **112**(7): 1625-1631.

Scotte, F., J. M. Tourani, E. Banu, M. Peyromaure, E. Levy, S. Marsan, E. Magherini, E. Fabre-Guillevin, J. M. Andrieu and S. Oudard (2005). "Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand." J Clin Oncol **23**(19): 4424-4429.

Sehouli, J., G. Oskay-Ozelik, J. Kuhne, D. Stengel, H. J. Hindenburg, P. Klare, G. Heinrich, B. Schmalfeldt, H. Mertens, O. Camara and W. Lichtenegger (2006). "Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase-II trial." Ann Oncol **17**(6): 957-961.

Sekine, I., M. Sumi, Y. Ito, H. Nokihara, N. Yamamoto, H. Kunitoh, Y. Ohe, T. Kodama, N. Saijo and T. Tamura (2006). "Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients." Radiother Oncol **80**(1): 93-97.

Sennhenn-Kirchner, S., F. Freund, S. Grundmann, A. Martin, M. Borg-von Zepelin, H. Christiansen, H. A. Wolff and H. G. Jacobs (2009). "Dental therapy before and after radiotherapy--an evaluation on patients with head and neck malignancies." Clin Oral Investig **13**(2): 157-164.

Sequist, L. V., J. C. Yang, N. Yamamoto, K. O'Byrne, V. Hirsh, T. Mok, S. L. Geater, S. Orlov, C. M. Tsai, M. Boyer, W. C. Su, J. Bannoun, T. Kato, V. Gorbunova, K. H. Lee, R. Shah, D. Massey, V. Zazulina, M. Shahidi and M. Schuler (2013). "Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations." J Clin Oncol **31**(27): 3327-3334.

Seretny, M., G. L. Currie, E. S. Sena, S. Ramnarine, R. Grant, M. R. MacLeod, L. A. Colvin and M. Fallon (2014). "Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis." Pain **155**(12): 2461-2470.

Serpa Neto, A., M. Tobias-Machado, M. A. Esteves, M. D. Senra, M. L. Wroclawski, F. L. Fonseca, R. B. Dos Reis, A. C. Pompeo and A. D. Giglio (2012). "Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." Prostate Cancer Prostatic Dis **15**(1): 36-44.

SERVICES, U. S. D. O. H. A. H., National Institutes of Health and N. C. Institute. (2009). "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0." from http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf#page=14&zoom=auto,10,-207.

Servitja, S., T. Martos, M. Rodriguez Sanz, N. Garcia-Giralt, D. Prieto-Alhambra, L. Garrigos, X. Nogues and I. Tusquets (2015). "Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance." Ther Adv Med Oncol **7**(5): 291-296.

Sestak, I., S. Singh, J. Cuzick, G. M. Blake, R. Patel, F. Gossiel, R. Coleman, M. Dowsett, J. F. Forbes, A. Howell and R. Eastell (2014). "Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial." Lancet Oncol **15**(13): 1460-1468.

Seto, B. G., M. Kim, L. Wolinsky, R. S. Mito and R. Champlin (1985). "Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **60**(5): 493-497.

Shah, A., S. J. Stanworth and S. McKechnie (2015). "Evidence and triggers for the transfusion of blood and blood products." Anaesthesia **70 Suppl 1**: 10-19, e13-15.

Shahdad, S. A., C. Taylor, S. C. Barclay, I. N. Steen and P. M. Preshaw (2005). "A double-blind, crossover study of Biotene Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia." Eur J Cancer Care (Engl) **14**(4): 319-326.

Shahinian, V. B., Y. F. Kuo, J. L. Freeman and J. S. Goodwin (2005). "Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer." N Engl J Med **352**(2): 154-164.

Shao, Y. H., D. F. Moore, W. Shih, Y. Lin, T. L. Jang and G. L. Lu-Yao (2013). "Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications." BJU Int **111**(5): 745-752.

Sharp, L., K. Finnila, H. Johansson, M. Abrahamsson, T. Hatschek and M. Bergenmar (2013). "No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial." Eur J Oncol Nurs **17**(4): 429-435.

Shaw, A. T. and J. A. Engelman (2014). "Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer." N Engl J Med **370**(26): 2537-2539.

Shaw, E., R. Arusell, B. Scheithauer, J. O'Fallon, B. O'Neill, R. Dinapoli, D. Nelson, J. Earle, C. Jones, T. Cascino, D. Nichols, R. Ivnik, R. Hellman, W. Curran and R. Abrams (2002). "Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer

Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study." J Clin Oncol **20**(9): 2267-2276.

Sheibani, K. M., A. R. Mafi, S. Moghaddam, F. Taslimi, A. Amiran and A. Ameri (2015). "Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial." Asia Pac J Clin Oncol **11**(1): 22-27.

Shenag, S. M., E. H. Abbase and J. D. Friedman (1996). "Soft-tissue reconstruction following extravasation of chemotherapeutic agents." Surg Oncol Clin N Am **5**(4): 825-845.

Shenep, J. L., D. K. Kalwinsky, P. R. Hutson, S. L. George, R. K. Dodge, K. R. Blankenship and D. Thornton (1988). "Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis." J Pediatr **113**(4): 758-763.

Shim, J. H., J. H. Park, J. H. Lee, D. Y. Lee, J. H. Lee and J. M. Yang (2015). "Moisturizers are effective in the treatment of xerosis irrespective from their particular formulation: results from a prospective, randomized, double-blind controlled trial." J Eur Acad Dermatol Venereol.

Shin, H., S. J. Jo, H. Kim do, O. Kwon and S. K. Myung (2015). "Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis." Int J Cancer **136**(5): E442-454.

Shinohara, N., N. Nonomura, M. Eto, G. Kimura, H. Minami, S. Tokunaga and S. Naito (2014). "A randomized multicenter phase II trial on the efficacy of a hydrocolloid dressing containing ceramide with a low-friction external surface for hand-foot skin reaction caused by sorafenib in patients with renal cell carcinoma." Ann Oncol **25**(2): 472-476.

Shukla, P. N., M. Gairola, B. K. Mohanti and G. K. Rath (2006). "Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study." Indian J Cancer **43**(4): 180-184.

Sierra, J., J. Szer, J. Kassis, R. Herrmann, M. Lazzarino, X. Thomas, S. J. Noga, N. Baker, R. Dansey and A. Bosi (2008). "A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial." BMC Cancer **8**: 195.

Silberman, J. and S. Lonial (2008). "Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders." Hematol Oncol **26**(2): 55-65.

Silva, G. B., E. F. Mendonca, C. Bariani, H. S. Antunes and M. A. Silva (2011). "The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial." Photomed Laser Surg **29**(1): 27-31.

Silva, L. C., N. T. Sacono, C. Freire Mdo, L. R. Costa, A. C. Batista and G. B. Silva (2015). "The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires." Photomed Laser Surg **33**(7): 357-363.

Silvestris, F., A. Romito, P. Fanelli, A. Vacca and F. Dammacco (1995). "Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in progressing multiple myeloma." Annals of Hematology **70**: 313-318.

Simcock, R., L. Fallowfield, K. Monson, I. Solis-Trapala, L. Parlour, C. Langridge and V. Jenkins (2013). "ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer." Ann Oncol **24**(3): 776-783.

