

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Lernziele

1. Therapieoptionen des Ovarialkarzinoms
2. Supportivtherapie

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Anstaltsapotheke des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern Wien versorgt fünf Krankenhäuser und ein Pflegeheim mit Arzneimitteln. 2010 wurde eine Zentrale Zytostatika Zubereitung aufgebaut, die im Jahr des Neubzw. Umbaus 2.600 applikationsfertige Zubereitungen für das eigene Haus produzierte. Gegenwärtig werden mehr als 25.000 Zytostatika-Zubereitungen pro Jahr für den stationären und den ambulanten Bereich von derzeit zwei Kliniken gebrauchsfertig gemacht. Die Produktion findet in Isolatoren in einem Reinraum der Klasse C statt. Die Mitarbeiter der Apotheke sind anerkannte Ansprechpartner in allen pharmazeutischen Fragen inklusive spezieller Fragestellungen oder Probleme onkologischer Themen. Therapieprotokolle werden gemeinsam mit den Onkologen erstellt und aktuelle Leitlinien in Bezug auf Begleit- und Supportivmedikation eingepflegt. Neben Schulungen für das Apothekenpersonal werden auch Fortbildungen für das medizinische Fach- und Pflegepersonal angeboten. Eine Einzelbetreuung auf den onkologischen Stationen ist aufgrund fehlender personeller und zeitlicher Ressourcen leider nicht möglich. Arzneimittel- und therapiebedingte Probleme von Patienten werden im therapeutischen Team besprochen.

► Bewertung

Das Ovarialkarzinom gehört zu den Problemtumoren der gynäkologischen Onkologie. Da keine praktikablen Screening-Methoden bekannt sind, wird der Tumor oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt. Aufgrund der frühen intraperitonealen Ausbreitung gehört es zu den Tumoren des weiblichen Genitalsystems mit der schlechtesten Prognose. Eine Heilung ist nur durch eine Ro-Resektion möglich, die allerdings lediglich in einem Drittel der Fälle erzielt wird. Die Mehrzahl der Patientinnen erleidet trotz einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv.

Bösartige Neubildungen der Eierstöcke waren in Österreich 2022 die siebent häufigste Krebsart der weiblichen Bevölkerung und machten ca. 3,4 Prozent der Tumoren der Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren, die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 44 Prozent. Die Patientin wurde mit Verdacht auf eine Peritonealkarzinose aufgenommen. Die Staging-OP bestätigte eine ausgedehnte Carcinosis peritonei, deren Ursprung dem rechten Ovar zugeordnet wurde (invasives, überwiegend solide seröses Zystadenokarzinom des rechten Ovars und der Fimbrien der rechten Tube, Figo IIIc). Da die Prognose des Ovarialkarzinoms von der Radikalität der Tumorentfernung beziehungsweise des postoperativ verbleibenden Tumors abhängig ist, war das Ziel der OP eine makroskopische Tumorfreiheit sowie eine maximale Tumorzellreduktion. Dieses Ziel wurde durch eine R1-Resektion erreicht. Standardmäßig wurde ergänzend zur Debulking-OP eine platinhaltige Chemotherapie (Paclitaxel / Carboplatin) in Kombination mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab durchgeführt. Das Auftreten einer Polyneuropathie führte allerdings zu einer Dosisreduktion und im weiteren Verlauf der Therapie zum Absetzen des Taxans. Die Schädigung des peripheren Nervengewebes konnte dadurch nicht rückgängig gemacht werden. Die dadurch verursachten Beschwerden sind – trotz Einleitung aller zur Verfügung stehenden Maßnahmen – für die Patientin nur schwer erträglich.

Die Gabe von Bevacizumab erfolgte parallel zur Chemotherapie und war im Anschluss als Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate geplant. Leider wurde die Patientin 13 Monate nach Erstdiagnose progredient. Da die Polyneuropathie sie, wie erwähnt, nicht nur körperlich einschränkt, sondern auch psychisch sehr belastet, wurde bei der Behandlung des Rezidivs von einer Platin- bzw. Taxan-Reinduktion Abstand genommen und eine Therapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Trabectedin begonnen.

