

Palliative Therapie des metastasierten Sigmakarzinoms

Lernziele

1. Behandlung des metastasierten Sigmakarzinoms im adjuvanten Setting
2. Auswahl des Chemotherapieregimes in Abhängigkeit von dem molekularpathologischen Profil des Tumors
3. Mögliche Ursachen fürs Stoppen der Surefuser®-Pumpe während der 5-Fluorouracil (5-FU) -Infusion und entsprechende Gegenmaßnahmen
4. Assessment krankheits- und therapieinduzierter Nebenwirkungen sowie eine gezielte Symptombehandlung beim Hautkontakt mit 5-FU und Mukositis

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Das Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum ist eine der größten medizinischen Einrichtungen des Landes Mecklenburg-Vorpommern. Als Haus der Maximalversorgung mit über 1.000 Betten in fast allen medizinischen Fachgebieten versorgt das Klinikum jährlich über 40.000 stationäre und noch deutlich mehr ambulante Patienten an mehreren Standorten. Für Nordostdeutschland ist es zwischen Berlin und Rostock beziehungsweise Schwerin und Stettin das größte medizinische Kompetenzzentrum.

Die Krankenhausapotheke versorgt neben den Fachabteilungen des Klinikums weitere Krankenhäuser der Region mit insgesamt 1.900 Betten sowie den Rettungs- und Hospizdienst mit Arzneimitteln.

Als Onkologisches Zentrum bietet das Klinikum den krebserkrankten Patienten komplexe qualifizierte Betreuung in stationären, tagesklinischen und palliativen Bereichen. Von der Herstellungsabteilung der Apotheke werden jährlich bis zu 14.000 Zytostatikazubereitungen und 1.000 Rezeptur- und Defektur-Arzneimittel hergestellt. Die Apotheke steht den Ärzten und dem Pflegepersonal bei allen pharmazeutischen Fragestellungen stets zur Verfügung und unterstützt die onkologischen Kliniken unter anderem durch das Erstellen von standardisierten Chemotherapie-Protokollen, die Durchführung vielfältiger Schulungen sowie die Mitarbeit bei der Aktualisierung von internen Standards und Leitlinien. Eine pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten ist jedoch bisher nur selten in Einzelfällen möglich.

► Bewertung

In den deutschsprachigen Ländern ist das kolorektale Karzinom bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor. Etwa 30 Prozent aller kolorektalen Karzinome sind wie im beschriebenen Fall im Kolon sigmoideum lokalisiert.

Die Therapiemöglichkeiten sind vielfältig und richten sich unter anderem nach den Ergebnissen der Voruntersuchungen, dem allgemeinen Zustand und Motivation des Patienten sowie der Lokalisation, Größe und Ausbreitung des Tumors. Je früher die Diagnose gestellt wird, desto besser sind die Heilungschancen. Eine immer größere Rolle spielt auch bei dieser Krebsart die Bestimmung des molekularpathologischen Profils des Tumors. Durch die Fortschritte in Diagnostik und Therapie nimmt die Sterblichkeit bei dieser Erkrankung in den vergangenen 10 Jahren kontinuierlich ab. Die infusionale Verabreichung von 5-Fluorouracil ist ein wichtiger Bestandteil vieler Kombinationschemotherapieprotokolle bei den kolorektalen Karzinomen. Das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis zeigte dabei die intravenöse 5-FU-Dauerinfusion über 24-48 Stunden nach einer vorherigen Gabe von Folsäure. Die kontinuierliche Infusionstherapie ohne stationären Aufenthalt wird üblicherweise durch den Einsatz von tragbaren Elastomerpumpen ermöglicht. Standardmäßig werden hierfür im Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum die Surefuser®-Pumpen der Firma medac GmbH verwendet.

Bei der in diesem Fall vorgestellten Patientin stoppten frühzeitig die drei ersten 5-FU-Infusionen mittels Surefuser®-Pumpe, so dass keine vollständige Applikation möglich war. Bereits nach dem ersten Vorfall wurde die Apotheke von der Pflege kontaktiert und es wurde nach möglichen Ursachen intensiv gesucht. Zu dem Zeitpunkt waren keine Chargenrückrufe bekannt und die vergleichbaren Infusionen mittels Surefuser®-Pumpen verliefen bei allen anderen Patienten ohne Beanstandungen. Nach dem zweiten Vorfall wurde die Patientin erneut von den Pflegekräften geschult, jedoch änderte sich diesbezüglich auch bei der darauffolgenden dritten Applikation wieder nichts. Dies führte zu einer großen Verunsicherung der Patientin und störte die Akzeptanz der Therapie erheblich. Die Situation war sowohl für die Patientin als auch für die Pflege extrem belastend, so wurde seitens der Apotheke ein Patientengespräch angeboten.