- Simone, N. L., C. Menard, B. P. Soule, P. S. Albert, P. Guion, S. Smith, D. Godette, N. S. Crouse, L. C. Sciuto, T. Cooley-Zgela, K. Camphausen, C. N. Coleman and A. K. Singh (2008). "Intrarectal amifostine during external beam radiation therapy for prostate cancer produces significant improvements in Quality of Life measured by EPIC score." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(1): 90-95.
- Singh, A. K., C. Menard, P. Guion, N. L. Simone, S. Smith, N. S. Crouse, D. J. Godette, T. Cooley-Zgela, L. C. Sciuto, J. Coleman, P. Pinto, P. S. Albert, K. Camphausen and C. N. Coleman (2006). "Intrarectal amifostine suspension may protect against acute proctitis during radiation therapy for prostate cancer: a pilot study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **65**(4): 1008-1013.
- Skarlos, D. V., E. Samantas, P. Kosmidis, G. Fountzilas, M. Angelidou, P. Palamidas, N. Mylonakis, A. Provata, E. Papadakis, G. Klouvas and et al. (1994). "Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study." Ann Oncol **5**(7): 601-607.
- Skolarus, T. A., M. V. Caram and V. B. Shahinian (2014). "Androgen-deprivation-associated bone disease." Curr Opin Urol **24**(6): 601-607.
- Skolarus, T. A., A. M. Wolf, N. L. Erb, D. D. Brooks, B. M. Rivers, W. Underwood, 3rd, A. L. Salner, M. J. Zelefsky, J. B. Aragon-Ching, S. F. Slovin, D. A. Wittmann, M. A. Hoyt, V. J. Sinibaldi, G. Chodak, M. L. Pratt-Chapman and R. L. Cowens-Alvarado (2014). "American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines." CA Cancer J Clin **64**(4): 225-249.
- Small, E. J., M. R. Smith, J. J. Seaman, S. Petrone and M. O. Kowalski (2003) "Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer." Journal of Clinical Oncology, 4277-4284 DOI: 10.1200/JCO.2003.05.147.
- Small, E. J., M. R. Smith, J. J. Seaman, S. Petrone and M. O. Kowalski (2003). "Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer." J Clin Oncol **21**(23): 4277-4284.
- Smith, D. C., M. R. Smith, C. Sweeney, A. A. Elfiky, C. Logothetis, P. G. Corn, N. J. Vogelzang, E. J. Small, A. L. Harzstark, M. S. Gordon, U. N. Vaishampayan, N. B. Haas, A. I. Spira, P. N. Lara, Jr., C. C. Lin, S. Srinivas, A. Sella, P. Schoffski, C. Scheffold, A. L. Weitzman and M. Hussain (2013). "Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial." J Clin Oncol **31**(4): 412-419.
- Smith, E. M., H. Pang, C. Cirrincione, S. Fleishman, E. D. Paskett, T. Ahles, L. R. Bressler, C. E. Fadul, C. Knox, N. Le-Lindqwister, P. B. Gilman and C. L. Shapiro (2013). "Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial." JAMA **309**(13): 1359-1367.
- Smith, M. R., B. Egerdie, N. Hernandez Toriz, R. Feldman, T. L. Tammela, F. Saad, J. Heracek, M. Szwedowski, C. Ke, A. Kupic, B. Z. Leder, C. Goessl and H. P. C. S. G. Denosumab (2009). "Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer." N Engl J Med **361**(8): 745-755.
- Smith, M. R., S. Halabi, C. J. Ryan, A. Hussain, N. Vogelzang, W. Stadler, R. J. Hauke, J. P. Monk, P. Saylor, N. Bhoopalam, F. Saad, B. Sanford, W. K. Kelly, M. Morris and E. J. Small (2014). "Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance)." Journal of Clinical Oncology **32**(11): 1143-1150.

- Smith, M. R., F. Saad, B. Egerdie, M. Szwedowski, T. L. Tammela, C. Ke, B. Z. Leder and C. Goessl (2009). "Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer." J Urol **182**(6): 2670-2675.
- Smith, T. J., K. Bohlke, G. H. Lyman, K. R. Carson, J. Crawford, S. J. Cross, J. M. Goldberg, J. L. Khatcheressian, N. B. Leighl, C. L. Perkins, G. Somlo, J. L. Wade, A. J. Wozniak and J. O. Armitage (2015). "Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." J Clin Oncol **33**(28): 3199-3212.
- Smith, T. J., J. Khatcheressian, G. H. Lyman, H. Ozer, J. O. Armitage, L. Balducci, C. L. Bennett, S. B. Cantor, J. Crawford, S. J. Cross, G. Demetri, C. E. Desch, P. A. Pizzo, C. A. Schiffer, L. Schwartzberg, M. R. Somerfield, G. Somlo, J. C. Wade, J. L. Wade, R. J. Winn, A. J. Wozniak and A. C. Wolff (2006). "2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline." J Clin Oncol **24**(19): 3187-3205.
- Smith, T. J., J. Khatcheressian, G. H. Lyman, H. Ozer, J. O. Armitage, L. Balducci, C. L. Bennett, S. B. Cantor, J. Crawford, S. J. Cross, G. Demetri, C. E. Desch, P. A. Pizzo, C. A. Schiffer, L. Schwartzberg, M. R. Somerfield, G. Somlo, J. C. Wade, J. L. Wade, R. J. Winn, A. J. Wozniak and A. C. Wolff (2006). "2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline." Journal of Clinical Oncology **24**: 3187-3205.
- Smyth, J. F., A. Bowman, T. Perren, P. Wilkinson, R. J. Prescott, K. J. Quinn and M. Tedeschi (1997). "Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial." Ann Oncol **8**(6): 569-573.
- So-Osman, C., J. Cicilia, A. Brand, M. Schipperus, B. Berning and S. Scherjon (2010). "Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient--a retrospective audit." Vox Sang **98**(1): 65-69.
- Sobanko, J. F. and T. S. Alster (2008). "Efficacy of low-level laser therapy for chronic cutaneous ulceration in humans: a review and discussion." Dermatol Surg **34**(8): 991-1000.
- Soda, H., M. Oka, M. Fukuda, A. Kinoshita, A. Sakamoto, J. Araki, S. Fujino, N. Itoh, K. Watanabe, T. Kanda, M. Nakano and K. Hara (1996). "Optimal schedule for administering granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy-induced neutropenia in non-small-cell lung cancer." Cancer Chemother Pharmacol **38**(1): 9-12.
- Soffietti, R., P. Cornu, J. Y. Delattre, R. Grant, F. Graus, W. Grisold, J. Heimans, J. Hildebrand, P. Hoskin, M. Kalljo, P. Krauseneck, C. Marosi, T. Siegal and C. Vecht (2006). "EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force." Eur J Neurol **13**(7): 674-681.
- Soga, Y., Y. Sugiura, K. Takahashi, H. Nishimoto, Y. Maeda, M. Tanimoto and S. Takashiba (2010). "Progress of oral care and reduction of oral mucositis--a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward." Support Care Cancer **19**(2): 303-307.
- Sonis, S. T., J. P. Eilers, J. B. Epstein, F. G. LeVeque, W. H. Liggett, Jr., M. T. Mulagha, D. E. Peterson, A. H. Rose, M. M. Schubert, F. K. Spijkervet and J. P. Wittes (1999). "Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group." Cancer **85**(10): 2103-2113.
- Sonis, S. T., L. S. Elting, D. Keefe, D. E. Peterson, M. Schubert, M. Hauer-Jensen, B. N. Bekele, J. Raber-Durlacher, J. P. Donnelly and E. B. Rubenstein (2004). "Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients." Cancer **100**(9 Suppl): 1995-2025.

- Sood, A. J., N. F. Fox, B. P. O'Connell, T. L. Lovelace, S. A. Nguyen, A. K. Sharma, J. D. Hornig and T. A. Day (2014). "Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis." Oral Oncol **50**(2): 77-83.
- Sorbye, H., B. Glimelius, A. Berglund, T. Fokstuen, K. M. Tveit, M. Braendengen, D. Ogred and O. Dahl (2004). "Multicenter phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol **22**(1): 31-38.
- Sorensen, J. B., T. Skovsgaard, E. Bork, L. Damstrup and S. Ingeberg (2008). "Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies." Cancer **112**(7): 1600-1606.
- Sornsuvit, C., S. Komindr, S. Chuncharunee, P. Wanikiat, N. Archararit and P. Santanirand (2008). "Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients." J Int Med Res **36**(6): 1383-1391.
- Soussain, C., D. Ricard, J. R. Fike, J. J. Mazeron, D. Psimaras and J. Y. Delattre (2009). "CNS complications of radiotherapy and chemotherapy." Lancet **374**(9701): 1639-1651.
- Spiegelberg, L., U. M. Djasim, H. W. van Neck, E. B. Wolvius and K. G. van der Wal (2010). "Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced injury in the head and neck region: a review of the literature." J Oral Maxillofac Surg **68**(8): 1732-1739.
- Spielberger, R., P. Stiff, W. Bensinger, T. Gentile, D. Weisdorf, T. Kewalramani, T. Shea, S. Yanovich, K. Hansen, S. Noga, J. McCarty, C. F. LeMaistre, E. C. Sung, B. R. Blazar, D. Elhardt, M. G. Chen and C. Emmanouilides (2004). "Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers." N Engl J Med **351**(25): 2590-2598.
- Spitzer, T. R., J. C. Bryson, E. Cirenza, R. Foelber, M. Wallerstadt, C. Stout, R. L. Kunka, P. B. Plagge and A. Dubois (1994). "Randomized double-blind, placebo-controlled evaluation of oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with fractionated total-body irradiation." J Clin Oncol **12**(11): 2432-2438.
- Spitzer, T. R., C. J. Friedman, W. Bushnell, S. R. Frankel and J. Raschko (2000). "Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation." Bone Marrow Transplant **26**(2): 203-210.
- Steensma, D. P., J. A. Sloan, S. R. Dakhil, R. Dalton, S. P. Kahanic, D. J. Prager, P. J. Stella, K. M. Rowland, Jr., P. J. Novotny and C. L. Loprinzi (2011). "Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia." J Clin Oncol **29**(1): 97-105.
- Steiert, A., U. Hille, W. Burke, A. Gohritz, S. Zilz, C. Herold and P. M. Vogt (2011). "Subcutaneous wash-out procedure (SWOP) for the treatment of chemotherapeutic extravasations." Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS **64**(2): 240-247.
- Steimann, M., C. Kerschgens and J. Barth (2011). "Rehabilitation bei Chemotherapieinduzierter Polyneuropathie." Onkologe **17**: 940-947.
- Steinhoff, M., U. Neisius, A. Ikoma, M. Fartasch, G. Heyer, P. S. Skov, T. A. Luger and M. Schmelz (2003). "Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin." J Neurosci **23**(15): 6176-6180.

