



Kim Melanie Kraus<sup>1,2,3</sup>, Ruth Eichner<sup>4,5</sup>, Stephanie Elisabeth Combs<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM), München, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Strahlenmedizin (IRM), Helmholtz Zentrum München (HMGU), Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg, Deutschland

<sup>3</sup> Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstelle München, München, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM), München, Deutschland

<sup>5</sup> TranslaTUM – Zentralinstitut für translationale Krebsforschung der Technischen Universität München, München, Deutschland

# Kombination Radio(chemo)therapie beim Lungenkarzinom – Nebenwirkungsmanagement

## Einführung

Bei lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) im Stadium III und in limitierten Stadien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) ist bei gutem Allgemeinzustand des Patienten die simultane Radiochemotherapie (RCT) zentraler Bestandteil der Therapieoptionen, entweder als definitive, kurativ intendierte RCT, dem internationalen Standard, oder als neoadjuvante RCT vor Operation. Das Nebenwirkungsprofil der simultanen RCT ist breit und wird von den

eingesetzten Chemotherapeutika, den strahlentherapeutischen Parametern und individuellen Faktoren bestimmt. Es beinhaltet spezifische Nebenwirkungen, wie strahleninduzierte Veränderungen der Lunge und des Ösophagus, chemotherapieinduzierte Hämatotoxizität, aber auch allgemeine Nebenwirkungen, wie Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Die Behandlungsoptionen der Nebenwirkungen richten sich nach dem Schweregrad und der jeweiligen Ausprägung.

## Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Eine alleinige thorakale Strahlentherapie kann allgemeine Nebenwirkungen, wie Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Appetitlosigkeit, aber auch organspezifische, wie Pneumonitis, Ösophagitis und Radiodermatitis, verursachen. Langfristig kann es in einigen Fällen lokal zu einer Lungenfibrose sowie, selten, zu Ösophagusstrikturen, Knochenfrakturen, Plexopathie, Perikarditis und Myelopathie kommen. Dabei hängen die organspezifischen Nebenwirkungen und deren Ausmaß insbesondere von

## Redaktion

Petra Feyer, Berlin

best practice onkologie 2023 · 18 (11): 496–507

<https://doi.org/10.1007/s11654-023-00529-1>

Online publiziert: 10. Oktober 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

der Bestrahlungslokalisation, den benachbarten gesunden Organstrukturen und der applizierten Strahlendosis ab. Die Strahlentherapie bei klar abgrenzbaren Tumoren erfolgt üblicherweise in einem konventionell fraktioniertem Behandlungsschema mit Einzeldosen von 1,8–2 Gy (Gray) bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 60–66 Gy.

Die alleinige Chemotherapie kann ebenfalls zu allgemeinen Beschwerden, wie Fatigue oder unspezifischem Schwächegefühl, zu Übelkeit und Gewichtsverlust, Obstipation, Diarrhö oder Alopezie führen. Daneben sind Hämatotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität, Nephrotoxizität sowie Dysgeusie oder Ageusie mögliche Nebenwirkungen, deren Häufigkeit von dem verwendeten Zytostatikum abhängt.

### » Eine Strahlentherapie-Chemotherapie-Kombination ist effektiver als eine unimodale Therapie

Die Kombination der Strahlentherapie mit Chemotherapie hat sich als effektiver herausgestellt als eine unimodale Therapie [15, 44]. Ebenso erwies sich die simultane Gabe von Chemo- und Radiotherapie als vorteilhaft in Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu einem sequenziellen Vorgehen [9].

Die erhöhte Wirksamkeit hinsichtlich Gesamtüberleben und lokaler Tumorkontrolle der simultanen RCT gegenüber der sequenziellen Gabe geht jedoch auch mit verstärkten Nebenwirkungen und erhöhten Raten an Ösophagitiden und Pneumonitiden einher [9].

Für die Therapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC haben sich Zytostatikakombinationen bewährt, die ein Platinderivat und eine weitere Substanz enthalten. Cisplatin ist dabei effektiver als Carboplatin in Bezug auf Therapieansprechen und Überleben [6], allerdings auf Kosten einer erhöhten Neurotoxizität, Nephrotoxizität und Ototoxizität [37]. Als Kombinationsagenzien eignen sich Vinorelbin, Gemcitabin, Etoposid, Docetaxel oder Paclitaxel. Im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie werden die Platinderivate typischerweise mit dem Topoisomerase-II-Inhibitor Etoposid oder den Vincaalkaloiden Vinorelbin oder Vindesin kombiniert, da diese in den zugrundeliegenden Studien weniger Toxizität und bessere Effektivität aufwiesen als Kombinationen mit Taxanen wie Paclitaxel [11, 34]. Die Nebenwirkungen einer RCT des Bronchialkarzinoms mit Platinderivaten umfassen unter anderem Übelkeit und Erbrechen, Hämatotoxizität, Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Ösophagitis und Pneumonitis.

### Umgang mit Nebenwirkungen unter RCT beim Lungenkarzinom

Im Folgenden werden typische und relevante Nebenwirkungen der thorakalen RCT und deren Management vorgestellt.

### Allgemeinsystemische Nebenwirkungen

#### Nausea und Emesis

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen, können das Wohlbefinden des Patienten erheblich be-

Hier steht eine Anzeige.

## Zusammenfassung · Abstract

K. M. Kraus · R. Eichner · S. E. Combs

**Kombination Radio(chemo)therapie beim Lungenkarzinom – Nebenwirkungsmanagement****Zusammenfassung**

Die simultane Radiochemotherapie (RCT) ist der Behandlungsstandard bei lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) im Stadium III und in limitierten Stadien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Inoperabilität. Die Nebenwirkungen sind abhängig von den eingesetzten Substanzen, den strahlentherapeutischen Parametern und den Patientencharakteristika. Im Beitrag wird der Umgang mit häufigen und relevanten Nebenwirkungen einer RCT des Bronchialkarzinoms zusammengefasst und diskutiert. Die Chemotherapie enthält meist ein stark emetogenes Platinderivat. Daher ist die Prophylaxe von chemotherapieassoziiierter Übelkeit und Erbrechen mit 5-HT<sub>3</sub>- („Serotonin 5-hydroxytryptamin 3“) und NK-1 (Neurokinin-1)-Rezeptorantagonisten sowie Dexamethason ein

essenzieller Baustein des peritherapeutischen Managements. Die ebenfalls primär chemotherapiebedingte Hämatotoxizität wird je nach Schweregrad und betroffener Blutzellreihe mit Wachstumsfaktoren und Bluttransfusionen therapiert. Im Gegensatz dazu können die radiogen verursachten Veränderungen besonders im Bereich Speiseröhre und Lunge meist nicht kausal, sondern nur symptomatisch therapiert werden. Die Prophylaxe und Behandlung des weiten Spektrums an Nebenwirkungen einer Radiochemotherapie beim Bronchialkarzinom sollte unter sorgfältiger Abwägung des Schweregrades, des Behandlungserfolges und der damit assoziierten Risiken erfolgen.