Palliative Therapie des metastasierten Sigmakarzinoms

► **Bewertung**

In dem längeren ausführlichen Gespräch konnten leider ebenfalls keine Auffälligkeiten bezüglich der Handhabung festgestellt und somit auch keine Ursache für das Stoppen der Pumpen ermittelt werden. Unter Beachtung der entstandenen großen Abneigung gegenüber Surefuser®-Pumpen wurden der Patientin daraufhin die unterschiedlichen Varianten von Elastomer-Pumpen aus dem Musterbestand der Apotheke vorgestellt, unter anderem auch die EasyFlow® von der Burg-Pharma GmbH.

Die EasyFlow®-Pumpen sind erst seit 2022 auf dem deutschen Markt. Durch den patentierten Füllballon aus einem thermoplastischen Elastomer kann man bei der EasyFlow®-Pumpe auf die starre Hartschale verzichten, was die Pumpe von den anderen optisch deutlich unterscheidet. Vermutlich spielte das in diesem Fall für die Entscheidung der Patientin eine Rolle, so dass sie dem erneuten Therapieversuch mittels EasyFlow®-Pumpe zugestimmt hat. Die Patientin konnte somit für das Fortsetzen der Therapie ermutigt werden und wurde auch zu ihren sonstigen Fragen im Zusammenhang mit Ihrer Therapie beraten.

Die folgenden Applikationen mittels Easy-Flow®-Pumpen verliefen vollständig und komplikationslos. Es konnten alle zwölf Zyklen wie geplant stattfinden und die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab mono konnte eingeleitet werden.

Dieser Fall unterstreicht die Möglichkeit oder sogar die Notwendigkeit des Mitwirkens des Apothekers bei der Betreuung von Patienten. Nur die Apotheke hatte in diesem Fall einen Überblick über die Herstellungsmöglichkeiten und konnte zusätzlich einen entsprechenden Musterbestand einschließlich der Handhabungserklärung anbieten. So war es möglich, durch die funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit zum Therapieerfolg der Patientin beizutragen.

► **Literatur**

1. *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 2.1, AWMF-Registrierungsnummer: 021/007OL. Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. 2019. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; Abgerufen am 11.12.2023.*
2. *Darmkrebs. Gelbe Liste. 2019. <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/darmkrebs>; Abgerufen am 11.12.2023.*

3. *Cervantes, A., Adam, R., Roselló, S. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan; 34(1):10-32.*
4. *Stintzing, S et al. FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study. J Clin Oncol. 2023 Sep; 41(25):4143-415.*
5. *Berger, D. P., Engelhardt, M., Mertelsmann, R. et al: Das rote Buch – Hämatologie und internistische Onkologie, 5. Auflage, Ecomed Verlagsgesellschaft; 2014.*
6. *Hofhein, R.-D. et al. Kolonkarzinom. Onkopedia-Leitlinie. 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>; Abgerufen am 02.04.2024.*
7. *Engelhardt, M. et al: Das Blaue Buch. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlagsgesellschaft; 2016.*
8. *Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml. Stand 11/2021.*
9. *Surefuser®. medac GmbH. 2022. <http://www.surefuser.de>.*
10. *EasyFlow®. Burg Pharma GmbH. 2024 <https://burg-pharma.com/elastomerpumpe/>*
11. *ONKOPTI. <http://www.onkopti.de>.*

► **Autorin**

Dipl.-Pharm. Elena Westhof
Krankenhausapotheke
Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum
Neubrandenburg