- Steinmann, D., V. Eilers, D. Beynenson, H. Buhck and M. Fink (2012). "Effect of Traumeel S on pain and discomfort in radiation-induced oral mucositis: a preliminary observational study." Altern Ther Health Med **18**(4): 12-18.
- Steinmetz, T., B. Tschechne, O. Harlin, B. Klement, M. Franzem, J. Wamhoff, H. Tesch, R. Rohrberg and N. Marschner (2013). "Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia." Ann Oncol **24**(2): 475-482.
- Steurer, M., G. Spizzo, M. Mitterer and G. Gastl (2004). "Low-dose thalidomide for multiple myeloma: interim analysis of a compassionate use program." Onkologie **27**(2): 150-154.
- Stiff, P. J., C. Emmanouilides, W. I. Bensinger, T. Gentile, B. Blazar, T. C. Shea, J. Lu, J. Isitt, A. Cesano and R. Spielberger (2006). "Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting." J Clin Oncol **24**(33): 5186-5193.
- Stiff, P. J., H. Erder, W. I. Bensinger, C. Emmanouilides, T. Gentile, J. Isitt, Z. J. Lu and R. Spielberger (2006). "Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)." Bone Marrow Transplant **37**(4): 393-401.
- Stiff, P. J., M. P. Fox-Geiman, K. Kiley, K. Rychlik, M. Parthasarathy, D. Fletcher-Gonzalez, N. Porter, A. Go, S. E. Smith and T. E. Rodriguez (2013). "Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens." Biol Blood Marrow Transplant **19**(1): 49-55 e41.
- Stingl, J. C., H. Bartels, R. Viviani, M. L. Lehmann and J. Brockmoller (2014). "Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review." Pharmacol Ther **141**(1): 92-116.
- Stone, H. B., C. N. Coleman, M. S. Anscher and W. H. McBride (2003). "Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms." Lancet Oncol **4**(9): 529-536.
- Stopeck, A., L. Fallowfield, D. Patrick, C. S. Cleeland, R. H. De Boer, G. G. Steger, Y. Qian, Q. Jiang, R. D. Dansey and K. Chung (2010). "Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with metastatic breast cancer: Results from a phase III clinical trial." ASCO Meeting Abstracts **28**(15_suppl): 1024.
- Stopeck, A. T., K. Fizazi, J. J. Body, J. E. Brown, M. Carducci, I. Diel, Y. Fujiwara, M. Martin, A. Paterson, K. Tonkin, N. Shore, P. Sieber, F. Kueppers, L. Karsh, D. Yardley, H. Wang, T. Maniar, J. Arellano and A. Braun (2015). "Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer." Support Care Cancer.
- Stopeck, A. T., A. Lipton, J. J. Body, G. G. Steger, K. Tonkin, R. H. de Boer, M. Lichinitser, Y. Fujiwara, D. A. Yardley, M. Viniegra, M. Fan, Q. Jiang, R. Dansey, S. Jun and A. Braun (2010). "Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study." J Clin Oncol **28**(35): 5132-5139.
- Strauss, H. G., A. Hensen, I. Karbe, C. Lautenschlager, M. Persing and C. Thomssen (2008). "Phase II trial of biweekly pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-refractory ovarian and peritoneal cancer." Anticancer Drugs **19**(5): 541-545.
- Streckmann, F., S. Kneis, J. A. Leifert, F. T. Baumann, M. Kleber, G. Ihorst, L. Herich, V. Grussinger, A. Gollhofer and H. Bertz (2014). "Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy." Ann Oncol **25**(2): 493-499.

Streckmann, F., E. M. Zopf, H. C. Lehmann, K. May, J. Rizza, P. Zimmer, A. Gollhofer, W. Bloch and F. T. Baumann (2014). "Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review." Sports Med **44**(9): 1289-1304.

Streffer, J. R., M. Bitzer, M. Schabet, J. Dichgans and M. Weller (2001). "Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15." Neurology **56**(9): 1219-1221.

Strumberg, D., A. Awada, H. Hirte, J. W. Clark, S. Seeber, P. Piccart, E. Hofstra, D. Voliotis, O. Christensen, A. Brueckner and B. Schwartz (2006). "Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: Is rash associated with treatment outcome?" Eur J Cancer **42**(4): 548-556.

Sun, C., Y. Wang, H. S. Yao and Z. Q. Hu (2015). "Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis." Int J Surg **13**: 102-110.

Sun, J., H. Wang and H. Hu (2012). "Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis." Asia Pac J Clin Nutr **21**(3): 380-385.

Surov, A., K. Jordan, M. Buerke, D. Arnold, E. John, R. P. Spielmann and C. Behrmann (2008). "Port catheter insufficiency: incidence and clinical-radiological correlations." Onkologie **31**(8-9): 455-461.

Suzuki, Y., Y. Tokuda, R. Okamoto, K. Nakagawa, K. Ando and a. I. Iwata H et (2008). "Randomized, placebo-controlled phase II study of darbepoetin alfa (DA) administered every three weeks (Q3W) in patients with chemotherapy-induced anemia (CIA)." Annals of Oncology **19**(S8): viii277-viii277.

Svanberg, A., K. Ohrn and G. Birgegård (2015). "Caphosol((R)) mouthwash gives no additional protection against oral mucositis compared to cryotherapy alone in stem cell transplantation. A pilot study." Eur J Oncol Nurs **19**(1): 50-53.

Svejme, O., H. G. Ahlborg, J. A. Nilsson and M. K. Karlsson (2012). "Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women." BJOG **119**(7): 810-816.

Swen, J. J., M. Nijenhuis, A. de Boer, L. Grandia, A. H. Maitland-van der Zee, H. Mulder, G. A. Rongen, R. H. van Schaik, T. Schalekamp, D. J. Touw, J. van der Weide, B. Wilffert, V. H. Deneer and H. J. Guchelaar (2011). "Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines." Clin Pharmacol Ther **89**(5): 662-673.

Swenerton, K., J. Jeffrey, G. Stuart, M. Roy, G. Krepart, J. Carmichael, P. Drouin, R. Stanimir, G. O'Connell, G. MacLean and et al. (1992). "Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group." J Clin Oncol **10**(5): 718-726.

Szajewska, H. and J. Z. Mrukowicz (2001). "Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials." J Pediatr Gastroenterol Nutr **33 Suppl 2**: S17-25.

Szumacher, E., A. Wighton, E. Franssen, E. Chow, M. Tsao, I. Ackerman, L. Andersson, J. Kim, A. Wojcicka, Y. Ung, K. Sixel and C. Hayter (2001). "Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **51**(1): 81-86.

Takahashi, T., E. Hoshi, M. Takagi, N. Katsumata, M. Kawahara and K. Eguchi (2010). "Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin." Cancer Sci **101**(11): 2455-2461.

- Takeda, Y., K. Kobayashi, Y. Akiyama, T. Soma, S. Handa, S. Kudoh and K. Kudo (2001). "Prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients." *Int J Cancer* 92(2): 269-275.
- Takigawa, N., Y. Segawa, T. Saeki, M. Kataoka, M. Ida, D. Kishino, K. Fujiwara, S. Ohsumi, K. Eguchi and S. Takashima (2000). "Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(3): 751-755.
- Talcott, J. A., R. D. Siegel, R. Finberg and L. Goldman (1992). "Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule." *J Clin Oncol* 10(2): 316-322.
- Talley, N. A., F. Chen, D. King, M. Jones and N. J. Talley (1997). "Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot trial." *Dis Colon Rectum* 40(9): 1046-1050.
- Tamura, T., K. Yasutake, H. Nishisaki, T. Nakashima, K. Horita, S. Hirohata, A. Ishii, K. Hamano, N. Aoyama, D. Shirasaka, T. Kamigaki and M. Kasuga (2004). "Prevention of irinotecan-induced diarrhea by oral sodium bicarbonate and influence on pharmacokinetics." *Oncology* 67(5-6): 327-337.
- Tanioka, M., A. Kitao, K. Matsumoto, N. Shibata, S. Yamaguchi, K. Fujiwara, H. Minami, N. Katakami, S. Morita and S. Negoro (2013). "A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy." *Br J Cancer* 109(4): 859-865.
- Tarantino, I., K. Ukegini, R. Warschkow, B. M. Schmied, T. Steffen, A. Ulrich and S. A. Muller (2013). "Blood transfusion does not adversely affect survival after elective colon cancer resection: a propensity score analysis." *Langenbecks Arch Surg* 398(6): 841-849.
- Teleni, L., R. J. Chan, A. Chan, E. A. Isenring, I. Vela, W. Inder and A. L. McCarthy (2015). "Exercise improves quality of life in ADT-treated prostate cancer: systematic review of RCTs." *Endocr Relat Cancer*.
- Templeton, A. J., K. Ribi, C. Surber, H. Sun, S. F. Hsu Schmitz, M. Beyeler, D. Dietrich, M. Borner, A. Winkler, A. Muller, L. von Rohr, R. C. Winterhalder, C. Rochlitz, R. von Moos, K. Zaman, B. J. Thurlimann and T. Ruhstaller (2014). "Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08)." *Breast* 23(3): 244-249.
- Templeton, A. J., L. Stalder, J. Bernhard, P. Brauchli, S. Gillesen, S. Hayoz, D. Klingbiel, K. Matter-Walstra, B. J. K. Thurlimann and R. Von Moos (2014). "Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks: A noninferiority phase III trial (SAKK 96/12, REDUSE)." *J Clin Oncol* 32:5s(suppl; abstr TPS5095).
- Ten Bokkel Huinink, W. W., C. A. M. De Swart and a. I. Van Toorn Dw et (1998). "Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy." *Medical Oncology* 15(3): 174-182.
- Thatcher, N., E. S. De Campos, D. R. Bell, W. P. Steward, G. Varghese and a. I. Morant R et (1999). "Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer." *British Journal of Cancer* 80(3-4): 396-402.
- Theberge, V., F. Harel and A. Dagnault (2009). "Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(4): 1048-1052.

