

## Hepatisch metastasiertes Pankreaskopfkarzinom

**Lernziele**

1. FOLFIRINOX beim metastasierten Pankreaskarzinom
2. Schmerztherapie

**► Beschreibung der Arbeitsumgebung:**

Die Bahnhof - Apotheke in Lörrach ist eine öffentliche Apotheke, in welcher neben Infusionen zur Schmerztherapie vor allem Zytostatikallösungen für eine onkologisch-hämatologische Schwerpunktpraxis zubereitet werden. Die Apotheke wurde 2001 nach DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert. Die Mitarbeiter der Zytostatikaabteilung arbeiten eng mit dem onkologischen Praxisteam sowie mit den ambulanten Pflegediensten zusammen, führen Schulungen durch und sind Ansprechpartner in pharmazeutischen Fragestellungen. Sie sind weitergebildet in den Bereichen Onkologie, Ernährung und Palliativpharmazie. Eine persönliche pharmazeutische Betreuung der onkologischen Patienten und ihrer Angehörigen durch Mitarbeiter des Zytostatikabereichs ist Teil dieser Zusammenarbeit.

**► Bewertung**

Das Pankreaskarzinom hat mit ca. 4% die geringste 5-Jahresüberlebensrate aller Krebsarten in Deutschland. Beim metastasierten Pankreaskarzinom beträgt die Lebenserwartung noch ca. 5-8 Monate. Hier ist eine palliative Chemotherapie zur Lebensverlängerung und zur Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere zur Schmerzreduktion und zum Erhalt des Körpergewichts in der Regel die einzige Therapieoption.

Die Patientin hat nach der Erstdiagnose noch ca. 8 Monate überlebt und starb im Mai 2012. In dieser Zeit konnte durch intensive Zusammenarbeit von Onkologen, Krankenschwestern und Apothekern die Schmerztherapie effektiv geführt und ebenso wie die Ernährungstherapie gut koordiniert werden, so dass die Patientin bis zuletzt in ihrer häuslichen Umgebung versorgt werden konnte.

**► Literatur**

- (1) Berger DP, Engelhardt R., Mertelsmann R: Das rote Buch – Hämatologie und internistische Onkologie, Ecomed Verlagsgesellschaft, 4. Auflage 2010
- (2) T. Conroy et al: Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin (LV), irinotecan (I), and oxaliplatin (O) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim

analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010)

- (3) Fachinformation Eloxatin®, Stand Mai 2011
- (4) Fachinformation 5-FU Medac®, Stand August 2012
- (5) Keiner D: Mukositis bei Tumorpatienten schonend behandeln, DAZ Nr. 9, 2010
- (6) DGOP: Qualitätsstandards für den pharmazeutisch-onkologischen Service 4, Onkopress, 2009
- (7) Barth J : Zytostatika-Herstellung in der Apotheke, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2011
- (8) Fachinformation Campto®, Stand März 2013
- (9) Jürgen Barth: Orale Tumortherapeutika: Nebenwirkungen nicht unterschätzen, PHARM.ZTG/ 10.11.2011/45. Ausg.
- (10) Fachinformation Tarceva®, Stand April 2013
- (11) Peschel C, Lordick F: Therapie-induzierte Nausea und Emesis in der Onkologie, UNI-MED, 2006
- (12) Antiemetic Guidelines 2010 of the MASCC Study Group, Supportive Care in Cancer, vol.19, suppl.1, März 2011
- (13) Lawrence A. Trissel: Handbook of Injectable Drugs; Pharmaceutical Press
- (14) Müller S et al., Krankenhauspharmazie 32; 89 – 96, 2011
- (15) Poster Nr. 46, 36. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA, Berlin 13. Mai 2011; rainer.trittler@uniklinik-freiburg.de

**► Autorin:**

Dr. Dorothee Wandel  
Apothekerin Onkologische Pharmazie  
Bahnhof-Apotheke (Inh. Dr. Anke Leumann-Runge)  
Lörrach

Eingereicht: 9. Juli 2013

**► Danksagung:**

Ich bedanke mich bei der Praxis Onkologie Dreiländereck, Lörrach, welche die Patientin in der Apotheke vorstellte.

