



Belastungsintoleranz, beeinträchtigte Organfunktionen und Mortalität bei erwachsenen Überlebenden nach Krebs im Kindesalter

Diana Steinmann¹ · Thorsten Langer² · Tienush Rassaf³ · Robert Michael Hermann⁴

Online publiziert: 21. August 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund und Fragestellung Mangelnde körperliche Belastbarkeit („Belastungsintoleranz“) ist in der Allgemeinbevölkerung insbesondere mit Herzinsuffizienz assoziiert. Hier ist dieses Symptom negativ korreliert mit der Lebenserwartung.

Hinsichtlich der Prävalenz und der Bedeutung der körperlichen Belastbarkeit bei Langzeitüberlebenden von Krebserkrankungen im Kindesalter gibt es jedoch nur wenige Daten. Zwar ist die Korrelation zwischen kardiotoxischer Chemotherapie oder thorakaler Bestrahlung und einer späteren Kardiomyopathie bzw. kardialer Mortalität gut bekannt, ob jedoch die körperliche Belastbarkeit eine ähnliche Korrelation zur Mortalität aufweist wie in der Normalbevölkerung, ist bislang nicht untersucht.

„Körperliche Belastbarkeit“ setzt sich aus einer Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Faktoren des kardiovaskulären, pulmonalen, muskulären und neurosensorischen Systems zusammen sowie aus Lebensgewohnheiten und psychologischen Einstellungen.

Die Studie von Ness et al. untersuchte die Prävalenz der Belastungsintoleranz bei Langzeitüberlebenden pädiatrischer Krebserkrankungen, die einer kardiotoxischen Therapie ausgesetzt waren, und verglich die Funktionalität ver-

schiedener Organsysteme, die Belastbarkeit und die Mortalität mit einer Gruppe von Überlebenden, die nicht einer kardiotoxischen Therapie exponiert waren, und mit einer „gesunden“ Kontrollgruppe.

Patienten und Methode Im St. Jude Children’s Research Hospital, Memphis, werden pädiatrisch-onkologische Patienten bei Wunsch seit den 1960er-Jahren prospektiv nachverfolgt. Aus diesem Kollektiv wurden 1041 Patienten rekrutiert, die im Zentrum zwischen 1962 und 2007 behandelt wurden, zum Zeitpunkt der Studie >18 Jahre alt waren, die Tumorerkrankung ≥ 10 Jahre überlebt hatten und keine angeborene Herzerkrankung aufwiesen. Um die statistische Aussagekraft zu verbessern, wurden die Teilnehmer vor Rekrutierung stratifiziert nach kardiotoxischer Therapiebelastung (thorakale Bestrahlung, kumulative Anthrazyklindosis), um einen „healthy participation bias“ zu vermeiden. Als Vergleichsgruppe wurden zusätzlich $n = 285$ Probanden ohne pädiatrische Tumorerkrankung in der Vorgeschichte aus dem Umfeld des Zentrums und der Patienten rekrutiert.

Die Untersuchungen bestanden aus anthropometrischen Messungen, Erfassung des Lebensumfelds und der Konsumgewohnheiten (Risikofaktoren wie Rauchen und Trinken, aber auch Qualität der Ernährung). Eine detaillierte kardiologische Leistungsdiagnostik erfolgte über eine Laufbandspiroergometrie (bzw. modifiziert über eine Bein-/Arm-Spiroergometrie bei 109 Teilnehmern nach Amputationen oder anderen Einschränkungen). Als „Belastungsintoleranz“ wurde eine relative maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$ in ml/kg/min) von <85% des Normwerts definiert, eine niedrige kardiopulmonale Fitness als maximale aerobe Leistungsfähigkeit von <7,9 MET (1 MET entspricht der Sauerstoffaufnahme unter Ruhebedingungen von 3,5 ml/kg/min). Weitere kardiale Parameter wurden in der Echokardiographie bestimmt, z. B. die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) und die globale longitudinale Myokardverkürzung (sog. „global longitudinal strain“ [GLS]). Zudem wurde die autonome Blutdruck-

Originalpublikation Ness KK, Plana JC, Joshi VM et al (2019) Exercise Intolerance, Mortality, and Organ System Impairment in Adult Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 38:29–42

✉ PD Dr. med. Dr. rer. nat. Diana Steinmann
Steinmann.Diana@mh-hannover.de

- ¹ Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
- ² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland
- ³ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland
- ⁴ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Westerstede, Deutschland

und Herzfrequenzregulation gemessen. Mit Spirometrie wurde die Lungenfunktion ermittelt; hier stand das forcierte expiratorische 1 s-Volumen (FEV1) im Fokus. Auch wurde die Muskelkraft ermittelt (Quadrizeps) und eine neurologische Befragung und Untersuchung durchgeführt zur Erhebung der „modified total neuropathy scale“ (MTNS).

Um die Belastbarkeit zwischen den Überlebenden zu vergleichen, wurde eine multivariable Regression der erhobenen Daten durchgeführt. Es wurde die Gruppe, die mit einer kardiotoxischen Therapie exponiert war („Ex-Gruppe“), der Gruppe, die nicht exponiert war („N-ex-Gruppe“) und der gesunden Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Ebenso wurden die Zusammenhänge zwischen der ehemaligen Therapie, den Organfunktionen sowie der Belastungsintoleranz und der Letalität statistisch bewertet.