Eingereicht am: 05.01.2024

Palliative Therapie des metastasierten Sigmakarzinoms

Patientin X.X., 64 J., weiblich, Gewicht 76 kg, Größe 165 cm, KOF 1,83 m²

Subjektive Daten/ Äußerungen (Gesamtschilderung)	<p>Die Patientin befand sich in Behandlung in der Onkologischen Tagesklinik und stellte sich dort am darauffolgenden Tag nach der stattgefundenen Chemotherapie (3. Zyklus) vor. Vor etwa 26 Stunden wurde ihr eine 2-Tages-Pumpe mit 5-Fluorouracil angehängt. Die Pumpe blieb in der Nacht stehen, obwohl sie noch zu mehr als 60 Prozent gefüllt war. In den beiden Vorzyklen konnten die entsprechenden Infusionen ebenfalls nicht vollständig appliziert werden. Daraufhin wurde die Patientin bereits von den Pflegekräften erneut im Umgang mit den Pumpen geschult, alle Anweisungen hat sie nach ihren Angaben streng befolgt. Die Patientin war sehr verunsichert und hat sich große Sorgen gemacht, dass ihre Therapie durch die abgebrochenen 5-FU-Applikationen gefährdet sein könnte.</p>	
Objektive Daten (Anamnese)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diagnose: Sigma-Ca, ED 2021 ■ TNM: pT3 N2b (16/26) cMo G1 Lo Vo Ro; UICC-Stadium IIIC ■ Histologie: Adeno-Ca des Kolon sigmoideum, aktuell Metastasen des Adenokarzinoms sowohl retroperitoneal als auch im Mediastinum ■ Theragnostik: Nachweis einer BRAF-Mutation; RAS-Wildtyp; Nachweis von Mismatch-Repair-Proteinen (MSS-Tumor); Nachweis einer PIK3CA-Mutation ■ Anamnese/bisherige Therapie: Laparoskopische Sigmaresektion 2021 Adjuvante Chemotherapie nach dem FOLFOX-6-Protokoll (6 Mo) aktuell 3. Zyklus palliativer Chemotherapie FOLFIRI + Bevacizumab (2023) ■ DPD-Aktivität: kein Hinweis auf eine verminderte DPD-Aktivität; DPD-Aktivitätsscore (CPIC) = 2.0 ■ Allgemeinzustand: gut (ECOG 1) 	
Ärztliche Verordnungen (Medikation, klinische Ernährung etc.) und Therapieziele Plausibilisierung durch Apotheker (Regeldosis, individuelle Dosis, Abweichungen begründet, Applikation usw.)	ÄVO Palliative ICTx q2w: - Bevacizumab 5 mg/kg KG i.v.: 380 mg in 100 ml NaCl 0,9 %; Inf. 60' - Irinotecan 180 mg/m ² i.v.: 329,4 mg in 250 ml NaCl 0,9 %; Inf. 90' - Folsäure 400 mg/m ² i.v.: 732 mg in 250 ml NaCl 0,9 %; Inf. 30' - 5-Fluorouracil 400 mg/m ² i.v. als Bolus: 732 mg ad 20 ml NaCl 0,9 % (Spritze) - 5-Fluorouracil 2400 mg/m ² i.v. (über 46 h): 4392 mg ad 100 ml NaCl 0,9 % in der 2D-Su-refuser-Pumpe	Therapieziele Palliative Immunchemotherapie mit dem Ziel einer Remission und Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptabler Toxizität und guter Lebensqualität
	Begleitende Medikation: - 8 mg Ondansetron + 8 mg Dexamethason in 250 ml NaCl 0,9 % als Kurzinfusion - Dexamethason 2 x tgl. 4 mg p.o. d 2 und 3 nach CTx	Antiemetische Prophylaxe/Therapie
	- Atropinsulfat 0,25 mg s.c.	Prophylaxe eines cholinergen Syndroms (unter Irinotecan)

