



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie und Onkologie
Campus Benjamin Franklin



Langzeitnebenwirkungen von Krebstherapien

Informationen zu Langzeitnebenwirkungen von Krebstherapien

Vortrag am 10. Oktober 2017 im Rahmen der InfoReihe Krebs an der Charité Campus Benjamin Franklin von

Dr. med. Hannes Kroenlein, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Charité CBF

Warum Langzeitnebenwirkungen?

Die Prognose von vielen Tumorerkrankungen hat sich verbessert, was mehr Heilungen, ein geringeres Rezidivrisiko und ein längeres Überleben bedeutet. Dies hat aber auch zur Folge, dass sich die Langzeitnebenwirkungen von Tumortherapien bemerkbar machen. Sie werden damit zu einem wichtigen Thema für die Patienten, Angehörigen und Ärzte.

Grundsätzlich ist die Studienlage zum Thema „Langzeitnebenwirkungen von Krebstherapien“ auf Grund weniger oder fehlender Studien recht unübersichtlich. Dazu kommen ein sehr heterogenes Patienten-/Tumor-/Therapiekollektiv und eine Vielfalt an potenziellen Langzeitnebenwirkungen.

Häufige und wichtige Langzeitnebenwirkungen

Grundsätzlich ist die Wahrscheinlichkeit für Spätfolgen und Folgeerkrankungen einer Krebstherapie abhängig von der Krebserkrankung und der jeweiligen Behandlung. Dazu kommen der individuelle Krankheitsverlauf und Nebenwirkungen der Krebstherapie.

Wichtig ist die Unterscheidung von Langzeit- und Spätfolgen. Während Langzeitfolgen in den ersten fünf Jahren nach der Krebstherapie auftreten, können sich Spätfolgen grundsätzlich jederzeit, also auch noch viele Jahre später nach der Krebstherapie, äußern.

Die häufigsten und wichtigsten Langzeitnebenwirkungen von Krebstherapien sind die folgenden:

- die Kardiotoxizität (Schädigung des Herzens)
- Polyneuropathien (Schädigung der Nerven)
- und Sekundärmalignome (bösartige Erkrankungen, die durch eine Krebstherapie entstehen)
- Erschöpfung
- Schmerzen
- Schlafstörungen
- Ängste und Sorgen
- Bewegungseinschränkungen

Nachfolgend finden Sie eine Übersicht der möglichen Folgen je nach Krebstherapie:

Folgen einer Strahlentherapie	Herz-Kreislaferkrankungen, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Hauttumoren, Aufweichung und Zerstörung eines Kieferknochens, Migräne und Krämpfe sowie kognitive Einschränkungen, z. B. ein sogenanntes „Chemobrain“
Folgen von Operationen	Erkrankungen des Verdauungstraktes, Stomata (künstlicher Darmausgang), kosmetische Probleme wie Haarverlust und Narben, Funktionseinschränkung nach Amputationen und Phantomschmerzen
Folgen einer Chemotherapie	krankhafte Veränderungen des Zentralnervensystems, Neuropathien, Schwindel, Schädigungen des Gehirns, Tremor (unwillkürliche, sich rhythmisch wiederholende Zusammenziehen einander entgegenwirkender Muskelgruppen), Demenz, Schädigung des Rückenmarks und Muskelkrämpfe

Wichtig zu erwähnen sind auch psychosoziale Langzeitfolgen, die nicht nur durch eine spezifische Therapie, sondern durch die Tumorerkrankung im Allgemeinen hervorgerufen werden. Dazu gehören >> Fatigue (ein chronisches Müdigkeitssyndrom), Schlafstörungen, kognitive Funktionseinschränkungen, Einschränkungen des Körperbils und der Sexualität, Unfruchtbarkeit, Angst vor dem Wiederauftreten der Erkrankung und Depressivität, Einschränkungen der Lebensqualität, soziale Folgen und berufliche Belastungen. Auch die Angst vor regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen kann zu psychischen Belastungen führen.