Theuws, J. C., S. L. Kwa, A. C. Wagenaar, Y. Seppenwoolde, L. J. Boersma, E. M. Damen, S. H. Muller, P. Baas and J. V. Lebesque (1998). "Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3-D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma." Radiother Oncol 49(3): 233-243.

Theuws, J. C., S. H. Muller, Y. Seppenwoolde, S. L. Kwa, L. J. Boersma, G. A. Hart, P. Baas and J. V. Lebesque (1999). "Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study." J Clin Oncol 17(10): 3091-3100.

Thomas, D. W., R. F. Hinchliffe, C. Briggs, I. C. Macdougall, T. Littlewood and I. Cavill (2013). "Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency." Br J Haematol 161(5): 639-648.

Thomas, G., S. Ali, F. J. P. Hoebbers, K. M. Darcy, M. Rodgers Wh Patel and a. I. et (2008). "Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer." Gynecologic Oncology 108(2): 317-325.

Thomas, X., J. M. Boiron, F. Huguet, O. Reman, L. Sutton, P. Turlure, F. Garban, C. Gardin, D. Espinouse, O. Boulat, V. Lheritier and D. Fiere (2004). "Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study." Hematol J 5(5): 384-394.

Tian, L., H. J. Lu, L. Lin and Y. Hu (2015). "Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials." Support Care Cancer.

Tierney, A. and J. Taylor (1991). "Chemotherapy-induced hair loss." Nurs Stand 5(38): 29-31.

Tiley, C., R. Powles, J. Catalano, J. Treleaven, J. Eshelby, M. Hewetson, D. Tait and D. Cunningham (1992). "Results of a double blind placebo controlled study of ondansetron as an antiemetic during total body irradiation in patients undergoing bone marrow transplantation." Leuk Lymphoma 7(4): 317-321.

Timmer-Bonte, J. N., T. M. de Boo, H. J. Smit, B. Biesma, F. A. Wilschut, S. A. Cheragwandi, A. Termeer, C. A. Hensing, J. Akkermans, E. M. Adang, G. P. Bootsma and V. C. Tjan-Heijnen (2005). "Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study." J Clin Oncol 23(31): 7974-7984.

Timmerman, R., R. McGarry, C. Yiannoutsos, L. Papiez, K. Tudor, J. DeLuca, M. Ewing, R. Abdulrahman, C. DesRosiers, M. Williams and J. Fletcher (2006). "Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer." J Clin Oncol 24(30): 4833-4839.

Tjan-Heijnen, V. C., P. E. Postmus, A. Ardizzoni, C. H. Manegold, J. Burghouts, J. van Meerbeeck, S. Gans, M. Mollers, E. Buchholz, B. Biesma, C. Legrand, C. Debruyne and G. Giaccone (2001). "Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study." Ann Oncol 12(10): 1359-1368.

Tjulandin, S. A., P. Bias, R. Elsässer, B. Gertz, E. Kohler and A. Buchner (2010). "Epoetin thea in anaemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial." Archives of Drug Information 3: 45-53.

Tjulandin, S. A., P. Bias, R. Elsässer, B. Gertz, E. Kohler and A. Buchner (2011). "Epoetin theta with a new dosing schedule in anaemic cancer patients receiving nonplatinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial." Archives of Drug Information 4(3): 33-41.

Todenhofer, T., A. Stenzl, L. C. Hofbauer and T. D. Rachner (2015). "Targeting bone metabolism in patients with advanced prostate cancer: current options and controversies." Int J Endocrinol **2015**: 838202.

Tofilon, P. J. and J. R. Fike (2000). "The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process." Radiat Res **153**(4): 357-370.

Tokuhashi, Y., H. Matsuzaki, S. Toriyama, H. Kawano and S. Ohsaka (1990). "Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis." Spine (Phila Pa 1976) **15**(11): 1110-1113.

Tomita, K., N. Kawahara, T. Kobayashi, A. Yoshida, H. Murakami and T. Akamaru (2001). "Surgical strategy for spinal metastases." Spine (Phila Pa 1976) **26**(3): 298-306.

Tonia, T., A. Mettler, N. Robert, G. Schwarzer, J. Seidenfeld, O. Weingart, C. Hyde, A. Engert and J. Bohlius (2012). "Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer." Cochrane Database Syst Rev **12**: CD003407.

Torcuator, R., R. Zuniga, Y. S. Mohan, J. Rock, T. Doyle, J. Anderson, J. Gutierrez, S. Ryu, R. Jain, M. Rosenblum and T. Mikkelsen (2009). "Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis." J Neurooncol **94**(1): 63-68.

Tramer, M. R., D. Carroll, F. A. Campbell, D. J. Reynolds, R. A. Moore and H. J. McQuay (2001). "Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review." BMJ **323**(7303): 16-21.

Tremont-Lukats, I. W., B. O. Ratilal, T. Armstrong and M. R. Gilbert (2008). "Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors." Cochrane Database Syst Rev(2): CD004424.

Tribius, S., J. Sommer, C. Prosch, A. Bajrovic, A. Muenscher, M. Blessmann, A. Kruell, C. Petersen, M. Todorovic and P. Tennstedt (2013). "Xerostomia after radiotherapy. What matters--mean total dose or dose to each parotid gland?" Strahlentherapie und Onkologie **189**(3): 216-222.

Trillet-Lenoir, V., J. Green, C. Manegold, J. Von Pawel, U. Gatzemeier, B. Lebeau, A. Depierre, P. Johnson, G. Decoster, D. Tomita and et al. (1993). "Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy." Eur J Cancer **29A**(3): 319-324.

Trillet-Lenoir, V., J. A. Green, C. Manegold, J. Von Pawel, U. Gatzemeier, B. Lebeau, A. Depierre, P. Johnson, G. Decoster, J. Matcham and et al. (1995). "Recombinant granulocyte colony stimulating factor in the treatment of small cell lung cancer: a long-term follow-up." Eur J Cancer **31A**(12): 2115-2116.

Trott, K., T. Herrmann and M. Kasper (2004). "Target cells in radiation pneumopathy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**: 463-469.

Trueb, R. M. (2010). "Chemotherapy-induced alopecia." Curr Opin Support Palliat Care **4**(4): 281-284.

Truong, J., E. K. Lee, M. E. Trudeau and K. K. Chan (2016). "Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis." Ann Oncol **27**(4): 608-618.

Tsao, M. N., N. Lloyd, R. K. Wong, E. Chow, E. Rakovitch, N. Laperriere, W. Xu and A. Sahgal (2012). "Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD003869.

Tsuboi, M., K. Ezaki, K. Tobinai, Y. Ohashi and N. Saijo (2009). "Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a

multicenter, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study." Japanese Journal of Clinical Oncology **39**(3): 163-168.

Tubiana-Hulin, M., P. Beuzeboc, L. Mauriac, N. Barbet, M. Frenay, A. Monnier, J. M. Pion, O. Switsters, J. L. Misset, S. Assadourian and E. Bessa (2001). "[Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases]." Bull Cancer **88**(7): 701-707.

Turhal, N. S., S. Erdal and S. Karacay (2000). "Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort." Support Care Cancer **8**(1): 55-58.

