

SUPPORTIVE THERAPIE

IKO vom 12.10.2006

- 1. Antiemese**
- 2. Infektionsprophylaxe**
- 3. Mucositis**
- 4. Einsatz von Wachstumsfaktoren**
- 5. Einsatz von Blutprodukten**
- 6. Einsatz von Erythropoetin**

1. Antiemese

Emetogenes Potential von intravenösen antineoplastischen Substanzen

| Table 5. Emetic Risk of Intravenously Administered Antineoplastic Agents | |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emetic Risk (incidence of emesis without antiemetics) | Agent |
| High (> 90%) | Cisplatin Methotrexate Streptozotocin Cyclophosphamide $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$ Carmustine Dacarbazine Dactinomycin |
| Moderate (30 to 90%) | Oxaliplatin Cytarabine $> 1 \text{ g/m}^2$ Carboplatin Ifosfamide Cyclophosphamide $< 1,500 \text{ mg/m}^2$ Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan |
| Low (10% to 30%) | Paclitaxel Docetaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Methotrexate Mitomycin Gemcitabine Cytarabine $\leq 1,000 \text{ mg/m}^2$ Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab |
| Minimal (< 10%) | Bevacizumab Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Fludarabine Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine |

Wirksamkeit antiemetischer Substanzgruppen

| <u>Wirksamkeit</u> | <u>Substanztyp</u> |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hohe antiemetische Wirksamkeit | NK1- Rezeptorantagonist (Emend) 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten (Zofran, Kevatril) Hochdosierte substituierten Benzamide (Vergentan, Paspertin, MCP) |
| Mittlere antiemetische Wirksamkeit | Phenothiazine (Atosil, Psyquil) Butyrophenone (Haldol) Kortikosteroide (Prednisolon, Dexamethason) |
| Niedrige antiemetische Wirksamkeit | Antihistaminika (Vomex) Benzodiazepine (Valium, Tavor) |

Antiemetikakombinationen mit synergistischer Wirkung

| <u>Primäres</u> | <u>Sekundäres Antiemetikum</u> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| NK-Rezeptorantagonist | Kortikosteroid 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist |
| 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist | Kortikosteroid Phenothiazin Butyrophenon Benzodiazepin |
| Substituiertes Benzamid | Kortikosteroid |
| Phenothiazin | Kortikosteroid |
| Butyrophenon | Kortikosteroid |
| Kortikosteroid | Benzodiazepin |

Antiemetische Therapie

Table 7. Drug Regimens for the Prevention of Chemotherapy-Induced Emesis by Emetic Risk Category (see Tables 8 and 9 for doses, schedules, and routes of administration)

| Emetic Risk Category (incidence of emesis without antiemetics) | Antiemetic Regimens and Schedules |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| High (> 90%) | 5-HT ₃ serotonin receptor antagonist: day 1 Dexamethasone: days 1, 2, 3 Aprepitant: days 1, 2, 3 |
| Moderate (30% to 90%) | 5-HT ₃ serotonin receptor antagonist: day 1 Dexamethasone: day 1 (Aprepitant: days 1, 2, 3)* |
| Low (10% to 30%) | Dexamethasone: day 1 |
| Minimal (< 10%) | Prescribe as needed (see text for details of agent selection) |

Abbreviation: 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine-3.
*For patients receiving a combination of an anthracycline and cyclophosphamide.

Übliche Dosierungen:

| | |
|-----------------------|-----------------------------------|
| Zofran (Odansetron) | 2-3 x 8 mg p.o. o. i.v. |
| Kevatril(Granisetron) | 1 x 1-3 mg i.v. o. 1x 2 mg p.o. |
| Dexamethason | 1 x 4 – bis max.12 mg po.o i.v. |
| Metoclopramid | 4 x 0,5 mg/kg/KG p.o., 10 mg i.v. |
| Emend | 125 mg d1, 80 mg d 2+3 |
| Tavor | 1 mg p.o. am Vorabend!! |

Reservemedikation bei Versagen der herkömmlichen Therapie:

- Neuroleptika (Haldol, Neurocil, Atosil)
- Vomex

Therapie bei verzögert auftretender Übelkeit:

Häufig bei: **Doxorubicin, Cyclophosphamid, Cisplatin**

| | | |
|------------------------------|----|---------------------------------------------------------------|
| Hohes emetogenes Risiko: | | Emend+Dexa |
| Mittleres emetogenes Risiko: | AC | Emend alleine Dexamethason o. 5-HT ₃ Antagonist |
| Niedriges emetogenes Risiko: | | Metoclopramid |

