

Fortgeschrittenes Ovarial-Karzinom mit Aszites-Bildung

Lernziele:

1. Dosisindividualisierung
2. Lokoregionale Chemotherapie
3. Verhalten und Maßnahmen bei einer Paravasation

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Zentralapotheke des St. Elisabeth Hospitals in Gütersloh hat schon Mitte der 80er Jahre mit der Herstellung applikationsfertiger Zytostatika begonnen. 1999 wurde die Zentrale Zytostatika Herstellung (ZZH) neu aufgebaut. Gegenwärtig werden ca. 14.000 applikationsfertige Zytostatikalösungen/Jahr für sechs Krankenhäuser hergestellt. Seit Bestehen dieser Abteilung hat sich die Zusammenarbeit zwischen ärztlichen und pflegerischen Dienst und der ZZH ständig intensiviert. Die Mitarbeiter der ZZH sind anerkannte Ansprechpartner für alle Fragen im Zusammenhang mit onkologischen Therapien.

► Subjektive Daten

Da eine Einzelberatung nicht möglich war, wurden die arzneimittel- und therapiebedingten Probleme der vorgestellten Patientin durch direkte Beratung im therapeutischen Team geklärt.

► Objektive Daten

Patientin I.H., 68 Jahre/weibl., 158 cm, 75 kg Bei der Patientin I.H. war während einer Laparoskopie zur Cholezystektomie eine ausgedehnte Peritonealkarzinose bei fortgeschrittenem Ovarial-Karzinom T3 (FIGO III), G3 aufgefunden.

► Therapieziel 1:**Postoperative Tumorfreiheit**

Bei der anschließend durchgeführten explorativen Laparotomie wurde festgestellt, dass das kleine Becken durch zys-

tisch-solide Tumormassen ausgefüllt und das Peritoneum mit Metastasen durchsetzt war. Der ausgedehnte, raumfordernde Tumor führte zu einer Verlagerung von Harnblase und Harnleiter und zu beidseitiger Nierenstauung. Die vorliegenden Befunde bestätigten die Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit Aszitesbildung. Obwohl die Größe des postoperativ verbliebenen Tumorrestes der wichtigste Prognosefaktor für das Überleben beim Ovarialkarzinom [1] ist, war im vorliegenden Fall zum Zeitpunkt der Laparotomie eine Tumorsektion nicht möglich. Zudem erholte sich die Patientin postoperativ nur sehr langsam. Deshalb wurde eine präoperative (neo-adjuvante) Chemotherapie durchgeführt.

► Therapieziel 2:**Präoperative (neo-adjuvante) Chemotherapie**

Die Patientin erhielt 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel als Standardtherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Paclitaxel wurde mit 175 mg/m^2 dosiert, Carboplatin wurde der Nierenfunktion angepasst nach AUC 5 berechnet. Nach anfänglich 3-wöchentlicher Gabe wurde der Abstand wegen der Myelotoxizität (v.a. des Carboplatins) ab Zyklus 4 auf 4 Wochen erweitert. Die zu erwartenden Nebenwirkungen konnten bei dieser Patientin durch eine standardisierte Begleitmedikation (u.a. Antiemetika, Antihistaminika, Corticoide) in einem akzeptablen Bereich gehalten werden. Nach dem 6. Zyklus war kein Aszites mehr feststellbar.

4 Monate nach dem letzten Carboplatin/Paclitaxel-Zyklus kam die Patientin zur Wiederaufnahme in die Klinik wegen

zunehmender Aszitesbildung, die mit ziehenden Schmerzen im Oberbauch einherging.

► Therapieziel 3:**Operative Reduktion der Tumormasse und lokoregionale Chemotherapie**

Bei der Aufnahmeuntersuchung waren mobile Tumoren tastbar. Sonographisch sah man dem Uterus aufsetzende unscharf berandete Strukturen. Operativ wurde versucht, möglichst große Mengen Tumormasse zu entfernen. Tumorfiltre im Oberbauch, auf der Dünndarm- und Dickdarmserosa sowie der Harnblase wurden aufgrund der Gefahr der Darmöffnung bzw. Blasenverletzung belassen. Am 7. postoperativen Tag wurden 60 mg Thiotepa in 100 ml NaCl 0,9% via Blasen-spritze intraperitoneal instilliert. Diese lokalregionale Zytostatika-Applikation wurde von der Patientin problemlos vertragen.

► Therapieziel 4:**Palliative Chemotherapie**

Die Patientin I.H. wurde nach der OP auf die Möglichkeit einer weiteren palliativen systemischen Chemotherapie angesprochen, die sie aber vorerst ablehnte. 3 Wochen später entschied sie sich zu einer weiteren Chemotherapie. Daher wurde als Second-line eine Monotherapie mit Topotecan gewählt, das für die Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms in einer Dosierung von $1,5 \text{ mg/m}^2$ zugelassen ist [4]. Auf Grund der Myelotoxizität der Primärtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel war bereits das Zeitintervall von 3 auf

Fortgeschrittenes Ovarial-Karzinom mit Aszites-Bildung

4 Wochen verlängert worden. Da auch bei Topotecan mit hoher Myelotoxizität zu rechnen war und bei der Rezidivtherapie neben der Linderung der tumorbedingten Beschwerden vor allem auch die Verträglichkeit im Vordergrund steht, wurde Topotecan mit 1,25 mg/m² Tag 1-5 dosiert. Als Begleittherapie wurde 8 mg Ondansetron oral täglich appliziert. Die Therapie wurde von der Patientin subjektiv gut vertragen.