Tveit, K. M., T. Guren, B. Glimelius, P. Pfeiffer, H. Sorbye, S. Pyrhonen, F. Sigurdsson, E. Kure, T. Ikeda, E. Skovlund, T. Fokstuen, F. Hansen, E. Hofslis, E. Birkemeyer, A. Johnsson, H. Starkhammar, M. K. Yilmaz, N. Keldsen, A. B. Erdal, O. Dajani, O. Dahl and T. Christoffersen (2012). "Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study." J Clin Oncol **30**(15): 1755-1762.

Ueno, S., A. Mizokami, T. Fukagai, N. Fujimoto, H. Oh-Oka, Y. Kondo, G. Arai, H. Ide, S. Horie, O. Ueki, K. Kawaguchi, M. Shimamura, M. Orito, T. Ishida, D. Ikeda and M. Namiki (2013). "Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study." Anticancer Research **33**(9): 3837-3844.

Untch_1, M., P. A. Fasching, G. E. Konecny, F. von Koch, U. Conrad, W. Fett and a. I. Kurzeder C et (2011). "PREPARE trial: A randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel (plus or minus) darbepoetin alfa in primary breast cancer-results at the time of surgery." Annals of Oncology **22**(9): 1988-1998.

Urbancsek, H., T. Kazar, I. Mezes and K. Neumann (2001). "Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiofilus in patients with radiation-induced diarrhoea." Eur J Gastroenterol Hepatol **13**(4): 391-396.

Usuki, K., A. Urabe, T. Masaoka, R. Ohno, H. Mizoguchi, N. Hamajima, T. Miyazaki, Y. Niitsu, Y. Yoshida, A. Miura, A. Shibata, T. Abe, Y. Miura, Y. Ikeda, T. Nomura, T. Nagao, H. Saitou, S. Shirakawa, M. Ohkuma, T. Matsuda, T. Nakamura, A. Horiuchi, A. Kuramoto, I. Kimura, S. Irino, Y. Niho, K. Takatsuki, M. Tomonaga, H. Uchino and F. Takaku (2002). "Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study." Br J Haematol **116**(1): 103-112.

Vacha, P., F. Fehlaue, B. Mahlmann, M. Marx, A. Hinke, K. Sommer, E. Richter and T. Feyerabend (2003). "RC + CT + ARandomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection?" Strahlenther Onkol **179**(6): 385-389.

Vadhan-Raj, S., R. Moos, L. J. Fallowfield, D. L. Patrick, F. Goldwasser, C. S. Cleeland, D. H. Henry, S. Novello, V. Hungria, Y. Qian, A. Feng, H. Yeh and K. Chung (2012) "Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid." Annals of Oncology, 3045-3051 DOI: 10.1093/annonc/mds175.

Vaishampayan, U. (2013). "Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma." Curr Oncol Rep **15**(2): 76-82.

Valentine, J., V. R. Belum, J. Duran, K. Ciccolini, K. Schindler, S. Wu and M. E. Lacouture (2015). "Incidence and risk of xerosis with targeted anticancer therapies." J Am Acad Dermatol **72**(4): 656-667.

- Van Cutsem, E., C. H. Kohne, I. Lang, G. Folprecht, M. P. Nowacki, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, D. Cunningham, S. Tejpar, M. Schlichting, A. Zube, I. Celik, P. Rougier and F. Ciardiello (2011). "Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status." J Clin Oncol **29**(15): 2011-2019.
- Van Cutsem, E., J. Tabernero, R. Lakomy, H. Prenen, J. Prausova, T. Macarulla, P. Ruff, G. A. van Hazel, V. Moiseyenko, D. Ferry, J. McKendrick, J. Polikoff, A. Tellier, R. Castan and C. Allegra (2012). "Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen." J Clin Oncol **30**(28): 3499-3506.
- van den Hurk, C. J., W. P. Breed and J. W. Nortier (2012). "Short post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia." Support Care Cancer **20**(12): 3255-3260.
- van der Hoop, R. G., C. J. Vecht, M. E. van der Burg, A. Elderson, W. Boogerd, J. J. Heimans, E. P. Vries, J. C. van Houwelingen, F. G. Jennekens, W. H. Gispen and et al. (1990). "Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH(4-9) analogue in patients with ovarian cancer." N Engl J Med **322**(2): 89-94.
- van Gerven, J. M., A. Hovestadt, J. W. Moll, C. J. Rodenburg, T. A. Splinter, A. T. van Oosterom, L. Keizer, T. E. Drogendijk, C. M. Groenhout, C. J. Vecht and et al. (1994). "The effects of an ACTH (4-9) analogue on development of cisplatin neuropathy in testicular cancer: a randomized trial." J Neurol **241**(7): 432-435.
- van Holten-Verzantvoort, A. T., H. M. Kroon, O. L. Bijvoet, F. J. Cleton, L. V. Beex, G. Blijham, J. Hermans, J. P. Neijt, S. E. Papapoulos, H. P. Smeets and et al. (1993). "Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer." J Clin Oncol **11**(3): 491-498.
- van Kooten, B., H. A. van Diemen, K. M. Groenhout, P. C. Huijgens, G. J. Ossenkoppele, J. J. Nauta and J. J. Heimans (1992). "A pilot study on the influence of a corticotropin (4-9) analogue on Vinca alkaloid-induced neuropathy." Arch Neurol **49**(10): 1027-1031.
- van Kuilenburg, A. B., R. Meisma, B. A. Zonnenberg, L. Zoetekouw, F. Baas, K. Matsuda, N. Tamaki and A. H. van Gennip (2003). "Dihydropyrimidine deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity." Clin Cancer Res **9**(12): 4363-4367.
- van Laar, J. M., H. C. Holscher, J. H. van Krieken and J. Stolk (1997). "Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after adjuvant radiotherapy for breast carcinoma." Respir Med **91**(4): 241-244.
- Van Poznak, C., R. A. Hannon, J. R. Mackey, M. Campone, J. P. Apffelstaedt, G. Clack, D. Barlow, A. Makris and R. Eastell (2010). "Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risendronate: the SABRE trial." J Clin Oncol **28**(6): 967-975.
- van Zaanen, H. C., H. van der Lelie, J. G. Timmer, P. Furst and H. P. Sauerwein (1994). "Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity." Cancer **74**(10): 2879-2884.
- Vansteenkiste, J., R. Pirker, B. Massuti, F. Barata, A. Font and a. I. Fiegl M et (2002). "Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy.[see comment]." Journal of the National Cancer Institute **94**(16): 1211-1220.
- Vardy, J., K. S. Chiew, J. Galica, G. R. Pond and I. F. Tannock (2006). "Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy." Br J Cancer **94**(7): 1011-1015.

- Vaupel, D. B., E. J. Cone, R. E. Johnson and T. P. Su (1990). "Kappa opioid partial agonist activity of the enkephalin-like pentapeptide BW942C based on urination and in vitro studies in humans and animals." J Pharmacol Exp Ther 252(1): 225-234.
- Vavassis, P., M. Gelinas, J. Chabot Tr and P. F. Nguyen-Tan (2008). "Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck." J Otolaryngol Head Neck Surg 37(1): 124-129.
- Vecht, C. J., A. Hovestadt, H. B. Verbiest, J. J. van Vliet and W. L. van Putten (1994). "Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day." Neurology 44(4): 675-680.
- Veerasarn, V., P. Phromratanapongse, N. Suntornpong, V. Lorvidhaya, V. Sukthomya, I. Chitapanarux, C. Tesavibul, T. Swangsilpa, C. Khorprasert, K. Shotelersuk, Y. Kongthanarat, A. Panichevaluk, S. Chiewvit, P. Pusuwan, M. Aekmahachai, S. Ratchadara, S. Sirilipoche and Y. Saengsuda (2006) "Effect of Amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function." Chotmaihet thangphaet [Journal of the Medical Association of Thailand] 89, 2056-2067.
- Vehreschild, J. J., A. Bohme, O. A. Cornely, C. Kahl, M. Karthaus, K. A. Kreuzer, G. Maschmeyer, S. Mousset, V. Ossendorf, O. Penack, M. J. Vehreschild and J. Bohlius (2014). "Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)." Ann Oncol.
- Vehreschild, J. J., A. Bohme, O. A. Cornely, C. Kahl, M. Karthaus, K. A. Kreuzer, G. Maschmeyer, S. Mousset, V. Ossendorf, O. Penack, M. J. Vehreschild and J. Bohlius (2014). "Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)." Ann Oncol 25(9): 1709-1718.
- Vehreschild, M. J., J. J. Vehreschild, K. Hubel, M. Hentrich, M. Schmidt-Hieber, M. Christopeit, G. Maschmeyer, E. Schalk, O. A. Cornely and S. Neumann (2013). "Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." Ann Oncol 24(5): 1189-1202.
- Velasquez, W. S., F. Cabanillas, P. Salvador, P. McLaughlin, M. Fridrik, S. Tucker, S. Jagannath, F. B. Hagemeister, J. R. Redman, F. Swan and et al. (1988). "Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP)." Blood 71(1): 117-122.
- Velasquez, W. S., P. McLaughlin, S. Tucker, F. B. Hagemeister, F. Swan, M. A. Rodriguez, J. Romaguera, E. Rubenstein and F. Cabanillas (1994). "ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study." J Clin Oncol 12(6): 1169-1176.
- Vellenga, E., C. A. Uyl-de Groot, R. de Wit, H. J. Keizer, B. Lowenberg, M. A. ten Haaf, T. J. de Witte, C. A. Verhagen, G. J. Stoter, F. F. Rutten, N. H. Mulder, W. M. Smid and E. G. de Vries (1996). "Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia." J Clin Oncol 14(2): 619-627.
- Vernia, P., P. L. Fracasso, V. Casale, G. Villotti, A. Marcheggiano, V. Stigliano, P. Pinnaro, V. Bagnardi and R. Caprilli (2000). "Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial." Lancet 356(9237): 1232-1235.
- Verstappen, C. C., S. Koeppen, J. J. Heimans, P. C. Huijgens, M. E. Scheulen, D. Strumberg, B. Kiburg and T. J. Postma (2005). "Dose-related vincristine-induced

peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening." *Neurology* **64**(6): 1076-1077.

