

Therapie eines metastasierten Mammakarzinoms

Lernziele:

1. Palliative Chemotherapie des Mammakarzinoms

2. Therapie ossärer Metastasen

3. Antibiotika-assoziierte Clostridieninfektion

► **Beschreibung der Arbeitsplatzumgebung:**

Die Apotheke der Niels-Stensen-Kliniken im Franziskus-Hospital Harderberg versorgt 18 Krankenhäuser und Rehakliniken mit Arzneimitteln. In der Zentralen Zytostatikazubereitung der Apotheke werden jährlich ca. 13.000 applikationsfertige Zubereitungen sowohl für den stationären als auch den ambulanten Bereich hergestellt. Seit dem Umzug in einen neuen Herstellungsbereich im September 2013 findet die Produktion in GMP-gerechten Reinräumen der Klasse B statt. Die Mitarbeiter der Zytostatikaabteilung arbeiten eng mit den onkologischen Stationen und Ambulanzen zusammen und dienen als Ansprechpartner bei onkologisch-pharmazeutischen Fragestellungen. Sie erstellen zusammen mit den Onkologen Therapie-Ablaufpläne, sind eingebunden in die Betreuung zahlreicher klinisch-onkologischer Studien und zuständig für Schulungen des Pflegepersonals.

► **Bewertung:**

Das Mammakarzinom ist mit knapp 32% der häufigste maligne Tumor der Frau. Im vorliegenden Fall war das Mammakarzinom neun Jahre nach der Erstdiagnose metastasiert und zusätzlich später noch ein Tumor in der zweiten Brust aufgetreten, so dass nur noch eine palliative Therapie in Frage kam. Die Therapiewahl in der palliativen Situation sollte symptomorientiert und individuell erfolgen. Aufgrund zahlreicher Prognose hatte Frau W. bereits verschiedene Therapiekonzepte durchlaufen, bei denen es immer wieder zu Komplikationen infolge von Begleiterkrankungen gekommen war. Zuletzt erfolgte die Hospitalisierung aufgrund einer Antibiotika-assoziierten Clostridieninfektion. Wegen ihres zunehmend geschwächten Allgemeinzustands wurde Frau W. von der onkologischen Station auf die Intensivstation verlegt. Dort verstarb sie drei Tage später am 01.09.2014.

► **Literatur:**

- Fachinformation Abraxane®, Stand März 2014
- Fachinformation XGeva®, Stand Juli 2014
- Fachinformation Zometa®, Stand Oktober 2013
- Berger D.P., Engelhardt R., Mertelsmann R.: *Das Rote Buch*, 5.Aufl. 2014, ecomed Verlag
- Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 3.0 – 2012
- Blum et al: *Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes*. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(11):850-6

► **Autorin:**

Leonie Buschlüter
Krankenhausapotheke
Niels-Stensen-Kliniken
Franziskus-Hospital Harderberg
49124 Georgsmarienhütte