### Hepatisch metastasiertes Pankreaskopfkarzinom

Patientin, 46 Jahre, Gewicht: 50 kg, Größe: 172 cm, KOF: 1,58 m<sup>2</sup>

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Subjektive Daten<br/>Äußerungen</b>              | Patientin berichtet über zunehmende Oberbauchschmerzen, welche mit NSAR nicht mehr beherrschbar sind. Dazu kommt eine allgemeine Schwäche.   |   |
| <b>Objektive Daten<br/>(Anamnese)</b>               | <b>Anamnese:</b><br>10/2011 Erstdiagnose hepatisch metastasiertes Pankreaskopfkarzinom, CT/MRT Abdomen ergibt bis 6cm große Lebermetastasen in allen Leberlappen, Lymphknotenmetastasen,<br>sonographisch bestätigt sich eine Raumforderung des Pankreaskopfes mit zahlreichen Lebermetastasen und Einengung der Pfortader.<br>Histologisch (Leberpunktion): niedrig differenziertes Adenokarzinom, CA 19-9 pos, CK7 pos, mäßig CK20 pos, neg. TTF1<br>CEA 15 ng/mL, Ca 19-9 7246 U/mL (1)<br>Eine Operation ist nicht mehr möglich.   |   |
| <b>Ärztliche Verordnungen<br/>und Therapieziele</b> | <b>Chemotherapie</b><br>11/11-01/12 FOLFIRINOX, modifiziert<br>Oxaliplatin 85mg/m <sup>2</sup> d1, 15, 22<br>Irinotecan 180mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 22<br>Folinsäure 30mg/m <sup>2</sup> (Bolus)d1, 8, 15, 22<br>5-FU 2000mg/m <sup>2</sup> (24h) d1, 8, 15, 22<br><br><b>Supportivtherapie:</b><br>Dexamethason 8mg i.v.<br>Granisetron 1mg i.v.<br>30 min. vor der Chemotherapie<br><br><b>Analgetika</b><br>Novaminsulfon-Tropfen 4 x 40 Trp.<br>Fentanyl TTS 25µg/h<br>im Verlauf der Therapie stufenweise erhöht auf 100µg/h<br>Sevredol® 20mg p.o.<br><br>Domperidon 10mg 3-4x täglich<br>Macrogol Btl. 3 x 1/d<br><br>02/2012 Gemcitabin/ Erlotinib<br>Gemcitabin 1000mg/m <sup>2</sup> d1<br>Erlotinib 100mg/d d 1-7<br>Wiederholung alle 7 Tage | <b>Therapieziele</b><br><br>Palliative Chemotherapie<br><br>zur besseren Verträglichkeit modifiziert und dosisreduziert um 20%<br><br>Antiemetische Therapie<br><br>Schmerztherapie<br><br>Bei Schmerzspitzen<br><br>Prokinetikum<br>Obstipationsprophylaxe bei Opioid-Einnahme<br><br>Palliative Chemotherapie |

