

Update Management von Nebenwirkungen und Supportivtherapie

Ulrike Höller
DEGRO

Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten

- Berater und Gutachtertätigkeiten nein
- Honorare nein
- Forschungsfinanzierung nein
- Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) nein
- Geschäftsanteile, Aktien, Fonds nein
- Berater- und Gutachtertätigkeiten nein

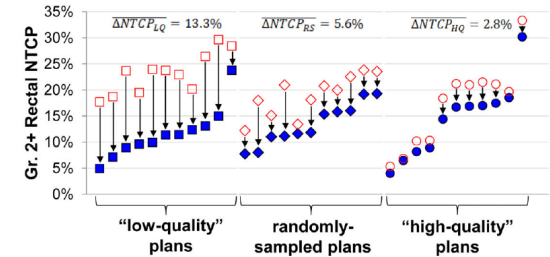
Update Management von Nebenwirkungen

- ✓ **Methodisches**
- ✓ **Radiodermatitis**
- ✓ **Enteropathie**
- ✓ **Proktopathie**
- ✓ **Osteoradionekrose**
- ✓ **ZNS**

Prävention und Therapie von Nebenwirkungen

Wesentliche heute bekannte Präventions-Strategien

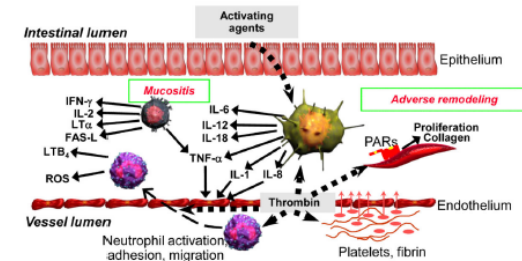
- Reduktion der Dosis in den Normalgeweben
- Reduktion zusätzlicher Risikofaktoren / Komorbidität



Moore IJROBP 2015

- Interventionen sollten aus der Kenntnis der Mechanismen der Strahlenreaktion entwickelt werden

- Prävention muss selektiv sein – cave Tumorprotektion

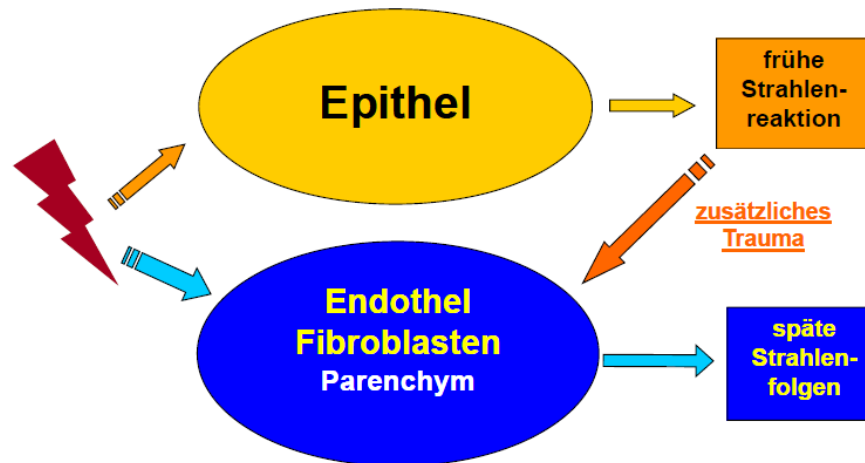


Hauer-Jensen Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014

- Die Prophylaxe und Therapie manifester RT-(Spät)folgen erscheint möglich
„Königreich der translationalen Forschung“

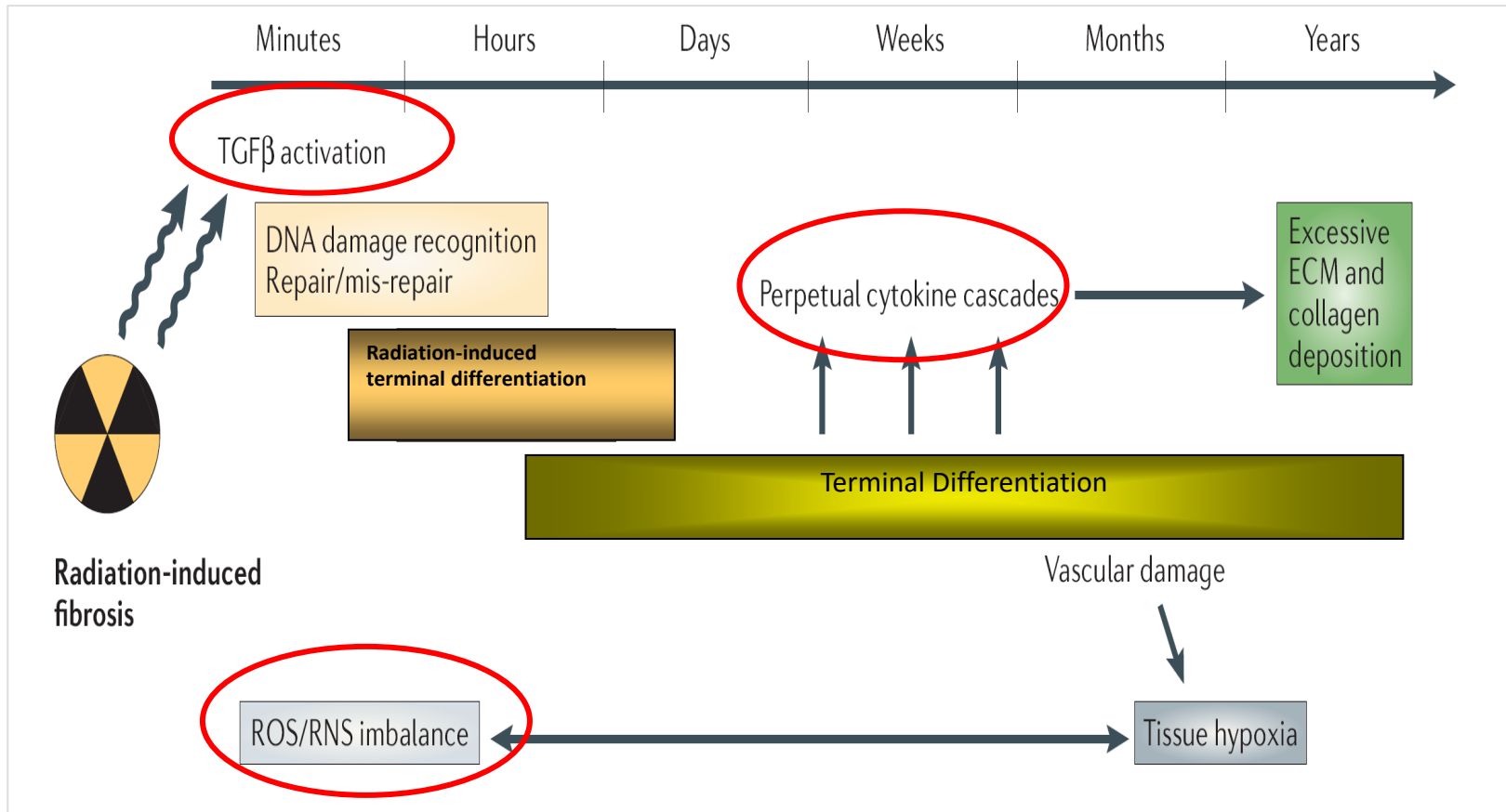
Strahlentherapie - Normalgewebe

- „target cell kill“ DNA-Schäden durch direkte / indirekte RT-Wirkung
- RT verändert Genexpression, aktiviert Transkriptionsfaktoren, die Funktion der Zellen
- langfristiger Prozess, vermittelt durch Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren
- Phänotyp der überlebenden Zellen/die klinisch manifeste Strahlenreaktion wird durch komplexe Mechanismen bestimmt „orchestrated response“



Mechanismen der Strahlenwirkung am Normalgewebe

Fibrose



Mechanismen der Strahlenwirkung am Normalgewebe

Vaskuläre Läsion

- Teleangiektasie
 - Ungleichgewicht von Gefäßsprossung und Gefäßreifung
 - VEGF/FGF \Leftrightarrow Angiopoietin, Thrombospondin
 - TGF β -Signalweg ALK1 \Leftrightarrow ALK5
 - Klinik: Blutung, z.B. rektal
- Thrombose
 - Läsion der Endothelzellen, Kontakt Plättchen mit thrombot. Komponente des Subendothels, Obliteration des Gefäßes
 - Ungleichgewicht von Inhibitoren und Aktivatoren der Thrombosierung
 - Prostaglandin, PGI₂, Adenosinphosphatase, Nitroxid, Thrombomodulin \Leftrightarrow v Willebrand-Faktor, Thromboxan TXA₂
 - Klinik: Verlust Glomerulumfunktion (\rightarrow Fibrose Interstitium), Myokarddegeneration, Dünndarm prothrombot./entzündl. Läsion (\rightarrow Fibrose)
- Atherosklerose
 - Endothelzell-Läsion – Adhäsion und Migration von Monozyten in Subendothel
 - Transformation in Makrophagen, Lipideinlagerung in Intima
 - Klinik: cerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankung

Recall Phänomene

Wiedererscheinen einer RT-Reaktion nach initialem Abklingen

Lokale Hypersensitivität, Zytokin-vermittelte Entzündungsreaktion

Trigger: „alles“ Simvastatin, TAM etc.