Ergebnisse Von den 1041 rekrutierten und untersuchten Patienten waren $n = 666$ hinsichtlich einer kardiotoxischen Therapie exponiert gewesen, $n = 375$ nicht. Die Studienteilnehmer waren im Mittel mit 9 Jahren behandelt worden, bei Studieneinschluss waren sie ca. 35 Jahre alt. Die Geschlechter waren fast hälftig vertreten. Zwischen der Ex-Gruppe und der N-ex-Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede im Body-Mass-Index und anderen anthropometrischen Werten, allerdings zeigte die gesunde Vergleichsgruppe mit einem geringeren Körperfettanteil im Vergleich zu den Patienten günstigere anthropometrische Werte. Lebensgewohnheiten (in Hinblick auf Rauchen, Alkohol) waren zwischen allen 3 Gruppen etwa vergleichbar, die Personen der Vergleichsgruppe hatten aber häufiger einen Studienabschluss, waren öfter verheiratet und erreichten höhere Werte bei der Erfassung einer gesunden Ernährungsweise.

Die onkologischen Diagnosen waren aufgrund der Stratifizierung nach kardiotoxischer Therapie ungleich in beiden Patientengruppen verteilt: Hodgkin-Lymphome dominierten in der Ex-Gruppe (27 % vs. 3,7 %), gefolgt von Osteosarkomen und Ewing-Sarkomen (12,8 % vs. 1,4 %). In der N-ex-Gruppe standen ZNS-Tumoren (26,7 % vs. 8,6 %), akute lymphatische Leukämien (24,8 % vs. 20,3 %) und Retinoblastome (9,6 % vs. 0,4 %) im Vordergrund. Entsprechend hatte die N-ex-Gruppe signifikant häufiger eine kraniale Radiotherapie erhalten. 51,5 % der Ex-Gruppe war im Bereich des Thorax mit im Mittel 26 Gy (20–35 Gy) bestrahlt worden, 45,8 % dieser Gruppe hatten (im Vergleich zu 8,8 % der N-ex-Gruppe) eine abdominelle Radiatio erhalten. 30,5 % der Ex-Gruppe waren sowohl thorakal bestrahlt als auch mit Anthrazyklinen therapiert worden. Insgesamt hatten fast 80 % der Ex-Gruppe Anthrazyklone erhalten (die Hälfte mit einer mittleren kumulativen Dosis von $>200 \text{ mg/m}^2$). 70 % der Ex-Gruppe hatten Alkylanzien und 70 % Vincristin bekommen vs. 30 % bzw. 50 % der N-ex-Gruppe. Die Unterschiede bei anderen Chemotherapeutika fielen nicht so deutlich aus. Chirurgisch war die Ex-Gruppe

zu 5,6 % thorakotomiert und zu 6,6 % amputiert worden im Vergleich zu 1,9 % bzw. 1,9 % in der N-ex-Gruppe.

Überlebende hatten in der Spiroergometrie eine signifikant niedrigere mittlere maximale Sauerstoffaufnahme (Ex-Gruppe: $25,74 \pm 8,36 \text{ ml/kg/min}$; N-ex-Gruppe: $26,82 \pm 8,36 \text{ ml/kg/min}$) als die Kontrollgruppe ($32,69 \pm 7,75 \text{ ml/kg/min}$). Die oben definierte Belastungsintoleranz zeigte sich mit ca. 64 % in der Ex-Gruppe, mit 56 % in der N-ex-Gruppe und mit 26 % in der Kontrolle. Eine niedrige kardiopulmonale Fitness war messbar mit ca. 64 % vs. 56 % vs. 26 %. Ursächlich für diese Befunde waren zumindest teilweise kardiale, pulmonale und periphere/neuromuskuläre Einschränkungen der Überlebenden in der qualifizierten weiteren Diagnostik im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während einer Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren waren 24 Patienten verstorben. Die für diverse Risikofaktoren adjustierte Hazard Ratio für die Gesamtmortalität betrug 3,93 (95%-KI 1,09–14,14) für Überlebende mit Belastungsintoleranz im Vergleich zu Patienten ohne Belastungsintoleranz.

Der Einfluss der stattgehabten Therapien auf die Endpunkte wurde ebenfalls untersucht. So war beispielsweise eine reduzierte mittlere maximale Sauerstoffaufnahme assoziiert mit $>350 \text{ mg/m}^2$ Anthrazyklinen, $>30 \text{ Gy}$ thorakaler Bestrahlung, $>20 \text{ Gy}$ kranialer Bestrahlung und Carboplatin. In den Korrelationen der verschiedenen in der Echokardiographie erhobenen Parameter war auffällig, dass eine erhöhte GLS, aber nicht eine reduzierte EF mit der Belastungsintoleranz assoziiert war.

Schlussfolgerungen der Autoren Eine Belastungsintoleranz bei 35-jährigen Erwachsenen nach erfolgreicher Behandlung pädiatrischer Tumoren, die so ausgeprägt ist wie bei 70- bis 80-jährigen Vergleichskollektiven, ist ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität.

Weiterhin scheint die echokardiographische Bestimmung der GLS bei asymptomatischen Patienten einen besseren Hinweis auf eine solche Symptomatik geben zu können als die Bestimmung der EF.

Neben behandlungsbedingten kardialen Einschränkungen erhöhen pulmonale und muskuläre Beeinträchtigungen das Risiko einer Belastungsintoleranz. Diese Beeinträchtigungen müssen berücksichtigt werden, wenn physische Aktivität oder Übungen empfohlen bzw. erwartet werden.