Therapie eines metastasierten Mammakarzinoms

Patientin Frau W., 48 Jahre, Gewicht: 75 kg, Größe: 187 cm, KOF: 2 m²

Subjektive Daten/ Äußerungen	Frau W. stellte sich am 18.08.2014 zwei Tage vor der geplanten nächsten Gabe einer Chemotherapie im Krankenhaus vor. Sie berichtete über seit drei Tagen anhaltende Durchfälle, Bauchkrämpfe und Übelkeit. Nahrungsaufnahme wäre so gut wie gar nicht möglich gewesen. Auch die Einnahme von Loperamid, Butylscopolamin und Ondansetron hätte keine Besserung gebracht. Nach der letzten Chemotherapie hätte sie zwar auch Durchfall gehabt, dieser wäre aber nach einem Tag und Einnahme von Loperamid wieder verschwunden gewesen.	
Objektive Daten (Anamnese)	Patientin in geschwächtem Allgemeinzustand bei stationärer Aufnahme am 18.08.2014. Diagnose: Ossär und intraabdominell metastasiertes Mammakarzinom links im Stadium IV (AJCC) 03/2014 ED Mammakarzinom rechts als Zweitkarzinom pT1c (M=2), pN2a (9/10, 0/1 sn), V0, lokal R0, G2 Hormonrezeptorstatus positiv (ER 90%, PR 0%) Wachstumsfraktion Ki-67 10% Keine Her2neu-Überexpression (DAKO-Score +) 02/2003 ED Invasiv lobuläres Mammakarzinom links Stadium IIIA Initialstadium: pT1b, pN2a (7/22), pM0, G2 ER 60%, PR 0%, Wachstumsfraktion Ki-67 30% Her2neu negativ Brusterhaltende Therapie mit axillärer Lymphonodektomie Adjuvante Chemotherapie mit 4xEC, 4x Docetaxel sequentiell Radiatio der Restbrust Tamoxifen 20mg für 5 Jahre bis 2008 04/2012 Bildgebend V.a. Peritonealkarzinose mit Aszites, V.a. solitäre Lebermetastase, diffuse Knochenmetastasierung im gesamten Achsenskelett 03/2014 CT-Thorax: unklare neue Struktur in der rechten Mamma 04/2014 Segmentresektion rechte Mamma und Lymphonodektomie rechte Axilla Histologie: Mammasegment mit Manifestation eines max. 1,5cm messenden bifokalen invasiven Karzinoms. LK Sampling mit Nachweis von 9 von 10 Lymphknoten mit metastatischer Infiltration durch das Karzinom Nebendiagnosen: Hyperthyreose Diabetes mellitus Typ 1 (Insulinpumpe)	
Ärztliche Verordnungen und Therapieziele Chemotherapie Supportivtherapie	Verordnungen 05/2012-06/2012 Radiatio BWK 7 und 9 05/2012-12/2012 Paclitaxel 90 mg/m ² d 1,8,15 (bis 09/2012) Bevacizumab 10 mg/kg d 1,15 (ab 09/2012 Mono) Wiederholung d 29 Granisetron 1mg	Therapieziele Rückgang der Knochenmetastasen Schmerzlinderung Palliative Chemotherapie Antiemetische Therapie

Therapie eines metastasierten Mammakarzinoms

	<p>Dexamethason 8mg Clemastin 2mg Ranitidin 50mg Kurzinfusionen 30min vor der Chemotherapie</p> <p>Zoledronsäure 4mg i.v. alle 4 Wochen</p> <p>12/2012 Anastrozol 1mg p.o.</p>	<p>Prophylaxe allergischer Reaktionen</p> <p>Prävention von Frakturen und Wirbelkompressionen</p> <p>Einleitung einer antihormonellen Therapie nach Feststellung des Postmenopausalstatus</p>
Chemotherapie	<p>06/2013-10/2013 Carboplatin AUC 4 d1 Gemcitabin 1000mg/m² d1,8 Wiederholung d 22</p>	<p>Zweitlinientherapie nach Progress</p>
Supportivtherapie	<p>NaCl 0,9% 1000ml 2h vor der Chemotherapie Granisetron 1mg Dexamethason 8mg 30 min. vor der Chemotherapie</p>	<p>Antiemetische Therapie</p>
	<p>Denosumab 120mg s.c. alle 4 Wochen</p>	<p>Prävention von Frakturen und Wirbelkompressionen</p>
	<p>12/2013-04/2014 Everolimus 10mg p.o. Exemestan 25mg p.o.</p>	<p>Kombinierte immunmodulatorische und antihormonelle Therapie mit Afinitor® und Exemestan im Rahmen der BRAWO-Studie</p>
Chemotherapie	<p>05/2014 nab-Paclitaxel 100mg/m² d 1,8,15 Wiederholung d 29</p>	<p>Postoperativ Einleitung einer palliativen Monochemotherapie zur Symptomkontrolle</p>
Supportivtherapie	<p>Granisetron 1mg Dexamethason 8mg</p>	<p>Antiemetische Therapie</p>
	<p>Fortsetzung der antiresorptiven Therapie mit Denosumab</p>	
Hausmedikation	<p>Insulinpumpe Thiamazol 5mg 1-0-0 Pantoprazol 20mg 1-0-0</p> <p>Nitrofurantoin 100mg 0-0-1 Fluconazol 100mg 0-0-1</p>	<p>Rezidivprophylaxe nach Harnwegsinfekt</p>

