

Carboplatin/PEG-Doxorubicin beim rezidivierten Ovarial-Karzinom

Lernziele

1. Chemotherapie: C-PLD beim rezidivierten Ovarial-Karzinom
2. Supportivtherapie: Behandlungsoptionen der kutanen Nebenwirkung von PEG – Doxorubicin

► 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 onkologische Pharmazie, Ernährung und Palliativpharmazie. Eine persönliche pharmazeutische Betreuung der onkologischen Patienten und ihrer Angehörigen durch Mitarbeiter des Zytostatika-Bereichs ist Teil dieser Zusammenarbeit.

► Bewertung

Der Erfolg einer Chemotherapie hängt immer auch davon ab, ob die Therapie konsequent ohne Dosisreduktionen oder Zyklusverschiebungen durchgeführt werden kann. Beim Auftreten einer PPE wird je nach Schweregrad und Beeinträchtigung der Patienten die Dosis reduziert oder eine Therapiepause gemacht. In diesem Fall konnte die Therapie trotzdem protokollgerecht weitergeführt werden, nachdem bei Anwendung von Mapisal® Salbe und anderen unterstützenden Maßnahmen eine schnelle Besserung der Symptome zu beobachten war. Kutane Nebenwirkungen sind während der Folgezyklen bei prophylaktischem Auftragen von Mapisal® nicht aufgetreten. Die Therapie wurde mit dem 6. Zyklus komplettiert. Die abdominalen Beschwerden waren vollkommen rückläufig. Sowohl in der klinischen Untersuchung als auch sonographisch zeigten sich keine Auffälligkeiten.

► Literatur

(1) Pujade-Lauraine E et al.: Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared with Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. J Clin Oncol 2010 May 24

(2) Fachinformation Caelyx® Stand November 2010

(3) Arkenau H-T: Therapiemanagement: Capecitabin und das Hand-Fuß-Syndrom Journal Onkologie, 2006 (02)

(4) Martschick A et al.: The Pathogenetic Mechanism of Anthracycline-induced Palmar-plantar Erythrodysesthesia: Anticancer Research 2009 Jun; 29 (6): 2307 – 13

(5) Firmeninformation Mapisal® medac onkologie WO-1601/10.2011

(6) Lademann J et al.: Treatment of patients with chemotherapy-induced PPE using a prevention ointment containing high concentrations of antioxidants; J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr. e19558)

(7) Kluschke F et al.: Application of an ointment with high radical protection factor as a prevention strategy against PPE; J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr. 5064)

(8) Simes RJ et al: The value of early decrease in CA125 levels as a prognostic or surrogate marker for disease progression in patients with recurrent ovarian cancer: Results from the CALYPSO study. J Clin Oncol 28; 2010 (suppl; abstr. 5080)

(9) Das rote Buch – Hämatologie und internistische Onkologie; Berger DP, Engelhardt R., Mertelsmann R; 4. Auflage (2010); ecomed Verlagsgesellschaft

► Autorin:

Dr. Dorothee Wandel
Apothekerin Onkologische Pharmazie
Bahnhof-Apotheke
Lörrach

Eingereicht: 12. Dezember 2012

► Danksagung:

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

Carboplatin/PEG-Doxorubicin beim rezidierten Ovarial-Karzinom

Patientin, 71 Jahre, Gewicht: 76 kg, Größe: 169 cm, KOF: 1,87 m²

Subjektive Daten Äußerungen	Die Patientin klagt seit August 2011 über zunehmendes Völlegefühl, Obstipationsneigung, Spannungsgefühl im Abdomen und diffuses abdominelles Unwohlsein; Im Verlauf der Therapie kommt ein schmerzhaftes Erythem im Achselbereich hinzu.	
Objektive Daten (Anamnese)	Anamnese: 6/2009 Erstdiagnose Ovarialkarzinom pT3c, N0, M0, G3, FIGO IIIc, Hysterektomie, Adenektomie, Omentektomie, Debulking im Becken 7-11/2009 Carboplatin/ Paclitaxel 6 Zyklen 8/2011 Tumormarker CA125 55/ml 9-10/2011 Tamoxifen 10/2011 MRT Abdomen, Tumorprogress mit zunehmendem Aszites und Tumorplaques auf dem Peritoneum, Größenzunahme des pleuraständigen Tumors an der zentralen Zwerchfellkuppe, zunehmende Beschwerden	
Ärztliche Verordnungen und Therapieziele	Chemotherapie Carboplatin AUC 5 450mg PEG-Doxorubicin 30mg/m ² 55mg Wiederholung an d 22, 6 Zyklen Supportivtherapie: Dexamethason 8mg i.v. Granisetron 1mg i.v. 30 min. vor der Chemotherapie MCP 10mg bei Bedarf 3-4x täglich G-CSF Hydrierung mind. 2,0 l p.o. täglich	Therapieziele Anhaltende Remission nach Rezidiv Antiemetische Therapie Therapie der Neutropenie
Analyse und Plan Chemotherapie	Analyse Es handelt sich hier um ein Spät-Rezidiv eines platinsensiblen Ovarialkarzinoms bei einer über 70jährigen Patientin. In der Calypso-Studie (1) wurde für die Kombination Carboplatin mit pegyliertem Doxorubicin eine signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit in der Behandlung des	Plan/Beratung