Palliative Therapie des metastasierten Sigmakarzinoms

	<p>Die Plausibilität nach §7,1b & §35,6 ApBetrO geprüft und sichergestellt. Das angeforderte Therapieprotokoll „Bevacizumab + FOLFIRI“ entspricht dem aktuellen wissenschaftlichen Standard hinsichtlich Indikation, Dosierung, Applikationsform, Trägerlösung nach Art und Menge sowie Therapieintervall. Es sind keine Abweichungen vom internen Standard vorhanden. Die Begleittherapie entspricht ebenfalls den im Standardprotokoll festgehaltenen Vorgaben.</p>	
<p>Analyse und Plan Wirksamkeit der Tumortherapie (OP, Strahlen- und Chemotherapie und biologische Therapie)</p>	<p>Analyse/ Beurteilung</p> <p>Leitlinienkonform erfolgte 2021 nach einer Ro-Resektion im Stadium III die adjuvante Behandlung nach FOLFOX-Protokoll über 6 Monate. Aktuell wurde im Rahmen der Nachsorge weitere Metastasierung festgestellt. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen beim Nachweis einer Metastasierung beginnt mit der Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten. Motivierte Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1), für die primär keine chirurgische Interventionsmöglichkeit besteht, sollten möglichst eine intensive systemische Chemotherapie erhalten.</p> <p>In der Erstlinie sollte ein Fluoropyrimidin-basiertes Kombinationsregime mit infusionaler Verabreichung von 5-Fluorouracil, wie FOLFIRI, FOLFOX oder FOLFOXIRI eingesetzt werden. Das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis zeigte die intravenöse 5-FU-Dauerinfusion über 24-48 Stunden nach einer vorherigen Gabe von Folsäure.</p> <p>Patienten mit relevanten DPD-Polymorphismen haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie, neutropenischen Fiebers, schwerer ulzeröser Mukositis u. a. Deswegen muss vor einer Fluorouracil-haltigen Chemotherapie eine Mutation ausgeschlossen werden.</p> <p>Bei dieser Patientin wurde keine verminderte DPD-Aktivität festgestellt, so dass die entsprechende 5-FU-Dosisreduktion nicht notwendig war.</p> <p>Durch die Kombination von Chemotherapie mit Antikörpern kann eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von etwa zehn Monaten und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 30 Monaten erreicht werden. Die Wahl des Chemotherapieregimes hängt entscheidend von dem molekular-pathologischen Profil des Tumors ab.</p>	<p>Plan</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Palliative Immunchemotherapie FOLFIRI und Bevacizumab als Erstlinie im metastasierten Stadium der Erkrankung bei Patientin im guten Allgemeinzustand und BRAF-mutiertem Tumor über 6 Monate (12 Zyklen q2w) ■ regelmäßiges Assessment krankheits- und therapieinduzierter Nebenwirkungen sowie eine gezielte Symptombehandlung ■ Danach Fortführung von Bevacizumab mono zwecks Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ■ anschließende medizinische Rehabilitation, um Folgestörungen zu lindern und die Lebensqualität zu erhöhen

Palliative Therapie des metastasierten Sigmakarzinoms

Die Untersuchungen umfassen essentiell eine Analyse des Mutationszustands der RAS-Gene KRAS und NRAS, des BRAF-Gens sowie des Status der Mikrosatelliteninstabilität. Die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität sowie des HER2-Status haben in der Erstlinientherapie keine unmittelbare Relevanz, sind jedoch eventuell von Bedeutung für die spätere Behandlungsführung.

Bei dieser Patientin wurde ebenfalls der PIK3CA-Mutationsstatus bestimmt. Derzeit sind die PIK3CA-Inhibitoren für solide Tumoren noch in der klinischen Entwicklung, somit ist es für die aktuelle Therapieentscheidung nicht bedeutend.

Bei Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren kommt als weitere Entscheidungsgrundlage die Lokalisation des Primärtumors, bei linksseitigen Tumoren werden die Therapiekombinationen mit EGFR-Antikörpern wie Cetuximab oder Panitumumab eingesetzt.

Bei etwa zehn Prozent der Patienten und auch bei dieser Patientin liegt eine BRAF-Mutation vor. Dies bedingt eine ungünstigere Prognose und erfordert eine intensive Chemotherapie wie FOLFIRI oder FOLFOXIRI in Kombination mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab als Angiogenesehemmer. Für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren konnte in einer Metaanalyse keine bessere Effektivität der Triplett-Chemotherapie (Kombination aus drei Wirkstoffen: Irinotecan, Oxaliplatin und 5-FU) im Vergleich zur Doublette (Zweier-Kombination: Irinotecan und 5-FU) gezeigt werden. Ebenfalls ergab sich auch kein Benefit durch die Addition von Cetuximab statt Bevacizumab zu einer Chemotherapie-Triplette (FIRE 4.5 Studie). Insofern ist für diese Patientin derzeit eine Doublet-Chemotherapie FOLFIRI mit Bevacizumab eine sinnvolle Therapieoption.

Die 48-Stunden-Infusionen von 5-Fluorouracil sind der Grundstein der Therapie. Im ambulanten Setting erfolgen sie üblicherweise mit Hilfe von tragbaren Elastomerpumpen, hierfür werden in der Apotheke des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Surefuser®-Pumpen der Firma medac GmbH eingesetzt. Da bereits zum dritten Mal in Folge die Applikation nicht vollständig erfolgen konnte und die Pumpen nach einer bestimmten Zeit ohne erkennbare Ursache stoppten, bestand ein akuter Handlungsbedarf.