**Schlüsselwörter**

Anämie · Nausea · Pneumonitis · Esophagitis · Lebensqualität

**Combined chemoradiotherapy in lung cancer—Management of side effects****Abstract**

Simultaneous chemoradiotherapy (CRT) is the standard treatment for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in stage III and for limited stages of small cell lung cancer (SCLC) and nonoperability. The side effects depend on the cytotoxic agents employed, the radiotherapeutic parameters and the patient characteristics. This article summarizes and discusses the management strategies for frequent and relevant side effects of CRT of lung cancer. The chemotherapy mostly includes a highly emetogenic platinum derivative. Therefore, prophylaxis of chemotherapy-associated nausea and vomiting with serotonin 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT<sub>3</sub>) and neurokinin 1 (NK1) receptor antagonists and dexamethasone is an essential element of

peritherapeutic management. The management of likewise primary chemotherapy-induced hematologic side effects depends on the severity and the affected blood cell lineage and involves growth factors and blood transfusions. In contrast, radiotherapy-induced alterations, especially of the lungs and esophagus can mostly not be causally treated but are treated symptomatically. The prophylaxis and treatment of the broad spectrum of side effects of CRT of lung cancer should be based on a thorough evaluation of the severity of symptoms, the treatment efficacy and associated risks.

**Keywords**

Anemia · Nausea · Pneumonitis · Esophagitis · Quality of life

einflussen und bis zu einem Therapieabbruch führen. Sowohl Chemotherapie als auch Strahlentherapie können Übelkeit und Erbrechen verursachen. Für die Strahlentherapie ist das Risiko abhängig von der Bestrahlungslokalisation, dem Bestrahlungsvolumen, der Dosis und der Fraktionierung [28]. Das Übelkeitsrisiko nach einer Chemotherapie ist erhöht bei der Anwendung hoch emetogener Substanzen, bei weiblichen Patienten, bei Patienten unter 40 Jahren, nach chemotherapieinduzierter Übelkeit in der Vorgeschichte, bewegungsassoziiierter Übelkeit, morgendlicher Übelkeit während einer Schwangerschaft oder auch Angst vor Übelkeit [17].

Definitionsgemäß kann zwischen akuter und verzögerter Nausea und Emesis unterschieden werden (Auftreten binnen 24 h nach Chemotherapie oder erst bis 5 Tage danach). Weil ersteres primär über Serotonin (5-Hydroxytryptamin) und letzteres über Substanz P und dessen Bindung an den Neurokinin-1 (NK-1) Rezeptor vermittelt wird, zielen Antiemetika auf diese beiden Transmitter. Bei hoch emetogenen Chemotherapeutika, wie Cisplatin, mit einem Emesisrisiko von über 90 % wird entsprechend der S3-Leitlinie *Supportive Therapie des Leitlinienprogramms Onkologie* für den Tag der Chemotherapie eine Dreifachkombination aus einem NK-1-Rezeptorantagonisten (RA), einem 5-HT<sub>3</sub>- („serotonin 5-hydroxytryptamine 3“)-RA und Dexamethason empfohlen [10, 49]. Bei moderat emetogenen Substanzen, wie Carboplatin (30–90 % Emesisrisiko),

wird prinzipiell die alleinige Kombination eines 5-HT<sub>3</sub>-RA und Dexamethason empfohlen, wobei Carboplatin eine Sonderrolle einnimmt: Hier empfehlen Onkopedia, die o.g. S3-Leitlinie sowie auch die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) die Hinzunahme eines NK-1-RA in die Primärprophylaxe [10, 29, 51]. Zur Prophylaxe der verzögerten Emesis bei Cisplatin und Carboplatin wird Dexamethason für 2–4 weitere Tage empfohlen; falls Aprepitant als NK-1-RA gegeben wurde, soll dies ebenfalls für 2 weitere Tage fortgeführt werden; Fosaprepitant und das neuere Netupitant werden nur an Tag 1 verabreicht [29, 49, 50]. Netupitant sollte als kombinierter Wirkstoff mit dem 5-HT<sub>3</sub>-RA Palonosetron verabreicht werden, das ebenfalls eine lange Halbwertszeit hat, weswegen die Kombinationstherapie nur einmalig vor Beginn der Chemotherapie gegeben werden muss [26]. Die MASCC empfiehlt alternativ auch den NK-1-RA Rolapitant, der von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) aktuell jedoch noch nicht zugelassen ist [50]. Onkopedia wie auch die MASCC/ESMO (European Society for Medical Oncology)-Leitlinien empfehlen bei hoch emetogenen Therapeutika wie Cisplatin zusätzlich optional das Neuroleptikum Olanzapin über 4–5 Tage, das sich insbesondere zur Prophylaxe der verzögerten Übelkeit eignet, jedoch weiterhin off-label eingesetzt wird [49].

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Antiemetika zur Prophylaxe und Therapie von akuter RCT-vermittelter Nausea und Emesis

Substanzklasse	Substanz	Dosierung	
		Prophylaxe	Bedarfsmedikation
NK1-Rezeptorantagonist	Aprepitant	125 mg p.o. an Tag 1 80 mg p.o. tgl an Tagen 2,3	–
	Fosaprepitant	150 mg i.v. einmal an Tag 1	–
	Netupitant/ Palonosetron	300/235 mg Netupitant und 0,5/0,25 mg Palonosetron p.o./i.v. nur an Tag 1	–
5-HT3-Rezeptorantagonist	Granisetron	1 mg i.v. oder 2 mg p.o. an Tag 1	1 mg p.o. bis 2 × tgl. bis 5 Tage nach Chemotherapie
	Ondansetron	8 mg i.v. oder 16 mg p.o. an Tag 1	8 mg p.o. bis 2 × tgl. bis 5 Tage nach Chemotherapie
	Palonosetron	0,25 mg i.v. oder 0,5 mg p.o. an Tag 1	–
Steroid	Dexamethason	12–20 mg p.o. oder i.v. an Tag 1 (je nach Emetogenität)	–
		8 mg p.o. oder i.v. 1 × tgl an Tagen 2,3 (4)	–
Metoclopramid	Metoclopramid	–	10 mg p.o. bis 3 × tgl.
Neuroleptikum	Olanzapin	5 mg p.o. Tag 1–5 (off-label)	5 mg p.o. 1 × tgl. (off-label)
	Haloperidol	–	1 mg p.o. 1–3 × tgl.
	Levomepromazin	–	1,5 mg p.o. bis 3 × tgl.
Dopaminantagonist	Alizaprid	–	50 mg p.o. bis 3 × tgl.
Benzodiazepin	Lorazepam	–	0,5–1 mg p.o./s.l./i.v. bis 4 × tgl.
H1-Blocker	Dimenhhydrinat	–	50–100 mg p.o. bis 3 × tgl. oder 150 mg rektal 1–2 × tgl.
Cannabinoid	Dronabinol	–	5 mg p.o. bis 3 × tgl.
	Canemes	–	1–2 mg p.o. bis 3 × tgl.