Im Folgenden sollen vor allem der durch eine Krebstherapie ausgelösten Kardiotoxizität, den Polyneuropathien und der Entwicklung von Sekundär malignomen Aufmerksamkeit geschenkt werden.

1.) Kardiotoxizität

Die Kardiotoxizität bezeichnet die Schädigung des Herzens durch eine Chemotherapie. Eine solche Schädigung kann sich als Herzinsuffizienz (v.a. dilatative CMP, reduzierte Auswurfraction) und als Durchblutungsstörungen, Rhythmusstörungen und Herzklappenerkrankungen äußern.

Welche Formen der Kardiotoxizität gibt es?

Man unterscheidet eine Kardiotoxizität einerseits nach dem Zeitpunkt der Manifestation und andererseits nach ihrer Biologie. Eine Kardiotoxizität kann akut (z.B. während einer Infusion) und chronisch sein. Von der Biologie her kann sie irreversibel und dosisabhängig (Typ I) und reversibel und dosisunabhängig (Typ II) sein.

Wie häufig ist eine solche Herzschädigung durch Chemotherapie?

Grundsätzlich ist es schwierig, die Häufigkeit aussagekräftig anzugeben, da die Datenlage ungenau ist. Faktoren, die das Risiko für eine Kardiotoxizität durch Chemotherapie beeinflussen, sind die Dosis der Chemotherapeutika, die Dauer der Behandlung und Begleiterkrankungen. Folgendes kann man sicher sagen: Anthrazykline beispielsweise erhöhen das Risiko für eine Herzinsuffizienz um den Faktor 2-3. In 8 % der Fälle treten 25 Jahre nach einer Radiochemotherapie bei den behandelten Patienten kardiovaskuläre Ereignisse ein. Die Symptome einer Herzschädigung können sich teilweise erst 10-20 Jahre nach Therapieende äußern.

Folgende Krebstherapien können eine Kardiotoxizität auslösen:

- **Anthrazykline** (z.B. Doxorubicin, Epirubicin)
Typ I-Toxizität, dosisabhängig, irreversibel, akut und chronisch
- **Trastuzumab** (Herceptin)
Typ II-Toxizität, dosisunabhängig, i.d.R. reversibel nach Therapieende
- **Taxane** (zB Paclitaxel, Docetaxel)
v.a. akut HRST, ca. 0,5%, Potenzierung anthrazyklin-bedingter Kardiotoxizität
- **Alkylanzien** (zB Cyclophosphamid)
in hohen Dosen akute Kardiotoxizität (Perikarderguss, Myokarditis)
- **Antimetabolit 5-FU**
akute Kardiotoxizität, Koronarspasmen: AP-Beschwerden/ Herzinfarkt
- **VEGF-Antikörper (Bevacizumab (Avastin))**
Bluthochdruck, Thrombembolien, Herzinsuffizienz (ca 1,6%), (Typ II)
- **Tyrosinkinase** (zB Sunitinib, Sorafenib)
Angina pectoris, Luftnot, Reduktion der Pumpleistung (bis 10%), (Typ II)
- **Bestrahlung** v.a. in Kombination mit Chemotherapie (zB Anthrazykline)
v.a. chronische (early und late onset) Toxizität, Risiko für Herzbeutelerguss, KHK, Klappenerkrankungen, Reizleitungsstörungen

Welche Risikofaktoren für eine Herzschädigung nach einer Krebstherapie gibt es?

Bei der Behandlung mit...

Anthrazyklinen (zB Doxorubicin)

- **Dosis (!)**
- gleichzeitige Strahlen- bzw. Kombinationschemotherapie
- weibliches Geschlecht
- vergangene Zeit seit Therapie
- Vor- bzw. Begleiterkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Rauchen)

Trastuzumab (Herceptin)

- Alter (>60)
- Herzschwäche

Bevacizumab (Avastin)

- vorbekannte Herzschwäche
- Bluthochdruck
- Alter
- BMI >25

Symptome einer Herzschädigung können sein:

- Leistungsknick
- Schwäche
- Schwindel
- Ermüdbarkeit
- Luftnot
- Brustschmerzen/Engegefühl
- Herzrasen/ Herzstolpern
- Wassereinlagerungen/ Gewichtszunahme

Wie ist die Behandlung einer durch Krebstherapie ausgelösten Herzschädigung?