Prävalenz 1-12 % für Chemotherapien (unsichere Daten)

Intervall Tage bis Jahrzehnte

Keine sichere Dosiswirkungsbeziehung

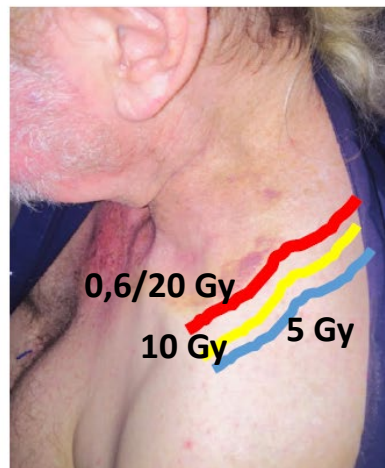
Steroidtherapie falls Symptomatik ausgeprägt

Rechallenge möglich

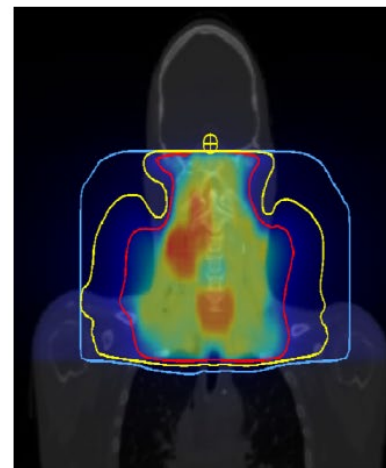
N. Scher et al./Clinical and Translational Radiation Oncology 17 (2019) 14–16



a



b



c

Recall Dermatitis

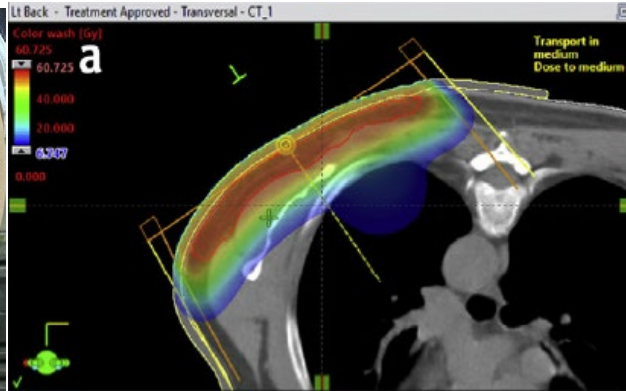
auf Deep Blue Cream

2 J nach

RT 1,6 Gy/52,8 Gy +

Cetuximab

Recall Phänomene nach Covid Vakzine

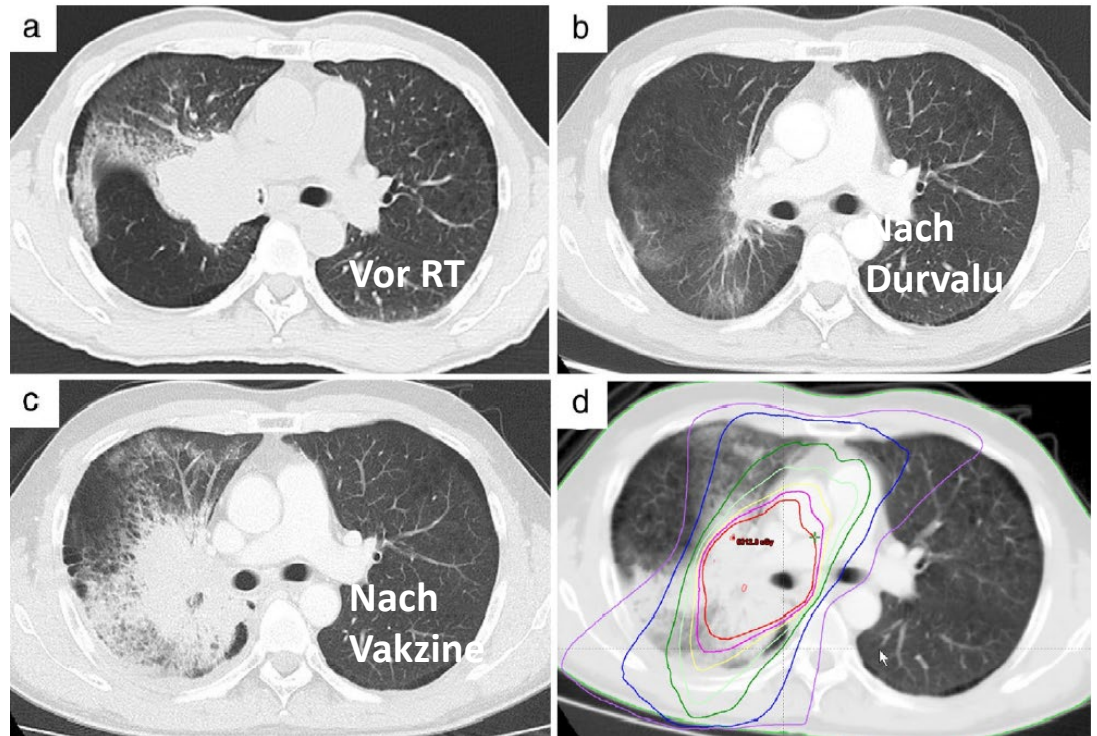


Sarkom
2 Gy / 50 Gy präop

Soyfer et al. 2021

NSCLC
2 Gy/60 Gy IMRT RCTX
Durvalumab

Shinada et al. 2021



Häufigkeit von Nebenwirkungen

- Welche Angaben spiegeln die Situation der Patienten am besten ?

Crude incidence

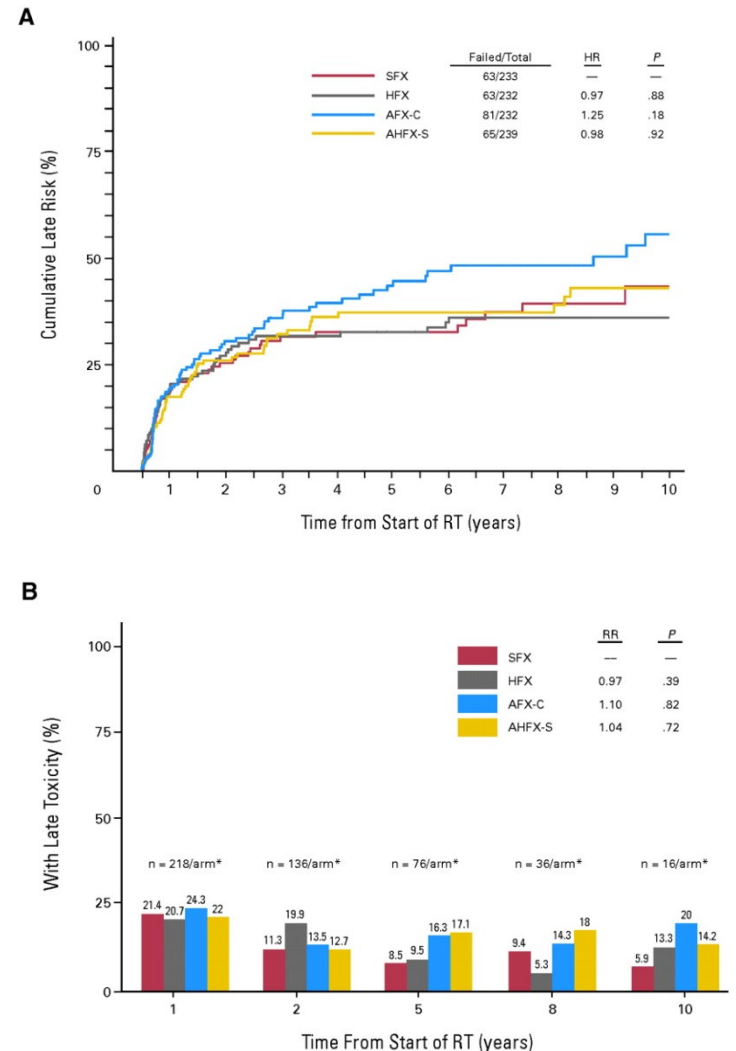
Ereignisse / Patientenzahl

Aktuarische Methode

Kumulative Inzidenz während des gesamten Zeitraums, Zensierung Pat. ohne Ereignis und ausgeschiedener Pat.

Prävalenz

NW, die pro Jahr vorhanden sind, berücksichtigt Persistieren/Abklingen einer NW



Radiodermatitis

Typische Studie: 60 Pat. mit Mamma-Ca
Creme A vs Creme B, Radiodermatitis G \geq 2 QoI

Wirkstoff versus Wirkstoff statt Placebo

Trolamin = usual care Calendula > Trolamin
Effekt Calendula oder Trägersubstanz ? Oder
Placebo-Effekt?

Compliance nicht geprüft

Endpunkt - Fallen

- nicht prädefiniert nach Art / Zeit
- Therapie bei Erreichen des Endpunkts nicht definiert (relevant für Endpunkte wie Dauer von RD G3)
- Pseudoobjektivität ärztl. Beurteilung: Interobserverian: Salbenreste und Messmethoden
- Relevanz für Patient:in oder Behandelnde? Symptomlast oder Erythem

Confounder nicht berücksichtigt

heterogene Kollektive, heterogene Therapie

Creme A 60% MammaCA BET **Creme B 60%** ME

Tumorprotektion ungeklärt

Antioxidantien (Grüner Tee ...)