RCT Radiochemotherapie, 5-HT3 „serotonin 5-hydroxytryptamine 3“, NK-1 Neurokinin-1, H1-Blocker Histaminrezeptor 1 Blocker

Was die strahlentherapieinduzierte Übelkeit betrifft, wird die Emetogenität je nach Lokalisation des Bestrahlungsfeldes eingeteilt, wobei die Thoraxregion als niedrig emetogen gewertet wird [50]. Zusätzliche Risikofaktoren sind die Größe des Strahlenfeldes, sowie die simultane Chemotherapie [39]. Bei alleiniger niedrig emetogener Strahlentherapie führte die Therapie mit 5-HT3-RA, wie Ondansetron oder Granisetron, in bis zu 67 % der Fälle zu einer vollständigen Kontrolle der Übelkeit [20], was durch die Hinzunahme von Dexamethason noch geringfügig gesteigert werden konnte [42], sodass die MASCC Dexamethason in Kombination mit 5-HT3-RA oder alternativ Dopamin-RA empfiehlt [50]. Bei einer simultanen RCT dominiert die Chemotherapie das emetogene Profil, sodass zur medikamentösen Antiemese einer hoch emetogenen platinbasierten RCT die Triple-Kombination aus einem NK-1-RA, einem 5-HT3-RA und Dexamethason empfohlen wird. Zusätzlich kann das Neuroleptikum Olanzapin in einer Off-label-Anwendung die antiemetogene Wirkung steigern [19].

### » Bei der simultanen RCT dominiert die Chemotherapie die Emetogenität

Bei Übelkeit und Erbrechen trotz leitliniengerechter Prophylaxe sollte keine Dosiserhöhung über die empfohlene Tagesdosis einer Substanzklasse hinaus erfolgen. Stattdessen stehen diverse Rescue-Medikamente zur Verfügung, wie Metoclopramid, Neuroleptika, Dopaminantagonisten, Benzodiazepine und Histaminrezeptor 1 (H1)-Blocker. Eine weitere Option sind Cannabinoide, deren Einsatz jedoch aufgrund der geringen Evidenzlage nur in Ausnahmefällen und nach Ausreizen anderer Optionen erwogen werden sollte [18]. Die MASCC rät nicht zu

einer antiemetischen Therapie mit Cannabinoiden [2]. Einen Überblick über verfügbare antiemetische Substanzen und ihre genaue Dosierung gibt **Tab. 1**.

### Hämatotoxizität

Die Hämatotoxizität ist eine zentrale, manchmal sogar die dosislimitierende Nebenwirkung einiger Chemotherapeutika und basiert auf der besonderen Vulnerabilität der Hämatopoese gegenüber zytotoxischen und zytostatischen Substanzen. Aus denselben Gründen ist auch die Strahlentherapie hämatotoxisch, wobei die Ausprägung variiert, je nachdem wie groß der Anteil des blutbildenden Systems ist, der im Bestrahlungsfeld liegt. Die Auswirkungen einer gestörten Hämatopoese sind Anämie, Neutropenie und Thrombopenie, welche im Folgenden diskutiert werden.

### Anämie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht von einer Anämie ab einer Verminderung der Erythrozyten unter 12 g/dl bei Frauen und unter 13 g/dl bei Männern. Klinisch fällt eine Anämie meist durch blasse Haut und Schleimhäute auf. Daneben führt die reduzierte Sauerstoffversorgung zu einer Vielzahl möglicher Symptome, wie Müdigkeit, Schwächegefühl, verminderte muskuläre und kognitive Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Belastungsdyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie und Synkopen.

Tumorpatienten leiden häufig unter einer Anämie, die zum einen durch die Tumorerkrankung selbst bedingt sein kann (Tumoranämie) und zum anderen durch Chemo- oder Radiotherapie ausgelöst oder verstärkt werden kann. Bei alleiniger Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms kommt es beispielsweise



**Tab. 2** Intravenöse (i.v.) Eisenpräparate und deren Dosierungen entsprechend der Empfehlungen aus [1]

Präparat	Dosierung
Eisengluconat	125 mg in > 60 min
Eisensaccharose	200–500 mg in > 30–210 min
Eisendextran	Maximaldosis abhängig vom Präparat in > 240–360 min
Eisenisomaltosid	20 mg/kgKG (max. 1000 mg pro Woche) in > 15 min
Eisencarboxymaltose	20 mg/kgKG (max. 1000 mg pro Woche) in > 15 min

KG Körpergewicht

**Tab. 3** EPO(Erythropoese)-stimulierende Agenzien (ESA) und deren Dosierungen entsprechend der Empfehlungen aus [1]

ESA-Präparat	Dosierung
Epoetin α	450 I.E./kgKG s.c. 1-mal wöchentlich oder 150 I.E./kgKG s.c. 3-mal wöchentlich
Epoetin β	30.000 I.E. s.c. 1-mal wöchentlich oder aufgeteilt auf 3–7 Dosen pro Woche
Epoetin theta	20.000 I.E. s.c. 1-mal wöchentlich Steigerung auf 40.000 I.E. s.c. nach 4 Wochen bei Hb Anstieg < 1 g/dL
Epoetin zeta	450 I.E./kgKG s.c. 1-mal wöchentlich oder 150 I.E./kgKG s.c. 3-mal pro Woche
Darbepoetin α	500 µg (6,75 µg/kgKG) s.c. 1-mal wöchentlich alle 3 Wochen oder 2,25 µg/kgKG s.c. 1-mal wöchentlich

KG Körpergewicht

weise in ca. 50 % der Fälle zu einer Anämie, bei einer simultanen RCT hingegen sogar in 84 % der Fälle [33, 38].