Im 5. Zyklus kam es zur Paravasation unter der Topotecan-Infusion. Das sogenannte „Recall-Phänomen“, das Auftreten von Hauterscheinungen an der ursprünglichen Paravasationsstelle bei erneuter Applikation der Substanz, wie es für Taxane und Mitomycin beschrieben wurde [7–10], ist für Topotecan nicht bekannt. Daher wurde auch der 6. Zyklus nach weiteren 4 Wochen appliziert und von der Patientin gut vertragen.

► Analyse und Plan

Eine primäre Tumorresektion war nicht möglich, weshalb eine präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt wurde. Durch Taxane können Hypersensitivitätserscheinungen wie Hypotonie, Angioödem, Bronchospasmus und Urtikaria verursacht werden. Zu deren Vermeidung wurde als empfohlene Begleitmedikation Dexamethason (20 mg oral 12h und 6h vor Paclitaxel), Dimetinden (4 mg i.v. 30 min. vor Paclitaxel) und Ranitidin (50 mg i.v. 30 min. vor Paclitaxel) verabreicht [2]. Zusätzlich wurde zur antiemetischen Prophylaxe Ondansetron (2 x 8 mg oral) gegeben. Wegen der aufgetretenen Myelotoxizität ab Zyklus 3 wurde der 3-wöchige Applikationsrhythmus auf 4 Wochen verlängert.

Das ärztliche und pflegerische Personal wurde u.a. in die speziellen Sicherheitsaspekte einer intraperitonealen Applikation (Persönliche Schutzausrüstung im OP, Flüssigkeitsdicke sterile Unterlage, ggf. Wechsel der Kittel, Entsorgung der Reste) sowie die adaptierte Applikationstemperatur hingewiesen [5, 6]. Auf die Anfrage nach Behandlungsmöglichkeiten des Topotecan-Paravasats im Notdienst

der Apotheke wurde die Aspiration des Paravasats über den noch liegenden Zugang [3] sowie nach Entfernung des i.v.-Zugangs unter Aspirationsbedingungen die Hochlagerung und Ruhigstellung der betroffenen Extremität empfohlen. Da es sich bei Topotecan um ein „Non vesicant“ handelt und mit größeren Schäden oder Nekrosen nicht gerechnet werden musste, waren substanzspezifische Maßnahmen nicht erforderlich. Topotecan wird in der Literatur aber auch als gewebsreizend/nekrotisierend eingestuft, es ist dennoch kein klinischer Fall einer Gewebsschädigung nach Paravasation dokumentiert. Tatsächlich zeigte sich schon nach kurzer Zeit ein deutlicher Rückgang der Schwellung. Eine Dienstanweisung regelt die Dokumentation von Paravasaten. Bei der Durchsicht der Kopie des Paravasate-Dokumentationsbogens in der Apotheke fiel auf, dass der Handrücken als Applikationsstelle gewählt worden war. Dies wurde zum Anlass genommen, in der folgenden innerbetrieblichen Fortbildung das Thema „Paravasation“ aus den verschiedenen Blickwinkeln der Pflege, der ärztlichen Seite aber auch aus pharmazeutisch-onkologischer Sicht anzusprechen sowie Inhalt und Handhabung des Paravasate-Sets erneut vorzustellen.

► Bewertung

8 Wochen nach der letzten Topotecan-Applikation erschien die Patientin erneut in der gynäkologischen Klinik mit starken Abdominalschmerzen. Bei prall gespanntem Abdomen klagte die Patientin über Luftnot. Bei der Aufnahmeuntersuchung fiel reichlich intraperitoneale Aszites auf. Nach problemloser Aszitespunktion wurde am Folgetag Mitoxantron 30mg in NaCl 0,9% via Blasen-spritze intraperitoneal appliziert. Nach anfänglicher Schmerztherapie mit Tramadol® und Metimazol erfolgte Umstellung auf Durogesic® 50µg/h. Die immer wieder auftretende Übelkeit wurde zuerst mit MCP therapiert. Nach der Gabe einer Tablette Zofran® 8mg trat in der Folge keine weitere Übelkeit mehr auf. Da die Patientin danach nicht wieder in unserer Klinik vorstellig geworden war, ist der weitere Verlauf nicht bekannt.

► Literatur

1. AWMF-Leitlinie „Maligne Ovarialtumoren“, 2002
2. Fachinformation zu Taxol®, Bristol-Myers Squibb 2005
3. Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S: Paravasation von Zytostatika. Kompendium für Prävention und Therapie. Springer-Verlag Wien New York 1. Auflage 2002
4. Fachinformation zu Hycamtin®, GlaxoSmithKline, 2006
5. Barth, J.: Zytostatikaherstellung in der Apotheke. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2003, VI-7.3
6. Schmoll, HJ, Höffken K, Possinger K: Kompendium Internistischer Onkologie, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 3. Auflage 1999, Bd. 2, S. 2464
7. Bartkowski-Dodds L, Reville B: Extensive tissue ulceration due to apparent sensitivity reactions to mitomycin. Cancer Treat Rep 1985;69:925-927
8. Du Bois A, Kommos FGM, Pfisterer J, Luck HJ, Meerpohl HG: Paclitaxel induced „recall“ soft tissue ulcerations occurring at the site of previous subcutaneous administration of paclitaxel in low doses. Gynecologic Oncology 1996; 60: 94-96
9. Meehan JL, Spom JR: Case report of Taxol administration via central vein producing a recall reaction at a site of prior Taxol extravasation. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1250-1251
10. Shapiro J, Richardson GE: Paclitaxel-induced „recall“ soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. J Clin Oncol 1994; 12: 2237-2238

► Autor

Dr. Norbert Watermann,
Zentralapotheke St. Elisabeth Hospital
Zentrale Zytostatika Herstellung ZZH
Gütersloh

Eingereicht: 20.01.2003