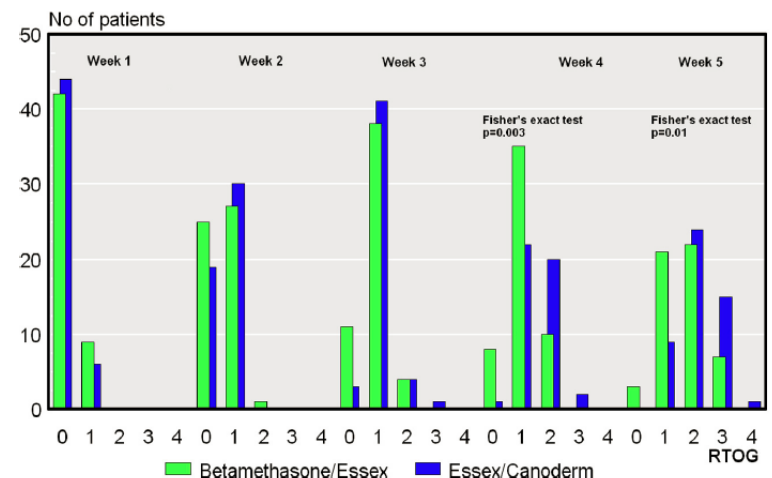
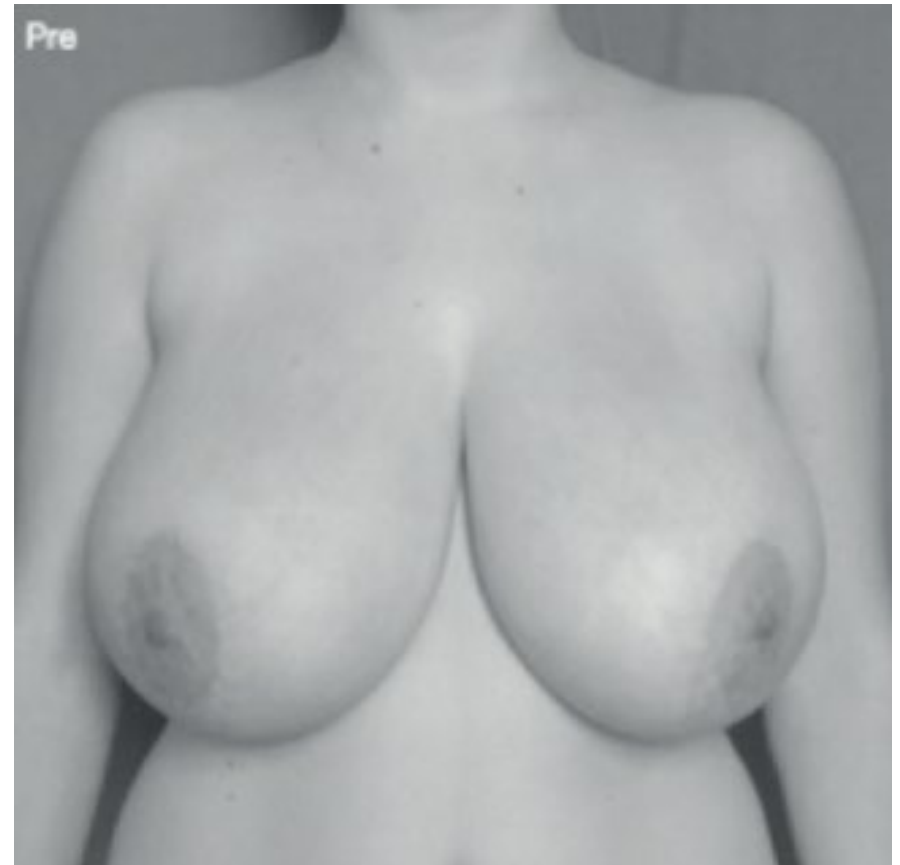


Fig. 2. The effect of a potent steroid cream compared to emollients.

Was empfehlen Sie der Patientin?

- Waschen
- Verzicht auf Deodorant
- Hautpflege mit Creme
- Pudern



Prophylaxe der akuten Radiodermatitis

Ineffizienz erwiesen

Trolamin

Aloe vera-Gel

Hyaluronsäure-Creme

Moisturizing Durable Barrier
Cream

Sucralfat per os

Acetylsalicyl-Säure per os

geprüft, keine Aussage möglich

Dexpanthenol-Creme

MA 5065D (Xclair[®])

Urea + Polidocanol + Hyaluronsäure (Ureadin[®])

reduziertes Glutathion + Anthocyanin (RayGel[®])

Opuntia ficus india, Olea europaea, Capparis spinosa-
Creme (Formula A[®])

CM Glucan, Hydroxyprolisilan C, Matrixyl (Thetacream[®])

Silymarinhaltige Creme

Curcumin per os

Beta-hydroxy-beta-methylbutyrat Arginin per os

Glutamin per os

Pentoxifyllin per os

Hydrolytische Enzyme per os

Zink per os

siehe auch Evidenztabelle S3 Leitlinie Supportive Therapie

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-054OL>

Prophylaxe der akuten Radiodermatitis Calendula-Creme

	Intervention	Patientinnen	Ergebnis	
Pommier et al. JCO 2004	Calendula vs Trolamin	254 Mamma-Ca	Calendula - RD G2-3 41% vs 63% sig. -Schmerz 1,54 vs 2,1	Creme schlecht toleriert
Sharp et al. Eur J Oncol Nurs 2013	Calendula vs Feuchtigkeitscreme	420 Mamma-Ca	Calendula RD G2-3 25% vs 19% non sig.	Endpunkt unklar Messung 5-17 Tage nach RT
Siddiquee et al. Australas J Dermatol 2021	Calendula vs Glycerin in Cetonacrogol-Crème	82 Mamma-Ca	Calendula RD G2-3 53 % vs 62% non sig.	vorzeitiger Abbruch

Fazit

Calendula topisch möglicherweise wirksam, aber wegen allergener Eigenschaften nicht empfohlen

→ Ureacreme/ -lotio 3-5% als Hautpflege

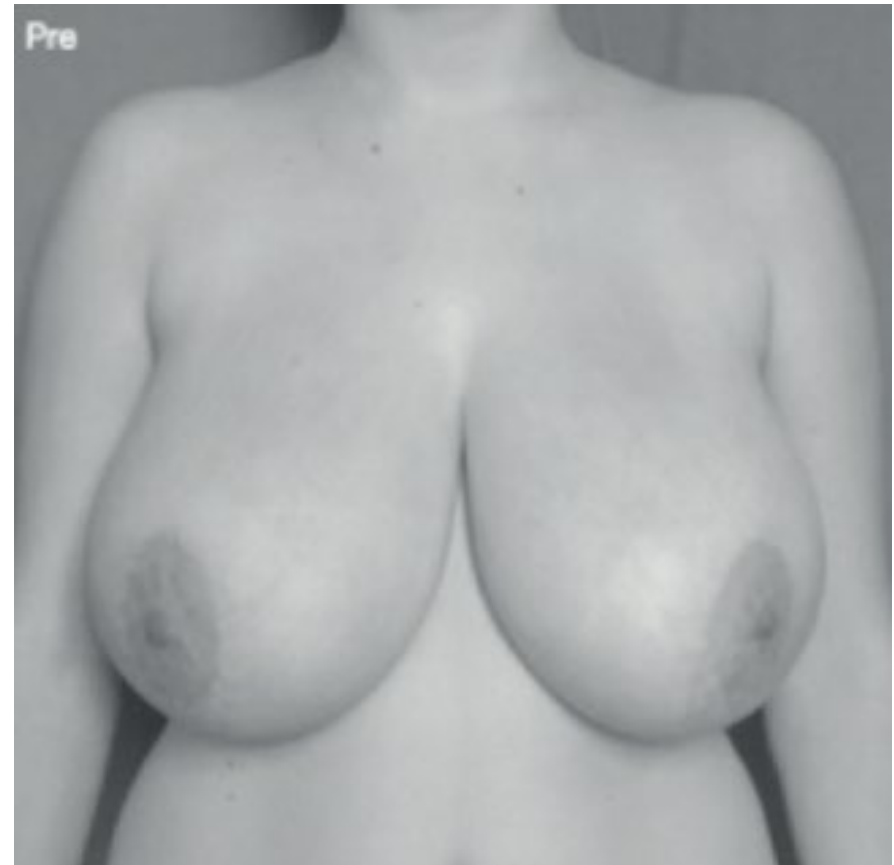
Was empfehlen Sie der Patientin?

- Waschen
- Verzicht auf Deodorant

- Hautpflege mit Creme
- Pudern

- Kühlen bei Beschwerden
 - Kühlelemente
 - Feuchte Tücher
 - Quarkauflagen
 - Kohlblätter

- Steroidcreme / - lotio
- Barriere-Film



Prophylaxe der Radiodermatitis - Dekolonisierung Staph. Aureus

Bakterielle Dekolonisierung mit intranasal Mupirocin-Creme 2% und Ganzkörperwaschung mit Chlorhexidin 4%

77 Patientinnen

Mamma-Ca und 2 KH-Tm

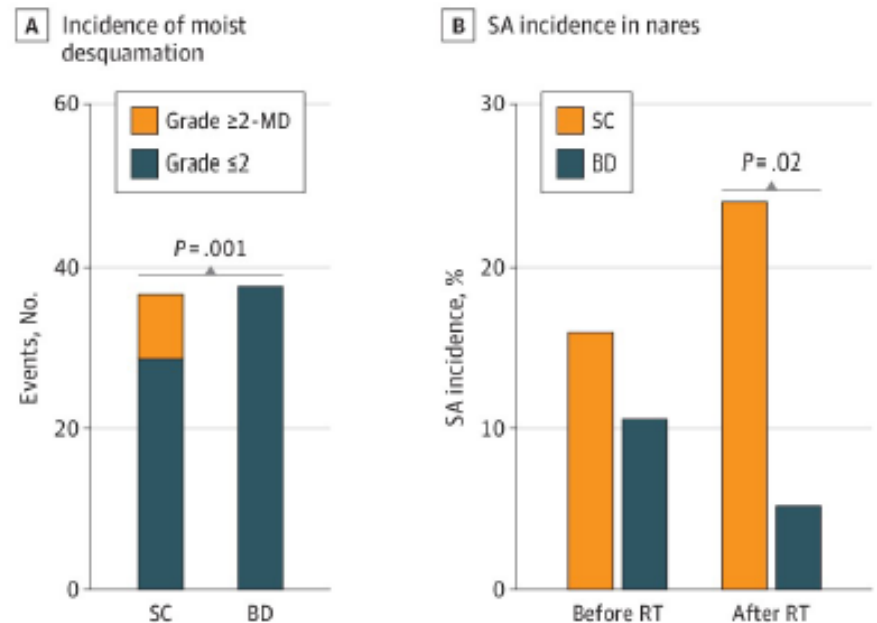
mittlere Dosis 52 Gy (IR 42.4-52.4)

mittlere Fraktionszahl 20 (16-20)

Verteilung SF/Hypof k.A.