Kommentar

Die vorgestellte Studie umfasst die bislang größte Anzahl von erwachsenen Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter mit einer Vielzahl von Therapien. Mit aufwendigen, validierten Verfahren wurde die – oft nur subjektiv wahrgenommene – Verschlechterung der körperlichen Leis-

tungsfähigkeit erfasst, objektiviert und auf Ebene diverser Organsysteme quantifiziert. So wurden zur Charakterisierung der Belastungsintoleranz eine standardisierte Spiroergometrie und weiterführende kardiopulmonale Testungen eingesetzt.

Dabei stellte sich heraus, dass neben den bekannten Faktoren für eine Mortalität in dieser Population wie Rückfall, Zweitumoren, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen oder Inaktivität auch als neuer Risikofaktor die „Belastungsintoleranz“ definiert werden kann. Diese ist bedingt durch Einschränkungen einzelner Organsysteme (insbesondere kardiopulmonal) durch die stattgehabten onkologischen Therapien wie auch durch eine komplexe Interaktion weiterer Faktoren. Die Inzidenz dieses Symptoms – mit 64 % in der Ex-Gruppe erschreckend hoch – wird in der Studie wahrscheinlich sogar noch unterschätzt, da Überlebende, die die kardiopulmonale Testung nicht abschließen konnten, für die Analyse ausschieden. Die Analyse der Zusammenhänge zwischen Beeinträchtigung der Organsysteme und Belastungsintoleranz erfolgte im Sinne einer Querschnittsuntersuchung. Veränderungen im zeitlichen Verlauf, wie z. B. die Dynamik einer solchen Entwicklung, konnten somit nicht beurteilt werden.

Die Korrelation zwischen „Belastungsintoleranz“ und fast 4-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko erscheint plausibel, auch wenn die Nachbeobachtungszeit, auf die sich die Kalkulation der Hazard Ratio für das Mortalitätsrisiko bezieht, mit 4 Jahren und relativ wenig Ereignissen recht kurz erscheint. Auf eine erneute Publikation nach längerer Nachbeobachtung und Rekalkulation der dann aktualisierten Daten und damit auf einer festeren statistischen Basis darf gehofft werden. Generell ist eine klinische Anbindung solcher „childhood cancer survivors“ an ein „cancer center“ mit seinem Langzeitnachsorgeprogramm indiziert, schon wegen der erhöhten (kardialen) Langzeitmorbidity [1]. Dies erfolgt in Kooperation mit dem betreuenden Hausarzt.

Fazit

- Verschiedene onkologische Therapien im Kindesalter, wie beispielsweise thorakale Bestrahlungen oder An-

thrasykline, haben langfristige Einschränkungen verschiedener Organfunktionen zur Folge. Diese können sich – auch bei klinisch unauffälligen Patienten – als „Belastungsintoleranz“ manifestieren.

- Diese Belastungsintoleranz ist bei über 60 % der jungen erwachsenen Langzeitüberlebenden in der kommentierten Studie so ausgeprägt wie bei „gesunden“ Erwachsenen im Alter von 70 und 80 Lebensjahren.
- Die Belastungsintoleranz scheint direkt mit dem „Gesamt mortalitätsrisiko“ in dieser Patientengruppe assoziiert zu sein – wie übrigens auch in der Gesamtbevölkerung.
- Asymptomatische Überlebende von Krebserkrankungen im Kindesalter, die einer Bestrahlung im Thorax- oder Schädelbereich oder Anthrazyklinen, Alkylanzien oder Platin ausgesetzt waren, sollten deshalb auf solche Veränderungen untersucht werden, bevor eine verstärkte körperliche Betätigung und verschiedene Aktivitätsmaßnahmen empfohlen, durchgeführt oder erwartet werden.
- Langzeitnachsorgeprogramme können für diese Risikokohorte in Deutschland angeboten werden.

Diana Steinmann, Hannover; Thorsten Langer, Lübeck; Tienush Rassaf, Essen und Robert Michael Hermann, Westerstede

Interessenkonflikt D. Steinmann, T. Langer, T. Rassaf und R.M. Hermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Gebauer J, Baust K, Bardi E et al (2020) Guidelines for long-term follow-up after childhood cancer: practical implications for the daily work. *Oncol Res Treat* 13:1–7



Kaugummi zur Linderung der strahleninduzierten Xerostomie – eine randomisierte Phase-III-Studie

Robert Michael Hermann^{1,2} · Hans Christiansen²

Online publiziert: 11. August 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund und Fragestellung Bei der Bestrahlung (RT) von Patienten mit HNO-Tumoren ist eine radiogene Belastung von Speicheldrüsen oft onkologisch unvermeidbar mit der Folge von chronischer Hyposalivation und Xerostomie und der entsprechenden Beeinträchtigung der Lebensqualität. Mit der vorliegenden Studie wurde prospektiv geprüft, ob nach einer kurativen RT eine mechanische Stimulation der Restfunktion der Speicheldrüsen durch das regelmäßige Kauen eines Kaugummis einen klinisch signifikanten Effekt auf den Verlauf der Xerostomie hat.

Patienten und Methode Erfolgreich bestrahlte Patienten mit histologisch nachgewiesenem Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom wurden für die Studie in einem Zeitraum von 2 Jahren gescreent. Einschlusskriterien waren u. a. eine durch den Arzt bewertete Xerostomie jeden Grades mindestens 6 Monate nach Abschluss der Primärtherapie und die Möglichkeit, einen Kaugummi zu kauen. Ausschlusskriterien waren ein bereits bestehender Gebrauch von Kaugummi und eine Vollprothese.