Vichinsky, E. P., C. M. Haberkern, L. Neumayr, A. N. Earles, D. Black, M. Koshy, C. Pegelow, M. Abboud, K. Ohene-Frempong and R. V. Iyer (1995). "A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group." *N Engl J Med* **333**(4): 206-213.

Vidal-Casariago, A., A. Calleja-Fernandez, J. J. de Urbina-Gonzalez, I. Cano-Rodriguez, F. Cordido and M. D. Ballesteros-Pomar (2014). "Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **38**(2): 205-213.

Villani, C., P. Inghirami, D. Pietrangeli, S. Tomao and G. Pucci (1986). "Prevention by hypothermic cap of antituberculous induced alopecia." *Eur J Gynaecol Oncol* **7**(1): 15-17.

Villanueva, C., A. Colomo, A. Bosch, M. Concepcion, V. Hernandez-Gea, C. Aracil, I. Graupera, M. Poca, C. Alvarez-Urturi, J. Gordillo, C. Guarner-Argente, M. Santalo, E. Muniz and C. Guarner (2013). "Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding." *N Engl J Med* **368**(1): 11-21.

Vogel, C. L., M. Z. Wojtukiewicz, R. R. Carroll, S. A. Tjulandin, L. J. Barajas-Figueroa, B. L. Wiens, T. A. Neumann and L. S. Schwartzberg (2005). "First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study." *J Clin Oncol* **23**(6): 1178-1184.

Vogelzang, N. J. (1979). "'Adriamycin flare': a skin reaction resembling extravasation." *Cancer Treat Rep* **63**(11-12): 2067-2069.

Vogler, J. B., 3rd and W. A. Murphy (1988). "Bone marrow imaging." *Radiology* **168**(3): 679-693.

Vokurka, S., E. Bystricka, V. Koza, J. Scudlova, V. Pavlicova, D. Valentova, J. Bockova and L. Misaniova (2005). "The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT--results of a randomized multicentre study." *Support Care Cancer* **13**(7): 554-558.

von Delius, S., F. Eckel, S. Wagenpfeil, M. Mayr, K. Stock, F. Kullmann, F. Obermeier, J. Erdmann, R. Schmelz, S. Quasthoff, H. Adelsberger, R. Bredenkamp, R. M. Schmid and C. Lersch (2007). "Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study." *Invest New Drugs* **25**(2): 173-180.

von Gruenigen, V., H. Frasura, N. Fusco, R. DeBernardo, E. Eldermire, S. Eaton and S. Waggoner (2010). "A double-blind, randomized trial of pyridoxine versus placebo for the prevention of pegylated liposomal doxorubicin-related hand-foot syndrome in gynecologic oncology patients." *Cancer* **116**(20): 4735-4743.

von Heimburg, D. and N. Pallua (1998). "[Early and late treatment of iatrogenic injection damage]." *Chirurg* **69**(12): 1378-1382.

von Pawel, J., J. H. Schiller, F. A. Shepherd, S. Z. Fields, J. P. Kleisbauer, N. G. Chrysson, D. J. Stewart, P. I. Clark, M. C. Palmer, A. Depierre, J. Carmichael, J. B. Krebs, G. Ross, S. R. Lane and R. Gralla (1999). "Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer." *J Clin Oncol* **17**(2): 658-667.

Vose, J. M., M. Crump, H. Lazarus, C. Emmanouilides, D. Schenkein, J. Moore, S. Frankel, I. Flinn, W. Lovelace, J. Hackett and B. C. Liang (2003). "Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma." *J Clin Oncol* **21**(3): 514-519.

- Vuong, T., E. Franco, S. Lehnert, C. Lambert, L. Portelance, E. Nasr, S. Faria, J. Hay, S. Larsson, G. Shenouda, L. Souhami, F. Wong and C. Freeman (2004). "Silver leaf nylon dressing to prevent radiation dermatitis in patients undergoing chemotherapy and external beam radiotherapy to the perineum." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(3): 809-814.
- Waller, C. F., V. F. Semiglazov, S. Tjulandin, D. Bentsion, S. Chan and R. Challand (2010). "A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer." *Onkologie* 33(10): 504-511.
- Walton, L., C. Gilbeau and J. M. Lachapelle (2003). "[Acneiform eruptions induced by cetuximab]." *Ann Dermatol Venereol* 130(4): 443-446.
- Walstab, J., D. Kruger, T. Stark, T. Hofmann, I. E. Demir, G. O. Ceyhan, B. Feistel, M. Schemann and B. Niesler (2013). "Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit activation of human recombinant and native 5-HT3 receptors of enteric neurons." *Neurogastroenterol Motil* 25(5): 439-447, e302.
- Wang, H., Z. Liao, Y. Zhuang, T. Xu, Q. N. Nguyen, L. B. Levy, M. O'Reilly, K. A. Gold and D. R. Gomez (2013). "Do angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce the risk of symptomatic radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiation therapy? Analysis of a single-institution database." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87(5): 1071-1077.
- Wang, J., T. Y. Xia, Y. J. Wang, H. Q. Li, P. Li, J. D. Wang, D. S. Chang, L. Y. Liu, Y. P. Di, X. Wang and W. Z. Wu (2011). "Prospective study of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors concurrent with individualized radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(3): e59-65.
- Wang, J. H., X. J. Lu, J. Zhou and F. Wang (2012). "A randomized controlled trial of conventional fraction and late course accelerated hyperfraction three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal cancer." *Cell Biochem Biophys* 62(1): 107-112.
- Wang, L. W., X. L. Fu, R. Clough, G. Sibley, M. Fan, G. C. Bentel, L. B. Marks and M. S. Anscher (2000). "Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis?" *Radiat Res* 153(4): 405-410.
- Wang, M. L., S. Rule, P. Martin, A. Goy, R. Auer, B. S. Kahl, W. Jurczak, R. H. Advani, J. E. Romaguera, M. E. Williams, J. C. Barrientos, E. Chmielewska, J. Radford, S. Stilgenbauer, M. Dreyling, W. W. Jędrzejczak, P. Johnson, S. E. Spurgeon, L. Li, L. Zhang, K. Newberry, Z. Ou, N. Cheng, B. Fang, J. McGreivy, F. Clow, J. J. Buggy, B. Y. Chang, D. M. Beaupre, L. A. Kunkel and K. A. Blum (2013). "Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma." *N Engl J Med* 369(6): 507-516.
- Wang, W. S., J. K. Lin, T. C. Lin, W. S. Chen, J. K. Jiang, H. S. Wang, T. J. Chiou, J. H. Liu, C. C. Yen and P. M. Chen (2007). "Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients." *Oncologist* 12(3): 312-319.
- Wang, Y., Y. Yang, J. Xu, J. Yu, X. Liu, R. Gao and L. Zhang (2014). "Randomized double-blind trial of prophylactic topical Evoxac(R) Calming Skin Spray for gefitinib-associated acne-like eruption." *Onco Targets Ther* 7: 1261-1266.
- Waning, D. L. and T. A. Guise (2015). "Cancer-associated muscle weakness: What's bone got to do with it?" *Bonekey Rep* 4: 691.
- Warde, P., B. Kroll, B. O'Sullivan, J. Aslanidis, E. Tew-George, J. Waldron, W. Maxymiw, F. F. Liu, D. Payne and B. Cummings (2000). "A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer." *Support Care Cancer* 8(3): 203-208.
- Warde, P., B. O'Sullivan, J. Aslanidis, B. Kroll, G. Lockwood, J. Waldron, D. Payne, A. Bayley, J. Ringash, J. Kim, F. F. Liu, W. Maxymiw, S. Sprague and B. J. Cummings (2002).

"A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(1): 9-13.