### Hepatisch metastasiertes Pankreaskopfkarzinom

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Ärztliche Verordnungen und Therapieziele</b>     | <p>Palonosetron 0,25mg i.v. d1<br/> Aprepitant 125mg p.o. d1<br/> Aprepitant 80mg p.o. d2, d3</p> <p>Morphin 2500mg/ 5d<br/> Metoclopramid 200mg/ 5d<br/> in NaCl 0,9% über Walkmed-Pumpe</p>   | <p>Antiemetische Therapie</p> <p>Schmerztherapie</p>   |
| <b>Analyse und Plan</b><br><br><b>Chemotherapie</b> | <p>FOLFIRINOX - Schema bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (2)<br/> Eine randomisierte Phase-III-Studie vergleicht FOLFIRINOX versus Gemcitabin als Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom: Studie PRODIGE 4/ACCORD 11.<br/> Die Kombination aus 5-FU /Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin verlängerte das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom gegenüber einer Gemcitabinmono Therapie deutlich (HR 0,57):<br/> Im FOLFIRINOX-Arm konnte das krankheitsfreie Überleben von 3,4 auf 6,4 Monate verlängert werden. Das Gesamtüberleben wurde von 6,9 auf 10,5 Monate verlängert (2). Wie erwartet waren aber auch die Nebenwirkungen ausgeprägter. Trotzdem sollte bei hoher Therapiemotivation und je nach Zustand der Patientin dieses Schema angesichts des deutlichen Gesamtüberlebensnutzens angeboten werden.</p> | <b>Plan/Beratung</b><br><br><b>Risiko Dysästhesie:</b><br>Oxaliplatin (3) kann zu z.T. kälteinduzierbaren, aber auch permanenten peripheren Dysästhesien führen, die in aller Regel reversibel sind. Die Neurotoxizität kann kumulativ dosislimitierend sein.<br><br><b>Risiko Mukositis:</b><br>Unter 5 – FU (4) besteht eine deutliche Neigung, eine Mukositis zu entwickeln, die sich v.a. in Form einer Stomatitis, aber auch als intestinale Mukositis mit Krämpfen und Diarrhoe äußern kann.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmäßiges Spülen mit Benzzydamin-Mundspülgel (5)</li> <li>• Anwendung einer weichen Zahnbürste und milder Zahnpasta (6, 7)</li> </ul> <b>Risiko Diarrhoe:</b><br>Eine typische Nebenwirkung von Irinotecan (8) ist ein akutes cholinerges Syndrom, welches durch Hemmung der Cholinesterase durch Irinotecan verursacht wird. Es tritt bis zu 24h nach der Chemotherapie auf, äußert sich in Durchfall, Vasodilatation, erhöhter Speichel- und Tränenflüssigkeit und wird mit Atropin 0,25mg s.c. behandelt.<br>Verzögert auftretende Durchfälle (5-10 Tage nach der Chemotherapie) werden mit Loperamid behandelt. Kommen diese Durchfälle mit einer Neutropenie und ggf. mit einer 5-FU induzierten Mukositis zusammen, können Patienten relativ schnell septisch werden. Deshalb ist nach dem ersten flüssigen Stuhlgang mit der Einnahme von 2 Kapseln Loperamid |

### Hepatisch metastasiertes Pankreaskopfkarzinom

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><b>Analyse und Plan<br/>Chemotherapie</b></p>   |  | <p>à 2 mg zu beginnen (8), die Einnahme wird fortgesetzt mit weiteren Kapseln alle 2h. Die Behandlung darf 48h auf keinen Fall überschreiten. Bei Durchfall kombiniert mit Fieber ist unmittelbar mit der Einnahme von Ciprofloxacin (2x 500 mg/Tag) zu beginnen (5).</p>  |
| <p><b>Ernährungsberatung<br/>Chemotherapie</b></p> | <p>Die Chemotherapie wurde mäßig vertragen. Problematisch waren die ausgeprägte Emesis und eine weitere Gewichtsabnahme.</p> | <p>Hochkalorische eiweißreiche Trinknahrung wird empfohlen, um dem Gewichtsverlust entgegen zu wirken. Im Verlauf der Therapie wird die Patientin parenteral ernährt (Olimel 3,3%®, Addel®, Cernevit®).</p> <p>Umstellung auf eine Chemotherapie mit weniger emetogenem Potential, mit der trotzdem eine Stabilisierung des Tumors erreicht werden soll.</p> <p><b>Beratung Tarceva® (9, 10):</b><br/>Die Einnahme von Erlotinib wird ausführlich besprochen. Erlotinib muss nüchtern, d.h. 1 h vor oder 2 h nach der Mahlzeit eingenommen werden. Weil es wesentlich durch CYP3A4 verstoffwechselt wird, sollte es mit bestimmten Medikamenten nicht kombiniert werden. So wird darauf hingewiesen, dass z.B. keine Johanneskrautkapseln gleichzeitig eingenommen werden dürfen, da sonst die Wirkung des Erlotinib abgeschwächt werden könnte.</p> <p>Eine häufige Nebenwirkung von Erlotinib ist Ausschlag (Rash). Der Ausschlag verläuft in drei Phasen. Die Hautpflege wird phasenabhängig empfohlen.</p> <p>Phase 1: akneartige Veränderungen<br/>Pflege: nur mit Reinigungsgelen reinigen, keine rückfettende Hautpflege<br/>Phase 2: Austrocknungsphase<br/>Pflege: Reinigung mit milder Seife und Pflege mit Lotionen<br/>Phase 3: trockene, empfindliche (auch lichtempfindliche) Haut.<br/>Beratung: Sonne meiden, im Freien Kopfbedeckung tragen und Sonnen-</p> |