Die Patienten wurden 2:1 randomisiert (nach Stratifikation für Alter und Tumorlokalisation) in die Interventionsgruppe (Arm A: 5-mal täglich Kauen eines Studienkaugummis für mindestens 5 min zusätzlich zu den vorher durchgeführten Maßnahmen für die Xerostomie) vs. Beobachtungsgruppe. In dieser wurde der vor Studieneinschluss gewohnte Ge-

brauch von Wasser, Speichelersatz oder anderen Speichelstimulanzen weitergeführt. Der geschmacklose und zuckerfreie Kaugummi war zuvor in einer Pilotstudie zusammen mit betroffenen Patienten entwickelt und getestet worden hinsichtlich Größe (1 g), weicher Textur und Effektivität [1]. Er enthielt keine pharmakologischen Wirkstoffe. Die Patienten in Gruppe B wurden angehalten, keinen Kaugummi zusätzlich auszuprobieren. Die Studiendauer betrug einen Monat.

Primärer Endpunkt der Studie war eine Veränderung des Xerostomiescores im EORTC Quality of Live Questionnaire – Head and Neck 35 (QLQ-H&N35), explizit der Frage 41 „Did you have a dry mouth?“, kategorisiert in „reductions in symptoms“, „no change“ und „increase in symptoms“. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen im Groningen-Radiation-Induced-Xerostomia (GRIX)-Fragebogen zur möglichst exakten Differenzierung der subjektiv empfundenen Xerostomie. Dabei wird zwischen Xerostomie und zähflüssigem Speichel jeweils tagsüber und nachts unterschieden. Zur Objektivierung des Speichelflusses wurde die Menge der Speichelproduktion sowohl unstimuliert als auch nach 5-minütigem Kaugummikauen als Stimulans gemessen. Weiterhin wurde die Veränderung der Viskosität des Speichels nach der 5-minütigen Stimulation untersucht.

Ergebnisse Zwischen 2016 und 2018 wurden 257 Patienten in dänischen Zentren gescreent, von denen 109 in die Studie aufgenommen und randomisiert werden konnten, 68 in Arm A, 41 in den Kontrollarm B. Die Drop-out-Rate über die Studiendauer von einem Monat betrug 17 %.

Klinische, pathologische und therapieassoziierte Charakteristiken und Risikofaktoren waren in beiden Gruppen gleich verteilt, ebenfalls fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Dosisbelastung der Risikostrukturen „Parotis“, „Submandibularis“ und „Mundhöhle“.

Die Patienten waren im Mittel ca. 61 Jahre alt, zu >65 % männlich, in fast 40 % Nichtraucher und überwiegend in-

Originalpublikation Kallerup Kaae J, Stenfeldt L, Hyrup B et al (2020) A randomized phase III trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing gum. *Radiother Oncol* 142:72–78

✉ Prof. Dr. med. Robert Michael Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

nerhalb der 2 Jahre vor Studieneinschluss an einem HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom erkrankt. Der größte Teil hatte eine cisplatinbasierte Radiochemotherapie (RCT) mit einer normofraktionierten RT mit 66–68 Gy erhalten. Die Compliance im Studienarm wurde mit einem Tagebuch kontrolliert und insgesamt als gut bewertet. Nur zwei Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, zwei weitere kauten die Gummis kürzer als die vorgegebenen 5 min.

Der primäre Endpunkt „Verbesserung der Mundtrockenheit“ im EORTC QLQ-H&N35 verbesserte sich in Arm A signifikant im Vergleich mit der Kontrolle mit 38 % vs. 19 % ($p=0,05$). Allerdings berichteten gleichzeitig 13 % vs. 6 % der Patienten eine Symptomverschlechterung.

Bei den anderen QOL-Werten des H&N35 „Schlucken“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und der Kontrolle B während der Studiendauer. Die Scores für „Essen im sozialen Kontext“ verbesserten sich in beiden Gruppen signifikant, während die Werte für „zähflüssigen Speichel“ nur in der Gruppe A signifikant abnahmen. Durch den GRIX-Fragebogen konnte dieser Effekt weiter differenziert werden. Dabei ergab sich für die Patienten in Gruppe A eine signifikante Verbesserung der Werte für „Xerostomie tagsüber“, „nächtliche Xerostomie“ und „zähflüssiger Speichel tagsüber“. In der Kontrollgruppe blieben hingegen die Werte im Wesentlichen unverändert. Allerdings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der jeweiligen Items zu den präspezifizierten Zeitpunkten zwischen beiden Studiengruppen.

Die objektiven Speichelflussmessungen zeigten in beiden Gruppen durch die Kaugummistimulation einen deutlichen Anstieg. Dabei führte aber der regelmäßige Kaugummigebrauch weder zu einem Anstieg des unstimulierten Speichelflusses noch zu einer Zunahme/erhöhten Reagibilität des stimulierbaren Speichelflusses. Ähnliche Effekte wurden für die Viskosität des Speichels beobachtet: Durch die Stimulation reduzierte sich diese signifikant, doch zeigten sich nach 4 Wochen Kaugummi keine relevanten statistischen Veränderungen in der unstimulierten oder stimulierten Zusammensetzung.