- **Medikamente wie bei „normaler“ Herzinsuffizienz**
 - Ziel: Blutdruck <140/90 mmHg, Herzfrequenz <70/min
 - ACE-Hemmer/ AT2-Blocker (Telmisartan), Betablocker
 - Evtl. weitere Medikamente
- **Dexrazoxan**
 - bei fortzuführender Anthrazyklintherapie
 - nicht indiziert in pädiatrischer Onkologie wegen vermehrter Myelosuppression und Infektionsrate, dreifach höherer Sekundärmalignomrate
- **Therapie anderer Ursachen oder begünstigender Faktoren einer Herzinsuffizienz**
z.B. Herzkatheter, Herzklappen-OP, Schrittmacher, etc.

Wie ist der Verlauf?

Die Typ-I-Kardiotoxizität zeigt einen eher chronischen und fortschreitenden Verlauf. Die Prognose wird durch eine medikamentöse Therapie verbessert. Vor allem bei der frühzeitigen Therapie einer Herzinsuffizienz ist ein günstiger Verlauf möglich.

Die Typ-II-Kardiotoxizität hingegen ist in der Regel reversibel und geht innerhalb von 2-4 Monaten nach Beendigung der Krebstherapie zurück.

Gibt es Möglichkeiten einer frühen Erkennung einer Herzschädigung durch eine Krebstherapie?

Ärzte können das kardiovaskuläre Risikoprofil eines Patienten einschätzen. Dazu gehören zum Beispiel ein bestehender Bluthochdruck, Übergewicht, Rauchen und erhöhte Fettwerte. Vor, während und nach der Therapie kann man die Funktion des Herzens über einen Herzultraschall (Echokardiographie) beobachten. Unter Therapie können Herzenzyme bestimmt werden, hierzu gibt es allerdings keine einheitliche Empfehlung.

Wie ist die Prävention?

Grundsätzlich sollten die Grenzdosen eines Chemotherapeutikums nicht überschritten werden. Bei Zeichen einer Herzschwäche, die klinisch oder bei einer Herzultraschall-Untersuchung auffallen kann, sollte die Chemotherapie entsprechend umgestellt oder weggelassen werden. Die Ärzte müssen in diesen Fällen das Risiko einer Herzschwäche abwägen, vor allem bei einer möglichen Heilung mit dem

jeweiligen Chemotherapeutikum. So wird bei einem Patienten unter Trastuzumab-Therapie die Therapie beendet, wenn in der Echokardiographie eine Auswurffraktion des Herzens von unter 40% gemessen wird.

Welche Nachsorgeempfehlungen gibt es?

Hierzu gibt es keine Leitlinienempfehlung. Es bieten sich eine regelmäßige Anamnese mit körperlicher Untersuchung, EKG und Herzultraschall an. Ein Herzultraschall sollte vor, während und am Ende der Therapie durchgeführt werden. Nach Therapieende sollte er jährlich für 3-5 Jahre, danach z.B. alle 3 Jahre lebenslang erfolgen.

2.) Chemotherapie induzierte Polyneuropathie – CIPN

Eine CPIN bezeichnet eine durch Chemotherapie hervorgerufene Schädigung der Nerven. Sie ist deswegen problematisch, weil es zur Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen kann (durch Schmerzen, reduzierte Feinmotorik, Probleme mit der Sexualität), sie zur Immobilisation führen kann und eine Sturzneigung bedingen kann.

Welche Formen der CPIN gibt es?