Nach Recherche und Rücksprache mit der Firma gibt es zwei mögliche Ursachen fürs Stoppen der Surefuser®-Pumpe während der 5-Fluorouracil-Infusion:

Palliative Therapie des metastasierten Sigmakarzinoms

1) Auskristallisation von 5-FU bei kälteren Temperaturen und somit Verstopfen des Filters oder des Durchflussbegrenzers - entweder wenn die Pumpe im Winter nicht körpernah gelagert wird oder wenn die Klimaanlage im Auto ungünstig gerichtet ist oder bei zu langer Lagerung zwischen der Herstellung und dem Anschließen an den Patienten, insbesondere in klimatisierten Räumen.

→ Als Gegenmaßnahme sollte man die Pumpe vorsichtig erwärmen, die Kristalle lösen sich bei ca. 60°C wieder auf. Dabei muss die Pumpe kräftig geschüttelt werden und vor dem Wiederanschießen an den Patienten auf Körpertemperatur gebracht werden. Verfärbte Lösungen dürfen dabei nicht verwendet werden.

2) Verstopfen des Filters oder des Durchflussbegrenzers durch Luftblasen bei unzureichender Entlüftung während des Herstellens oder bei falscher Lagerung, insbesondere während des Schlafens.

→ Der Patient sollte versuchen mit dem Finger gegen den Durchflussbegrenzer und den Filter zu schnippen, um ein eventuelles Luftbläschen dadurch zu lösen.

Keine der genannten Problemstellungen konnte in diesem Fall eindeutig identifiziert werden. Sowohl seitens der Pflege als auch seitens der Apotheke wurden überhaupt keine Abweichungen in der Handhabung festgestellt, es waren zu dem Zeitpunkt ebenfalls keine Chargenrückrufe bekannt. Die Applikationen bei anderen Patienten verliefen ohne Beanstandungen.

Die von den Ärzten veranlasste Portdarstellung ergab ebenfalls keine Auffälligkeiten.

Es wurde überlegt, die Therapie auf Capecitabin p.o. umzustellen. Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das enzymatisch durch den Tumor zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien war es mindestens so effektiv wie die 5-FU-Bolus/Folinsäure-Therapie.

Seitens der Apotheke wurde ein Patientengespräch angeboten.

Palliative Therapie des metastasierten Sigmakarzinoms

Kontrollparameter	<ul style="list-style-type: none">■ Blutbildkontrolle vor jedem Therapietag■ Zu Beginn der Therapie Bestimmung der DPD-Genmutationen (Ausschluss von DPD-Mangel)■ GOT, GPT, GGT, Bilirubin, AP, Cholinesterase (Anpassung der Dosierung von Irinotecan und 5-Fluorouracil)■ Blutdruckkontrolle und Urin-Eiweißausscheidung vor und nach der Bevacizumab-Gabe■ Bildgebende Verfahren zur Verlaufskontrolle (CT)■ Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) alle sechs Monate für mindestens zwei Jahre
Beratung	<p>Patient/Apotheker:</p> <ul style="list-style-type: none">■ Erklärung der Funktionsweise von Elastomerpumpen allgemein und Besprechung der Anwendungshinweise zu Surefuser®-Pumpen■ Im Gespräch keine Fehler in der Handhabung durch die Patientin erkennbar■ Patientin fühlte sich mit Ihren Sorgen auf der Station nicht ernst genommen, eine große Abneigung gegenüber Surefuser®-Pumpen und schwindendes Therapie-Vertrauen wurden deutlich■ Die angesprochene Möglichkeit der Fortführung der Therapie mit oraler Medikation wurde durch die Patientin abgelehnt, sie wollte am liebsten weiterhin die i.v.-Medikation erhalten und fragte nach alternativen Elastomerpumpen■ Accufuser®-Pumpen (Vygon) und EasyFlow®-Pumpen (Burg Pharma GmbH) aus dem Muster-Bestand der Apotheke wurden der Patientin präsentiert und die Unterschiede erklärt■ Einigung über den Versuch der Therapie mit EasyFlow®-Pumpe im nächsten (4.) Therapiezyklus■ Außerdem war beim Dekonnektieren der Pumpe auf der Station 5-FU auf die Haut in der Nähe des Portes ausgetreten, die Haut war gerötet und juckte → Auf Harnstoff-haltige Hautpflege wurde verwiesen, vorübergehende Hautreizungen können auch mit 1 %iger-Hydrocortisoncreme behandelt werden■ Allgemeine Hinweise zur Mukositis-Prophylaxe und Ernährung während der Chemotherapie (Kryotherapie während der 5-FU-Bolusgabe, weiche Lebensmittel, mehrere Mahlzeiten pro Tag etc.) wurden erörtert