Da jedoch häufig ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt, soll auch bei therapieassoziiert Anämie eine breitere klinische und laborchemische Abklärung zum Ausschluss anderer Ursachen wie einem Eisen-, Methylcobalamin- (Vitamin B<sub>12</sub>) oder Folatmangel erfolgen. Die Wahl der Therapie richtet sich nach Symptomen, Laborparametern und Begleiterkrankungen. Während nachgewiesene Eisen-, Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuredefizite ausgeglichen werden sollten, können bei symptomatischer moderater chemotherapieinduzierter Anämie auch erythropoestimulierende Agenzien (ESA) zum Einsatz kommen [1]. Bei einer symptomatischen Anämie mit einem Hämoglobinwert < 7–8 g/dl sollte eine Transfusion von Erythrozyten erwogen werden. Auf diese 3 verschiedenen Ansätze wird im Folgenden genauer eingegangen.

### » Bei simultaner RCT kommt es in 84 % der Fälle zu einer Anämie

Der *Eisenmangel* ist häufig einer der ursächlichen Faktoren der Tumoranämie. Dabei kann unterschieden werden zwischen einem absoluten Eisenmangel mit Serumferritinwerten < 100 ng/ml und einem funktionellen Eisenmangel mit einer Transferringsättigung < 20 %, aber normalen oder erhöhten Serumferritinwerten [1]. Die ESMO empfiehlt in beiden Fällen die Gabe von intravenösem Eisen für Patienten unter Chemotherapie mit einem Hämoglobinwert ≤ 11 g/dl (oder einem punktuellen Abfall von ≥ 2 g/dl bei einem Basislevel von Hb

≤ 12 g/dl); bei funktionellem Eisenmangel in Kombination mit ESA [1]. Die Empfehlung zur intravenösen Applikation basiert auf einigen Studien, die hinsichtlich der Besserung der Anämie, der Reduktion des Transfusionsfrequenz und des Ansprechens auf ESA eine klare Überlegenheit der intravenösen gegenüber der oralen Eisensubstitution zeigen konnten [8, 25]. Mechanistisch liegt diesem Phänomen am ehesten das durch inflammatorische Prozesse bei Tumorkranken häufig erhöhte Hepcidin und die dadurch gestörte gastrointestinale Eisensorption zugrunde. Jedoch gibt es auch einige Arbeiten, die keinen Unterschied in der Effektivität zwischen oralen und parenteralen Gaben finden konnten [55].

Die Behandlung bei funktionellem Eisenmangel erfolgt typischerweise mit 1000 mg Eisen i.v. und kann ggf. bis zur Normalisierung der Laborwerte wiederholt werden. Bei absolutem Eisenmangel kann der Bedarf bis zum Erreichen des Zielwertes in Abhängigkeit des aktuellen Hb(Hämoglobin-)Wertes, des Zielwertes, des Körpergewichts (KG) und des Reserveeisens ermittelt werden [21]:

Gesamteisendefizit (mg) = [Soll-Hb – Patienten-Hb (g/dl)] × Körpergewicht (kg) × 2,4 + Reserveeisen (mg);

dabei ergibt sich der Faktor 2,4 aus Eisengehalt des Hämoglobins (3,49 mg/g) × Blutvolumen pro kgKG (0,071/l/kg).

Insgesamt stehen aktuell für die intravenöse Eisensubstitution 5 unterschiedliche Präparate zur Verfügung: Eisen-Dextran, Eisencarboxymaltose, Eisengluconat, Eisenisomaltosid und Eisen-Saccharose, die sich in maximaler Tagesdosis und empfohlener Laufrate unterscheiden (Tab. 2). Hier sollten sich die Applikationsmodalitäten immer nach den aktuellen Herstellerangaben richten. Bei geplanter Therapie mit ESA sollte die Eisengabe vorab erfolgen und prinzipiell während der Therapie weitergeführt werden, um die besten Erfolge zu erzielen [7].

ESA basieren auf Erythropoetin und sind aktuell für Tumorkranken mit symptomatischer Anämie und Hämoglobinwerten ≤ 10 g/dl unter Chemotherapie oder kombinierter RCT (nicht aber unter alleiniger Radiotherapie) zugelassen. Sie können zu einer Besserung der Anämie führen, so die Lebensqualität steigern und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen reduzieren. Aktuelle Leitlinien u. a. der ESMO empfehlen den Einsatz von ESA bei symptomatischer Anämie mit Hämoglobinwerten zwischen 8–10 g/dl, oder bei asymptomatischer Anämie mit einem Hämoglobinwert < 8 g/dl, nach Ausschluss und potenzieller Korrektur eines Eisen-, Folat- oder Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels oder anderer Ursachen [1, 10]. ESA dürfen nur eingesetzt werden, bis ein Hämoglobinzielwert von 12 g/dl erreicht ist. Zu den relevanten Nebenwirkungen der ESA gehört ein etwas erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse sowie Hypertonie, welche bei korrekter Anwendung von ESA jedoch nicht zu einer erhöhten Mortalität führten [22]. Es stehen unterschiedliche Erythropoetinpräparate zur Verfügung, darunter Epoetin α, β, theta und zeta sowie Darbepoetin α mit jeweils unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen. Epoetin α wird in der genannten Indikation in einer Dosis von 150 I.E./kg Körpergewicht (KG) s.c. 3-mal pro Woche oder alternativ 450 I.E./kgKG s.c. einmal wöchentlich verwendet, während Darbepoetin α 6,75 µg/kgKG s.c. dreiwöchentlich oder 2,25 µg/kgKG s.c. wöchentlich gegeben werden kann. Eine Übersicht über die Dosierungen entsprechend den ESMO-Empfehlungen gibt

**Tab. 4** Mögliche Dosierungsschemata für kurz- und langwirksame Formen von G-CSF zur Behandlung der Therapie-induzierten Neutropenie

Substanz	Wirkdauer	Dosierung	Applikationszeitpunkt
Filgrastim	Kurzwirksam	5 µg/kgKG tgl. s.c. oder i.v.	Beginn 1–3 Tage nach Chemotherapie
Lenograstim	Kurzwirksam	150 µg/m <sup>2</sup> tgl. s.c. oder i.v.	Beginn 1–3 Tage nach Chemotherapie
Pegfilgrastim	Langwirksam	100 µg/kgKG oder 6 mg s.c. pro Zyklus	24 h nach Chemotherapie
Lipefilgrastim	Langwirksam	6 mg s.c. pro Zyklus	24 h nach Chemotherapie