Schlussfolgerungen der Autoren In der subjektiven Erfassung der „Mundtrockenheit“ wurde eine signifikante Linderung durch den regelmäßigen Gebrauch der Kaugummis gezeigt. Auch wenn sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Veränderungen der Speichelflussrate und der -viskosität nachweisen ließen, verbesserte der Gebrauch des Kaugummis beide Parameter kurzfristig. Insgesamt lindert die Verwendung eines solchen geschmacks- und zuckerfreien Kaugummis die Xerostomiesymptomatik nach RT deutlich.

Kommentar

In der Therapie der die Lebensqualität deutlich einschränkenden Xerostomie nach RT sind verschiedene Wege gegangen worden:

Eine direkte Radioprotektion durch den Radikalfänger Amifostin ist mehrfach untersucht worden, da sich dieser Wirkstoff bevorzugt in den Speicheldrüsen anreichert. Zwar ist Amifostin als Kurzinfusion 15–30 min vor der täglichen Bestrahlung in dieser Indikation zugelassen, jedoch fand ein aktuelles Cochrane-Review über 11 Studien nur eine „geringe Evidenz“ für eine langfristige Schonung der Speicheldrüsen [2]. Die gepoolten Daten zeigten für Amifostin im Vergleich mit Placebo für eine Xerostomie (mindestens Grad 2) bei Abschluss der RT-Serie als kurzfristigen Effekt zwar eine deutliche Risikoreduktion („risk ratio“ [RR] von 0,35; 95 % Konfidenzintervall 0,19–0,67), nach 12 Monaten im mittelfristigen Verlauf aber nur noch von 0,70 (0,40–1,23; [2]).

In demselben Review wurden auch andere pharmakologische Therapien systematisch untersucht (Stimulation der Restspeicheldrüsen mit parasympathomimetischen Wirkstoffen [Pilocarpin, Bethanechol], Keratinozytenwachstumsfaktor [Palifermin], Selen u. a.), ohne für irgendeine Therapie ausreichende Evidenz für einen signifikanten Effekt finden zu können [2].

Auch nichtpharmakologische Behandlungsoptionen wurden in einem Cochrane-Review analysiert [3]. Für Akupunktur ergab sich dabei – bei schwacher Evidenzlage – eine geringe Stimulation des Speichelflusses, jedoch zeigten sich auf demselben Evidenzniveau keine Unterschiede zwischen „Akupunktur“ und „Placeboakupunktur“ in Hinblick auf „Mundtrockenheit“. Auch für eine Elektrostimulation wurde keine ausreichende Evidenz gefunden.

Als Hilfsmittel sind seit den 1970er-Jahren Speichelerersatzlösungen („künstlicher Speichel“) entwickelt worden, die möglichst alle Funktionen des natürlichen Speichels ersetzen sollen (nachhaltiges Benetzen der Schleimhäute und Zähne, Regulation des pH-Werts, Reduktion der Vulnerabilität der oralen Schleimhäute [4]). Zur Steigerung der Viskosität basierten sie oft auf Methylcellulose. Aber auch mit diesen Mitteln ist jeweils nur eine kurzfristige Linderung der Xerostomie zu erzielen.

Vor diesem Hintergrund ist der Versuch der nichtpharmakologischen Stimulation der Restfunktion der Speicheldrüsen mithilfe von Kaugummikauen hoch interessant. Schon seit den 1990er-Jahren hatte sich gezeigt, dass sich das Kauen zuckerfreier Kaugummis günstig auf die Salivation und die Mundhygiene (Kariesprävention) bei unter Xerostomie leidenden Menschen auswirkt [5]. Bereits 1992 wurden ermutigende Ergebnisse einer kleinen Studie ($n=43$) mit einem Muzin enthaltenden Kaugummi bei Xerostomie publiziert [6]. Nach 2 Wochen Anwendung berichteten 64 %

eine Verbesserung der Xerostomie, hingegen nur 26 % unter Placebo. Für diverse mit Xerostomie einhergehende Erkrankungen wurde in der Folge der Effekt von Kaugummi getestet, wie z. B. für das Sjögren-Syndrom oder andere rheumatische Erkrankungen (Übersicht in der hier kommentierten Studie).

Tatsächlich hat es dann aber 20 Jahre gedauert bis der Versuch unternommen wurde, diese mechanische Stimulation der Restsalivation auch bei Xerostomie nach einer kurativ intendierten RT einzusetzen. Auf den ersten Blick ist dieses Zögern verständlich: Bei oft schlechtem Zahnstatus, bei empfindlicher und schmerzhafter oraler Schleimhaut aufgrund von Aphten und anderen Läsionen, bei trockenem Mund und zähflüssigem Speichel erscheint die Aufforderung zum regelmäßigen Gebrauch eines Kaugummis a priori wenig plausibel. Diese Probleme mögen sich auch in der vorgestellten Studie widerspiegeln: Von initial 257 gescreenten Patienten konnten letztlich 109 randomisiert und 91 bis zum Studienende verfolgt werden. Neben diversen anderen studienbedingten und onkologischen Ursachen mag dabei auch eine Rolle gespielt haben, dass viele Patienten das regelmäßige Kauen als „zu schmerzhaft“ oder „unmöglich“ empfunden haben.