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

► Literatur

- Alsdorf, W. et al. Kardiale Toxizität antineoplastischer Substanzen. *Kompendium Internistische Onkologie*. 2021. https://www.springermedizin.de/emedpedia/kompendium-internistische-onkologie/kardiale-toxizitaet-antineoplastischer-substanzen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-46764-0_277; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie. *Onkopedia Leitlinien*. 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Antiemetic Guideline. MASCC/ESMO. 2016. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Crash-Karte Zytostatika Paravasate. 2020. https://www.ratiopharm.de/assets/media/ratiopharm-Fachkreis_RWD/02-Produkte/Neue_Produkte/Lenalidomid-ratiopharm/20200131_Zytostatika-Crash-Karte_RZ_FINAL_ANSICHT.PDF; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Fachinformationen Caelyx®, Carboplatin, Ebetaxel®, Oyavas®, Yondelis® in der aktuellen Fassung
- Freidank. Supportivmedikation, Kardiotoxizität. 2023. *Unterlagen DGOP Onkologische Pharmazie*
- González-Martin, A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. ESMO. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Infusion reactions to systemic chemotherapy. *UpToDate*. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Infusion-related-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-therapy. *UpToDate*. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/infusion-related-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-therapy>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Krebserkrankungen in Österreich. *Statistik Austria*. 2022. https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebs-erkrankungen_2022.pdf; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Manual der gynäkologischen Onkologie. *Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO)*. 2023. <https://ago-austria.at/manual/>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- NCCN Guidelines Antiemesis. NCCN. Version 2.2023. <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Ovarial-Karzinom. *Onkopedia Leitlinien*. 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ovarialkarzinom/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Roila, F. et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (Supplement 5): v119–v133. doi:10.1093/annonc/mdw270; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2022. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie>; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Störmer. Paravasate. 2023. *Unterlagen DGOP Onkologische Pharmazie*
- Wojnowski, L. Kardiotoxizität durch Anthrazykline. *Universität Mainz*. 2012. https://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/M3/Dokumente/Kardiotoxizitaet_durch_Anthracycline_final.pdf; letzter Zugriff am 07.05.2024.
- Im Zuge der Publikation des Patientenfalles wurden alle zitierten Internetseiten am 07.05.2024 überprüft.

► Autorin

Dr. Michaela Kreuzinger
Anstaltsapotheke Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern Wien
1060 Wien

Eingereicht: im Dezember 2023

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Patientin (L.I.): 74 Jahre, Größe: 152 cm, Gewicht: 56 kg, KOF: 1,52 m²

Subjektive Daten/ Äußerungen	<p>Subjektiv berichtete die Patientin über ein abdominales Fremdkörpergefühl, das jedoch primär keine Beschwerden verursachte. Als sie einen verschieblichen Knoten im Bauchraum tastete, der zwar keine Schmerzen, aber ein rezidivierendes Ziehen bzw. Stechen verursachte, suchte sie ihren Gynäkologen auf. Dieser veranlasste auf Grund eines suspekten sonographischen Befundes ein CT.</p> <p>Sozial- und Familienanamnese: verheiratet, lebt mit dem Gatten zusammen Vater: Schilddrüsenprobleme keine Karzinome in der Familie</p>
Objektive Daten	<p>Aufnahmestatus: Die Patientin wurde mit Verdacht auf eine Peritonealkarzinose zur weiteren Abklärung stationär aufgenommen.</p> <p>CT: Bild einer Peritonealkarzinose mit mehreren, großteils zentral hypodensen Läsionen am Peritoneum. Zudem mehrere primär pathologisch vergrößerte Lymphknoten intraabdominell → CT gezielte Biopsie</p> <p>OP: Laparotomie mit Hysterektomie und Adnexektomie bds. Entfernung des Omentum majus sowie Tumordebulking und Sigmaresektion mit Anastomose (30.09.2022)</p> <p>Diagnose: Zystadenokarzinom des rechten Ovars und der Fimbrien der rechten Tube (09/2022) invasiv, teils tubulopapillär, überwiegend solide serös G3 (high grade), pT3c, L1, Vo, Pno, R1 ausgedehnte Carcinosis peritonei und multifokale peritoneale Weichgewebsinfiltration FIGO Stadium IIIc p53 pos., BRCA neg., MSS, HRD neg. CA 125: 253,6 U/ml</p> <p>Behandlungsintention: adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab</p> <p>Komorbiditäten und Anamnese: Arterielle Hypertonie Hypothyreose Hypercholesterinämie Status post CTS-OP rechts (Karpaltunnel-Syndrom) Allergien: Penicillin</p> <p>Medikamente bei Aufnahme: Candesartan 16 mg 1-0-0 Levothyroxin (Thyrex®) 100 µg 1-0-0 Ezetimib/Simvastatin (Ezesim®) 10/40 mg 0-0-1 Ginkgoblätter-Trockenextrakt (Tebofortan®) 40 mg 2-2-0</p>