G-CSF Granulozyten-stimulierender Faktor

**Tab. 3.** Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit, so dass bei unzureichendem Hämoglobinanstieg keine Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen soll. Auch von einer Dosissteigerung wird in den Leitlinien abgeraten; stattdessen sollten bei Nichtansprechen die ESA nach 4–8 Wochen wieder abgesetzt werden [1, 10]. Da nicht alle Patienten ansprechen und im Falle des Ansprechens nur ein langsamer Hämoglobinanstieg zu erwarten ist (die Differenzierung von der hämatopoetischen Stammzelle bis zum Erythrozyten dauert mehrere Tage), ist der alleinige Einsatz von ESA bei einer akuten symptomatischen Anämie unter simultaner RCT jedoch kaum geeignet, und es muss öfter auf Erythrozytenkonzentrate (EKs) zurückgegriffen werden.

### » Wegen der Risiken sollte jede Entscheidung zur Transfusion sorgfältig abgewogen werden

Die Indikation zur Transfusion mit EKs ergibt sich aus dem klinischen Zustand, der Symptomatik und den Laborwerten. Weitere Faktoren sind die zeitliche Entwicklung der Anämie, die Kompensationsmöglichkeiten und die Risiken. Ist eine rasche Therapie der Anämie erforderlich, ist die Transfusion von EKs das Mittel der Wahl zum unmittelbaren Ausgleich. Gemäß der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer [12] ist eine Transfusion bei akuten Anämien mit einem Hb-Wert <8 g/dl ohne ausreichende Kompensation oder mit Risikofaktoren indiziert sowie bei Hb-Werten zwischen 8 und 10 g/dl und Hinweisen auf eine anämische Hypoxie (z. B. Tachykardie, Hypotension, Blutdruckabfall unklarer Genese, Dyspnoe). Zusätzlich empfiehlt die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), die Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), die Deutschen Krebshilfe (DKH) [10] und auch die ESMO [1] bei langfristiger tumortherapieinduzierter Anämie, einem Hämatokrit von 24–21 % und einer Hb-Konzentration unter 8–7 g/dl die Abwägung einer EK-Transfusion. Bei ausreichender Überwachung des Patientenzustandes und der Laborparameter, wird die Gabe der minimal erforderlichen Anzahl an EK-Konzentraten bis zur Verbesserung von schwerwiegenden Symptomen oder bis zum Erreichen von akzeptablen Hb-Werten (>7–8 g/dl) empfohlen [1, 27]. Da jede Transfusion Risiken mit sich bringt, welche von einer Fehltransfusion mit Hämolyse und Schock über allergische Reaktionen, Infektionen, Volumenüberladung oder, bei häufigen Transfusionen, Eisenüberladung reichen, sollte jede Entscheidung zur Transfusion sorgfältig abgewogen werden.

### Neutropenie

Die Neutropenie kann in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Die leichte Neutropenie wird durch eine Neu-

trophilenzahl von 1000–15.000/mm<sup>3</sup> [ $1,0 \times 10^9/l$ ] definiert, die moderate durch Neutrophile von 500–1000/mm<sup>3</sup> [ $1,0 \times 10^9/l$ ] und die schwere Neutropenie durch Neutrophilenzahlen unter 500/mm<sup>3</sup> [ $1,0 \times 10^9/l$ ]. Je schwerer die Neutropenie, desto größer ist auch die Infektanfälligkeit und das Risiko von Superinfektionen. In der Praxis wird vereinfacht meist von einer Neutropenie gesprochen, wenn die Neutrophilenzahl unter 1000/mm<sup>3</sup> [ $1,0 \times 10^9/l$ ] liegt. Diese Zahlen werden häufiger im Rahmen der simultanen RCT erreicht, wobei die Chemotherapie den größeren kausalen Anteil trägt. Eine ernstzunehmende Komplikation mit hohem Risiko für Morbidität, Therapieverzögerungen und auch Mortalität ist das Auftreten einer febrilen Neutropenie (definiert als einmalige orale Temperatur > 38,3 °C oder eine Temperatur ≥ 38,0 °C über mindestens 1 h oder 2 mal binnen 12 h) während der Neutropenie [30]. In diesem Falle ist eine stationäre Aufnahme indiziert, um umgehend eine Fokussuche inkl. Blutkulturanalyse einzuleiten, direkt gefolgt von einer empirischen parenteralen Gabe von Breitbandantibiotika, welche je nach Erregernachweis angepasst werden kann. Bei Hochrisikopatienten und Fieberpersistenz über 96 h ist eine zusätzliche antimykotische Therapie indiziert.

Zur Therapie sowie auch zur Prophylaxe der Neutropenie kann Granulozyten-stimulierender Faktor (G-CSF) gegeben werden. Die alleinige Neutropenie rechtfertigt allerdings nach den aktuellen Leitlinien keine prophylaktische Gabe von G-CSF, da dadurch keine Verbesserung des Behandlungserfolges erzielt werden konnte [56]. Die Empfehlung zur Stimulation richtet sich vielmehr nach dem Risiko für eine febrile Neutropenie, welches von individuellen Risikofaktoren und den verwendeten Therapieschemata beeinflusst wird [30, 36, 54]. Letztere können in niedriges Risiko (<10 %), intermediäres Risiko (10–20 %) und hohes Risiko (>20 %) für eine febrile Neutropenie eingeteilt werden, wobei der prophylaktische Einsatz von G-CSF erst ab einem Risiko von >20 % empfohlen wird [30, 36, 54]. Zusätzlich wird das Risiko vom Alter, dem Performance-Status, den Komorbiditäten, dem Stadium der Tumorerkrankung, vorangegangenen febrilen Neutropenien und Laborparametern beeinflusst. Für die Stimulation der Granulopoese stehen kurz- und langwirksame Formen von G-CSF zur Verfügung, wobei letztere pegylierte Depotformen darstellen (Tab. 4). Während die langwirksamen Formen, wie Pegfilgrastim oder Lipefilgrastim, einmalig 24 h nach Chemotherapie subkutan appliziert werden und ihre Wirkung über die folgenden 2–3 Wochen entfalten, werden die kurzwirksamen Formen täglich appliziert, meist ab Tag 1–3 nach Chemotherapie bis zur annähernden Normalisierung der Neutrophilen [24]. Im speziellen Kontext der simultanen Radiochemotherapie wurde in einer älteren Studie die durchgehende prophylaktische GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-

