

Langzeitfolgen nach Krebsbehandlung



Universitätsklinikum
Regensburg

Daniel Wolff

Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Regensburg



Graft-versus-Host Disease
German-Austrian-Swiss Consortium



Langzeitnebenwirkungen

- Langzeitnebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die 3 Monate nach Abschluss der Behandlung noch bestehen oder neu auftreten und zur Beeinträchtigung der Gesundheit und/oder Lebensqualität führen

Medizinische

- Immundefekt / Impfungen
- Kardiopulmonale Kompl.
- Neurologische Komplikationen
- Osteoporose/Osteonekrose
- Endokrine Dysfunktion
- Nierenfunktionsstörungen
- Zweitneoplasien

Psychosoziale

- Angst, Depression
- Fatigue
- Kognitive Probleme
- Beziehungsprobleme
- Erwerbsunfähigkeit
- Soziale Isolation



Verlust von Lebensqualität!

Immunologische Nebenwirkungen

- Abhängig von Therapie: Bestrahlung von lymphatischen Organen bzw. ZNS > Immunsuppressive Chemotherapie/ immunsuppressive Antikörper (Rituximab, Alemtuzumab) z.B. bei ALL und Lymphomen > Chemotherapie mit niedrigem lymphotoxischen Potential (z.B. 5 FU)
- Immundefekt hält 3 - 12 Monate an (altersabhängig)
 - Boost-Impfungen 3 - 6 Monate nach Ende einer potentiell immunsuppressiven Chemotherapie / Bestrahlung empfohlen (bei Rituximab > 9 Monaten), Gripeschutzimpfung jährlich
 - Erhöhtes Risiko für VZV-Reaktivierung (Aufklärung über Symptome einer Gürtelrose)
 - Cave anhaltende Immunsuppression z.B. mit Steroid-Langzeittherapie
 - Cave Z.n. Milzentfernung (Impfung + stand by Antibiose)

Kardiopulmonale Nebenwirkungen

- Kardiotoxische Chemotherapie (Antrazyklin) / Bestrahlung Brustbereich
- Bestrahlung von Blutgefäßen (Hals/Kopf!)
- Eisenüberladung (in Folge von Transfusionen)
- Fettstoffwechselstörung nach Abschluss der Therapie (Inaktivität, Endokrinologische Langzeitfolgen)
- Lungenfibrose (z.B. Bleomycin, Bestrahlung Lunge)
- Cave Nikotinabusus (extrem erhöhtes Risiko Bronchial Ca. (30%))
- Chronische Atemwegsinfektionen bei anhaltenden Immundefekt
- Jährliche Kontrollen bei potentiell toxischer Therapie empfohlen
 - Herz: Belastungs-EKG, RR-Messungen, Blutfettwerte
 - Hals: Doppler-Sono betroffener Blutgefäße
 - Lunge: therapiebegleitende Lungenfunktionsprüfung

Kardiovaskuläre Langzeitmortalität nach allogener Stammzelltransplantation

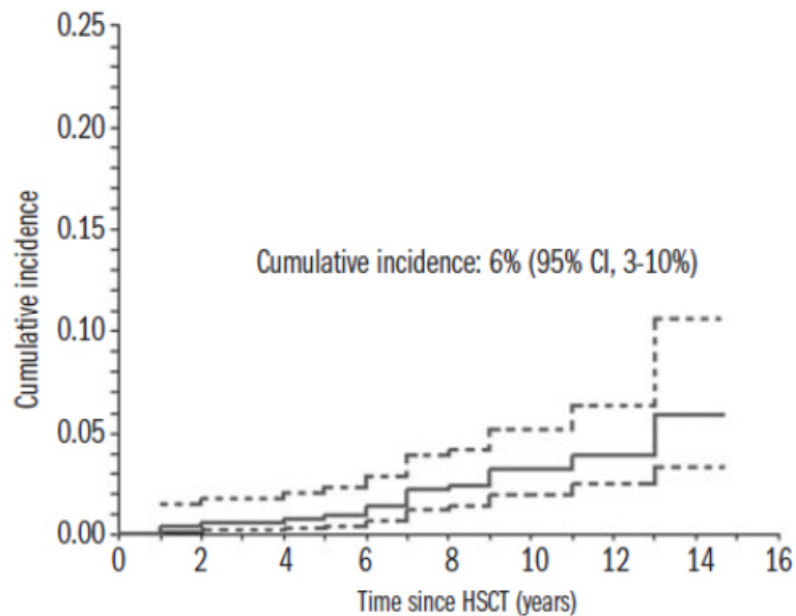


Figure 1. Cumulative incidence of late arterial events after allogeneic HSCT.

Table 3. Cumulative incidence and 95% confidence interval of arterial after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with and without risk factors.