Bei den Patienten, denen eine Teilnahme möglich war, führte der Kaugummi zu einer signifikanten Reduktion der subjektiven Xerostomie, wobei sich objektiv durch fünfminütiges Kauen eine deutliche Induktion des Speichelflusses bei Verbesserung der Viskosität nachweisen ließ. Aber auch hier müssen die Daten mit Vorsicht interpretiert werden:

1. Auch in der Kontrollgruppe erhöhte sich der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung empfanden, während der Studiendauer auf insgesamt 19 %. Das ist zwar weniger als nach Kaugummigebrauch, zeigt aber auch die psychologische Beeinflussbarkeit einer solchen Symptomatik an, allein durch die Studienteilnahme. Bei der statistischen Aufplanung der Studie war man von einer Verbesserung in der Beobachtungsgruppe von lediglich 5 % ausgegangen. Wahrscheinlich beeinflusst dieser ausgeprägte Effekt die Power der Studie – eine höhere Patientenzahl hätte die Aussagekraft der Ergebnisse weiter festigen können.
2. In diese Richtung weist auch die Drop-out-Rate, die mit 17 % innerhalb des einen Studienmonats fast viermal höher lag als bei der statistischen Planung angenommen (5 %).
3. Auf der anderen Seite stieg der Anteil der Patienten mit dem subjektiven Eindruck einer Symptomverschlechterung auf 13 % mit Kaugummi an, während er in der Kontrollgruppe mit 6 % nur halb so hoch lag. D. h., dass bei einem nicht geringen Anteil der Patienten während des Kauens mehr Speichel benötigt wird, die Restkapazität der Speichelproduktion aber nicht ausreicht, was zu einem besonderen Leiden unter dem Symptom „Mundtrockenheit“ führt. Letztlich hat hier die vermeintliche symptomatische Therapie den subjektiven Leidensdruck verstärkt.
4. Nüchtern lässt sich feststellen, dass erwartungsgemäß der regelmäßige Gebrauch des Kaugummis über einen Monat hinweg nicht zu einer dauerhaft messbaren Steigerung der Speichelviskosität geführt hat. Die Stimulation wirkt anscheinend immer nur kurzfristig, ohne eine messbare Regeneration der Speicheldrüsen auslösen zu können. Allerdings beziehen sich diese Befunde nur auf die Versuchsdauer von einem Monat. Ob eine längere Anwendung mehr bewirken kann, ist unbekannt.

Insofern ist dieser Weg der Salivastimulation nicht der Königsweg für alle unsere HNO-Patienten mit Xerostomie-symptomatik. Allerdings stellt er eine attraktive Option dar für Patienten, die sich darauf einlassen können und es versuchen wollen.

Fazit

- Bei einem Teil der Patienten, die nach RT im HNO-Bereich an einer Xerostomie leiden, kann das regelmäßige Kauen von geschmacks- und zuckerfreiem Kaugummi (ca. 5 × täglich für mindestens 5 min) zu einer Linderung der Symptomatik führen. Dabei wird die Restfunktion der Speicheldrüsen durch das Kauen direkt und effektiv angeregt.
- Langfristige und nachhaltige Veränderungen in der Speichelflussrate und der Viskosität sind nach nur einem Monat der Anwendung noch nicht zu erwarten.
- Von dieser Therapie kann nur ein Teil der Patienten profitieren, da viele das Kaugummikauen a priori nicht tolerieren und bei einigen von ihnen auch die Beschwerden der Xerostomie verstärkt werden können.

*Robert Michael Hermann, Westerstede, und
Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kaae JK, Stenfeldt L, Eriksen JG (2016) Xerostomia after radiotherapy for oral and oropharyngeal cancer: increasing salivary flow with tasteless sugar free chewing gum. *Front Oncol* 6:111
2. Riley P, Glenny AM, Hua F et al (2017) Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD12744
3. Furness S, Bryan G, McMillan R et al (2013) Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD9603

4. Spirk C, Hartl S, Pritz E et al (2019) Comprehensive investigation of saliva replacement liquids for the treatment of xerostomia. *Int J Pharm* 571:118759
5. Itthagarun A, Wei SH (1997) Chewing gum and saliva in oral health. *J Clin Dent* 18:159–162
6. Aagaard A, Godiksen S, Teglers PT et al (1992) Comparison between new saliva stimulants in patients with dry mouth: a placebo-controlled double-blind crossover study. *J Oral Pathol Med* 21:376–380



Randomisierte, kontrollierte Studie zur palliativen Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren – Herausforderungen bleiben bestehen

Alexander Fabian¹ · David Krug¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 21. August 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund In der palliativen Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren findet eine Vielzahl unterschiedlicher Regime Verwendung. Das optimale Regime ist unklar. Aufgrund der schlechten Prognose müssen Therapiedauer, biologisch effektive Dosis und potenzielle Akut- und Spättoxizität gut gegeneinander abgewogen werden. Eine niederländische randomisierte Studie von Al-Mamgani und Kollegen verglich in diesem Kontext zwei Radiotherapieregime.