Carboplatin/PEG-Doxorubicin beim rezidivierten Ovarial-Karzinom

Analyse und Plan Chemotherapie

rezidivierenden Ovarialkarzinoms gefunden (median 11,3 vs. 9,4 Monate, n = 976) als für die Standardtherapie Carboplatin/ Paclitaxel. Während zum Abbruch führende hämatologische Nebenwirkungen (36,8% vs. 28,4%) wie auch Alopezie (ca. 84,3% vs. 7,1%), allergische Reaktionen (ca. 18,9% vs. 5,8%) und sensorische Neuropathien (ca. 28,1% vs. 5,2%) im C-P Arm häufiger gesehen wurde, traten das Hand-Fuß-Syndrom (ca. 12,3% vs. 2,2%) aber auch Mukositis und Übelkeit im C-PLD Arm häufiger auf.

Nach dem ersten Zyklus sistieren die Beschwerden komplett. Der Ca 125-Wert normalisiert sich.

Nach dem 3. Zyklus kommt es zu einem Abfall der Leukozyten und der Neutrophilen.

Nach dem 2. Zyklus kommt es bei der Patientin zu einem großflächigen brennenden geröteten Hautausschlag in beiden Achselhöhlen. Erythematöser Hautausschlag und PPE (Palmar-plantare Erythrodysesthesie, Hand-Fuß-Syndrom) sind als eine der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Caelyx® in der Fachinformation (2) beschrieben.

Das PPE ist klinisch durch ein Erythem gekennzeichnet, das lokal vor allem an den Handinnenflächen und Fußsohlen, aber auch in den Achselhöhlen und anderen Hautfalten, auftritt und höhergradig zu schwer heilenden Ulzerationen, Blasen und starken Schmerzen führen kann. Zusätzlich finden sich häufig ein Abschuppen der Haut, Taubheit, Kribbeln und eine Überempfindlichkeit für Wärme. Es kann sich lokal ausbreiten. Das PPE wird in drei ver-

Die Autoren folgern, dass das C-PLD-Schema aufgrund seiner Wirksamkeit und guten Verträglichkeit der Standardtherapie vorzuziehen sei. So fällt die Entscheidung für die Carboplatin/ PLD-Kombination.

Es wird Filgrastim von d 4-6 gegeben. Die Zykluslänge wird entsprechend der Calypso-Studie auf 4 Wochen verlängert, um die Notwendigkeit einer Dosisreduktion auf jeden Fall zu vermeiden.

Eine spezifische Therapie der PPE steht nicht zur Verfügung. Ein wesentlicher Pfeiler besteht in einer Therapieunterbrechung bzw. Dosisreduktion. In den meisten Fällen ist eine Wiederaufnahme der Chemotherapie nach Abklingen der PPE möglich, häufig wird die Dosis reduziert (3).

Zur Pathogenese gibt es nur begrenzte Hinweise. In der Literatur gibt es Theorien, dass freie Radikale für die Toxizität verantwortlich seien. Untersuchungen mit dem Fluoreszenzmikroskop haben belegt, dass PEG-liposomales Doxorubicin über die Schweißdrüsen aus dem Körper austritt. Unter der Einwirkung von Sauerstoff entstehen aus Doxorubicin freie Radikale, welche zu einer Abnahme des antioxidativen Poten-

Carboplatin/PEG-Doxorubicin beim rezidierten Ovarial-Karzinom

Analyse und Plan Chemotherapie

schiedene Schweregrade eingeteilt. Wird das PPE nicht behandelt, kann es zu schweren Funktionseinschränkungen kommen und negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben (3).