OP-Verfahren k.A.

Adhärenz 70%



A, Incidence of moist desquamation in the BD group and the standard of care (SC) group. Grade 2-MD indicates grade 2 acute radiation dermatitis with moist desquamation. B, *Staphylococcus aureus* (SA) incidence in nares per treatment group before ($P = .50$) and after ($P = .02$) radiation therapy (RT).

Symptomlast idem zwischen Armen

Prophylaxe der akuten Radiodermatitis Steroid topisch

Liao et al. 2018	Mometasonfuroat-Creme	82 Kopf-Hals-Tm-Pat. Primäre RT (IMRT)	Seitenversuch	RD Grad bei Abschluß RT	↓	30% drop out wegen Symptomlinderung
Ho et al. 2018	Mometasonfuroat-Creme	124 Mamma-Ca-Pat. RT mit Bolus ME +/- Rekon	Feuchtigkeitscreme	RD G≥2m Häufigkeit RD G3 Zeit bis RD G3 Symptome	↓ ↓ ↓ ≡	Therapie bei RD G2 undefiniert
Ulff et al 2017	Betamethason-17-Valeriat-Creme	202 Mamma-Ca-Pat	Feuchtigkeitscreme	RD G2 bis 2 Wo nach RT	↓	35% Hypofraktionierte RT
Yokota et al. 2021	Difluprednat-Creme	202 Kopf-Hals-Tm-Pat (Referenz)Dosis ≥66 Gy	Vaseline	Häufigkeit RD G≥2 Häufigkeit RD G3	≡ ↓	Starke confounder Hautdosis vs Referenzdosis, CTX

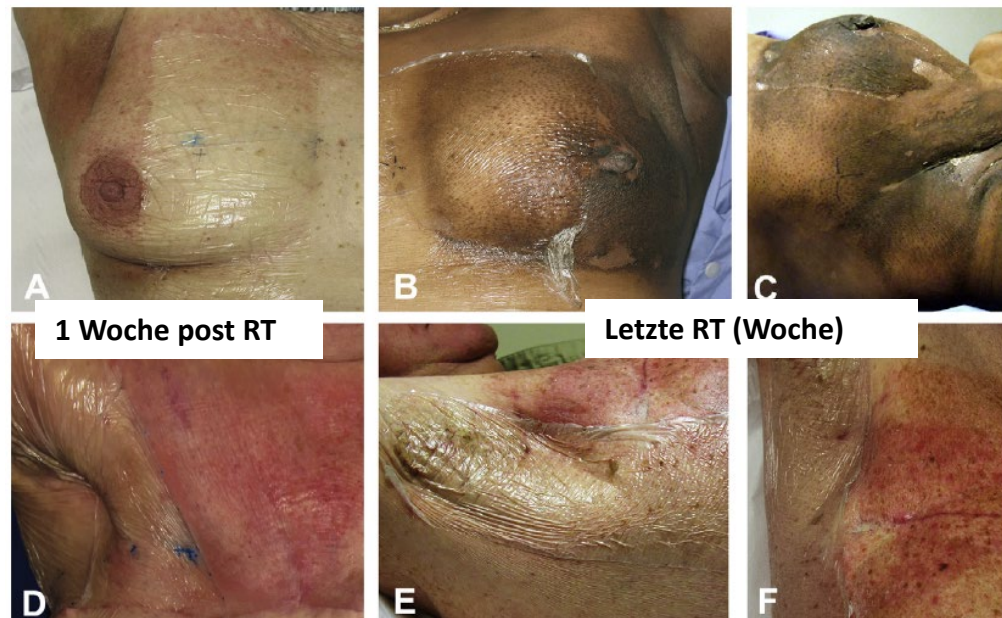
Bei Risikopatient:innen

große Mamma, Bolus, Kopf-Hals-Tumor, (3D)RT des Beckens mit BMI>35, Hautfalten
Prophylaxe mit Betamethasonvalerat ab ersten Tag der RT

 minus 50% RD-Schweregrad und Symptomlast

Prophylaxe der akuten Radiodermatitis barrier films

- Mechanischer Schutz der Haut vor zusätzlichem Trauma, erleichtert die Erholung vom Strahlentrauma
- Kritisch: Häufigkeit des Wechsels (alle 2-3 Tage vs alle 1-2 Wochen), faltenfreie/spannungsfreie Applikation nötig, Verträglichkeit ?!
- Je Produkt und Studie unterschiedliche Ergebnisse



Prophylaxe der akuten Radiodermatitis barrier films

Silikonbasierter Polyurethanfilm Mepitel Film®

- Studien 3x Mamma-Ca, 1x Kopf-Hals-Tumor
- Abbruchrate durch Kopf-Hals-Tm-Patient: innen 45 % → Studienabbruch

original report
Mepitel Film for the Prevention of Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer: A Randomized Multicenter Open-Label Phase III Trial

376 Patientinnen MammaCa mit hohem RD-Risiko

offene Phase III-Studie

Stratifiziert nach BET /ME± Rekon, SF/Hypofrakt. (93%), Boost u.o. Bolus/keiner

RD CTCAE G≥2 innerhalb 3 Monaten nach RT, RD G3, RISRAS, Skin Symptom Scale

	Barrier film	Creme	
RD G≥2	15%	45%	OR = 0,20; p < 0,0001
RD G3	3%	13%	OR = 0,19; p < 0,0002
Symptomlast	Deutlich niedriger		
Topische Steroide, Antibiotika, NaCL-Kompressen	geringer		

Prophylaxe der akuten Radiodermatitis barrier films

- Polyurethanfilm


ACTA ONCOLOGICA
2018, VOL. 57, NO. 7, 908–915
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1441542>



ORIGINAL ARTICLE



Prophylactically applied Hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients

Leonard Christopher Schmeel , David Koch, Sabina Stumpf, Christina Leitzen, Birgit Simon, Heinrich Schüller, Susanne Vornholt, Felix Schoroth, Thomas Müdder, Fred Röhner, Stephan Garbe, Frederic Carsten Schmeel, Hans Heinz Schild and Timo Martin Wilhelm-Buchstab

Department of Radiology and Radiation Oncology, University Hospital Bonn, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Germany

[Polymers \(Basel\)](#), 2019 Dec; 11(12): 2112.

PMCID: PMC6960998

Published online 2019 Dec 16. doi: [10.3390/polym11122112](https://doi.org/10.3390/polym11122112)

PMID: [31888185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888185/)

Hydrofilm Polyurethane Films Reduce Radiation Dermatitis Severity in Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: An Objective, Intra-Patient Randomized Dual-Center Assessment [†]

[Leonard Christopher Schmeel](#),^{1,*} [David Koch](#),¹ [Frederic Carsten Schmeel](#),¹ [Bettina Bücheler](#),¹ [Christina Leitzen](#),¹ [Birgit Mahlmann](#),² [Dorothea Kunze](#),² [Martina Heimann](#),¹ [Dilini Brüser](#),¹ [Alina-Valik Abramian](#),³ [Felix Schoroth](#),¹ [Thomas Müdder](#),¹ [Fred Röhner](#),¹ [Stephan Garbe](#),¹ [Brigitta Gertrud Baumert](#),^{1,4} [Hans Heinz Schild](#),¹ and [Timo Martin Wilhelm-Buchstab](#)^{1,5}



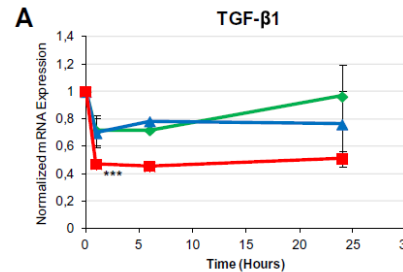
Pentoxifyllin/Tocopherol - Prävention

Postulierte Wirkweisen

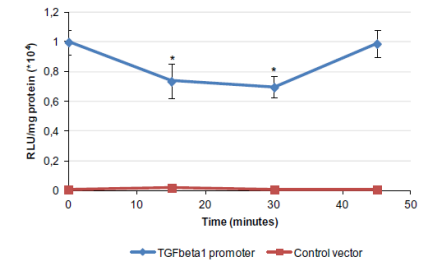
- beeinflusst Zytokin-vermittelte Entzündungsreaktion
- down regulation TNF α Interleukine
- reduziert oxidativen Stress
- verbessert Perfusion
- Radiosensitizer im Tumor (experimentell)

PtxTocopherol reduziert

Expression mRNA Tumor Growth Factor β_1
 Transkriptionsaktivität des TGF- β_1 Promoters