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Ärztliche Verordnungen und Therapieziele	ÄVO	Therapieziele
AK-Chemotherapie (11/2022-04/2023)	<p>Paclitaxel - Carboplatin mit Bevacizumab q21</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab 15 mg/kg i.v. (840 mg) Infusion 90 min → 60 min → 30 min • Paclitaxel 175 mg/m² i.v. 3 h (266 mg) • Carboplatin AUC 5 i.v. 30 min (529 mg) <p>Serumkreatinin: 0,54 mg/dl GFR: 80,8 ml/min</p> <p>1. Zyklus: ohne Bevacizumab 5. Zyklus: Reduktion von Paclitaxel und Carboplatin auf 80 % wegen Polyneuropathie (PNP) 7. Zyklus: Dosisreduktion von Paclitaxel auf 60 % und in weiterer Folge im 8. Zyklus: ohne Paclitaxel wegen PNP</p>	<p>Adjuvante AK-Chemotherapie</p> <p>Rezente PAC-Implantation Empfehlung von Bewegungsübungen, Elektrotherapie, in weiterer Folge Behandlung mit Duloxetin</p>
Supportivtherapie	<p>d0 Dexamethason 8 mg p.o. 0-1-1 d1 Aprepitant 125 mg p.o. 1-0-0 Ondansetron 8 mg i.v. Dexamethason 20 mg i.v. Diphenhydramin 30 mg i.v. Famotidin 20 mg p.o. 1-0-0 d2-3 Aprepitant 80 mg p.o. 1-0-0 Dexamethason 4 mg p.o. 1-1-0</p> <p>Metoclopramid 10mg p.o. bei Übelkeit bis zu 3x1 täglich</p> <p>d2 Pegfilgrastim 6 mg s.c.</p> <p>Mundspüllösung (Glandomed®) 4-6x täglich Metamizol 500 mg p.o. 1-1-1-1 Loperamid 2 mg bei Diarrhoe bis zu 6x täglich Macrogol 1-0-0, bei Verstopfung bis zu 6x täglich</p> <p>01/2023 Restaging CT Thorax / Abdomen: SD (stable disease) 04/2023 Restaging CT Thorax / Abdomen: NED (no evidence of disease)</p>	<p>Prämedikation Hypersensibilisierungsreaktion Antiemese</p> <p>Prämedikation Hypersensibilisierungsreaktion (HSR)</p> <p>Antiemese zur besseren Verträglichkeit splitten der oralen Dexamethason-Gabe Bedarfsmedikation bei Übelkeit</p> <p>G-CSF-Prophylaxe</p> <p>Stomatitis-Prophylaxe Analgesie Antidiarrhoikum Laxans</p> <p>Beurteilung des Therapieansprechens</p>
Erhaltungstherapie (04/2023-10/2023)	<p>Bevacizumab 15 mg/kg i.v. q21 (840 mg)</p> <p>07/2023 Restaging CT Thorax / Abdomen: NED 10/2023 Restaging CT Thorax / Abdomen: PD (progressive disease) 10/2023 Anstieg des Tumormarkers CA125 (496,1) 10/2023 Hydronephrose Grad III</p>	<p>Erhaltungstherapie (für insgesamt max. 15 Monate geplant) Beurteilung des Therapieansprechens</p> <p>Uro-Konsil beantragt, Harnleiterschiene in Erwägung gezogen</p>

