

Mammakarzinom in der Schwangerschaft**Lernziele**

1. Therapieoptionen für das Mammakarzinom in der Schwangerschaft
2. Supportivtherapie in der Schwangerschaft

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Baltic-Apotheke befindet sich im Herzen der Stralsunder Altstadt, die zum UNESCO-Weltkulturerbe gehört. Seit 1995 stellen die Angestellten der Apotheke (damals noch unter dem Namen Warmbad-Apotheke) applikationsfertige Zytostatikalösungen für drei niedergelassene Onkologen her: beliefert werden eine Schwerpunktpraxis für gynäkologische Onkologie, eine hämato-onkologische Praxis sowie eine internistische Praxis. Außerdem arbeitet die Apotheke mit einer Praxis für Palliativmedizin zusammen und befüllt für diese Schmerzumpfen.

► Bewertung

Mammakarzinome sind im Gegensatz zu vielen anderen Krebserkrankungen keine Alterskrankheit, sondern können auch schon in jüngerem Alter auftreten. Ungefähr 30% der Patientinnen sind jünger als 55 Jahre. Somit erhalten einige Frauen die Diagnose in der Zeit, die eigentlich zur schönsten Zeit des Lebens gehören sollte: in der Schwangerschaft. Hier gilt es für den Onkologen einen guten Kompromiss zu finden: das ungeborene Kind soll nicht gefährdet werden, trotzdem soll die Patientin eine wirksame kurative Therapie erhalten. Dies ist manchmal nicht ganz trivial. Die S3-Leitlinie gibt zwar vor, dass die Therapie einer schwangeren Mammakarzinompatientin möglichst nahe an der Therapie einer nicht schwangeren Patientin liegen sollte, allerdings existieren vor allem für viele in der Supportivtherapie eingesetzte Medikamente kaum Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

► Literatur

- [1] S3-Leitlinie Mammakarzinom (Langversion 4.4, Juni 2021)
- [2] Vortrag Jürgen Barth NZW Juli 2022 (Mammakarzinom)
- [3] Vortrag Robert Dengler 19.01.2023 (Neue Tumortheraeutika und Tumortheraeutika in der Pipeline)
- [4] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/226372/Antikoerper-Wirkstoff-Konjugate-der-3-Generation-Breite-Wirkung-im-Tumor>
- [5] Brustkrebs: Neue Therapieziele, innovative Behandlungsansätze - Mamma Mia! Online (mammamia-online.de)
- [6] <https://www.uni-jena.de/200721-mammakarzinomfli>

► Autorin

Dr. Nina Gerhards, Onkologische Pharmazeutin (DGOP),
Leitung der Sterilherstellung in der Baltic Apotheke
Stralsund