Emesisprophylaxe bei Strahlentherapie:

| Radiation Emetic Risk | Irradiated Area | Recommended Antiemetics |
|-----------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| High (> 90%) | Total body | Prophylaxis with 5-HT ₃ serotonin receptor antagonist ± dexamethasone with each fraction and 24 hours after |
| Moderate (60% to 90%) | Upper abdomen | Prophylaxis with 5-HT ₃ serotonin receptor antagonist |
| Low (30% to 60%) | Lower thorax and pelvis | Prophylaxis or rescue with 5-HT ₃ serotonin receptor antagonist |
| | Cranium (radiosurgery) and craniospinal | |
| Minimal (< 30%) | Head and neck, extremities, cranium, breast | Rescue with dopamine receptor antagonist or 5-HT ₃ serotonin receptor antagonist |

Abbreviation: 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine-3.

2. Infektionsprophylaxe

Das Risiko Fieber zu entwickeln hängt von der Dauer und Schwere der Neutropenie (Neutrophile < 500µl bzw. Leukozyten < 1000µl) ab.

Fieber: Temperatur > 38,4°C oder
Temperatur > 38,0°C zweimal oder öfter innerhalb 24h

Die Fieberinzidenz beträgt für die Neutropenie:

nach 5 Tagen ca 20%
nach 3 Wochen 80-100%

Risikogruppen

Niedrigrisiko erwartete Neutropeniedauer < 5 Tage
Standardrisiko erwartete Neutropeniedauer 5-10 Tage
Hochrisiko erwartete Neutropeniedauer > 10 Tage

1. Niedrigrisiko/Standardrisiko:

Keine generelle Prophylaxe empfohlen.

Ausnahmen:

PCP Prophylaxe bei Patienten mit

- langdauernder systemischer Steroidtherapie
- CD 4- Lymphytendepletion (z.B. Fludarabinhaltige Chemotherapieschemata)

Therapie: Trimetoprim/Sulfamethoxazol 800/160mg 2x Woche
alternativ
Pentamidin- Inhalationen 300 mg 1x Monat

INH Prophylaxe bei Patienten mit

- Möglicherweise **inadäquater Therapie einer früheren TBC oder**
- Bei dokumentierter **Tuberkulinkonversion** innerhalb der letzten 2 Jahre oder
- Langdauernder systemischer Steroidtherapie
- CD 4- Lymphytendepletion (z.B. Fludarabinhaltige Chemotherapieschemata)

Therapie: INH 300 mg 1x tgl. oder
Pyrazinamid 4x 500 mg tgl. (CAVE: Hyperurikämie)
Dauer nach individueller Entscheidung

Antivirale Prophylaxe bei Patienten welche mit

- Purinanaloga behandelt werden mit folgenden Risikofaktoren:
 - Zweitlinientherapie
 - systemischer Steroidtherapie
 - Alter > 65 Jahre
 - Grad III-IV Neutropenie
- Alemtuzumabtherapie (Mab Campath®)

Therapie: Acyclovir 4x 400 mg p.o.
Valcyte 2-3x 500 mg p.o.

- Hepatitis B (HBs positive, oder HBs negative anti HBc positive Patienten)

Therapie: Lamivudin 100 mg p.o

Antibiotika und Antivirale Prophylaxe bei Patienten mit

- Kombiniertes Rituximab/CHOP-like

Therapie: Acyclovir 4x 400 mg p.o.
 Tavanic 1x500 mg wenn Leukozyten < 1000µl

2. Hochrisiko:

Siehe SOP Empirische Therapie bei Fieber

3. Therapie des neutropenen Fiebers

Siehe SOP Empirische antibiotische Therapie bei Fieber in Neutropenie

3. Mucositis

| | |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bei Mucositis | Salbeitee Tinktur 4-5° auf 1 Glas Wasser mehrmals tgl (immer nach dem Essen!!!!) Bepanthol-Lsg. Ampho moronal Suspension 3x2 Pipetten/Tag Mucositis –Lsg. (Kliniksapotheke) |
| Zögerliche Abheilung | Rachenspülwasser auf HSV (Herpes Infektion?) |
| Bei großen Ulzera | Mucositis –Lsg. (Kliniksapotheke) Xylocain viskös 2% lokal Gentianaviolett Lsg. |

4. Einsatz von Wachstumsfaktoren

Zur Verfügung stehende Substanzen

| | |
|----------------|------------------------------------------|
| Filgrastim | Neupogen® KG < 75 kg 30, KG > 75 kg 48)* |
| Peg-Filgrastim | Neulasta® 6 mg* |
| Lenograstim | Granozyte® 34 |