Expression mRNA TGF- β_1



Transkriptionsaktivität TGF- β_1



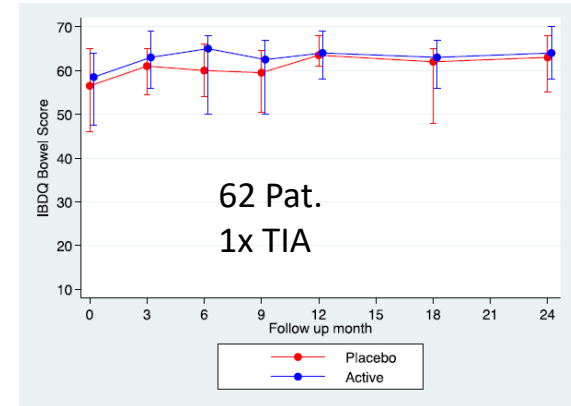
Fibrose Mamma (objekt. Messmethode)	MammaCa 53 Pat.	PTX/Tocopherol über 6 Monate nach RT vs Beobachtung	Differenz Gewebecompliance zu Gegenseite 0,88 mm (SD 1,96) vs 2,1 mm (SD 2,16)
Pneumonitis	NSCLC 91 Pat.	PTX während + 3 Monate nach RT vs Placebo	Tox RTOG akut ↓↓ und subakut ↓↓

Pentoxifyllin Therapie

Pentoxifyllin / Tocotrienol

Andreyev Radiother Oncol 2022

Enteropathie
nach pelviner
RT G \geq 2 CTCAE



PENTOCLO

Pentoxifyllin/Tocopherol/
Clodronat
Delanian IJROBP 2020

Plexusläsion
der
Extremitäten

58 Patient:innen
Nach 19 Monaten kein Effekt
Arterielle Komplikationen

PENTOCLO

PentoxifyllinTocopherol \pm
Clodronat
Patel Radiother Oncol 2021,
Robard 2014, dos Anjos Supp
Care Cancer, 2021

Osteoradionekrose
Kiefer

L. Robard et al. / European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases 131 (2014) 333–338

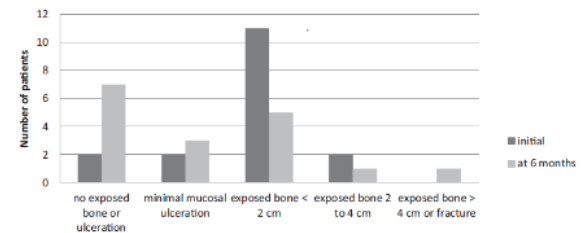


Fig. 2. Clinical course for patients followed for 6 months.

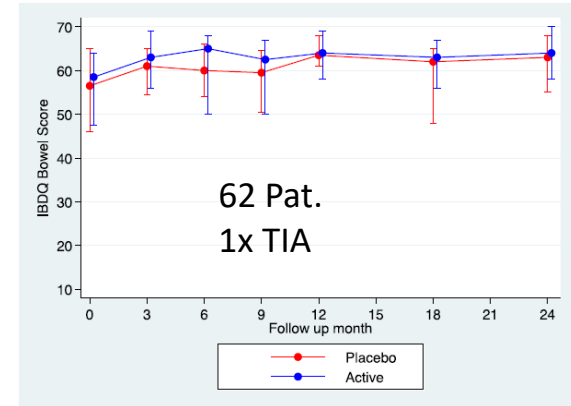
Fallserien retro-/prospektiv
Keine Aussage möglich

Pentoxifyllin Therapie

Pentoxifyllin / Tocotrienol

Enteropathie
nach pelviner
RT G \geq 2 CTCAE

Andreyev Radiother Oncol 2022



PENTOCLO

Pentoxifyllin/Tocoph
Clodronat
Delanian IJROBP 2020

Hypothesen generierende Studien

Suffiziente Überprüfung steht aus

Nebenwirkungen beachten!

PENTOCLO

PentoxifyllinTocoph
Clodronat

Patel Radiother Oncol 2021,
Robard 2014, dos Anjos Supp
Care Cancer, 2021

Off label use!

at:innen

Monaten kein Effekt

Komplikationen

torhinolaryngology, Head and Neck diseases 131 (2014) 333–338

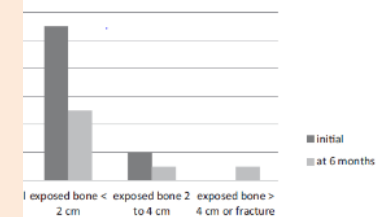


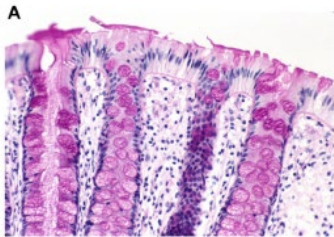
Fig. 2. Clinical course for patients followed for 6 months.

Fallserien retro-/prospektiv
Keine Aussage möglich

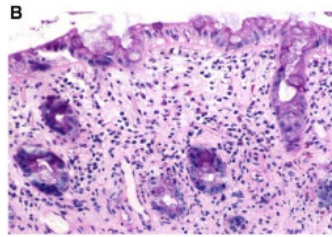
Radiogene Enteritis / Enteropathie

Akut

Vor RT



Unter RT



• Spät

normal



Enteropathie

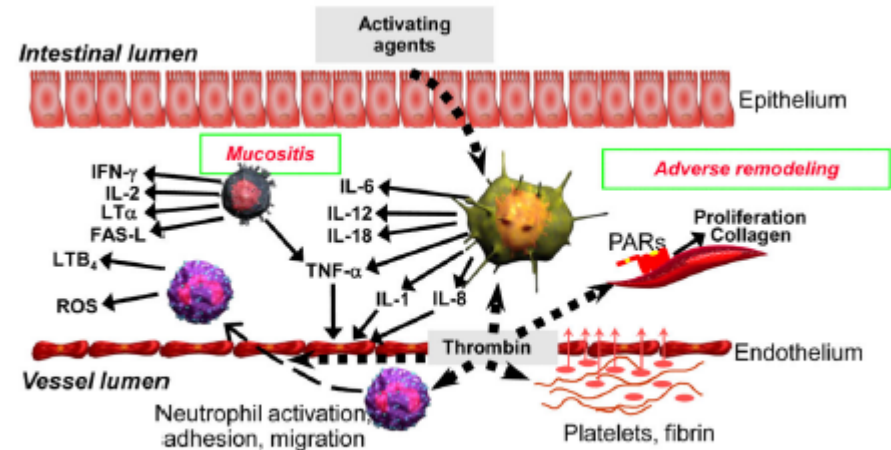


• Risikofaktoren

Technik, Fraktionierung, RT-Volumen
sehr schlanke Patient: innen

Chirurgie

Rauchen, Diabetes mellit., entzündl.
Darmerkrankungen



Radiogene Enteritis

Radiogene Proktitis

Übelkeit Diarrhoe rektale Blutung Krämpfe Schmerzen Meteorismus
Völlegefühl Malabsorption Malnutrition

Anales Schmierer Inkontinenz imperativer Stuhldrang Flatulenz erhöhte
Stuhlfrequenz Gefühl inkompletter Stuhlentleerung fehlende
Differenzierung zwischen soliden und gasförmigen Stuhlinhalten, frustranes
Pressen, unwillkürliche Zuckungen /Krämpfe beim Stuhlgang, anorektale
oder linksseitige Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder Schleimabgang
Schlafstörung

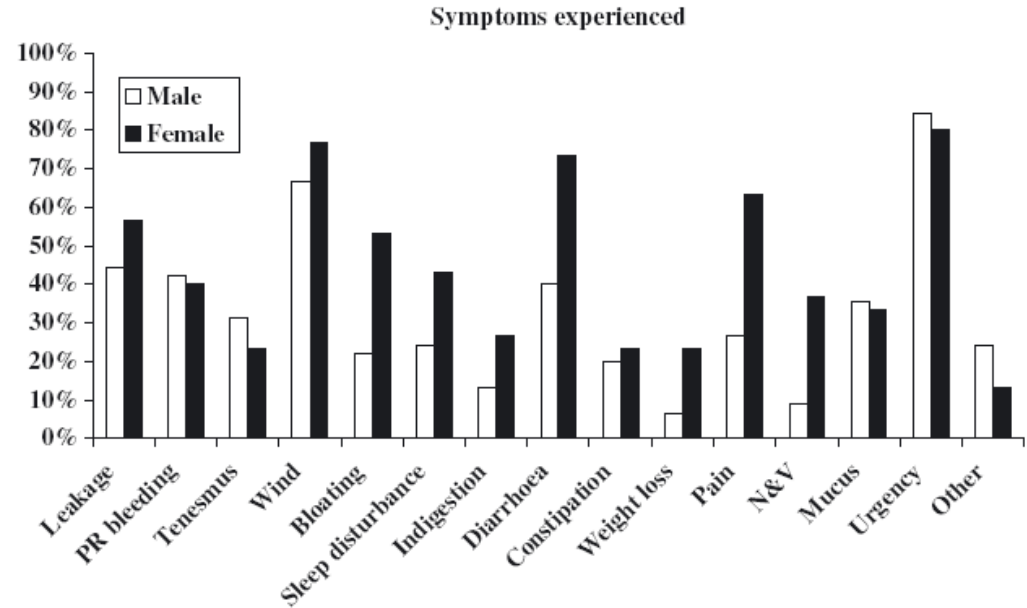
Aus Sicht der Patienten und Patientinnen

Befragung der Patienten eines Gastroenterologischen Zentrums

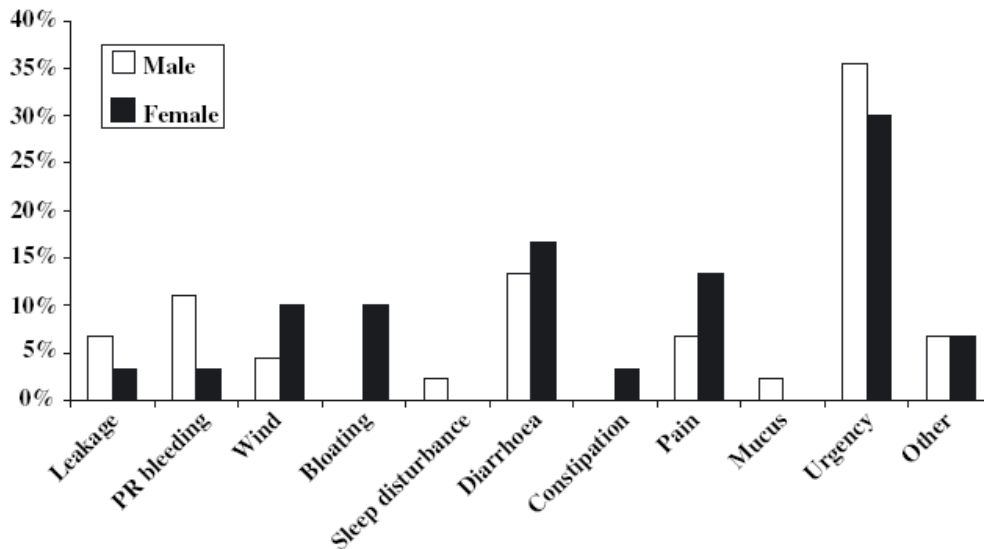
45 Männer 30 Frauen

Prostata bzw. Gynäkolog. Tm

1,5 bzw. 3 (0,5-30) Jahre nach RT



Which symptom is the worst?