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Chemotherapie (seit 31.10.2023)	<p>Patientin: 59 kg, KOF=1,55 m² PLD – Trabectedin q21</p> <ul style="list-style-type: none"> • pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) 30 mg/m² i.v. 1h (46,50 mg) • Trabectedin 1,1 mg/m² i.v. 3 h (1,70 mg) 	palliative Chemotherapie										
Supportivtherapie	<p>d0 Dexamethason 4 mg p.o. 0-0-1 d1 Ondansetron 8 mg i.v. Dexamethason 20 mg i.v. Diphenhydramin 30mg i.v. Famotidin 40 mg p.o. d2-3 Dexamethason 4 mg p.o. 1-1-0</p> <p>Metoclopramid 10 mg p.o. bei Übelkeit bis zu 3x1 täglich</p>	Prämedikation Hypersensibilisierungsreaktion Antiemese hepatoprotektiv Prämedikation Hypersensibilisierungsreaktion (HSR) zur besseren Verträglichkeit splitten der oralen Dexamethason-Gabe Bedarfsmedikation bei Übelkeit										
Medikation	<p>d2 Pegfilgrastim 6 mg s.c.</p> <p>Pantoprazol 40 mg p.o. 1-0-0 Duloxetin 30 mg p.o. 1-0-0</p> <p>Paracetamol 500 mg p.o. bei Bedarf bis max. 4x2 Tabletten Metamizol 40 Tropfen p.o. bei Bedarf bis zu 4x täglich Macrogol Plv. p.o. bei Bedarf 1x1 Beutel Loperamid 2 mg p.o. bei Diarrhoe bis zu 6x täglich Mundspüllösung (Glandomed®) 4-6x täglich Enoxaparin 4.000 IE (40 mg) s.c. 0-0-1</p> <p>Neutropenie Grad IV am d10: Dosisreduktion ab dem 2. Zyklus Dosismodifikation von Yondelis® in Kombination mit PLD</p> <table border="1" data-bbox="475 1597 954 1733"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ovarialkarzinom</th> </tr> <tr> <th>Yondelis</th> <th>PLD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,1 mg/m²</td> <td>30 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>0,9 mg/m²</td> <td>25 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>0,75 mg/m²</td> <td>20 mg/m²</td> </tr> </tbody> </table>	Ovarialkarzinom		Yondelis	PLD	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²	G-CSF-Prophylaxe PPI Antidepressivum zur Behandlung der ausgeprägten PNP Analgesie Analgesie – neu aufgetretene Schmerzen im Unterbauch Laxans Antidiarrhoikum Stomatitis-Prophylaxe Thromboseprophylaxe
Ovarialkarzinom												
Yondelis	PLD											
1,1 mg/m ²	30 mg/m ²											
0,9 mg/m ²	25 mg/m ²											
0,75 mg/m ²	20 mg/m ²											

© Austria Codes, Fachinformation

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Analyse und Plan der Chemo- und Erhaltungstherapie

Mit der Operation des Tumors wurde die Voraussetzung für ein optimales Staging und eine stadiengerechte Therapie geschaffen. Wie beim Großteil aller Patientinnen war eine R0-Resektion nicht möglich, histopathologisch wurde eine R1-Resektion bestätigt. Der Debulking-OP folgte eine adjuvante Chemotherapie mit anschließender Erhaltungstherapie im palliativen Setting.

Der Patientin (Stadium III) wurde leitlinienkonform eine dreiwöchentliche Chemotherapie mit Paclitaxel 175 mg/m² und Carboplatin AUC 5 verabreicht. Aufgrund der zunehmenden Polyneuropathie (PNP) wurde ab dem 5. Zyklus zuerst die CTx auf 80 %, in weiterer Folge die Taxan-Dosis auf 60 % reduziert, respektive abgesetzt, um eine Besserung der Beschwerden zu erreichen.

Parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie (für insgesamt max. 15 Monate geplant) erhielt die Patientin standardgemäß alle 3 Wochen Bevacizumab (15 mg/kg KG).

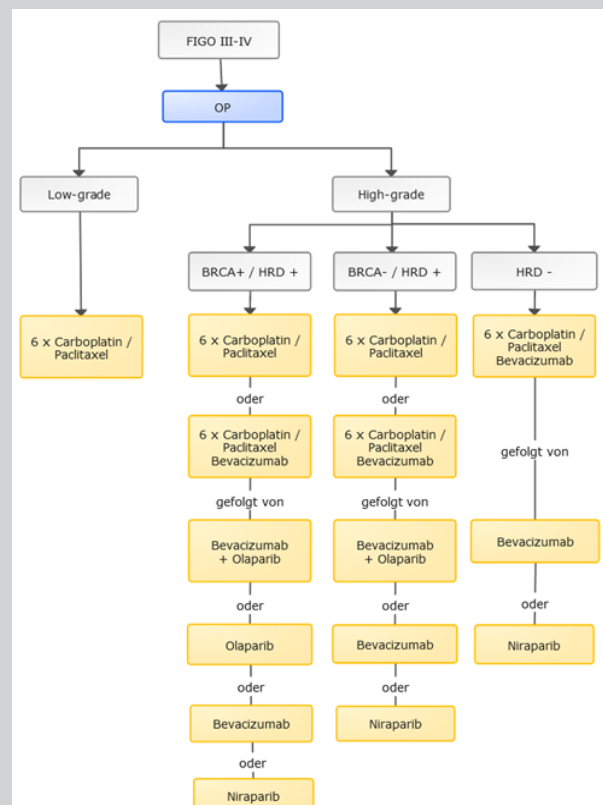
Eine weitere Behandlungsoption wäre Niraparib, das – unabhängig vom BRCA1/2- und HRD-Status (PRIMA-Studie) – in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden kann.