Wardley, A. M., X. Pivot, F. Morales-Vasquez, L. M. Zetina, M. de Fatima Dias Gai, D. O. Reyes, J. Jassem, C. Barton, P. Button, V. Hersberger and A. A. Torres (2010). "Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer." J Clin Oncol 28(6): 976-983.

Warr, D. (2014). "Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting." Eur J Pharmacol 722: 192-196.

Warr, D. G., P. J. Hesketh, R. J. Gralla, H. B. Muss, J. Herrstedt, P. D. Eisenberg, H. Raftopoulos, S. M. Grunberg, M. Gabriel, A. Rodgers, N. Bohidar, G. Klinger, C. M. Hustad, K. J. Horgan and F. Skobieranda (2005). "Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy." J Clin Oncol 23(12): 2822-2830.

Wasserman, E., A. Myara, F. Lokiec, F. Goldwasser, F. Trivin, M. Mahjoubi, J. L. Misset and E. Cvitkovic (1997). "Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports." Ann Oncol 8(10): 1049-1051.

Wasserman, T. H., D. M. Brizel, M. Henke, A. Monnier, F. Eschwege, R. Sauer and V. Strnad (2005). "Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(4): 985-990.

Watanabe, T., M. Ishihara, K. Matsuura, K. Mizuta and Y. Itoh (2010). "Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer." Int J Cancer 127(8): 1984-1990.

Watson, L. C., D. Gies, E. Thompson and B. Thomas (2012). "Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(1): e29-34.

Wedin, R., H. C. Bauer and L. E. Rutqvist (2001). "Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients." Cancer 92(2): 257-262.

Wehler, T. C., C. Graf, M. Mohler, J. Herzog, M. R. Berger, I. Gockel, H. Lang, M. Theobald, P. R. Galle and C. C. Schimanski (2013). "Cetuximab-induced skin exanthema: prophylactic and reactive skin therapy are equally effective." J Cancer Res Clin Oncol 139(10): 1667-1672.

Weigang-Kohler, K., A. Vetter and U. Thyroff-Friesinger (2009). "HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumours." Onkologie 32(4): 168-174.

Weinstein, C., K. Jordan, S. A. Green, E. Camacho, S. Khanani, E. Beckford-Brathwaite, W. Vallejos, L. W. Liang, S. J. Noga and B. L. Rapoport (2016). "Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial." Ann Oncol 27(1): 172-178.

Weiss, G. and L. T. Goodnough (2005). "Anemia of chronic disease." N Engl J Med 352(10): 1011-1023.

Welch, R. S., R. D. James and a. I. Wilkinson Pm et (1995). "Recombinant human erythropoietin and platinum-based chemotherapy in advanced ovarian cancer." Cancer Journal of the Scientific American 1(4): 261-261.

Wells, M., M. Macmillan, G. Raab, S. MacBride, N. Bell, K. MacKinnon, H. MacDougall, L. Samuel and A. Munro (2004). "Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of

erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial." Radiother Oncol **73**(2): 153-162.

Welzel, G., K. Fleckenstein, S. K. Mai, B. Hermann, U. Kraus-Tiefenbacher and F. Wenz (2008). "Acute neurocognitive impairment during cranial radiation therapy in patients with intracranial tumors." Strahlenther Onkol **184**(12): 647-654.

Welzel, G., K. Fleckenstein, J. Schaefer, B. Hermann, U. Kraus-Tiefenbacher, S. K. Mai and F. Wenz (2008). "Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases." Int J Radiat Oncol Biol Phys **72**(5): 1311-1318.

Welzel, G., S. Steinvorth and F. Wenz (2005). "Cognitive effects of chemotherapy and/or cranial irradiation in adults." Strahlenther Onkol **181**(3): 141-156.

Wengstrom, Y. and A. Margulies (2008). "European Oncology Nursing Society extravasation guidelines." Eur J Oncol Nurs **12**(4): 357-361.

Westbury, C., F. Hines, E. Hawkes, S. Ashley and M. Brada (2000). "Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial." Radiother Oncol **54**(2): 109-116.

Wheatley, K., A. H. Goldstone, T. Littlewood, A. Hunter and A. K. Burnett (2009). "Randomized placebo-controlled trial of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as supportive care after induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a study of the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party." Br J Haematol **146**(1): 54-63.

Wilkinson, P. M., M. Antonopoulos, M. Lahousen, M. Lind, P. Kosmidis and I. N. T. Epo (2006). "Epoetin alfa in platinum-treated ovarian cancer patients: results of a multinational, multicentre, randomised trial." British Journal of Cancer **94**(7): 947-954.

Williams, M. S., M. Burk, C. L. Loprinzi, M. Hill, P. J. Schomberg, K. Nearhood, J. R. O'Fallon, J. A. Laurie, T. G. Shanahan, R. L. Moore, R. E. Urias, R. R. Kuske, R. E. Engel and W. D. Eggleston (1996). "Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity." Int J Radiat Oncol Biol Phys **36**(2): 345-349.

Witzig, T. E., P. T. Silberstein, C. L. Loprinzi, J. A. Sloan, P. J. Novotny and a. I. Mailliard Ja et (2005). "Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa versus placebo in anemic patients with cancer undergoing chemotherapy." Journal of Clinical Oncology **23**(12): 2606-2617.

Wohlrab, J., N. Bangemann, A. Kleine-Tebbe, M. Thill, S. Kummel, E. M. Grischke, R. Richter, S. Seite and D. Luftner (2014). "Barrier protective use of skin care to prevent chemotherapy-induced cutaneous symptoms and to maintain quality of life in patients with breast cancer." Breast Cancer (Dove Med Press) **6**: 115-122.

Wolf, S. L., R. Qin, S. P. Menon, K. M. Rowland, Jr., S. Thomas, R. Delaune, D. Christian, E. R. Pajon, Jr., D. V. Satele, J. L. Berenberg and C. L. Loprinzi (2010). "Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5." J Clin Oncol **28**(35): 5182-5187.

Wolfson, A. H., S. M. Snodgrass, J. G. Schwade, A. M. Markoe, H. Landy, L. G. Feun, K. S. Sridhar, A. H. Brandon, M. Rodriguez and P. V. Houdek (1994). "The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain. A pilot prospective trial." Am J Clin Oncol **17**(3): 234-238.

Woll, P. J., J. Hodgetts, L. Lomax, F. Bildet, V. Cour-Chabernaud and N. Thatcher (1995). "Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer." J Clin Oncol **13**(3): 652-659.

Wong, C. S. and A. J. Van der Kogel (2004). "Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection." Mol Interv 4(5): 273-284.

Wong, R. K., N. Paul, K. Ding, M. Whitehead, M. Brundage, A. Fyles, D. Wilke, A. Nabid, A. Fortin, D. Wilson, M. McKenzie, I. Ackerman, L. Souhami, P. Chabot and J. Pater (2006). "5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist with or without short-course dexamethasone in the prophylaxis of radiation induced emesis: a placebo-controlled randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19)." J Clin Oncol 24(21): 3458-3464.

Woo, I. S., K. H. Shim, G. Y. Kim, M. A. Lee, J. H. Kang, Y. S. Hong and K. S. Lee (2004). "Nail changes during docetaxel containing combination chemotherapy." Korean J Intern Med 19(2): 132-133.

Worthington, H. V., J. E. Clarkson, G. Bryan, S. Furness, A. M. Glenny, A. Littlewood, M. G. McCabe, S. Meyer and T. Khalid (2011). "Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment." Cochrane Database Syst Rev(4): CD000978.

Wozniak, A. J., J. J. Crowley, S. P. Balcerzak, G. R. Weiss, C. H. Spiridonidis, L. H. Baker, K. S. Albain, K. Kelly, S. A. Taylor, D. R. Gandara and R. B. Livingston (1998). "Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study." J Clin Oncol 16(7): 2459-2465.

Wurnig, C., R. Windhager, E. Schwameis, R. Kotz, A. Zoubek and a. I. Stockenhuber F et (1996). "Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind, randomized, phase III study)." Transfusion 36(2): 155-159.

www.mascc.org. (2016). "Updated antiemetic consensus guidelines by MASCC/ESMO."

Yahata, H., H. Kobayashi, K. Sonoda, M. Shimokawa, T. Ohgami, T. Saito, S. Ogawa, K. Sakai, A. Ichinoe, Y. Ueoka, Y. Hasuo, M. Nishida, S. Masuda and K. Kato (2015). "Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin." Int J Clin Oncol.

Yahata, H., K. Sonoda, H. Kobayashi, M. Shimokawa, T. Ohgami, T. Saito, S. Ogawa, K. Sakai, A. Ichinoe, Y. Ueoka, Y. Hasuo, M. Nishida, R. Oishi and K. Kato (2014). "Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in Japanese gynecologic patients receiving paclitaxel and carboplatin." Ann Oncol: 25 (24): iv518.