Radiogene Enteritis - Prophylaxe

Leitsymptom Diarrhoe

- Probiotika
 - vitale, spezifische Mikroorganismen, die Darmtätigkeit unterstützen
 - Häufigstes Agens: Lactobacillus acidophilus oder Bifidobakterium bifidum
 - nicht bei schwer immunsupprimierten Patient:innen einsetzen
- Keine Reduktion der Ballaststoffe, eher Ballaststoffreiche Kost
 - Ballaststoffreiche Nahrung bietet Substrat für kurzkettige Fettsäuren, Energiebereitstellung
 - Ausgleich des Na und Wasserhaushalts, antiinflammatorische Wirkung
 - akute und chronische Enteritis ↓

	166 Pat., pelvine RT ≥45Gy 75% CTX	Ballaststoffreiche Kost vs Normalkost
Ballaststoffarm	– Inflammatory Bowel Questionnaire Bowel Subset (IBDQ-B)	– Symptomlast während/bei Abschluß der Strahlentherapie ↓
Normalkost	– Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl, Messung 1. und letzte RT	– Während RT Proteinzufuhr ↑
Ballaststoffreich	– Complianceabfrage	– Symptomlast 1 Jahr nach Strahlentherapie ↓

- *Individualisierte* Ernährungsberatung um ausreichende Nutrition sicher zu stellen
- Amifostin vor jeder Fraktion, mindestens 340 mg/m² intravenös oder mit mindestens 500 mg absolut subcutan (Off-Label-Use).

Radiogene Enteritis - Prophylaxe

Leitsymptom Diarrhoe

Was nicht nutzt, schadet !

- Orale Aminosalicylate
6 Studien, letzte Studie abgebrochen wegen Tox der Substanz : **Kontraindiziert!**
- Cholestyramin
Diarrhoe ↓ GI Symptomatik ↑
- Glutamin — / +
- Smektit —
- Sucralfat —
Methodisch gute /große Studie widerlegt Nutzen, bestätigt in Folgestudien

Psyllium (Flohsamen) : keine validen Daten

Radiogene Enteritis - Therapie

Akute Enteritis / Diarrhoe

- Loperamid → Tinctura opii → Octreotid
- Ineffektiv: Glutamin

Chronische Enteropathie

- grundsätzlich sollte eine (engagierte) gastroenterologische Konsultation erfolgen!
- Komorbidität muss behandelt werden
- systematische Therapie „Stufenschema“
- „nurse led“ ≈ „specialist-led“

Symptomat. Strikturen, Perforation

Protektive Kolostomie,

Nur wenn vital nötig: Resektion betroffener Segmente

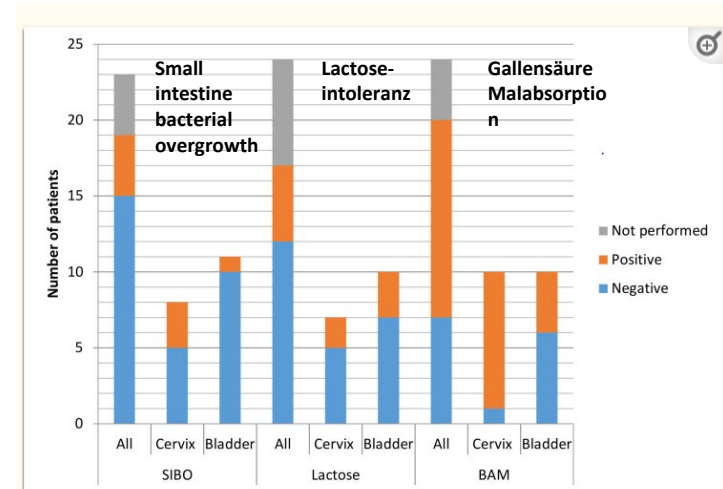
sehr hohes Komplikationsrisiko

(bis 60%) und Mortalität (bis 30%)



Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease

H Jervoise N Andreyev,¹ Ann C Muls,¹ Christine Norton,² Charlotte Ralph,¹ Lorraine Watson,¹ Clare Shaw,¹ James O Lindsay³



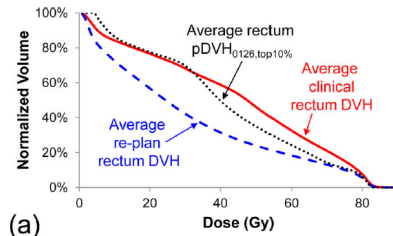
Komorbidität unselektionierter Pat. während Blasen/Cervixca-RT

Proktitis - Prophylaxe

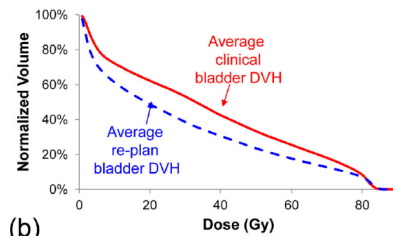
Die beste Prophylaxe ist optimale Technik

Prostata
Dosisescalation
RTOG0126
Planungstudie

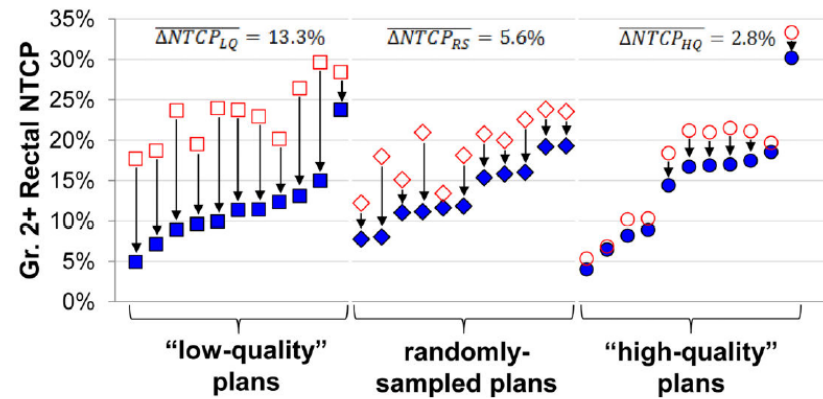
Klinisch validierte
NTCP
Moore IJROBP 2015



(a)



(b)

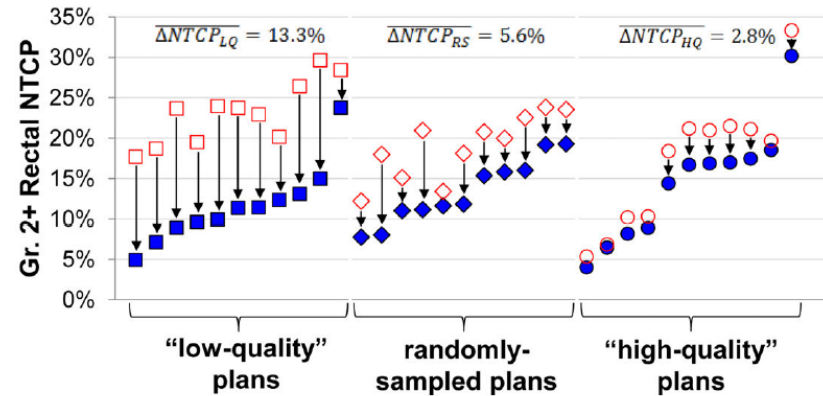
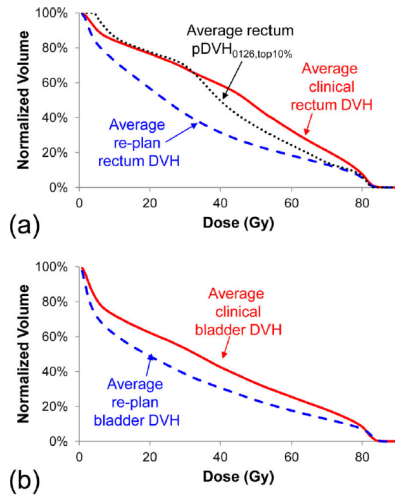


Proktitis - Prophylaxe

Die beste Prophylaxe ist optimale Technik

Prostata
Dosisescalation
RTOG0126
Planungstudie

Klinisch validierte
NTCP
Moore IJROBP 2015



Kontraindiziert

Aktive Aminosalicylate Mesalazin, Osalazin
Misoprostol-Zäpfchen

Ineffektiv

Sucralfat-Klysmen / p.o.
Butyrat-Klysmen
Hydrolytische Enzyme
Orale probiotische Stärke

Prophylaxe möglich

akute Proktitis mit Amifostinklysmen (> 1000 mg in 40 ml wässriger Lösung) /s.c./i.v.

der späten rektalen Blutung (nicht sonstiger Symptome) mit Beclometason-Dipropionat-Schaum (Fuccio 2011)

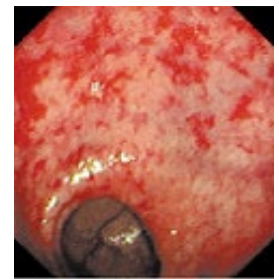
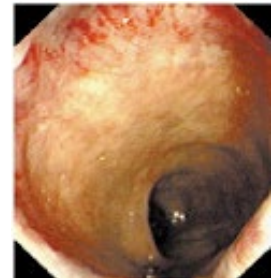
Therapie der rektalen Blutung

Genese der Blutung klären: Tumorblutung, Antikoagulation, Darmerkrankung etc.