Die intraperitoneale Chemotherapie wird generell nicht als sinnvoll eingestuft und war auch hier keine Therapieoption.

13 Monate nach Diagnosestellung wurde die Patientin progredient.

Bei einer Kontraindikation für platinbasierte Rezidivtherapien wird standardmäßig eine Monochemotherapie (Paclitaxel, Topotecan, liposomales Doxorubicin oder Gemcitabin) eingesetzt, da eine höhere Wirksamkeit von Kombinationstherapien nicht belegt werden konnte. Eine Ausnahme stellen Patientinnen dar, die ein therapiefreies Intervall > 6 Monate haben. Hier kann eine Kombination von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) und Trabectedin (ET743-OVA-301-Studie) angeboten werden. Diese hatte zu einem verbesserten Gesamtüberleben im Vergleich zu PLD allein (22,2 Monate vs. 18,9 Monate) geführt.

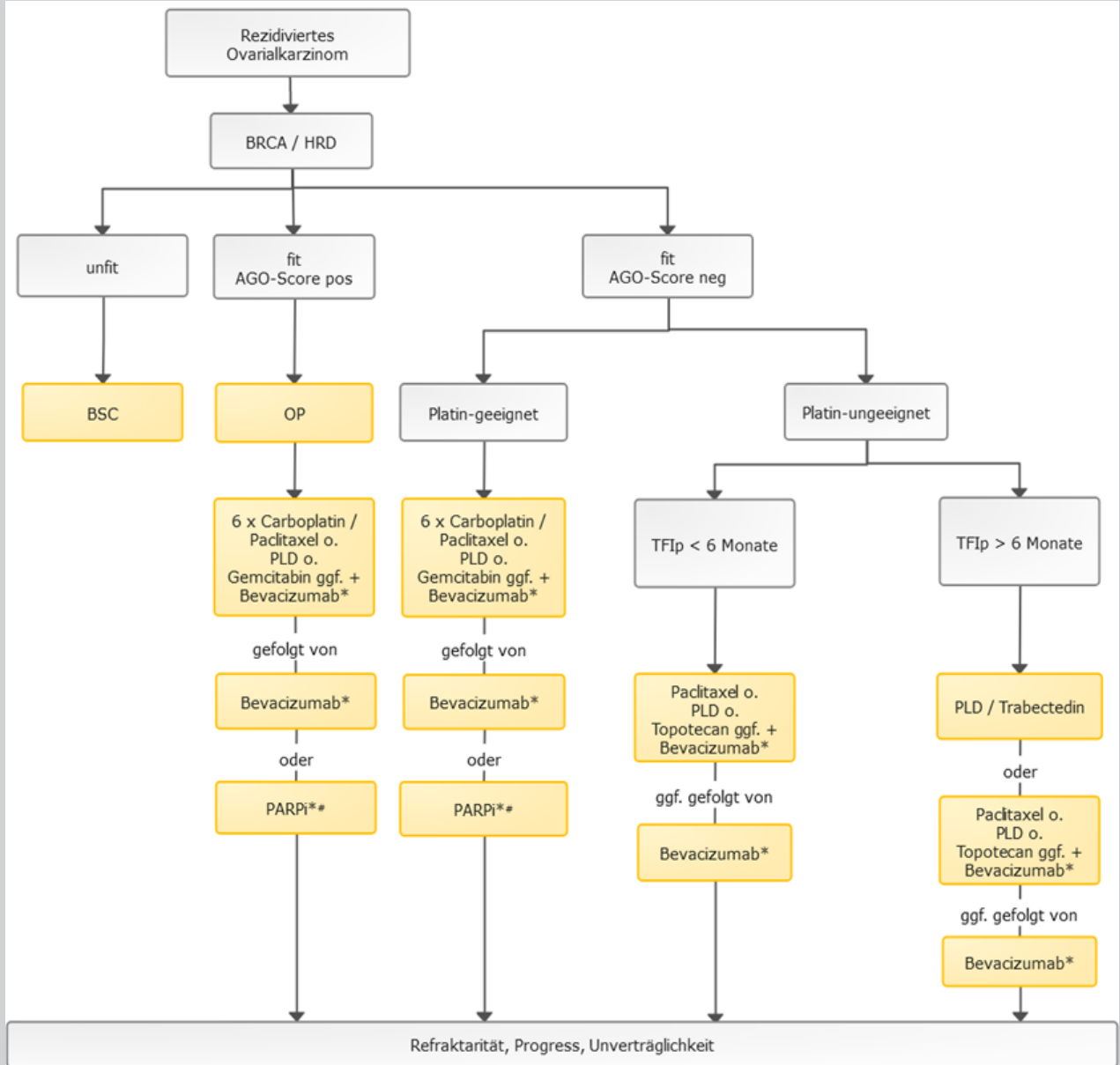
Hinsichtlich der vorbekannten Polyneuropathie wurde – nach erfolgter Echokardiographie – bei der Patientin von einer Platin- bzw. Taxan-Reinduktion Abstand genommen und eine Therapie mit PLD und Trabectedin beschlossen.