Mammakarzinom in der Schwangerschaft

Patientenidentität NK, 37 Jahre, weiblich, 174 cm, 90 kg, KOF 2,05 m²

Subjektive Daten/ Äußerungen	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin hat Einziehung an der Brust bemerkt • Patientin spricht kein Deutsch • Übersetzung mit Hilfe der Dolmetscherin • Patientin wirkt optimistisch und hat Vertrauen in ihre Ärztin und die geplante Behandlung • Keine großen Probleme mit Übelkeit und Erbrechen während der Chemotherapie, leichter Durchfall • Gute Verträglichkeit der Antikörpertherapie • Gute Verträglichkeit von Neratinib, Durchfall durch Loperamid gut kontrolliert 											
Objektive Daten (Anamnese)	<ul style="list-style-type: none"> • 24.10.19 Stanzbiopsie der rechten Brust zeigte ein bifokales Mamma-Ca, Her2neu 3+, HR positiv, G3, cT1c (bifokal), pN1, Mo • 30.10.19 Stanzbiopsie des LK axillär links zeigte eine Metastase des Mamma-Ca • Weitere Untersuchungen zeigten keine weiteren Metastasen • Vorerkrankungen: Migräne • Hat bereits 6 Kinder, ist aktuell zum 7. Mal schwanger (zum Zeitpunkt des geplanten Therapiebeginns in der 23. Schwangerschaftswoche) 											
Ärztliche Verordnungen (Medikation, klinische Ernährung etc.) und Therapieziele	ÄVO <ul style="list-style-type: none"> • Geplante neoadjuvante Chemotherapie mit doppelter HER2-Blockade: <ul style="list-style-type: none"> o Vor der Geburt: 4 Zyklen Epirubicin 90 mg/m² KOF + Cyclophosphamid 600 mg/m² KOF alle 3 Wochen, anschließend 1 Zyklus Paclitaxel 80 mg/m² KOF o Nach der Geburt: 11 Zyklen Paclitaxel 80 mg/m² KOF wöchentlich, zusätzlich Trastuzumab 6 mg/kg KG + Pertuzumab 420 mg absolut alle 3 Wochen • Geplante Begleitmedikation: <table border="1" data-bbox="469 1467 1024 1960"> <tr> <td data-bbox="469 1467 596 1630">Tag 1</td> <td data-bbox="596 1467 1024 1630"> <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg p.o. • Methylprednisolon 42 mg in 100 ml NaCl 0,9% i.v. • Granisetron 1 mg in 100 ml NaCl 0,9% i.v. • Mesna 400 mg Bolus i.v. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1630 596 1727">Tag 2</td> <td data-bbox="596 1630 1024 1727"> <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg p.o. • Methylprednisolon 16 mg p.o. • Pegfilgrastim 6 mg s.c. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1727 596 1792">Tag 3</td> <td data-bbox="596 1727 1024 1792"> <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg p.o. • Methylprednisolon 8 mg p.o. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1792 596 1868">Tag 4</td> <td data-bbox="596 1792 1024 1868"> <ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 4 mg p.o. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1868 596 1960">Bei Bedarf</td> <td data-bbox="596 1868 1024 1960"> <ul style="list-style-type: none"> • MCP bis zu 3x täglich 10 mg p.o. • Ondansetron bis zu 2x täglich 4 mg p.o. </td> </tr> </table>	Tag 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg p.o. • Methylprednisolon 42 mg in 100 ml NaCl 0,9% i.v. • Granisetron 1 mg in 100 ml NaCl 0,9% i.v. • Mesna 400 mg Bolus i.v. 	Tag 2	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg p.o. • Methylprednisolon 16 mg p.o. • Pegfilgrastim 6 mg s.c. 	Tag 3	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg p.o. • Methylprednisolon 8 mg p.o. 	Tag 4	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 4 mg p.o. 	Bei Bedarf	<ul style="list-style-type: none"> • MCP bis zu 3x täglich 10 mg p.o. • Ondansetron bis zu 2x täglich 4 mg p.o. 	Therapieziele <ul style="list-style-type: none"> • Durch frühen Therapiebeginn weitere Metastasierung verhindern • Das Kind soll nicht geschädigt werden • Kurativer Ansatz • Kontrolle der Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Neutropenie
Tag 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg p.o. • Methylprednisolon 42 mg in 100 ml NaCl 0,9% i.v. • Granisetron 1 mg in 100 ml NaCl 0,9% i.v. • Mesna 400 mg Bolus i.v. 											
Tag 2	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg p.o. • Methylprednisolon 16 mg p.o. • Pegfilgrastim 6 mg s.c. 											
Tag 3	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg p.o. • Methylprednisolon 8 mg p.o. 											
Tag 4	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 4 mg p.o. 											
Bei Bedarf	<ul style="list-style-type: none"> • MCP bis zu 3x täglich 10 mg p.o. • Ondansetron bis zu 2x täglich 4 mg p.o. 											

Mammakarzinom in der Schwangerschaft

- Tumorstatus nach der neoadjuvanten Therapie: Herzneu 3+, HR positiv, G3, ypT1c, ypN1a, Mo
- Nach der Chemotherapie wird eine Operation durchgeführt (brusterhaltende Therapie und axillärer Lymphknotendissektion)
- Es konnte keine komplette pathologische Remission erreicht werden → geplante post-neoadjuvante Therapie mit TDM-1: 3,6 mg/kg KG alle 3 Wochen für 14 Zyklen in Kombination mit Tamoxifen
- Bestrahlung der Brust und des Lymphabflussgebietes
- Erweiterte adjuvante Therapie mit Neratinib für ein Jahr geplant

Analyse und Plan

Wirksamkeit der Tumortherapie (OP, Strahlen- und Chemotherapie und biologische Therapie)
 Fatigue-Syndrom
 Antiemetische Therapie
 Knochenmarkdepression
 Tumorschmerz
 Stomatitis
 Ernährungszustand
 Applikationsprobleme
 Alopezie
 Spezielle Begleitmaßnahmen (Bisphosphonate, Harnsäuresenkung, Kortisonbehandlung)