Die CIPN werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens unterschieden: akut vs. chronisch. Außerdem werden die CIPN nach der Funktion der betroffenen Nerven unterschieden: sensorisch (Gefühl), motorisch (willkürliche Bewegung) und autonom (unwillkürliche Körperfunktionen).

Wie häufig ist eine CIPN?

Auch hier ist die genaue Häufigkeit unbekannt. CIPN sind wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Problematisch ist, dass es verschiedene Scores zur Diagnose einer CIPN gibt. Die Symptome zu messen ist schwierig, da sie von dem subjektiven Empfinden des Patienten und der subjektiven Einschätzung des Arztes abhängen. Es fehlt an neurophysiologischen Methoden, die die Symptome standardisiert quantifizieren.

Welche Therapien lösen Nervenschäden aus?

- **platinhaltige Chemotherapien** (v.a. Cisplatin, Oxaliplatin)
- **Taxane** (Paclitaxel, Docetaxel)
- **Vincaalkaloide** (z.B. Vincristin)
- **Bortezomib** (Myelomtherapie)

→ häufig sind Kombinationstherapien (z.B. Platin zusammen mit Taxanen) auslösend für eine CIPN

Welche Risikofaktoren für eine CIPN gibt es?

Der Hauptrisikofaktor dafür, eine CIPN nach einer Krebstherapie zu entwickeln ist:

- **die Dosis der Chemotherapie**

Die folgenden Punkte stellen weitere Risikofaktoren dar:

- vorbestehende Polyneuropathie (zB durch Diabetes, Alkohol,)
- beeinträchtigte Leberfunktion
- HIV
- pAVK
- Unterernährung
- Hautfarbe
- Alter

Wie sind die Symptome einer CIPN?

Akut:

z.B. Oxaliplatin: durch Kälte verstärktes Kribbelemfinden der Hände, Gefühlsstörungen am Gaumen, Muskel/ Wadenkrämpfe

z.B. Paclitaxel: Gelenkschmerzen, Ganzkörperschmerz

Chronisch:

- sensorisch: v.a. **symmetrische strumpf- und handschuhförmige** Gefühlsstörung (Taubheit, Kribbeln, Vibrationsempfinden, Koordination im Raum), teilweise schmerzhaft (z.B. Bortezomib)
- motorisch: Muskelschwäche, aufgehobene Reflexe (z.B. Vincristin)
- autonom: Verstopfung, Erektionsprobleme, Blutdruckabfall (Vincristin)

Welche Behandlungsmöglichkeiten einer CIPN gibt es?

Eine CIPN kann medikamentös und auch mit nicht-medikamentösen Optionen therapiert werden.

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten:

Für eine evidenzbasierte Empfehlung ist die Studienlage diesbezüglich nicht ausreichend, da die meisten Studien zu kleine Probandengruppen einschließen und qualitativ unzureichend sind. Anzumerken ist, dass eine qualitativ ausreichend gute Studie (vom Format randomized controlled trial = RCT) eine signifikante Verbesserung der Symptome durch eine Therapie mit Duloxetine (30mg für eine Woche, dann 60mg für 4 Wochen) zeigte.

Viele nichtmedikamentöse Therapieansätze:

- Akupunktur
- TENS (Transkutane Elektro-Neuro-Stimulation)
- hydroelektrisches Vollbad
- Stangerbad
- Gleichstrom+Wärme
- Physiotherapie
- Bewegungstraining
- Ergotherapie

Wie ist der Verlauf einer CIPN?

Eine akute CIPN kann während oder wenige Stunden/Tage nach der Infusion auftreten. Nach wenigen Tagen ist sie meistens vollständig abgeklungen.