Cumulative incidence of an arterial event at 15 years	Without risk factor	With risk factor	<i>p</i> value
Persisting smoking	3% (2-6%)	15% (7-30%)	0.0001
Physical inactivity	2% (1-6%)	7% (4-13%)	0.013
Arterial hypertension	2% (1-4%)	17% (12-26%)	0.0001
Diabetes mellitus	3% (2-5%)	10% (3-28%)	0.0001
Dyslipidemia	2% (1-4%)	12% (7-23)	0.0001
BMI > 25 kg/m ²	3% (1-6%)	7% (3-13%)	0.055
Acute GvHD	1% (0-4%)	4% (2-7%)	0.022
Chronic GvHD	2% (1-4%)	5% (2-10%)	0.185
Total body irradiation as conditioning	2% (1-6%)	4% (2-7%)	0.39

➤ Ein Teil der Patienten kumulieren mehrere Risikofaktoren

Nierenschädigung

- Nephrotoxische Chemotherapie (MTX, Cisplatin)
- Bestrahlung Nierenbereich
- Nephrotoxische Immunsuppression nach Transplantation
- Infektionstherapie mit nephrotoxischen Medikamenten (Ambisome, Foscavir)
 - Regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes
 - Frühzeitige internistisch/nephrologische Mitbetreuung bei manifester Niereninsuffizienz
 - Adäquate Schmerztherapie unter Vermeidung langfristig nephrotoxischer Medikamente

Neurologische Langzeitfolgen

- Neurotoxische Chemotherapie: > 30% Patienten leiden langfristig nach neurotoxischer Therapie an peripherer Polyneuropathie: Vinca-Alkaloide, Platin-Derivate (Cisplatin > Oxaliplatin > Carboplatin), Bortezomib
- Cave zusätzliche Neurotoxizität (Diabetes, Vitamin B12 Mangel)
 - Schmerztherapie, Physiotherapie, Ergotherapie
 - Frühes Erfassen von Symptomen unter Therapie und Wechsel auf andere Therapie
- ZNS-Symptome bei ZNS-Therapie (Operation) bzw. ZNS-toxischer Therapie (Bestrahlung, Chemotherapie) mit der Folge Neurokognitiver Einschränkungen, Fatigue
 - Neuropsychologische Diagnostik, Physio- und Ergotherapie

Osteoporose

- Deutlich erhöhte Inzidenz bei Hormonablation (Mamma-Ca, Ovarial-Ca) oder Steroid-Therapie (Häufigkeit bis > 50%), Hochdosis-Chemotherapie
- Verstärkung des Risikos bei weiteren Risikofaktoren (Inaktivität, Untergewicht, Nikotin-Abusus)
 - Screening von Hochrisikopatienten (keine Kassenleistung)
 - Vitamin-D-Substitution und Calcium-reiche Diät / Supplementation
 - Physiotherapie (Bewegung)
 - Hormonsubstitution (z.B. klassische Hormonsubst. oder Raloxifen)
 - Bisphosphonate, Denusomab (cave Kieferosteonekrose)
 - Parathormon-Analogon (Teriparatid)

Osteonekrose

- Deutlich erhöhte Inzidenz bei Steroid-haltiger Therapie
- Betrifft hauptsächlich lange Röhrenknochen (Hüftkopf > Knie > Oberarm)
- Initial Gelenkschmerz mit unauffälligem Röntgenbild, Nachweis ausschließlich durch MRT möglich
- Bei weiterem Progress zunehmende Deformität des betroffenen Gelenks
 - früh: Dekompression („Anbohrung“), Entlastung
 - Gelenkersatz