► Therapiealgorithmus für die Primärtherapie eines Ovarialkarzinoms; aus onkopedia 2023.

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

► Therapiealgorithmus für das rezidierte Ovarialkarzinom; Ausschnitt aus onkopedia 2023.



Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Analyse und Plan	Analyse/ Beurteilung	Plan
Gewichtsverlust	Die Patientin erholte sich langsam von der OP. Wegen des mangelnden Appetits und des raschen Völlegefühls war auch ein Gewichtsverlust von 5 kg zu verzeichnen.	Der Kontakt zur Diätologie wurde hergestellt. Es wurde empfohlen, die Nährstoffzufuhr durch hochkalorische Trinknahrung zusätzlich zum Essen zu verbessern. Diese wurde für zu Hause geordert und ihre Anwendung erklärt.
Antiemese	Carboplatin wird – AUC 5 dosiert – als hoch emetogen eingestuft. Trabectedin zählt zu den moderat emetogenen Substanzen. Paclitaxel und PLD sind gering emetogen. Somit wurden bei der adjuvanten Chemotherapie die Antiemetesestufe 3 und bei der Rezidivtherapie die Antiemetesestufe 2 gewählt.	Die Patientin wurde darauf aufmerksam gemacht, dass ihre Tumorthherapie Übelkeit verursachen kann. Der Unterschied zwischen prophylaktischer Einnahme und Bedarfsmedikation wurde der Patientin erklärt und entsprechend im Einnahmeplan gekennzeichnet. Sie wurde instruiert, bei unzureichender Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen, mit der Klinik oder ihrem Arzt Kontakt aufzunehmen. Unter der angeordneten Supportivtherapie wurde die Chemotherapie gut vertragen.
Lebertoxizität	Eine Trabectedin-Therapie erhöht das hepatotoxische Risiko und kann auch ein Leberversagen verursachen. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionsparameter ist durchzuführen.	Die supportive Gabe von Dexamethason 20 mg hat neben der antiemetischen auch eine hepatoprotektive Wirkung. Eine Kontrolle der Leberfunktion der Patientin wurde regelmäßig durchgeführt, eine Dosisanpassung wegen erhöhter Leberwerte musste nicht in die Wege geleitet werden.
Rhabdomyolyse	Die engmaschige Überwachung von Kreatinphosphokinase (CPK) ist bei einer Verabreichung von Yondelis® obligat, da bei dieser Therapie gelegentlich eine Rhabdomyolyse beobachtet wurde. Durch den Zerfall von Muskelgewebe können auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und Myoglobin vermehrt im Blut respektive Harn nachgewiesen werden. Kennzeichen der Rhabdomyolyse sind Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Elektrolytstörungen sowie die erwähnte Myoglobinurie.	Das Ärzteteam wurde darauf hingewiesen, dass bei der Patientin durch die Einnahme von Statinen in Kombination mit Trabectedin das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöht ist. Bei Auftreten der ersten Anzeichen einer Rhabdomyolyse müssen die entsprechende Medikation abgesetzt und unverzüglich supportive Maßnahmen, wie eine parenterale Hydratation, eine Alkalisierung des Urins und im Extremfall eine Dialyse eingeleitet werden. Trabectedin darf nicht bei Patienten mit einer CPK > 2,5 x ULN angewendet werden. Die Patientin wurde angewiesen, auf Symptome wie Muskelschwäche, Muskelschmerzen bzw. eine bräunliche Verfärbung des Harns zu achten und diese sofort dem behandelnden Team mitzuteilen.