Hier steht eine Anzeige.





stimulierender Faktor) Applikation von Tag 4–18 jedes Zyklus aufgrund beobachteter schwerer Thrombozytopenien, erhöhter Transfusionsfrequenz sowie pulmonaler Toxizität nicht empfohlen [13, 54]. Daten einer jüngeren Studie mit moderner dreidimensional-konformaler Strahlentherapie sowie G-CSF-Gabe als Primär- oder Sekundärprophylaxe zeigten zwar erhöhte Thrombozytopenieraten, konnten die erhöhte pulmonale Toxizität jedoch nicht bestätigen [52]. Patienten der CONVERT-Studie, die G-CSF ebenfalls als primäre oder sekundäre Prophylaxe nach örtlichen Empfehlungen erhielten, zeigten ebenfalls erhöhte Thrombopenie- und Transfusionsraten, aber auch eine signifikante Abnahme des Risikos einer febrilen Neutropenie von 22 % auf 10 %, ohne Erhöhung anderweitiger Toxizitäten [23]. Außerdem konnten Patienten unter G-CSF-Stimulation eher die geplanten Chemotherapiedosierungen einhalten, so dass letztlich die Anwendung von G-CSF im Rahmen einer Radiochemotherapie sicher und vorteilhaft erscheint [35]. Insgesamt ist die Datenlage aber begrenzt, und es bestehen keine eindeutigen Empfehlungen zur Terminierung und Dauer der G-CSF-Therapie unter simultaner RCT. Um eine mögliche Überstimulation der Hämatopoese und damit eine erhöhte Hämatotoxizität zu vermeiden, empfehlen einige Zentren, eher kurz- als langwirksame Präparate einzusetzen und auch diese auf die bestrahlungsfreien Tage zu beschränken. Zur Behandlung der febrilen Neutropenie sollte ebenfalls nur kurzwirksames G-CSF eingesetzt werden.

### Thrombopenie

Eine Thrombopenie mit einem Abfall der Thrombozytenkonzentration im Blut  $<75\text{ G/l}$  tritt häufig im Rahmen einer RCT auf und ist meist nicht behandlungsbedürftig. Jedoch sollte bei Abfall der Thrombozyten  $<50\text{ G/l}$  eine Dosisanpassung von möglichen Antikoagulantien erfolgen. Bei einer noch ausgeprägteren therapieinduzierten Thrombopenie ist je nach Schweregrad, klinischer Ausprägung und Blutungsrisiko eine Thrombozytentransfusion indiziert. Für Patienten mit soliden Malignomen stellen Thrombozytopenien  $\leq 10.000/\mu\text{l}$  oder manifeste Blutungen eine absolute Transfusionsindikation dar [12]. Im Falle eines fieberhaften Infektes liegt die Transfusionsgrenze etwas höher und auch bei ambulanten Patienten sollten Transfusionsindikationen mangels täglicher Kontrollen großzügiger gestellt werden.

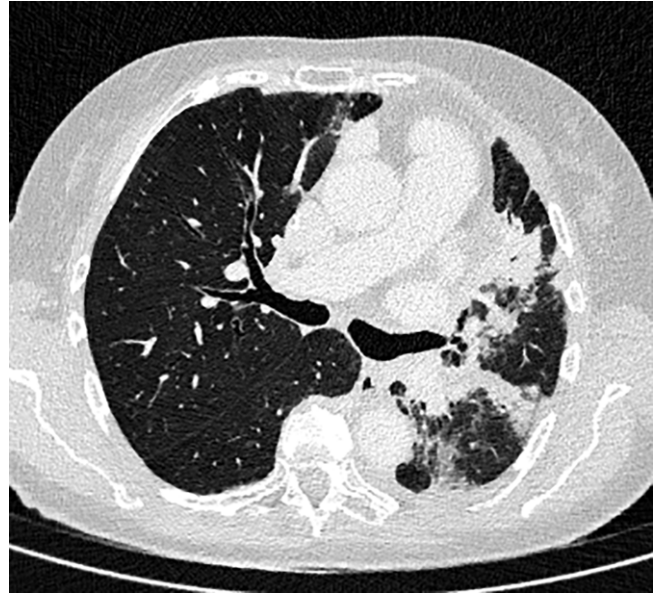
» Bei soliden Malignomen sind Thrombozytopenien  $\leq 10.000/\mu\text{l}$  eine absolute Transfusionsindikation

Analog zu G-CSF und Erythropoietin für Granulopoese und Erythropoese, gibt es auch Thrombopoetin-basierte Möglichkeiten, die Thrombopoese zu stimulieren. Allerdings sind diese aufgrund ihrer längeren Wirklatenz und des passageren Charakters der therapieinduzierten Thrombopenie in diesem Kontext nicht indiziert.

### Organspezifische Nebenwirkungen

#### Ösophagitis

Die Ösophagitis ist eine wichtige lokale und akute Nebenwirkung im Rahmen der RCT des Bronchialkarzinoms. Sie verur-



**Abb. 1** Transversales Computertomographie Schichtbild mit fleckigen Konsolidierungen und Milchglasstrübungen bei einer radiogenen Pneumonitis

sacht akute Beschwerden wie eine Odynophagie und Dysphagie, kann aber auch langfristige Konsequenzen in Form einer Fibrosierung des submukosalen Gewebes mit daraus folgender Ösophagusstenose oder -striktur haben. Sie ist weitestgehend strahleninduziert, wobei die Wahl der simultanen Chemotherapie substanz die Inzidenz ebenso beeinflusst.

Unter kombinierter Radiochemotherapie können höhergradige ösophageale Gewebeschäden bereits ab einer mittleren Dosis von über 34 Gy und Dosisitzen über 58 Gy auftreten [53]. Daten aus der Literatur zeigen, dass im Rahmen einer cisplatinhaltigen RCT des Bronchialkarzinoms eine akute Ösophagitis aller Grade in bis zu 95 % der Fälle, und  $\geq$  Grad 3 (definiert als zirkumferente Läsionen) bei mehr als 18 % der Patienten auftritt [57]. Bei carboplatinhaltigen Regimes variierte die Rate an diagnostizierten Ösophagiden hingegen zwischen 9 und 32 % [32]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Ösophagitis sind ein hohes Alter, weibliches Geschlecht, ein hoher Body-Mass-Index, eine vorbestehende Dysphagie, das Tumorstadium und der Performance-Status [14].