Analyse/Beurteilung

- Die geplante neoadjuvante Chemotherapie kann aus pharmazeutischer Sicht ohne Bedenken durchgeführt werden, da sich die Patientin bereits im zweiten Trimenon der Schwangerschaft befindet.
- Begleitmedikation:
 - o Es liegen nur wenige Daten bezüglich der Anwendung von Granisetron in der SS vor, da Ondansetron die „ältere“ Substanz ist und mehr Erfahrungen für den Wirkstoff vorliegen, sollte die Therapie umgestellt werden
 - o Aprepitant ist in der Schwangerschaft ebenfalls nicht empfohlen, es sollte eine Umstellung der Therapie erfolgen
 - o Die Anwendung von PEG-Filgrastim ist in der Schwangerschaft nicht empfohlen, da sich im Tierexperiment eine Reproduktionstoxizität gezeigt hat. Da die Gefahr einer potenziell tödlich verlaufenden febrilen Neutropenie sehr groß ist, soll PEG-Filgrastim trotz fehlender Zulassung in der Schwangerschaft gegeben werden. Da die SS schon weiter fortgeschritten ist, ist das Risiko einer Fruchtschädigung geringer als in der Frühschwangerschaft.
- Auch die post-neoadjuvante Therapie (TDM-1 in Kombination mit Tamoxifen) kann wie geplant durchgeführt werden
 - o Nach neuer AGO-Leitlinie möglich
 - o Tamoxifen sollte für 10 Jahre gegeben werden
- Die erweiterte adjuvante Therapie mit Neratinib kann ebenfalls durchgeführt werden
 - o Entspricht der Zulassung
 - o Prophylaktisches Diarrhoemanagement erforderlich

Plan

- Die neoadjuvante Chemotherapie mit doppelter HER2-Blockade wurde wie geplant verabreicht, die Begleitmedikation für EC vor der Geburt wurde nach Rücksprache mit unserer Apotheke und Prof. Paulus vom Universitätsklinikum Ulm (Fachgebiet: Reproduktionstoxikologie) folgendermaßen angepasst:

Tag 1	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 48 mg in 100 ml NaCl 0,9% i.v. • Ondansetron 8 mg i.v. • Mesna 400 mg Bolus i.v. • Abends Ondansetron 8 mg p.o.
Tag 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron 8 mg p.o. 2x täglich • Methylprednisolon 16 mg p.o. • Pegfilgrastim 6 mg s.c.
Tag 3	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron 4 mg p.o. 2x täglich • Methylprednisolon 8 mg p.o.
Tag 4	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 4 mg p.o. • Ondansetron 4 mg p.o. 2x täglich
Bei Bedarf	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron bis zu 2x täglich 4 mg p.o.

Mammakarzinom in der Schwangerschaft

	<ul style="list-style-type: none">o Der Patientin muss die Einnahme des Präparates im Beisein ihres Dolmetschers erläutert werden, wichtig für die Compliance! Die Sprachbarriere darf die Therapie nicht beeinflussen → Beratung durch die Apotheke	<ul style="list-style-type: none">• Die Entbindung verlief ohne Komplikationen, das Kind kam gesund und mit Haaren zur Welt• Nach der OP wurden 14 Zyklen TDM-1 verabreicht, zeitgleich erfolgte eine Bestrahlung der Brust und des Lymphabflussgebietes und die Tamoxifentherapie wurde begonnen• Nach Abschluss der TDM-1 Therapie wurde die Patientin auf Neratinib eingestellto Prophylaktisches Diarrhoemanagement: <u>Woche 1-2:</u> 3x täglich 4 mg Loperamid <u>Woche 3-8:</u> 2x täglich 4 mg Loperamid <u>Ab Woche 9:</u> nur Bedarfsmedikation (bis zu 4x täglich 4 mg Loperamid)
Kontrollparameter	Laborwerte (Blutbild, v.a. Leberwerte) Patiententagebuch (regelmäßige Einnahme, abdominale Beschwerden, Hautveränderungen)	
Beratung	Patient Einnahme von Neratinib: <ul style="list-style-type: none">• 1x täglich 6 Tabletten (à 40 mg) morgens zum Frühstück• Kein Grapefruitsaft!• Weitere KI: PPI, Laxantien, Johanniskraut• Die Tablette nicht mörsern/zerdrücken/auflösen, sondern als Ganzes mit einem großen Glas Wasser schlucken• Kindersicher aufbewahren• Regelmäßige Einnahme entscheidend für den Therapieerfolg! Patiententagebuch führen → Kontrolle, ob keine Einnahme vergessen wurde Arzt Anpassung der Begleitmedikation während der Schwangerschaft: Siehe „Plan“	