Grad 1: Gering ausgeprägtes, schmerzloses Erythem

Grad 2: Erythematöse Hautveränderungen (Abschuppen der Haut, Blasenbildung, Bluten, Schwellung) oder Schmerz ohne Funktionseinschränkung

Grad 3: Ulzerative Dermatitis oder Hautveränderungen, die mit Schmerzen und Funktionseinschränkung einhergehen.

NCI-CTC Version 3.0: Einteilung des Hand-Fuß-Syndroms

Die PPE wurde erstmals 1974 von Zuehlke als Folge einer Therapie mit Mitotan beschrieben. Inzwischen kennt man verschiedene Wirkstoffe, z.B. auch orale Fluorpyrimidine (z.B. Capecitabin) oder einige Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Sorafenib), die PPE auslösen können (3).

tials der Haut führen. Diese freien Radikale schädigen die Hautzellen und führen zu den Symptomen des PPE (4).

Der Patientin wird die seit Okt. 2011 erhältliche Salbe Mapisal® empfohlen. Die Salbe wirkt auf zweierlei Weise. Zum einen bildet sie auf der Hautoberfläche einen Schutzfilm und verhindert so das Eindringen des Chemotherapeutikums in die Haut.

Außerdem neutralisiert die Salbe mit ihrem extrem hohen antioxidativen Potential (60mal höher als das gesunder Haut) freie Radikale und macht sie unschädlich (5, 6, 7).

Die Salbe wurde nach Auftreten des Ausschlags großflächig auf das Ekzem in den Achselhöhlen (beidseitig) aufgetragen. Die Patientin wurde entsprechend der Firmeninformation zur korrekten Anwendung geschult. Um die Wirkung der Formulierung nicht zu beeinträchtigen, dürfen keine anderen Pflegeprodukte gleichzeitig verwendet werden. Die Behandlung erfolgte regelmäßig über mehrere Tage. Die Schmerzen seien schon am nächsten Tag abgeklungen, nach wenigen Tagen hatte sich das Ekzem zurückgebildet.

Um ein Auftreten im Vorfeld zu vermeiden, wurde der Patientin empfohlen, 2 – 3 Tage vor Verabreichung der jeweils nächsten Chemotherapie bis jeweils 14 Tage nach dem Zyklus die Salbe regelmäßig anzuwenden. Unterstützende allgemeine Maßnahmen wurden besprochen: So sollte keine enganliegende Kleidung getragen werden, da durch Reibung die Abschürfung der Haut verstärkt werden könnte. Außerdem sollte heißes Wasser zum Duschen und Baden vermieden werden. Bei Schmerzen helfen kalte Kompressen oder Eispacks, generell sollte die Haut nicht austrocknen.

Carboplatin/PEG-Doxorubicin beim rezidierten Ovarial-Karzinom

Kontrollparameter

29.10.2011: CA 125: 420

23.11.2011: CA 125: 158

14.12.2011: CA 125: 20,6

05.01.2012: CA 125: 11,8

08.02.2012: CA 125: 9,8

Das Glykoprotein CA 125 wird als Surrogatmarker für die Wirksamkeit einer Chemotherapie herangezogen (8, 9). Als frühes Ansprechen (ER, early response) wird eine Abnahme des Wertes um >50% pro Monat während 100 Tagen definiert.

Herzecho vor der Therapie sowie vor dem 3. und 6. Zyklus

IMPRESSUM:

Herausgeber
Klaus Meier, Soltau

Mitherausgeber
Dr. Karla Domagk, Cottbus
Michael Höckel, Kassel
Prof. Dr. Dorothee C. Dartsch, Hamburg
Prof. Dr. Günther Wiedemann, Ravensburg

Verlag:
onkopress,
Theo-Mülders-Straße 92,
47918 Tönisvorst,
www.onkopress.de
Bildnachweis Foto Titelseite: fotolia.com

Redaktion:
Dr. Karla Domagk, Cottbus
Anja Holsing, Köln

Alle Rechte, insbesondere die des Nachdrucks, der Übersetzung, der photomechanischen Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen sind vorbehalten und bedürfen schriftlicher Genehmigung. Der Leser darf darauf vertrauen, dass Autoren und Redaktion größte Mühe und Sorgfalt bei der Erstellung verwendet haben. Für etwaige inhaltliche Unrichtigkeit von Artikeln übernehmen Herausgeber, Verlag und Redaktion keinerlei Verantwortung und Haftung. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.