Therapie eines metastasierten Mammakarzinoms

<p>Stationäre Therapie</p>	<p>ab 19.08.2014 Novaminsulfon 1g i.v. alle 6h MSI 5 mg s.c. alle 12h Pethidin 25mg bei Bedarf Butylscopolamin 20mg i.v. alle 6h</p> <p>Vergentan® 50mg i.v. alle 6h Ondansetron 8mg i.v. abends</p> <p>Metronidazol 500mg i.v. alle 8h</p>	<p>Schmerztherapie</p> <p>Therapie gegen Übelkeit</p> <p>Therapie der Clostridien-Infektion</p>
<p>Analyse und Plan</p> <p>Clostridium difficile Infektion</p> <p>Chemotherapie</p>	<p>Frau W. begab sich wegen akuter Diarrhöen und Übelkeit in stationäre Behandlung. Seit der letzten Gabe der ambulanten Chemotherapie waren erst wenige Tage vergangen. Da Frau W. auch nach der vorigen Chemotherapie von vorübergehender Diarrhöe berichtet hatte, bestand zunächst der Verdacht auf therapieassoziierte Nebenwirkungen unter nab-Paclitaxel. Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen zählen zu den sehr häufigen Nebenwirkungen. Der zunehmend schlechte Allgemeinzustand und erste Laborbefunde deuteten dann aber auf eine andere Ursache hin. Frau W. entwickelte zudem in der ersten Nacht Fieber. Einige Wochen zuvor war die Patientin aufgrund einer Pyelonephritis stationär mit Piperacillin/ Tazobactam behandelt worden, so dass der Verdacht auf eine Clostridien-Infektion nahe lag. Obwohl Piperacillin/ Tazobactam zwar eher zu den Antibiotika gehören, die ein geringes Risiko für die Entwicklung einer Clostridium difficile Infektion aufweisen, wurde der Verdacht durch einen Toxinnachweis in der Stuhlprobe bestätigt. Bei Vorerkrankung mit Mammakarzinom beträgt das Risiko eines 2. Primärtumors 1% pro Jahr. Frau W. befand sich bei Erstdiagnose des Zweitkarzinoms der kontralateralen Brust in laufender palliativer Chemo- bzw. endokriner Therapie. Beim metastasierten Mammakarzinom stehen Symptombefreiheit und Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund, weshalb</p>	<p>Die Patientin wurde isoliert. Entsprechend den Leitlinien wurde eine antibiotische Therapie mit Metronidazol eingeleitet. Die Langzeittherapie mit Nitrofurantoin und Fluconazol zur Rezidivprophylaxe der Harnwegsinfektion wurde abgesetzt. Die Patientin erhielt eine effiziente Schmerztherapie mit Novaminsulfon und Morphinsulfat. Die Ernährung erfolgte parenteral. Zur permanenten Kontrolle und Versorgung wurde Frau W. am 3. Tag ihres stationären Aufenthaltes auf die Intensivstation verlegt.</p>

Therapie eines metastasierten Mammakarzinoms

Therapie der Knochenmetastasen

Monotherapien mit geringeren Toxizitäten bevorzugt werden sollten.

Frau W. erhielt nach Diagnose der Knochenmetastasen im Jahr 2012 ein Jahr lang Zoledronsäure alle 4 Wochen.

Knochenschmerzen waren bei Frau W. unter der Therapie kontrollierbar. Wichtige Nebenwirkung einer solchen Therapie können Kieferosteonekrosen sein.

Postoperativ entschied man sich zur Einleitung einer erneuten palliativen Chemotherapie mit nab-Paclitaxel.

Dieses Schema zeigte in einer Phase-II-Studie an mit Taxanen vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom vergleichbare Ergebnisse und ein verbessertes Sicherheitsprofil im Vergleich zur höher dosierten wöchentlichen Gabe (Blum et al).

Nach Progress der ossären Metastasierung wurde die Bisphosphonattherapie im Jahr 2013 umgestellt auf Denosumab.

Beide Substanzen sind indiziert zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei osteolytischen Knochenmetastasen. Desweiteren lassen sich metastasenbedingte Knochenschmerzen durch Bisphosphonate und Rankligandinhibitoren lindern.

Während der Behandlung sollten Patienten deswegen regelmäßig zur Kontrolle einen Zahnarzt oder Kieferorthopäden aufsuchen.