*Für die IKO einsetzbar

Empfehlungen zum Einsatz von G-CSF (ausserhalb von Studien)

Primär prophylaktischer Einsatz:

empfohlen wenn erwartete Rate an febriler Neutropenie > 20%
(TAC, FEC100, Topotecan)

Sekundär prophylaktischer Einsatz: (nach febriler Neutropenie)

Keine Eindeutige Datenlage !!!

| | |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Palliativer Therapieansatz | nicht empfohlen (Dosisreduktion, Intervall-Verlängerung wenn möglich!) |
| Kurativer Therapieansatz | im Ermessen des Therapeuten, keine eindeutige Empfehlung |

Therapeutischer Einsatz:

| | |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afebrile Neutropenie | nicht empfohlen |
| Febrile Neutropenie | nicht generell empfohlen, Einzelfallentscheidung bei Risikokonstellation: <ul style="list-style-type: none">• Erwartete Neutropenie >10 Tage• > 65 Jahre• Ausgeprägte Neutropenie (< 100µl)• Pneumonie, Sepsis , Pilzinfektion• Infektion im Krankenhaus erworben• Unkontrollierte Grunderkrankung |

Radiochemotherapie:

G-CSF sollte vermieden werden bei konkomittanter Radio/Chemotherapie insbesondere des Mediastinums.

Bei alleiniger Radiotherapy kann die Gabe erwogen werden um Verzögerungen zu vermeiden.

Dosierung

G-CSF: Erste Gabe 24-72h nach Chemotherapie, Beginn abhängig vom Protokoll, solange bis Neutrophile wieder > 2000µl **nach** Durchschreiten des Nadirs.

PEG-G-CSF: Gabe 24 h nach Ende der Chemotherapie

| | | | |
|------------|-----------------------------------------|--------------|--------|
| Neupogen® | 5µg/kg/die | 1x tgl. s.c. | abends |
| | (<75kg Neupogen 30, >75 kg Neupogen 48) | | |
| Granozyte® | 150µg/m ² | 1x tgl. s.c. | abends |
| | (Granozyte 340) | | |
| Neulasta® | 6mg | 1x Zyklus | egal |

Bei Knochenschmerzen 1g Paracetamol p.o ca 1 h vor s.c. Gabe

6. Einsatz von Blutprodukten

Indikation zur Erythrozytentransfusion

Therapeutisch:

Unabhängig vom Hb Wert bei **Anämiesymptomen:**

- Tachykardie
- Belastungsdyspnoe
- Angina pectoris

Hb Wert sollte aber plausibel sein

Prophylaktisch:

- **Hb < 8 g/dl** während einer myelosuppressiven Therapie
- Abhängig vom Alter und den Begleiterkrankungen kann der Schwellenwert nach oben oder unten korrigiert werden.

Indikation zur Thrombozytentransfusion

Wenn möglich sollten bei Patienten die häufiger transfundiert werden Thrombapheresekonzentrate transfundiert werden.

Bei alloimmunisierten Patienten müssen HLA-gematchte Präparate eingesetzt werden.

Thrombokonzentrate können ABO inkompatibel transfundiert werden, Übereinstimmung im Rh-System ist anzustreben, insbesondere bei Rh negativen Frauen im gebärfähigen Alter (Anti-D-Bildung).

Therapeutisch

Thrombopenie bedingte Blutungen

Prophylaktisch

| | |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 10.000 μ l | Klinisch stabiler Patient, kein Fieber, keine Infektzeichen (NEJM 337:1870;1997) |
| < 20.000 μ l | Instabiler Patient, Fieber, feuchte Purpura, Petechien, Blutungszeichen |
| < 30.000 μ l | Legen zentraler Katheter, Lumbalpunktion, sonstige Chirurgische Eingriffe, (KMP auch bei niedrigeren Thrombozytenzahlen möglich abhängig von der Indikation!!!!) |

7. Einsatz von Erythropoetin

Prophylaktischer Einsatz wird nicht empfohlen.

Patienten mit Chemotherapie oder Radiotherapie:

Erythropoetin sollte bei einem **Hb von 9-11 g/dl** begonnen werden
(Abhängig von Anämie bedingten Symptomen)

Ziel Hb 12-13 g/dl

Patienten mit kombinierter Radio/Chemotherapie:

Ziel Hb 11-12 g/dl

Auf IKO einsetzbare Präparate

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| Darbepoetin alfa (Aranesp) | 150µg/1x Woche |
| Epoetin alfa (Erypo 40 000) | 40 000IE/1x Woche |

CAVE: Therapieversager 30-40%

Dauer bis zum Therapieansprechen > 4-6 Wochen