Der Verlauf einer chronischen CIPN hängt von der auslösenden Therapie ab:

- **Platinhaltige Chemotherapie**
 - teilweise nur unvollständige Besserung der Beschwerden nach langjährigem Verlauf
 - Hauptrisikofaktor ist die kumulative Dosis
 - Phänomen des „**Coasting**“: Symptom-Entwicklung/ -Verschlimmerung Monate nach Therapie-Ende

- **Taxane:**
 - meist Abklingen der Symptome nach 3-6 Monaten
 - teilweise kann schwere CIPN für Jahre fortbestehen

- **Vincaalkaloide:**
 - Coasting-Effekt bis 30% innerhalb des ersten Monats
 - meist komplettes Abklingen nach 3 Monaten

- **Bortezomib:**
 - häufig Verbesserung/Abklingen der Symptome nach 3-4 Monaten

Möglichkeiten der Prävention einer CIPN

Viele möglicherweise präventiv wirksame Medikamente wurden bereits untersucht. Trotzdem gibt es keine Empfehlung für eine medikamentöse Prophylaxe.

Grundsätzlich sollten durch den betreuenden Arzt regelmäßig mögliche Symptome einer CIPN abgefragt werden und die Chemotherapie bei Bedarf angepasst werden. Die Anpassung kann durch eine Dosisreduktion, durch die Verlängerung der Therapieintervalle, einen Substanzwechsel oder durch den Verzicht auf Substanzen in einer palliativen Situation erfolgen.

3.) Sekundärmalignome

Sekundärmalignome bezeichnen durch Tumorthapien hervorgerufene bösartige Erkrankungen. Dabei gilt: die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs einer behandelten Tumorerkrankung sinkt, je mehr Zeit vergangen ist, d.h. z.B. wenn ein Lymphom 5 Jahre nach Therapie nicht rezidiert ist, ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Erkrankung wieder auftritt. Das Risiko für eine durch die Therapie ausgelöste Tumorerkrankung (Zweitmalignom) steigt aber hingegen mit der Zeit, die vergeht.

Welche bösartigen Erkrankungen können ausgelöst werden?

- **blutbildendes System**
z.B. Myelodysplastisches Syndrom, Leukämien
- **Harnblasenkarzinome**
nach Cyclophosphamid (Endoxan)
- **bösartige Erkrankungen der Haut**
durch Immunsuppression z.B. nach Transplantation, wegen Therapie eines Melanoms (braf-Inhibitor)
- **Brustkrebs**
z.B. nach Bestrahlung wegen Hodgkin-Therapie
- **Endometriumkarzinom** (Gebärmutter-Schleimhautkrebs)
unter antihormoneller Therapie (Tamoxifen)

Wie häufig sind bösartige Erkrankungen nach Tumorthapien?

Eine amerikanische Studie zeigt, dass Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung nach der Krebstherapie ein bis zu 14fach höheres Krebsrisiko haben als die jeweils altersgleiche gesunde Normalbevölkerung. Eine Studie (von 2014) des deutschen Ärzteblatts untersuchte Frauen im Alter von 35 Jahren, die 20 Jahre zuvor zur Therapie eines Hodgkin-Lymphoms Bestrahlungen der Brust erhalten hatten. Die Studie ergab, dass diese Frauen ein bis zu 24mal höheres Brustkrebsrisiko im Vergleich mit der Normalbevölkerung hatten.

Welche Krebstherapien können bösartige Erkrankungen auslösen?

Jede (konventionelle) Chemo- und Strahlentherapie kann ein Sekundärmalignom auslösen.

Welche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sekundärmalignoms nach einer Krebstherapie gibt es?

Die Risikofaktoren können sehr individuell sein. Als allgemeine, sichere Risikofaktoren gelten:

- **Dosis** der Strahlen- oder Chemotherapie
- vergangene **Jahre** seit Therapie
- Risikoverhalten (Rauchen...)

Gibt es Empfehlungen zur Nachsorge, um Sekundärmalignome vorzubeugen?

Für Patienten mit Hodgkin-Lymphom, die zur Therapie bestrahlt wurden, ist nach Beendigung der Therapie eine intensive Vorsorge angeraten, um die Entwicklung von Brustkrebs zu vermeiden. Diese sieht wie bei Menschen mit einem erhöhten genetischen Brustkrebs-Risiko (auf Grund einer Mutation, die für Brustkrebs prädisponiert) aus.