Patienten und Methodik Es handelt sich um eine zweiarmige Phase-III-Studie an 6 niederländischen Zentren. Einschlusskriterien waren: lokal fortgeschrittenes oder fernmetastasiertes Plattenepithelkarzinom des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx, ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0–2) und keine Indikation für eine kurativ intendierte Lokaltherapie. Ein relevantes Ausschlusskriterium war eine antineoplastische Vorbehandlung des Kopf-Hals-Tumors. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert. „Arm 1“ bestand aus einem Kurzzeitregime mit 6 Fraktionen von 6 Gy zweimal wöchentlich bis 36 Gy Gesamtdosis. „Arm 2“ war ein Langzeitregime mit 16 Fraktionen von 3,125 Gy viermal wöchentlich bis 50 Gy Gesamtdosis. In beiden Armen erfolgte eine intensitätsmodulierte oder volumetrisch modulierte (Rotations-)Bestrahlung des makroskopischen Tumolvolumens, ggf. einschließlich von Lymphknotenmetastasen, mit einem CTV-Saum von 10 mm und einem PTV-Saum von 3 bis 5 mm ohne Behandlung elektiver Volumina. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur lokoregionären

Progression. Die Autoren postulierten eine Verlängerung der Zeit bis zur lokoregionären Progression um mindestens 10 Wochen zugunsten von „Arm 2“. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die Toxizitätslast sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Fallzahlkalkulation mündete in 300 geplanten Patienten.

Ergebnisse In knapp 2 Jahren wurden 34 Patienten rekrutiert und randomisiert. Die Daten von 18 Patienten konnten in „Arm 1“ und von 14 Patienten in „Arm 2“ analysiert werden. Die Studie wurde aufgrund geringer Rekrutierung frühzeitig geschlossen. Alle Statistiken sind daher deskriptiv bzw. hypothesengenerierend. Die lokoregionäre Kontrolle betrug nach einem Jahr 57 % in „Arm 1“ und 69 % in „Arm 2“ ($p=0,45$). Die mediane Zeit bis zur lokoregionären Progression war in beiden Armen noch nicht erreicht. Während das mediane progressionsfreie Überleben 5 Monate beziehungsweise 8 Monate betrug, lag das mediane Gesamtüberleben in „Arm 1“ bei knapp 9 Monaten und in „Arm 2“ bei knapp 15 Monaten ($p=0,2$). Patienten in „Arm 1“ hatten mit 17 % gegenüber 57 % im „Arm 2“ signifikant weniger Grad-3-Toxizität, maßgeblich bedingt durch eine geringer ausgeprägte Mukositis. Die Mukositis führte bei 4 Patienten im „Arm 2“ zu einem frühzeitigen Therapieabbruch. In „Arm 1“ brach lediglich ein Patient die Therapie frühzeitig ab. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität unterschied sich in beiden Armen nicht maßgeblich. Beide Arme zeigten einen Trend zu einer gebesserten allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie zu gebesserten Schluckbeschwerden (EORTC QLQ-H&N35) und gebessertem bzw. stabilem Schmerzgeschehen (EQ-5D-5L VAS).

Originalpublikation Al-Mamgani A, Kessels R, Verhoef CG et al (2020) Randomized controlled trial to identify the optimal radiotherapy scheme for palliative treatment of incurable head and neck squamous cell carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.radonc>.

✉ Dr. med. Alexander Fabian
alexander.fabian@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Deutschland

Schlussfolgerungen der Autoren Die vorzeitig abgebrochene Studie erlaubt keine zweifelsfreien Aussagen zur klinischen Überlegenheit eines der beiden Regime. Aufgrund der geringeren Toxizitätslast und statistisch nicht signifikant unterschiedlichen onkologischen Ergebnisse

könnte das Kurzzeitregime (6×6 Gy) jedoch gegenüber dem Langzeitregime ($16 \times 3,125$ Gy) favorisiert werden.

Kommentar

Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor ohne kurative Option überleben im Median weniger als ein Jahr [1]. Selbst eine palliative Erstlinientherapie mit Chemo- und Immuntherapie konnte dies trotz der strengen Patientenselektion nur auf 13 bzw. 15 Monate verbessern [2]. Zusätzlich schränken Symptome wie Schmerzen, Blutungen und Schluckbeschwerden die Lebensqualität stark ein [3]. Häufig erfolgt eine palliative Radiotherapie in diesem Kontext [4]. Das optimale Radiotherapier regime ist jedoch unklar. Letzteres liegt zum Teil an den heterogenen Patientenkollektiven, die sich bezüglich Allgemeinzustand, Symptomatik, Tumorausdehnung und Indikation für die palliative Therapieintention deutlich unterscheiden (primär metastasierter vs. lokal weit fortgeschrittener Tumor vs. Komorbiditäten) [5]. Dies erfordert eine individualisierte Therapieplanung. Bislang fehlten daher auch randomisierte, kontrollierte Studien, um zu einer allgemein verbindlichen Vorgehensweise zu kommen. Al-Mamgani und Kollegen sind in ihren Bemühungen zu beglückwünschen, diese Lücke zu schließen. Ihre randomisierte Phase-III-Studie verglich ein Kurzzeitregime (6×6 Gy) mit einem Langzeitregime ($16 \times 3,125$ Gy) zur palliativen Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren. Mehrere Aspekte lassen es lohnenswert erscheinen, diese Studie näher zu reflektieren.

Erstens wurde die Studie frühzeitig abgebrochen. Anstatt der insgesamt 300 avisierten Patienten rekrutierten 6 niederländische Studienzentren in knapp 2 Jahren lediglich 34 Patienten. Dies veranschaulicht deutlich, wie schwierig es ist, in dieser Therapiesituation randomisierte strahlentherapeutische Studien durchzuführen, und könnte ein Spiegel der großen Heterogenität bei begrenzter Fallzahl sein.