» Bei Odynophagie und Dysphagie muss die Ernährung gesichert werden, u. U. auch passager parenteral

Trotz der potenziellen Schwere der Nebenwirkung gibt es keine medikamentöse Prophylaxe mit klarer internationaler oder nationaler Empfehlung. Allein die ESMO empfiehlt Amifostin, ein Prodrug, welches Thiol als zytoprotektiven Radikalfänger freisetzt, zur Ösophagitisprophylaxe im Rahmen der RCT; allerdings mit einem Evidenzlevel C Grad III [47].

Die Behandlung der akuten Ösophagitis richtet sich nach den Symptomen. Grundsätzlich sollte eine ausreichende medikamentöse, topische und systemische analgetische Therapie erfolgen, die auch Opiate einschließen kann. Supportiv kann die Anwendung von Protonenpumpenhemmern oder Antaci-

**Tab. 5** Mögliches Steroid-Behandlungsschema für eine Pneumonitis

Behandlungsdauer in Tagen	Prednisolon
1–4	60 mg/Tag
5–8	30 mg/Tag
9–14	12 mg/Tag
15–42	6 mg/Tag

da erwogen werden, um einer zusätzlichen refluxbedingten Schädigung der Speiseröhre vorzubeugen [16]. Außerdem muss die Ernährung des Patienten bei Odynophagie und Dysphagie durch geeignete Maßnahmen gesichert werden, welche neben diätetischen Maßnahmen in ausgeprägten Fällen auch die passagere parenterale Ernährung umfasst.

Bei drohender oder manifester Stenose als Spätfolge werden Dilatationsverfahren des Ösophagus, wie das Bougieren oder eine Stenteinlage, angewandt. Kommt es dennoch zur persistierenden Dysphagie kann zur dauerhaften Sicherung der Ernährung eine perkutane endoskopische gastrale oder Jejunalsonde nötig werden.

### Pneumonitis und therapieassoziierte Lungenschäden

Die entzündliche Reaktion des Lungengewebes in Form einer Pneumonitis ist eine häufige Nebenwirkung, sowohl unter alleiniger Strahlentherapie als auch unter simultaner RCT des Bronchialkarzinoms. Sie entsteht durch direkte zytotoxische Effekte, oxidativen Stress und immunologisch getriggerte Effekte. Klinisch manifestiert sich die Pneumonitis durch Husten, Dyspnoe und pleuritische Schmerzen, febrile Temperaturen und eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Sie kann zeitlich verzögert etwa 4–12 Wochen nach der Strahlentherapie auftreten. Radiologische Zeichen sind Milchglastrübungen und fleckige Konsolidierungen im ehemaligen Bestrahlungsfeld, wobei die Ausprägung mit der Dosisverteilung korreliert (Abb. 1). Mittelfristig kann es zu einem irreversiblen Umbau des Lungenparenchyms kommen mit einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion.

Das Risiko steigt mit der Größe des bestrahlten Lungenvolumens und der mittleren Strahlendosis. Eine zusätzliche Chemotherapie kann das Risiko für eine Pneumonitis steigern [48], was bei der simultanen RCT zu Pneumonitisraten von 15–40 % führt [45]. Dabei hat die Wahl der Chemotherapie entscheidenden Einfluss. Gerade radiosensitivierende Agenzien, wie Platinderivate, Taxane, Gemcitabin, Cyclophosphamid oder Vincristin können zu einer Erhöhung der Inzidenz wie auch des Schweregrades der Pneumonitiden führen [43, 46].

Zur Prophylaxe der Pneumonitis kann wie bei der Ösophagitis prinzipiell der Radikalfänger Amifostin eingesetzt werden, der die Inzidenz einer akuten Pneumonitis reduzieren kann [3–5, 31] und unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen (Nausea, Fieber, Hypotension, allergische Reaktion) eingesetzt werden kann. Allerdings ist auch hier die Evidenz für eine wirksame Prophylaxe gering.

Die Therapie der Pneumonitis ist abhängig von der Symptomlast und dem Schweregrad.

Bei klinischer Symptomatik und röntgenologischen Zeichen der Pneumonitis sollten frühzeitig Steroide über mehrere Wo-

chen eingesetzt werden. Die Steroide sollten langsam nach einem entsprechenden Dosisschema ausgeschlichen werden, um eine entzugsbedingte Exazerbation zu vermeiden. Ein Beispiel für die Behandlung mit Prednisolon ist in Tab. 5 gemäß [10] aufgeführt.

In Einzelfällen wurde der Einsatz der Immunsuppressiva Azathioprin und Cyclosporin A untersucht, entweder in Kombination mit Steroiden, um deren Dosis zu begrenzen, oder in steroidrefraktären Fällen [40, 41]. Zur symptomatischen Kontrolle können darüber hinaus Analgetika oder Antitussiva zum Einsatz kommen sowie Atemübungen und Inhalation von  $\beta$ -Sympathomimetika. Bei schwereren Verläufen kann eine Sauerstoffgabe oder zeitweise eine assistierte Beatmung notwendig werden. Bei erhöhter Gefahr einer bakteriellen Infektion kann zusätzlich eine prophylaktische antibiotische Therapie erwogen werden.

Kommt es letztlich zur Lungenfibrose, ist keine kausale Therapie bekannt. Supportive Behandlungen umfassen Antitussiva, bedarfsadaptierte Sauerstoffgabe sowie Antibiose.

Deutlich seltener als die Pneumonitis werden eine radiogen induzierte Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) oder eine strahleninduzierte „cryptogenic organizing pneumonia“ (COP) als Folge einer thorakalen Bestrahlung beobachtet. Diese geht mit wandernden Infiltraten typischerweise außerhalb des bestrahlten Lungenareals einher und wird als inflammatorische Reaktion des Lungengewebes gewertet. Unter langfristiger Steroidtherapie ist diese reversibel.

Zusammengefasst führt die RCT des Bronchialkarzinoms einerseits zu allgemeineren, eher chemotherapieinduzierten Nebenwirkungen wie Nausea und Hämatoxizität, welche sich gemeinhin gut behandeln lassen und reversibel sind. Andererseits können im Bestrahlungsfeld strahleninduzierte Schädigungen von Ösophagus und Lunge auftreten, welche durch die simultane Chemotherapie teils verstärkt werden, schwieriger therapierbar sind und häufiger Residuen hinterlassen.