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Polyneuropathie (PNP)

Eine Schädigung des peripheren Nervensystems ist eine häufige Nebenwirkung einiger Chemotherapeutika, insbesondere von Platin-Derivaten und Taxanen, aber auch von Vincaalkaloiden, Eribulin und Bortezomib sowie immunonkologischen Therapien. Standardisierte medikamentöse Maßnahmen zur Vorbeugung oder Behandlung einer Neuropathie gibt es nicht. Bewegung, Gleichgewichts- und Koordinationsübungen können – frühzeitig angewendet – vor stärkeren Einschränkungen schützen. Manche Beschwerden bilden sich durch Anpassung der Therapie wieder zurück. PNP beeinträchtigt nicht nur die körperliche Aktivität, sondern stellt auch eine enorme psychische Belastung dar.

Die Patientin wurde darauf hingewiesen, dass durch Paclitaxel und Carboplatin Nervenschädigungen ausgelöst werden können. Diese äußern sich durch Empfindungsstörungen wie Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühl (vor allem an Händen/Fingern bzw. Füßen/Zehen). Es wurde die Notwendigkeit vorbeugender Maßnahmen erläutert und erklärt, dass Beschwerden möglichst früh dem behandelnden Team mitgeteilt werden müssen.

Leider waren die Missempfindungen bei der Patientin stark ausgeprägt und trotz Dosisreduktion nicht reversibel. Möglicherweise wurden sie auch zu spät thematisiert. Maßnahmen wie Förderung der Durchblutung von Händen und Füßen sowie Stimulation der entsprechenden Nerven durch Massage und Bürsten waren mäßig erfolgreich. Auch die in die Wege geleitete Elektrotherapie brachte nicht den gewünschten Erfolg. Erst der Einsatz von Duloxetin machte die Situation für die Patientin erträglicher. Das Antidepressivum ist zwar nicht bei Chemotherapie-induzierten Schmerzen zugelassen, kann jedoch in Absprache mit dem Onkologen auch im Rahmen einer sogenannten off-label-Anwendung bei diesen Beschwerden eingesetzt werden.

Neutropenie

Die erhöhte Infektanfälligkeit unter einer Neutropenie kann zu lebensbedrohlichen Situationen führen. Die Reduktion von Dauer und Schwere einer Chemotherapie-assoziierten Neutropenie hat daher einen hohen Stellenwert. Das Risiko ist abhängig von der Grunderkrankung, von der Zusammensetzung und Dosierung der Therapie und von individuellen Faktoren. Für afebrile neutropenische Patienten wird weder eine antibiotische bzw. antimykotische Prophylaxe noch eine G-CSF-Therapie routinemäßig empfohlen.

Das Risiko für das Auftreten einer febrilen Neutropenie liegt bei der Therapie des Ovarialkarzinoms unter 20 %. Aufgrund patientenindividueller Faktoren (z.B. Alter > 65 Jahre, weit fortgeschrittene Tumorerkrankung) wurde jedoch bei der Patientin eine Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim durchgeführt. Da sie trotz G-CSF-Primärprophylaxe nach dem ersten Zyklus der PLD-Trabectedin-Therapie eine Neutropenie Grad IV entwickelte, wurde eine Dosisreduktion beider Zytostatika ab dem 2. Zyklus beschlossen.