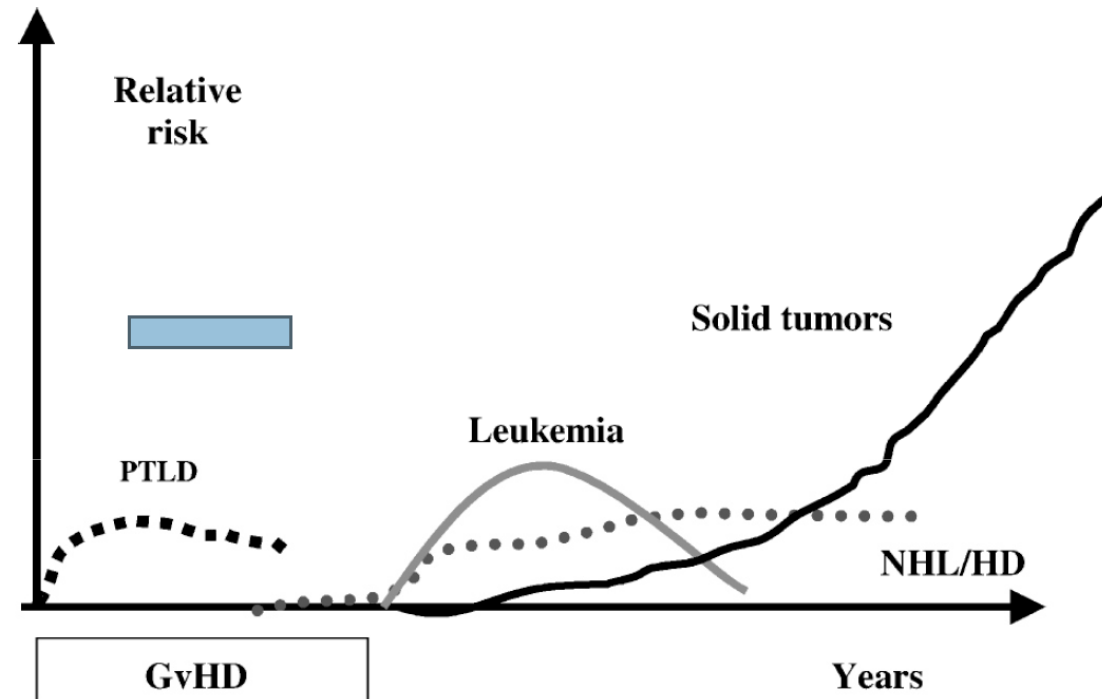
Endokrine Dysfunktion

- Bestrahlung im Halsbereich führt zu hohem Risiko Schilddrüsen-Unterfunktion
 - Regelmäßiges Screening TSH incl. jährlicher US-Schilddrüse
- OP-Pankreas führt zur Risiko Diabetes mellitus
- Nebenniereninsuffizienz nach Langzeitsteroid-Therapie oder OP
 - Substitutionstherapie
- Hypogonadismus / Menopause nach Polychemotherapie
 - Kontrolle und Tumor/-Altersadaptierter Substitution (Kontrazeption)
 - Prophylaxe! (Eizellspende, Spermispende, Kryokonservierung Ovar)

Zweitneoplasien

- Chemotherapie (Alkyllanzen, Topoisomerase-Hemmer) erhöhen insbesondere das Risiko einer hämatologische Sekundärneoplasien (klassische Sekundär-Leukämie (typische Leukämiezytogenetik) innerhalb der ersten 2-3 Jahr oder späte sekundäre AML über MDS (typische MDS-Zytogenetik/Molekulargenetik))
- Die Strahlentherapie erhöht ebenfalls das Risiko für Zeitmalignome (Leukämie und Lymphome sowie solide Tumoren im Strahlenfeld)
- Die Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie führt zu einem weiteren Erhöhung des Risikos
- Kofaktoren erhöhen das Risiko deutlich (UV-Licht, Nikotin)