Ursache bei 25-60% der Patient: innen nicht-radiogen !

65% der Blutungen sistieren spontan nach mehreren Monaten – **Geduld!!**

- Lokalthherapie nur bei *lokalisierter* Blutungsquelle möglich
 - Lasertherapie
 - Argon-Plasma-Koagulation
 - (Formalin : cancerogen, in BRD nicht für den Menschen zugelassen)Erfolgsrate 80-90%
Komplikationsrate (Nekrose, Fistel) bis 10%



Proktopathie - Hyperbare Sauerstofftherapie

Postulierte Wirkweise

stimuliert Angiogenese durch Sauerstoffgradient

Kollagenformation und Reepithelialisierung von Wundflächen

HORTIS

120 Pat. mit therapierefraktärer Proktitis

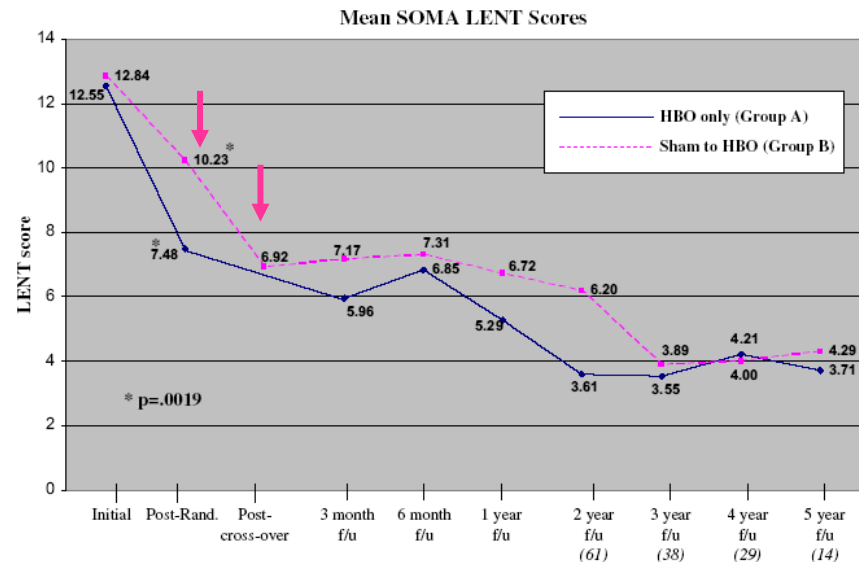
doppelblind-crossover

Clarke 2008

2 ATÜ O₂, 90 Min. 5x wöchentl.

30-40 Sitzungen

Endpkt. Symptomatik nach LENT/SOMA



⇒ signifikante Reduktion der Proktitis durch Sauerstofftherapie

HOTT2 konnte nicht bestätigen, aber kleine Patient:innenzahl (65), confounder möglich

Späte Proktitis / Proktopathie - Therapie

- Optimierung der Stuhlkonsistenz
- Bei Sphinkterinsuffizienz
 - Beckenbodentraining, Biofeedback
 - Loperamid (Ruhetonus des Sphinkters↑) Codein
 - mechanische Lösungen



<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8d/Analtampon.JPG>, Zugriff 2023-06-17

Für keine der Therapien liegt ausreichende Evidenz vor

- Hydrocortisonschaum
- Mesalazin topisch oder Mesalazin p.o. + Steroid topisch
- Butyrat topisch

Grundsatz: nur 1 Therapieschritt, jeweils mindestens 3 Monate, Symptomtagebuch

Supportivtherapie bei RT Kopf-Hals-Tumoren

- Ernährung
 - Gewichtsverlust vor Strahlentherapie Indikator der Prognose
 - Gewichtsverlust während der RT $\geq 5\%$ bei 50% Patienten, $\geq 10\%$ bei 17% Patienten *unter Studienbedingungen* (Ghadjar et al. 2015)
 - Ernährungsberatung verbessert Nutritionstatus und reduziert Krankenhausmortalität bei Tumorpatienten (Bargetzi et al. Ann Oncol 2021)

6

Open Access



EAT

307 Kopf-Hals-Tm-Pat.
Radio(chemo-)therapie

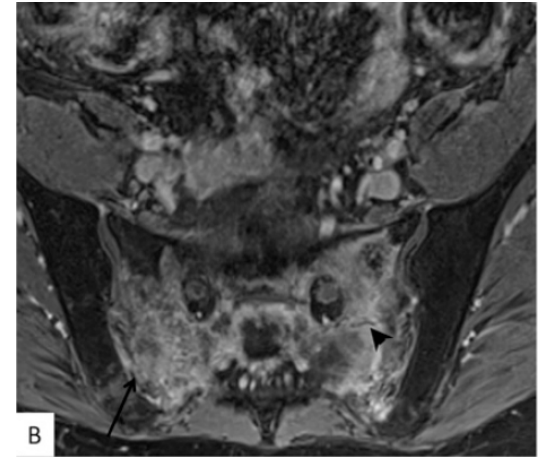
Ernährungsberatung verhaltenstherapeut. basiert vs etabliert

- Nutrition bei RT-Ende ↑
- RT-Pausen ↓
- Ungeplante ↓
- KrhsAufnahmen ↓
- Depression ↓

Figure 2 Principles prompt and conversation guide for Eating as Treatment.

Osteoradionekrose

- Cave Fehldiagnose Knochenmetastase !
- häufig asymptomatisch
- Verlauf meist selbstlimitierend, z.T. reversibel
- Inzidenz 4% - 30% je nach Quelle und Definition



Bazire Br J Radiol 2017

Kohortenstudie PIF

Rektum-Ca-Pat 3 J postop
MRT mit Knochensequenz
Dänemark 2011-12

Jørgensen Colorectal Diss2018

Patienten

430/890 Operierten (48%)
Nur OP 286 Pat.
RCTX 117 Pat.

Ergebnis

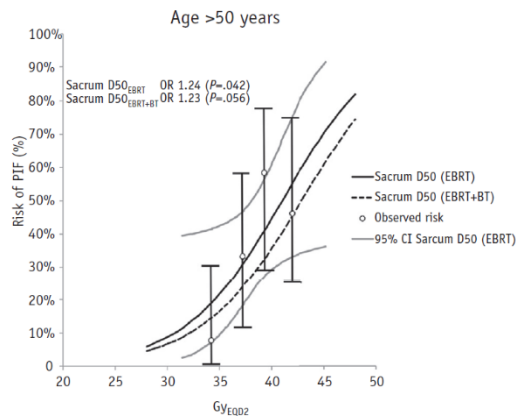
Nur OP 10 Pat. (3%)
RCTX 39 Pat. (33%) p<0,001

Risikofaktoren

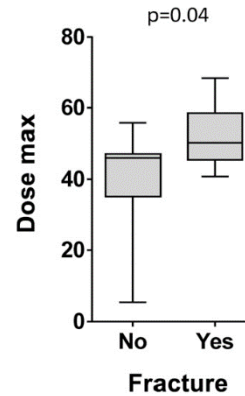
RCTX OR 14 (95% KI 6,1-33,1)
Weiblich OR 3 (95% KI 1,7-7)
Alter >65 OR 3 (95% KI 1,5-6,9)