### Hepatisch metastasiertes Pankreaskopfkarzinom

|                                      |   |   |
|--------------------------------------|---|---|
| <p><b>Antiemetische Therapie</b></p> | <p>Die bisherige antiemetische Therapie war nicht ausreichend. Die Patientin litt unter starker Übelkeit und Erbrechen, so dass das Körpergewicht sich nicht stabilisieren konnte.</p>  | <p>schutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden;<br/>                 Pflege: sehr wichtig; Dexpanthenolhaltige Cremes für das Gesicht und Harnstoffhaltige Lipolotionen für Brust und Rücken</p> <p>Granisetron 1 mg i.v. wird gegen Palonosetron 0,25 mg i.v. ausgetauscht. Hinsichtlich der Effektivität zur Verhinderung akuter Nausea und Emesis besteht kein relevanter Wirksamkeitsunterschied zwischen den unterschiedlichen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Unterschiede bestehen allerdings in der Pharmakokinetik. So wird die Serumhalbwertszeit von Granisetron mit 9-11 h, die von Palonosetron mit 40 h angegeben (11; 12).<br/>                 Kombiniert wird zusätzlich mit dem NK1-Rezeptorantagonist Aprepitant (Emend®).<br/>                 Ausserdem wird Metoclopramid 200 mg mit der Morphinmedikation (siehe unten) über die Schmerzpumpe gegeben. Die Kompatibilität und Stabilität der Kombination von Metoclopramid und Morphinsulfat in 0.9% NaCl-Lösung wurden geprüft (13).</p> |
| <p><b>Schmerztherapie</b></p>        | <p>Insbesondere die abdominellen Schmerzen sind schwer beherrschbar. Die CT-Untersuchung des Abdomens zeigt eine stabile Krankheitssituation, die Tumormarker sind stabil bis sinkend.</p> <p>Im Verlauf verschlechtert sich der Allgemeinzustand der Patientin (4/2012), die Schmerzen nehmen zu.</p> <p>Ausgeprägter Tumorprogress, eine Option zur Chemotherapie besteht nicht mehr.</p> | <p>Nach stationärem Aufenthalt zur Schmerzeinstellung wird die Patientin in Zusammenarbeit mit der Brückenpflege auf eine Walkmed Schmerzpumpe umgestellt.</p> <p>Stereotaktische Bestrahlung</p> <p>Betreuung der Patientin durch Apotheke und Brückenpflege nach „best supportive care“.<br/>                 Die Apotheke wird nach der Kompatibilität einer 3er-Kombination aus Morphinsulfat, Metoclopramid und Metamizol in einem Beutel gefragt.</p>   |

### Hepatisch metastasiertes Pankreaskopfkarzinom

Stabilitätsuntersuchungen haben gezeigt, dass Morphinsulfat mit Metamizol zur Schiffschen Base Metamorphin reagiert (14). Ob Metamorphin eine pharmakologische Eigenwirkung hat, ist nicht abschließend geklärt (14;15). Rücksprache hierzu mit der Uniklinik Freiburg hat ergeben:

- Mischungen werden als Heilversuch eingesetzt (7 Tage) und Erfahrungen ohne erkennbaren Wirkungsverlust und ohne Toxizitäten gesammelt.
- Mischungen auch mit weniger als 90% Wirkstoffgehalt können wirksam sein.
- Generell wird weiterhin intensiver Forschungsbedarf für die pharmazeutische Charakterisierung individueller Analgetika-Mischungen gesehen, insbesondere für die Generierung von Stabilitätsdaten für Analgetika-Mischungen und bei Kombinationen mit mehr als zwei Arzneistoffen.