Yakoub-Agha, I., J. Y. Mary, C. Hulin, C. Doyen, G. Marit, L. Benboubker, L. Voillat, P. Moreau, C. Berthou, A. M. Stoppa, F. Maloisel, P. Rodon, M. Dib, B. Pegourie, P. Casassus, B. Slama, G. Damaj, R. Zerbib, J. L. Harousseau, M. Mohty and T. Facon (2012). "Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome." Eur J Haematol 88(3): 249-259.

Yamada, M., H. Iihara, H. Fujii, M. Ishihara, N. Matsushashi, T. Takahashi, K. Yoshida and Y. Itoh (2015). "Prophylactic Effect of Oral Minocycline in Combination with Topical Steroid and Skin Care Against Panitumumab-induced Acneiform Rash in Metastatic Colorectal Cancer Patients." Anticancer Res 35(11): 6175-6181.

Yang, J. C.-H., M. H. Schuler, N. Yamamoto, K. J. O'Byrne, V. Hirsh, T. Mok, S. L. Geater, S. V. Orlov, C.-M. Tsai, M. J. Boyer, W.-C. Su, J. Bennouna, T. Kato, V. Gorbunova, K. H. Lee, R. N. H. Shah, D. Massey, R. M. Lorence, M. Shahidi and L. V. Sequist (2012). "LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and

cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. ." Journal of Clinical Oncology 30(18): LBA7500.

Yarom, N., A. Ariyawardana, A. Hovan, A. Barasch, V. Jarvis, S. B. Jensen, Y. Zadik, S. Elad, J. Bowen and R. V. Lalla (2013). "Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients." Support Care Cancer 21(11): 3209-3221.

Yavuz, M. N., A. A. Yavuz, F. Aydin, G. Can and H. Kavgaci (2002). "The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study." Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(1): 195-202.

Yavuz, M. N., A. A. Yavuz, F. Aydin, G. Can and H. Kavgaci (2002). "The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study." International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 54(1): 195-202.

Yazici, G., F. Yildiz, A. Iskit, E. Erdemli, S. Surucu, P. Firat, M. Hayran, G. Ozyigit and M. Cengiz (2011). "The effect of vitamin D prophylaxis on radiation induced pulmonary damage." J Radiat Res 52(5): 616-621.

Ychou, M., J. Y. Douillard, P. Rougier, A. Adenis, M. Mousseau, P. Dufour, J. L. Wendling, F. Burki, D. Mignard and M. Marty (2000) "Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study." American journal of clinical oncology 23, 143-148.

Ychou, M., J. Y. Douillard, P. Rougier, A. Adenis, M. Mousseau, P. Dufour, J. L. Wendling, F. Burki, D. Mignard and M. Marty (2000). "Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study." Am J Clin Oncol 23(2): 143-148.

Yen-Revollo, J. L., R. M. Goldberg and H. L. McLeod (2008). "Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines?" Clin Cancer Res 14(1): 8-13.

Yeoh, E. K., M. Horowitz, A. Russo, T. Muecke, T. Robb and B. E. Chatterton (1993). "Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis-effects of loperamide-N-oxide." Gut 34(4): 476-482.

Yerrabothala, S., K. P. Desrosiers, Z. M. Szczepiorkowski and N. M. Dunbar (2014). "Significant reduction in red blood cell transfusions in a general hospital after successful implementation of a restrictive transfusion policy supported by prospective computerized order auditing." Transfusion 54(10 Pt 2): 2640-2645.

Yoshimoto, N., T. Yamashita, T. Fujita, H. Hayashi, N. Tsunoda, M. Kimura, N. Tsuzuki, H. Yamashita, T. Toyama, N. Kondo and H. Iwata (2010). "Impact of prophylactic pyridoxine on occurrence of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine for advanced or metastatic breast cancer." Breast Cancer 17(4): 298-302.

Yuasa, T., S. Kitsukawa, G. Sukegawa, S. Yamamoto, K. Kudo, K. Miyazawa, T. Kozuka, S. Harada and J. Yonese (2013). "Early onset recall pneumonitis during targeted therapy with sunitinib." BMC Cancer 13: 3.

Zachariah, B., C. K. Gwede, J. James, J. Ajani, L. J. Chin, D. Donath, S. A. Rosenthal, B. L. Kane, M. Rotman, L. Berk and L. A. Kachnic (2010). "Octreotide acetate in prevention of chemoradiation-induced diarrhea in anorectal cancer: randomized RTOG trial 0315." J Natl Cancer Inst 102(8): 547-556.

Zaghloul, M. S., R. Boutrus, H. El-Hossieny, Y. A. Kader, I. El-Attar and M. Nazmy (2010). "A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer." International Journal of Clinical Oncology 15(4): 382-389.

- Zaja, F., V. Tomadini, A. Zaccaria, M. Lenoci, M. Battista, A. L. Molinari, A. Fabbri, R. Battista, M. G. Cabras, A. Gallamini and R. Fanin (2006). "CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma." Leuk Lymphoma 47(10): 2174-2180.
- Zandim-Barcelos, D. L., A. M. Kielbassa, J. E. Sampaio and P. Tschoppe (2015). "Saliva substitutes in combination with high-fluoride gel on dentin remineralization." Clin Oral Investig 19(2): 289-297.
- Zhai, Y., Z. Hui, J. Wang, S. Zou, J. Liang, X. Wang, J. Lv, B. Chen, H. Zhu and L. Wang (2013). "Concurrent erlotinib and radiotherapy for chemoradiotherapy-intolerant esophageal squamous cell carcinoma patients: results of a pilot study." Dis Esophagus 26(5): 503-509.
- Zhang, L., J. F. Gong, J. N. Dong, W. M. Zhu, N. Li and J. S. Li (2015). "Effectiveness of a clinical pathway for inpatients undergoing ileal/ileocecal resection for chronic radiation enteritis with intestinal obstruction." Am Surg 81(3): 252-258.
- Zhang, R. X., Z. H. Lu, D. S. Wan, X. J. Wu, P. R. Ding, L. H. Kong, Z. Z. Pan and G. Chen (2012). "Neuroprotective effect of neurotrophin on chronic oxaliplatin-induced neurotoxicity in stage II and stage III colorectal cancer patients: results from a prospective, randomised, single-centre, pilot clinical trial." Int J Colorectal Dis 27(12): 1645-1650.
- Zhang, R. X., X. J. Wu, S. X. Lu, Z. Z. Pan, D. S. Wan and G. Chen (2011). "The effect of COX-2 inhibitor on capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with stage II/III colorectal cancer: a phase II randomized prospective study." J Cancer Res Clin Oncol 137(6): 953-957.
- Zhang, R. X., X. J. Wu, D. S. Wan, Z. H. Lu, L. H. Kong, Z. Z. Pan and G. Chen (2012). "Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial." Ann Oncol 23(5): 1348-1353.
- Zhang, Y., C. B. Guo, L. Zhang, Y. Wang, X. Peng, C. Mao and G. Y. Yu (2012). "Prevention of radiation-induced xerostomia by submandibular gland transfer." Head Neck 34(7): 937-942.
- Zhou, C., D. C. Adler, L. Becker, Y. Chen, T. H. Tsai, M. Figueiredo, J. M. Schmitt, J. G. Fujimoto and H. Mashimo (2009). "Effective treatment of chronic radiation proctitis using radiofrequency ablation." Therap Adv Gastroenterol 2(3): 149-156.
- Zhou, Y., L. Peng, Y. Li and L. Chen (2013). "Prophylactic pyridoxine was not able to reduce the incidence of capecitabine-induced hand-foot syndrome: A meta-analysis." Biomed Rep 1(6): 873-878.
- Zhuang, H., Z. Yuan, J. Y. Chang, J. Wang, Q. Pang, L. Zhao and P. Wang (2014). "Radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib concurrent with thoracic radiotherapy." J Thorac Oncol 9(6): 882-885.
- Zinzani, P. L., E. Pavone, S. Storti, L. Moretti, P. P. Fattori, L. Guardigni, B. Falini, M. Gobbi, P. Gentilini, V. M. Lauta, M. Bendandi, F. Gherlinzoni, M. Magagnoli, S. Venturi, E. Aitini, M. Tabanelli, G. Leone, V. Liso and S. Tura (1997). "Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma." Blood 89(11): 3974-3979.
- Zwick, C., F. Hartmann, S. Zeynalova, V. Poschel, C. Nickenig, M. Reiser, E. Lengfelder, N. Peter, G. Schlimok, J. Schubert, N. Schmitz, M. Loeffler and M. Pfreundschuh (2011). "Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 versus day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia." Ann Oncol 22(8): 1872-1877.
- Zwierzina, H., S. Suciu, J. Loeffler-Ragg, R. Neuwirtova, P. Fenaux, M. Beksac, J. Harousseau, V. Nussler, J. Cermak, G. Solbu, R. Willemze, T. de Witte and S. Amadori (2005). "Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus

granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group." Leukemia **19**(11): 1929-1933.