Nach einer Krebstherapie sollte allgemein eine intensive Vorsorge durch entsprechende Fachärzte erfolgen und die Patienten sollten aufmerksam gegenüber körperlichen Anzeichen eines Sekundärmalignoms sein:

Intensive Vorsorge durch:

- Hautarzt
- Urologe
- Gynäkologe
- Darmkrebsvorsorge
- evtl. Low-Dose-CT?

Bei folgenden **Alarmzeichen** sollten sich Patienten, die eine Krebstherapie hinter sich gebracht haben, unbedingt bei Ihrem Arzt vorstellen:

- zunehmende Blässe, vermehrte Infektionen, Blutungsneigung
- ungewollter Gewichtsverlust
- andauerndem Nachtschweiß (Wäschewechsel)
- unklare Schwäche
- Lymphknotenschwellung
- blutiger Urin
- postmenopausale Regelblutung
- schwarzer oder blutiger Stuhlgang

Was tut die Medizin, um Sekundärmalignome nach einer Krebstherapie zu vermeiden?

Die Ärzte sind angehalten, Therapien zu deeskalieren, wo es möglich ist, um Toxizitäten zu vermindern. Zudem werden die gängigen Tumortherapien fortlaufend weiterentwickelt und zielgerichtete Therapien und Immuntherapien werden in dem Rahmen immer wichtiger. Im Bereich der Strahlentherapie ist die technische Verfeinerung ein großes Ziel, um die Strahlendosis für die Patienten zu vermeiden und das Strahlenfeld zu optimieren, etc.

Zusammenfassung „Langzeitnebenwirkungen von Krebstherapien“

Langzeitnebenwirkungen stellen eine zunehmende Herausforderung für alle an einer Krebserkrankung Beteiligten dar, inklusive der Ärzteschaft. Vor allem zur Langzeitnebenwirkung der Sekundärmalignome existieren Studien. Wichtig ist, zukünftig für alle Langzeitnebenwirkungen Nachsorgeprogramme zu etablieren.

Am bedeutendsten für die Prävention von Langzeitnebenwirkungen sind:

- Kommunikation zwischen Arzt und Patient
- Kommunikation zwischen ärztlichen Fachdisziplinen

Quellen:

- Kalusche-Bontemps, Reuss-Borst, Heußner et al. Survivorship- lebenslange begleitung von krebspatienten. Oncology Research and Treatment 2015
- Schlitt, Jordan, Vordermark et al. Cardiotoxicity and oncological treatments, dt. Ärzteblatt Int 2014
- Curgiliano, Cardinale, Suter et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines, Annals of Oncology, 2012
- Plana, Chair, Barac et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult pateints during and after cancer therapy: a report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging, J Am Soc Echocardiogr, 2014
- Romond, Jeong, Rastogi et al. Seven year follow up assessment of cardiac function in nsabp b-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (acp) with acp plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer, Journal of Clinical Oncology, 2012
- Argyriou, Bruna, Marmiroli et al. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2012
- Brewer, Morrison, Dolan et al. Chemotherapy induced peripheral neuropathy: current status and progress. Gynecologic Oncology 2016
- Hershman, Lacchetti, Dworkin et al. Prevention and management of chemotherapy induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology 2014
- Schellong, Riepenhausen, Ehlert et al. Breast cancer in young women after treatment of hodgkin's disease during childhood or adolescence
- Glendenning, Barbachano, Norman et al. Long term neurological and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. Cancer 2010
- Argyriou, Polychronopoulos, Iconomou et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. Cancer Treat Rev 2008
- Brouwers, Huitema, Boogerd et al. Persistent neuroptahy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. Acta Oncol 2009
- <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/leben-mit-krebs/alltag-mit-krebs/langzeitueberleben-nach-krebs-wie-lange-ist-ein-k.html>