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Kardiotoxizität	<p>Unter der PLD-Trabectedin-Therapie besteht ein erhöhtes Risiko einer kardialen Dysfunktion. Zusätzliche Risikofaktoren sind u.a. Alter, Herz-Kreislaufkrankung, frühere oder gleichzeitige perikardiale Strahlentherapie, Polychemotherapie sowie vorangegangene Anthrazyklintherapien.</p> <p>Neben der dosisunabhängigen Kardiotoxizität (Soforttyp) verursachen Anthrazykline eine dosisabhängige kumulative Organtoxizität in Form einer irreversiblen, häufig lebensbedrohlichen Kardiomyopathie. Zweitere manifestiert sich üblicherweise im späteren Verlauf der Therapie oder binnen 2-3 Monaten nach Therapieende (Spättyp).</p> <p>Vor Therapiebeginn ist daher die Identifikation kardialer / kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie eine Erhebung von Ausgangsbefunden obligat. Valide prognostische Marker sind vor allem Troponin, NT-proBNP und die Echokardiografie.</p>	<p>Bei der Patientin wurde eine gründliche Herzuntersuchung mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) vor Beginn der Therapie durchgeführt. Um eine Kardiomyopathie frühzeitig zu erkennen und eine entsprechende Therapie einzuleiten, wird die Patientin im weiteren Verlauf der Chemotherapie alle 2-3 Monate auf kardiale Nebenwirkungen und Herzmuskeldysfunktion überwacht werden.</p> <p>Das Risiko einer PLD-induzierten Herzinsuffizienz ist im Vergleich zu nicht-liposomalem Doxorubicin signifikant niedriger. Das dosisabhängige Risiko einer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der Kumulativdosen beträgt bei PLD 2 % bei > 900mg/m² (Vergleich zu Doxorubicin: 1-2 % bei < 300 mg/m², 3-5 % bei 400 mg/m², 5-8 % bei < 450 mg/m², 6-20 % bei 500 mg/m²). Im Vergleich zu herkömmlichem Doxorubicin geht die Anwendung von liposomalem Doxorubicin mit einem erhöhten Risiko für Mukositis und Hand-Fuß-Syndrom einher.</p>
Paravasate	<p>Der Austritt des Tumorthapeutikums aus einem Gefäß in das umliegende Gewebe stellt, vor allem bei Applikation von nekrotisierenden Substanzen und zentralen Venenzugängen, eine gefürchtete Komplikation dar.</p>	<p>Anthrazykline und Trabectedin zählen zu den nekrotisierenden Substanzen. Allgemeine sowie substanzspezifische Sofortmaßnahmen bei Paravasation nekrotischer Substanzen wurden mit der Pflege besprochen. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass das gewebstoxische Potential von Caelyx® geringer ist als bei nichtliposomalen Anthrazyklinen, es wird als Irritans eingestuft. Außerdem ist bei einer Paravasation von PLD die Applikation von DMSO zu vermeiden, da man eine Freisetzung von Doxorubicin aus den Liposomen befürchtet.</p> <p>Bei Paravasaten mit Trabectedin sind keine substanzspezifischen Maßnahmen zu setzen, Anzeichen einer Nekrose können allerdings bis zu einer Woche verzögert auftreten.</p>

Therapie eines high-grade Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Peritonealkarzinose

Kontrollparameter	<p>Verlaufskontrollen</p> <ul style="list-style-type: none">• Gynäkologische Untersuchungen, Erfragen von krankheitsspezifischen Symptomen und therapieassoziierten Nebenwirkungen.• Verwendung bildgebender Verfahren wie Sonographie oder CT / MRT zur Evaluation des Ansprechens oder um ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung zu erkennen (alle 2-3 Monate).• Elektrokardiographie• Echokardiographie: regelmäßige Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) <p><u>Laborwerte</u></p> <p>-Tumormarker CA-125 (Cancer-Antigen) in U/ml eine Erhöhung kann auch bei gutartigen Erkrankungen vorliegen und ist nicht spezifisch für das Ovarialkarzinom 253,6 (09/2022) – 20,1 (04/2023) – 18,1 (05/2023) – 29,9 (07/2023) – 496,1 (10/2023) – 247,5 (11/2023)</p> <p>-Tumormarker CEA (Carcinoembryonales Antigen) in ng/ml 2,0 (09/2022) – 3,0 (04/2023) – 2,0 (07/2023) – 2,1 (10/2023) – 2,2 (11/2023)</p> <p>-CPK (Kreatinphosphokinase) zum Ausschluss einer Rhabdomyolyse</p> <p>-Elektrolyte</p> <p>-andere Laborwerte von 11/2023: Bilirubin: 0,4 mg/dl (0,2-1,1) AP: 98 U/L (43-160) GPT: 12 U/L (0-55) GOT: 27 U/L (5-34) GGT: 46 U/L (0-39)</p>
--------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------