Zweitneoplasien nach allogener Blutstammzelltransplantation

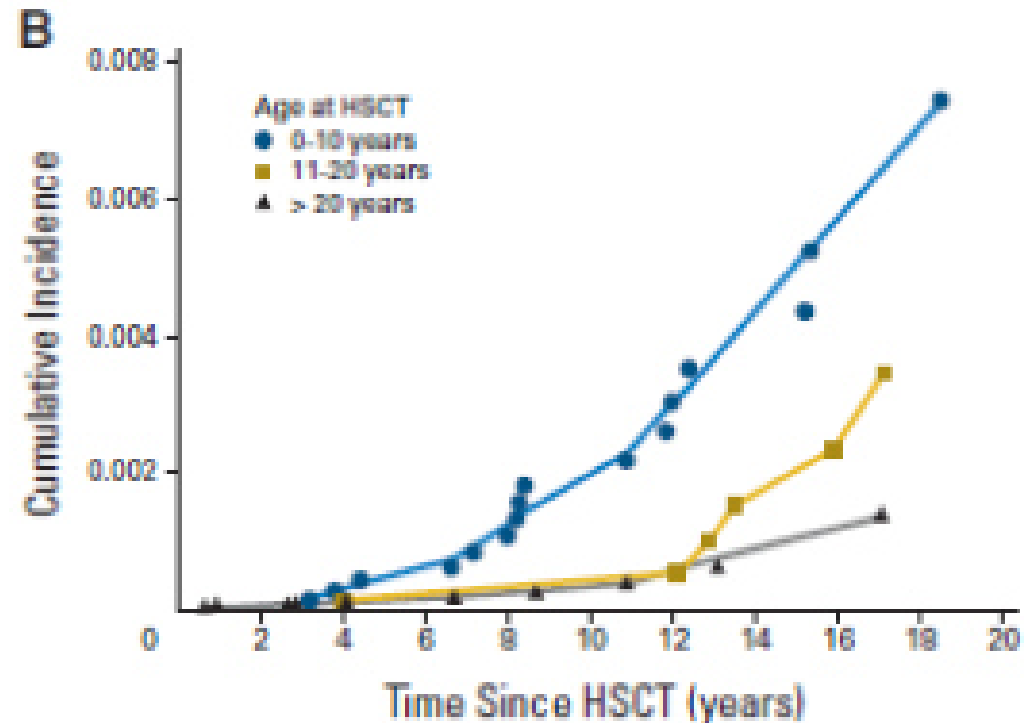


- Unmittelbar nach Transplantation erhöhtes Risiko für EBV-verursachte Lymphome
- Sekundäre Leukämien (nach autologer PBSCT)
- Solide Tumoren (Haut > Mundschleimhaut > Schilddrüse > andere)

Schilddrüsenmalignome nach Bestrahlung

- Risiko ist deutlich erhöht – klare Assoziation mit Bestrahlung
- Hauptrisiko junge Patienten Risiko 3,26x generell erhöht, 4,8x falls Alter < 20 Jahr
- Nur geringe Mortalität

- Jährliches Screening per US nach Bestrahlung empfohlen



Cohen JCO 2007

Zweitneoplasien - Prophylaxe

- Vermeidung weiterer Risikofaktoren (Nikotin, UV-Licht, hochprozentiger Alkohol)
- HPV-Impfung
- Jährliches Screening durch Hautarzt / Gynäkologe / Oral-Chirurg
- Jährlicher Ultraschall Schilddrüse nach Strahlentherapie Halsregion
- Jährlicher Ultraschall/MRT Brust beginnend 10 Jahr nach Strahlentherapie im Brustbereich („Mamaris-Programm“)
- Entwicklung kurativer Therapien ohne Verwendung Strahlentherapie bei jungen Patienten
- Entwicklung von Chemotherapien mit geringerem Risiko einer Sekundär-Neoplasie
- Entwicklung zielgerichteter Therapien

Fatigue

„Erschöpfungssyndrom“ nach Tumortherapie (20% aller Tumorpatienten)

- Müdigkeit, rasche inadäquate Erschöpfbarkeit, fehlender Antrieb, Kraftlosigkeit, keine Besserung durch Schlaf bei vermehrtem Schlafbedürfnis, Neurokognitive Einschränkungen

Ursache

- Neurotoxizität der Therapie, Stoffwechseleränderung (durch Tumor und Therapie), Hormonstörung (Mangel), Medikamentennebenwirkung, Überlappung mit Depression

Therapie

- Physiotherapie (Ausdauersport)
- Psychotherapie (Psychoonkologische Begleitung)
- Medikamentöse Behandlung (Depression)

Neurokognitive Einschränkungen

- Die Tumortherapie führt durch Veränderungen Hormonhaushalt, Neurotoxizität der Behandlung (Bestrahlung > Chemotherapie), Nebenwirkungen supportiver Therapie zu einer Einschränkung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit
 - Konzentrationsstörung
 - Einschränkung „Multitasking“
 - Einschränkung Dauerbelastung (zusätzliche Pausen nötig)
 - Besserung innerhalb von 1-3 Jahren
 - Physiotherapie (Ausdauersport)
- Therapie:
 - Ergotherapie, neurokognitive Diagnostik und Beratung
 - Realistische Ziele

Psychosoziale Einschränkungen

- Angst, Depression: erhöhte Inzidenz von Depression und Angststörungen
 - Notwendigkeit einer therapiebegleitenden psychologischen Betreuung
 - Identifikation von Risikopatienten mit konsekutivem Therapieangebot
- Beziehungsprobleme
 - Verändertes Körperbild, Hormonveränderungen (Menopause, verminderte Libido, veränderter Lebensentwurf / soziale Rolle)
- Erwerbsunfähigkeit
 - Stigmatisierung durch Tumorerkrankung
 - Berufliche Rehabilitation
- Soziale Isolation
 - Stigmatisierung / veränderter Lebensentwurf / Neurokognitive Einschr.

Zusammenfassung

- Die Tumortherapie führt nicht selten zu Langzeitfolgen, die eine lebenslange Nachsorge erfordern
- Diese Nachsorge ist insbesondere für Patienten nach der Heilung von der Krebserkrankung nötig und muss nicht zwangsläufig durch den Onkologen erfolgen
- Die Patientenschulung ist eine wichtige Voraussetzung für eine Nachsorge
- Ein Verzicht auf eine Nachsorge führt nicht selten zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit
- Viele der Folgeerkrankungen sind rechtzeitig erkannt vermeidbar oder zumindest behandelbar.