Osteoradionekrose

RTX IMRT
Cervix/Analca



EMBRACE I
Cervix-Ca IMRT MR
guided-BT
Ramlov IJROBP 2017

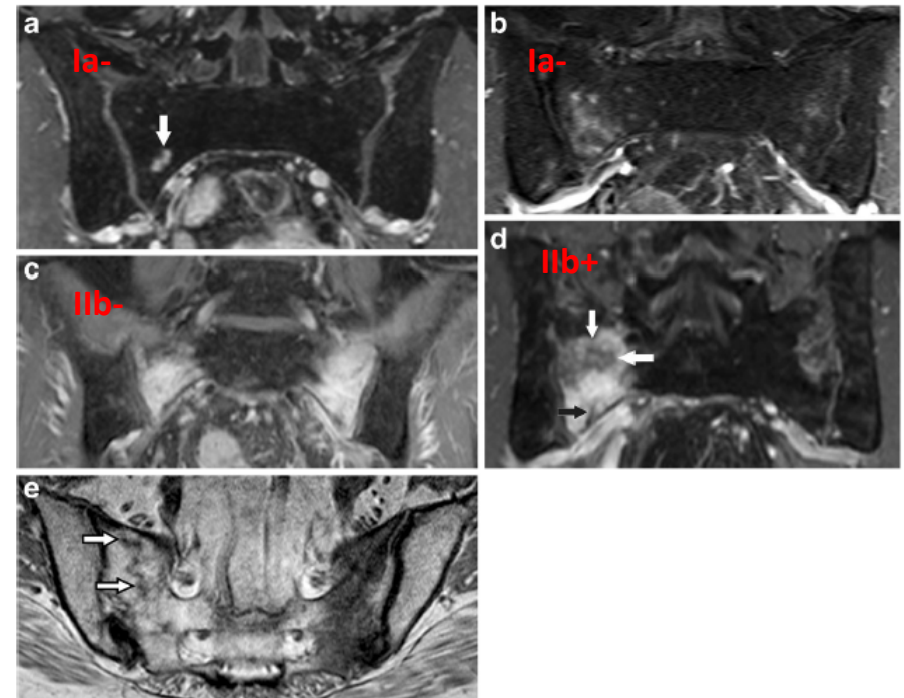
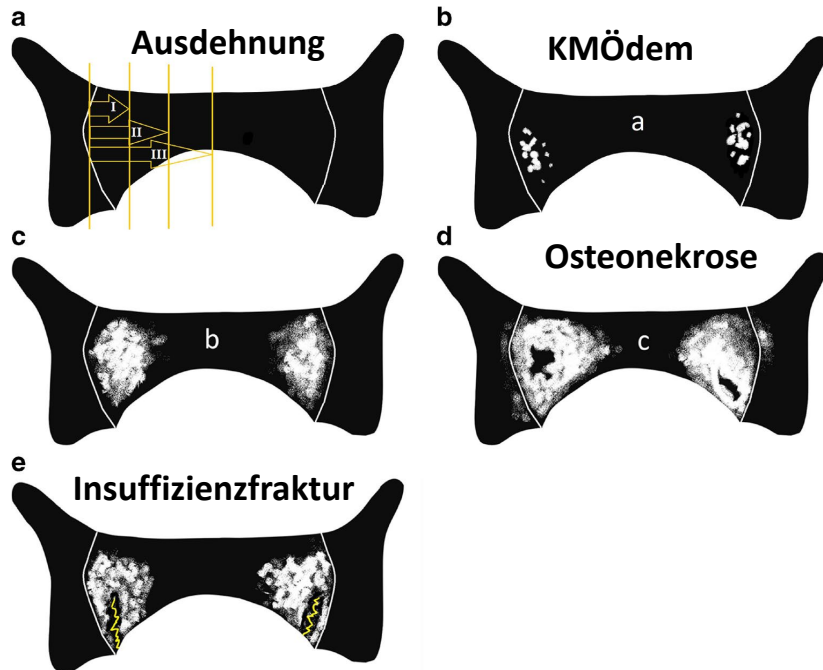


Cervix-AnalCa IMRT
Bazire Br J Radiol 2017

- Dosiswirkungsbeziehung in Klärung
 - Nomogramm siehe Mir Clin Oncol (R Coll Radiol) 2021
- Risikofaktoren
 - Höheres Alter
 - Vorbestehende Osteopenie/Osteoporose
- Prophylaxe medikamentös
 - nicht bekannt, Evidenz zu Zoledronat bei Prostata-CA- pelviner RT nicht ausreichend

Diagnostik Radiogene Osteitis – Osteonekrose ± Insuffizienzfraktur

- Radiation-Induced Sacral Changes RISC



Categories	Description
First: for size (I, II, III)	Extension and distribution pattern of pathological signal changes in the sacrum
Second: for type and morphology (a, b, c)	Morphology of pathological signal changes in the sacrum
Third: for fractures (+/-)	Presence or absence of insufficiency fractures in the sacrum

410 Pat.
Pelvine RT (IMRT 88%)

18% Läsionen, davon
- 83% Osteitis
- 17% Osteonekrose
- 43% PIF (31 Pat.)

Radiogene pelvine Insuffizienzfraktur - Therapie

Prinzipien der Therapie von Insuffizienzfrakturen anderer Genese beachten

- Verzicht auf Biopsien
- Schmerztherapie, Entlastung durch geeignete Hilfsmittel
- Vorstellung im Muskuloskeletalen Zentrum: operative Maßnahmen ???

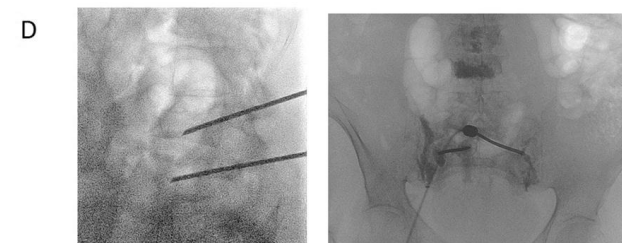
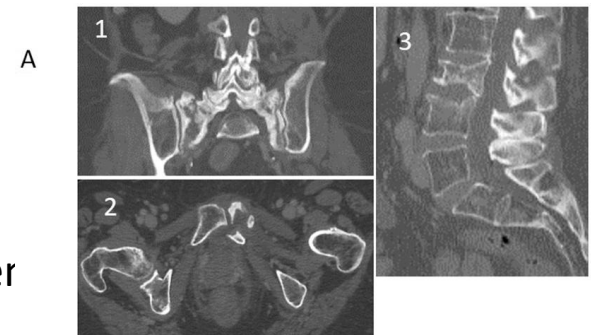
Individueller Heilversuch mit Pentoxifyllin /Tocopherol + Denosumab/Zoledronat nach entsprechender Aufklärung unter Berücksichtigung der Toxizität der Substanzen möglich

Duranson Clin Translat Radiat Oncol 2023

1 (!) Fallstudie zu Denosumab (Vázquez J Bone Miner Res 2015)

1 (!) Fallstudie zu Romosozumab (Schneider J Endocr Soc 2022)

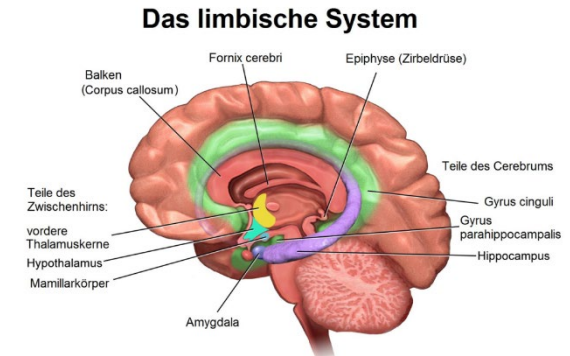
hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) ohne gesicherten Nutzer



Neurokognitive Funktionseinschränkung

Hippocampus:

- Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis (Hannula 2006)
- Neuronales Stammzellkompartiment (Bonaguidi 2011)
- Sehr radiosensitiv (Mizumatsu 2003)



Prophylaktische Hirnbestrahlung SCLC ± Hippocampusschonung

Random. III Studien

	Patient*innen	Test primärer Endpunkt	Verschlechterung nach 3-4 Monaten	
NCT01780675 Belderbos et al. 2021	158 Pat. 10x2,5 Gy, HC mean ≤ 8,5 Gy ITT	Hopkins Verbal Learning Test-Revised	Idem 28% QoL idem (EORTC QLQ-Brain Cancer Module 20 , Medical Outcomes Study)	65% Pat. analysierbar Dummy run
PREMER De Díos et al. 2021	150 Pat. ITT	Delayed-free-recall-Score (DFR)	6 vs 23% QoL idem (EORTC QLQ-Brain Cancer Module 20)	91% Pat. analysierbar Dummy run + central review 1 isolierte Meta im HC

Ergebnisse SWOG S1827 und NRG Oncology CC003 werden erwartet

Risikofaktor Ko-Medikation reduzieren

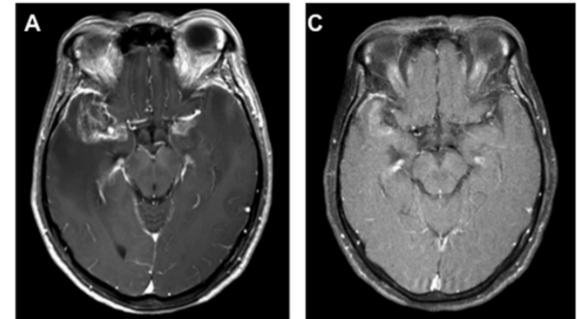
Ko-Medikation: antiepileptische Therapie, BRAF-Inhibitoren, Chemotherapie (Methotrexat, Ara-C)

Hirnekrose Therapie

- Steroide bei Ödem, falls keine Immuntherapie
- Bevacizumab (VEGF-Inhibitor)
- Bei Bedrohung Resektion, falls möglich

Vor Bevacizumab

Nach 4 Monaten



		Intervention	Kontrolle		
Xu et al.	112	Beva 5 mg/kg 2wöchentl,	Methylprednisolon	Response	Verblindung für
Radiat	Pat.	4x	500 mg (3 Tage),	(komplexer	MR ??
Oncol 2018			Prednison 60 mg (5	Endpunkt)	Imbalance G4-
			Tage), Ausschleichen	65% vs 31%	Symptomatik zu
			insges. 2 Monate	Symptomatik	Ungunsten
				62% vs 43%	Kontrollgruppe
Levin et al.	14	Beva 7,5 mg/kg 3wöchentl.,	Placebo,	MR response	Klinischer
IJROBP	Pat.	2x, bei response weitere 2x	bei failure cross over	100% vs 0%	response nicht klar
2011			jederzeit möglich		beurteilbar

- Studienergebnis BEST [NCT02490878](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02490878) wird erwartet
- Therapieversuch mit Bevacizumab ist gerechtfertigt, off label use

Siehe DEGRO Positionspapier Bernhardt et al. https://www.degro.org/degro/positionspapiere_stellungnahmen/

Fazit

- Seien Sie kritisch gegenüber tradierten Empfehlungen
- Modulation der Nebenwirkungen ist ein ideales Feld für translationale Forschung
- Die vorhandene Evidenz ist aktuell aufgearbeitet von der DEGRO AG
Voraussichtliche Publikation der aktualisierten und erweiterten S3LL Herbst 2023

Neu: Urogenitale Nebenwirkungen!!



Unsere Arbeitsgruppe veröffentlicht regelmäßig interessante Publikationen!
Jeden Monat ein neuer Artikel - werfen Sie einen Blick in unsere Lektüre.