### Fazit für die Praxis

- Die simultane Radiochemotherapie (RCT) des Bronchialkarzinoms ist ein Behandlungsstandard für das Stadium III.
- Typische Nebenwirkungen umfassen Nausea, Hämatoxizität, Veränderungen an Ösophagus und Lunge.
- Zur Prophylaxe und Therapie von Nausea und Emesis hoch emetogener Chemotherapien, wie Cisplatin, aber auch Carboplatin, wird eine Kombination aus NK-1 (Neurokinin-1)-Rezeptorantagonist, 5-HT<sub>3</sub>- („serotonin 5-hydroxytryptamine 3“) -Rezeptorantagonist und Dexamethason empfohlen.
- Die Hämatoxizität wird abhängig von Zelllinie und Schweregrad durch Transfusionen oder durch die Gabe von Wachstumsfaktoren wie G-CSF (Granulozyten-stimulierender Faktor), therapiert.
- Eine therapieassoziierte Ösophagitis wird symptomatisch durch Analgetika, Antazida und Aufrechterhaltung der Ernährung therapiert.
- Die Pneumonitis ist die häufigste radiogen verursachte Lungenveränderung und wird bedarfsadaptiert durch Steroide therapiert.
- Die langfristige Folge eines Lungenparenchymschadens ist die Lungenfibrose. Diese kann nur supportiv therapiert werden.

## Literatur

1. Aapro M et al (2018) Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 29(Suppl 4):iv96–iv110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758>
2. Alderman B et al (2022) Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer. *Support Care Cancer* 31(1):39. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07480-x>
3. Antonadou D et al (2003) Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 30(6 Suppl 18):2–9. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.11.008>
4. Antonadou D et al (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. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00590-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00590-x)
5. Antonadou D et al (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. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01713-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01713-8)
6. Ardizzone A et al (2007) Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99(11):847–857. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk196>
7. Auerbach M et al (2010) Darbepoetin alfa 300 or 500 µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol* 85(9):655–663. <https://doi.org/10.1002/ajh.21779>
8. Auerbach M et al (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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.119>
9. Aupérin A et al (2010) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>
10. AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/0540L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> Zugriff am 12. Aug. 2023.
11. Bi N et al (2020) Efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy in ECOG 2 patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: a subgroup analysis of a randomized phase III trial. *BMC Cancer* 20(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06780-x>
12. Bundesärztekammer Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/\\_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf). Zugegriffen: 25. März 2023
13. Bunn PA et al (1995) Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 13(7):1632–1641. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.7.1632>
14. Challand T et al (2012) Esophageal toxicity of radiation therapy: clinical risk factors and management. *Cancer Radiother* 16(5–6):364–371. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.180>
15. Chen Y et al (2018) Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Onc* 16(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1313-x>
16. Cutler A et al (2010) Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci* 55(2):338–345. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0864-7>
17. Osoba D (1997) Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *JCO* 15:1. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.116>
18. Duran M et al (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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x>
19. Fonte C et al (2015) A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 95(2):214–221. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.02.010>
20. Franzén L et al (1996) A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Ann Oncol* 7(6):587–592. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010675>
21. Ganzoni AM (1970) Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 100(7):301–303
22. Glaspy J, Dunst J (2004) Can erythropoietin therapy improve survival? *Oncology* 67(Suppl 1):5–11. <https://doi.org/10.1159/000080705>
23. Gomes F et al (2021) Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer—Secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial. *Lung Cancer* 153:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.01.025>
24. Griffiths EA et al (2022) NCCN Guidelines® Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 20(5):436–442. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0026>
25. Henry DH et al (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. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-2-231>
26. Hesketh PJ et al (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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110>
27. Hicks LK et al (2013) The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:9–14. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.9>
28. Jahn F et al (2022) The prevention and treatment of nausea and vomiting during tumor therapy. *Dtsch Arztebl Int* 119(21):382–392. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0093>
29. Jordan K et al Onkopedia Leitlinie Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@guideline/html/index.html>. Zugegriffen: 3. Aug. 2023
30. Klastersky J et al (2016) Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 27:v111–v118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
31. Komaki R et al (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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.10.005>
32. Koning CC et al (2013) Toxicity of concurrent radiochemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer* 14(5):481–487. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2013.03.002>
33. Kosmidis P et al (2005) Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 50(3):401–412. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.08.004>
34. Liang J et al (2017) Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 28(4):777–783. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx009>
35. Link H (2022) Current state and future opportunities in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Support Care Cancer* 30(9):7067–7077. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07103-5>



36. Link H (2022) G-CSF zur Prophylaxe der Neutropenie und der febrilen Neutropenie, Anämie bei Krebserkrankung. *Best Practice Onkologie* 17(6):298–314. <https://doi.org/10.1007/s11654-022-00398-0>
37. Lokich J, Anderson N (1998) Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol* 9(1):13–21. <https://doi.org/10.1023/a:1008215213739>
38. Ludwig H et al (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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>
39. Maranzano E et al (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. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.11.001>
40. McCarty MJ et al (1996) Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest* 109(5):1397–1400. <https://doi.org/10.1378/chest.109.5.1397>
41. Muraoka T et al (2002) Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med* 41(9):730–733. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.730>
42. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19) et al (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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4685>
43. Onishi H et al (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. *Cancer Treat Res* 40(1):79–84. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(02\)00532-9](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00532-9)
44. O'Rourke N et al (2010) Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>
45. Palma DA et al (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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.04.043>
46. Parashar B et al (2011) Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer. *Am J Clin Oncol* 34(2):160–164. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181d6b40f>
47. Peterson DE et al (2011) Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 22(Suppl 6):vi78–vi84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr391>
48. Rodrigues G et al (2004) Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review. *Radiother Oncol* 71(2):127–138. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.02.015>
49. Roila F et al (2016) 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 27(suppl 5):v119–v133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw270>
50. Roila F et al (2017) 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 25(1):277–288. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3313-0>
51. Roila F et al (2017) 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 25(1):289–294. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3365-1>
52. Sheikh H et al (2011) Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial. *Lung Cancer* 74(1):75–79. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.01.020>
53. Singh AK et al (2003) Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(2):337–341. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)03937-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03937-8)
54. Smith TJ et al (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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
55. Steensma DP et al (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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.3644>
56. Tj S et al (2015) Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 33:28. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
57. Werner-Wasik M et al (2011) Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the radiation therapy oncology group (RTOG) database. *Clin Lung Cancer* 12(4):245–251. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.03.026>

### Korrespondenzadresse

**Dr. Dr. Kim Melanie Kraus**  
 Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
 Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität  
 München (TUM)  
 Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland  
[kimmelanie.kraus@mri.tum.de](mailto:kimmelanie.kraus@mri.tum.de)

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K.M. Kraus, R. Eichner und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.