Zweitens übertrifft das erreichte mediane Gesamtüberleben von 9 bzw. 15 Monaten teils deutlich das Gesamtüberleben der meisten bisher publizierten Kollektive mit nur ca. 6 Monaten [6]. Der gute Allgemeinzustand der eingeschlossenen Patienten (75 % ECOG 0–1; 25 % ECOG 2) könnte dies begründen; er deckt sich allerdings nur zum Teil mit unseren eigenen alltäglichen klinischen Erfahrungen. Ein weiterer Gesichtspunkt: Eine simultane Systemtherapie zur Radiotherapie war im Protokoll zwar nicht vorgesehen; inwieweit jedoch eine anschließende Chemo- und/oder Immuntherapie eingesetzt wurde und das Überleben beeinflusst haben könnte, wird in der Publikation nicht berichtet.

Auch wenn die statistische Auswertung bei 34 Patienten rein deskriptiv ist, zeigte sich drittens zwar ein numerischer Vorteil im Langzeitregime bezüglich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben, dieser war jedoch statistisch nicht signi-

fikant. Demgegenüber bestand eine signifikant höhere Toxizitätslast im Langzeitregime, die auch zu mehr Therapieabbrüchen führte. Sowohl die onkologischen Endpunkte als auch die Toxizitätslast stehen im Einklang mit einarmigen Studien, die entweder ein Kurzzeit- oder ein Langzeitregime untersuchten. Fortin und Kollegen untersuchten beispielsweise 5 Fraktionen von 5 Gy an aufeinander folgenden Werktagen bei intensitätsmodulierter Radiotherapientechnik [7]. Das mediane Gesamtüberleben von 33 Patienten lag bei 6,5 Monaten, während lediglich 7 % eine Radiomukositis über Grad 2 aufwiesen. In einer einarmigen Vorläuferstudie untersuchten Al-Mamgani und Kollegen das Langzeitregime mit 16 Fraktionen von 3,215 Gy, jedoch ohne intensitätsmodulierte Radiotherapientechnik [8]. Das mediane Überleben von 158 Patienten lag hier bei 17 Monaten. Eine akute Radiomukositis über Grad 2 lag bei 65 % der Patienten vor. Der augenfällige Unterschied im medianen Überleben könnte unter anderem durch einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit fernmetastasierten Erkrankungen in der Studie von Fortin und Kollegen bedingt sein (knapp 25 % vs. 9 %).

Viertens waren „patient-reported outcomes“ zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lediglich ein sekundärer Endpunkt. In der palliativen Situation mit begrenzter Lebenserwartung sollte aber die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vordergrund stehen [9]. Bislang gibt es jedoch kaum Studien in diesem Kontext, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine validierte Erhebung als primären Endpunkt einsetzen. Letzteres wäre wichtig, um den Wert der palliativen Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren zu sichern, der zum Teil bereits infrage gestellt worden ist [10]. Aus diesem Grund haben wir eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie mit dem primären Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität initiiert (DRKS00021197).

Fazit

Zusammenfassend liegen die Herausforderungen in der palliativen Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren in dem heterogenen Patientenkollektiv und der individuell abzuwägenden Balance zwischen Toxizität und antineoplastischer Effektivität. Während Patienten in reduziertem Allgemeinzustand von einem Kurzzeitregime mit geringerer Toxizitätslast profitieren könnten, könnte fitteren Patienten eine langfristige Tumorkontrolle durch ein Langzeitregime ermöglicht werden. Der Fokus sollte dabei insbesondere auf einer Stabilisierung oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen, was durch weitere Studien belegt werden muss.

Alexander Fabian, David Krug und Jürgen Dunst, Kiel

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt A. Fabian und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. D. Krug erhielt Honorare von Merck Sharp & Dome.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Ledeboer QCP, van der Schroeff MP, Pruyn JFA et al (2011) Survival of patients with palliative head and neck cancer. *Head Neck* 33:1021–1026. <https://doi.org/10.1002/hed.21572>
- Burness B, Harrington KJ, Greil R et al (2019) Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:1915–1928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7)
- Lokker ME, Offerman MPJ, van der Velden L-A et al (2013) Symptoms of patients with incurable head and neck cancer: prevalence and impact on daily functioning. *Head Neck* 35:868–876. <https://doi.org/10.1002/hed.23053>
- Mayland CR, Ingarfield K, Rogers SN et al (2020) Disease trajectories, place and mode of death in people with head and neck cancer: findings from the “head and neck 5000” population-based prospective clinical cohort study. *Palliat Med*. <https://doi.org/10.1177/0269216320904313>
- Grewal AS, Jones J, Lin A (2019) Palliative radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105:254–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.05.024>
- Shahid Iqbal M, Kelly C, Kovarik J et al (2018) Palliative radiotherapy for locally advanced non-metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 126:558–567. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.12.011>
- Fortin B, Khaouam N, Filion E et al (2016) Palliative radiation therapy for advanced head and neck carcinomas: a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:647–653. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.01.039>
- Al-mamgani A, Tans L, Van rooij PHE et al (2009) Hypofractionated radiotherapy denoted as the “Christie scheme”: an effective means of palliating patients with head and neck cancers not suitable for curative treatment. *Acta Oncol* 48:562–570. <https://doi.org/10.1080/02841860902740899>
- Kelley AS, Morrison RS (2015) Palliative care for the seriously ill. *N Engl J Med* 373:747–755. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1404684>
- Nilsen ML, Johnson JT (2017) Potential for low-value palliative care of patients with recurrent head and neck cancer. *Lancet Oncol* 18:e284–e289. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30260-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30260-7)