

### Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms eingebunden in die SUCCESS-Studie

#### Lernziele:

1. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms im Rahmen der SUCCESS-Studie
2. Sicherstellung des Erfolges der Chemotherapie und der Behandlung auftretender Nebenwirkungen durch pharmazeutische Betreuung bei einer Patientin mit vielen Begleiterkrankungen

#### ► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die DRK Kliniken Berlin sind ein gemeinnütziger Verbund, bestehend aus fünf Krankenhäusern und einem Krankenhaus. Neben der Basisversorgung auf hohem Niveau stellen die Kliniken ein hoch differenziertes und spezialisiertes Leistungsangebot in Kompetenzzentren bereit (u.a. Brustzentren, Darmzentren, Gefäßzentren).

Insbesondere im ambulanten Brustzentrum werden viele Patienten in klinische Studien eingeschlossen.

<b>Subjektive Daten</b>	Die Patientin leidet unter Übelkeit, Abgeschlagenheit und massiven Entzündungen sowohl im Mund- als auch im Vaginalbereich. Weiterhin klagt die Patientin über Magenschmerzen und Durchfälle. Auch die im weiteren Verlauf der Therapien hinzukommenden Nagelveränderungen belasten die Patientin.																																			
<b>Objektive Daten</b>	<p>Patientin U.W., geb. 26.06.1941, Gewicht: 60kg, Größe: 1,55m, KOF 1,59m<sup>2</sup></p> <p>Diagnose Herbst 2006</p> <p>Exulceriertes, invasiv duktales Mamma-Ca rechts unten und zentral pT4b (62mm) pN0 (0/45) MoL1V0R0G3 ER neg (IRS0), PR neg. (IRS 0). HER-2-neu 3-fach pos.</p> <p>Es handelt sich also um einen apfelsinengroßen Tumor in der rechten unteren und zentralen Brust, der auf der Unterlage verschiebbar ist. Die Lymphknoten sind nicht befallen, der Tumor ist noch nicht metastasiert. Er ist gering differenziert, Hormonrezeptor negativ und exprimiert Her-2-neu. Die Patientin leidet unter einigen Grunderkrankungen wie chronischer Pankreatitis, chronischer Gastritis und einem latenten Diabetes mellitus. Weiterhin hat sie eine Hypertonie und eine Hypothyreose.</p>																																			
<b>Ärztliche Verordnung Hausmedikation</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Präparat</th> <th>Wirkstoff</th> <th>Stärke</th> <th>Dosierung</th> <th>Indikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CoAprovel® Tbl</td> <td>Irbesartan/ HCT</td> <td>300mg/ 12,5mg</td> <td>½ - 0 - 0</td> <td>Hypertonie</td> </tr> <tr> <td>Bisogamma® Tbl.</td> <td>Bisoprolol</td> <td>10mg</td> <td>1 - 0 - 0</td> <td>Hypertonie</td> </tr> <tr> <td>Eferox® Tbl.</td> <td>L-Thyroxin</td> <td>100µg</td> <td>1 - 0 - 0</td> <td>Hypothyreose</td> </tr> <tr> <td>Kreon® Kps.</td> <td>Pankreas- Enzyme vom Schwein</td> <td>25000 IE</td> <td>1 - 1 - 1</td> <td>Chronische Pankreatitis</td> </tr> <tr> <td>Simvahexal® Tbl.</td> <td>Simvastatin</td> <td>80mg</td> <td>0 - 0 - ½</td> <td>Hyperlipidämie</td> </tr> <tr> <td>Pantozol® Tbl.</td> <td>Pantoprazol</td> <td>40mg</td> <td>1 - 0 - 0</td> <td>Chronische Gastritis</td> </tr> </tbody> </table>	Präparat	Wirkstoff	Stärke	Dosierung	Indikation	CoAprovel® Tbl	Irbesartan/ HCT	300mg/ 12,5mg	½ - 0 - 0	Hypertonie	Bisogamma® Tbl.	Bisoprolol	10mg	1 - 0 - 0	Hypertonie	Eferox® Tbl.	L-Thyroxin	100µg	1 - 0 - 0	Hypothyreose	Kreon® Kps.	Pankreas- Enzyme vom Schwein	25000 IE	1 - 1 - 1	Chronische Pankreatitis	Simvahexal® Tbl.	Simvastatin	80mg	0 - 0 - ½	Hyperlipidämie	Pantozol® Tbl.	Pantoprazol	40mg	1 - 0 - 0	Chronische Gastritis
Präparat	Wirkstoff	Stärke	Dosierung	Indikation																																
CoAprovel® Tbl	Irbesartan/ HCT	300mg/ 12,5mg	½ - 0 - 0	Hypertonie																																
Bisogamma® Tbl.	Bisoprolol	10mg	1 - 0 - 0	Hypertonie																																
Eferox® Tbl.	L-Thyroxin	100µg	1 - 0 - 0	Hypothyreose																																
Kreon® Kps.	Pankreas- Enzyme vom Schwein	25000 IE	1 - 1 - 1	Chronische Pankreatitis																																
Simvahexal® Tbl.	Simvastatin	80mg	0 - 0 - ½	Hyperlipidämie																																
Pantozol® Tbl.	Pantoprazol	40mg	1 - 0 - 0	Chronische Gastritis																																

### Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms eingebunden in die SUCCESS-Studie

#### Arzneimittel im Rahmen der Chemotherapie

Primärer Endpunkt der SUCCESS-Studie ist der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel und 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen der Kombination Docetaxel/ Gemcitabin sowie der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen einer 2-jährigen Zoledronattherapie und einer 5-jährigen Zoledronattherapie. Die Patientin ist in den Arm ohne Gemcitabin mit einer 2-jährigen Zoledronattherapie randomisiert worden. Begleitend zur Zoledronattherapie bekommen die Patientinnen Calcium 500mg p.o. sowie Vitamin D3 400 i.E.. Da im vorliegenden Fall der Tumor Her-2-neu positiv war, erhielt die Patientin im Anschluss noch 6 Zyklen Trastuzumab.

#### Zyklus 1-3 Wiederholung d 22

d1	Fluorouracil	500mg/m <sup>2</sup>		
d1.	Epirubicin	100mg/m <sup>2</sup>		
d1	Cyclophosphamid	500mg/m <sup>2</sup>		
d1	Dexamethason	8mg i.v.		Antiemese
d1	Tropisetron	5mg i.v.	15min. vor der Chemo	Antiemese
d1	Mesna	20% der CMP-Dosis i.v. Oder nach 1. i.v.-Gabe 40% der CMP-Dosis p.o.	Stunde 0, 4 und 8 Stunde 2 und 6	Blasenschutz

#### Zyklus 4-6 Wiederholung d 22

d0	Dexamethason	8mg p.o.	Morgens und abends	Prophylaxe Flüssigkeitsretention
1d	Docetaxel	100mg/m <sup>2</sup>		
d1	Dexamethason	8mg i.v.	30min. vor der Chemo	Prophylaxe Flüssigkeitsretention
d1	Dexamethason	8mg p.o.	abends	Prophylaxe Flüssigkeitsretention
d1	Tropisetron	5mg i.v.	15min. vor der Chemo	Antiemese
d2	Dexamethason	8mg p.o.	Morgens und abends	Prophylaxe Flüssigkeitsretention

### Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms eingebunden in die SUCCESS-Studie

<p><b>Zyklus 7-12 Wiederholung d 22</b></p>	<table border="1"> <tr> <td>1d</td> <td>Trastuzumab</td> <td>8mg/kg KG</td> <td>Im ersten Zyklus</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Trastuzumab</td> <td>6mg/kg KG</td> <td>In den darauf folgenden Zyklen</td> <td></td> </tr> </table>	1d	Trastuzumab	8mg/kg KG	Im ersten Zyklus			Trastuzumab	6mg/kg KG	In den darauf folgenden Zyklen																
1d	Trastuzumab	8mg/kg KG	Im ersten Zyklus																							
	Trastuzumab	6mg/kg KG	In den darauf folgenden Zyklen																							
<p><b>Laborwerte</b></p>	<p>Nach dem ersten Zyklus FEC wurde die Patientin mit einer febrilen Leukopenie stationär aufgenommen. Die Patientin bekam zuerst eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin, die aber schnell auf die Kombination Gentamicin und Piperacillin/ Tazobactam umgestellt wurde. Zusätzlich erhielt sie Granocyte® als G-CSF. Es kam zu einem Rückgang der erhöhten Temperaturen und der Gesamtzustand der Patientin besserte sich schrittweise. Das Blutbild normalisierte sich. Granocyte® wurde zur Sekundärprophylaxe in den folgenden Zyklen dazu gegeben.</p> <p>Vor der stationären Aufnahme: Leukozyten 0,4/nl, CRP 15,8mg/dl, Temperatur 37,7°C          Nach der Behandlung: Leukozyten 6,2/nl, Hb-Wert 10,9g/dl, HK 33%, Thrombozyten 337/nl</p>																									
<p><b>Therapie der febrilen Leukopenie</b></p>	<table border="1"> <tr> <td>Granocyte®</td> <td>Lenograstim</td> <td>34Mio. E.</td> <td>1 – 0 – 0 Von d5 – d12 nach der Chemotherapie</td> <td>Behandlung der Neutropenie</td> </tr> <tr> <td>Gentamicin</td> <td>Gentamicin</td> <td>240mg</td> <td>0 – 1 – 0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tazobac®</td> <td>Piperacillin/Tazobactam</td> <td>4,5g</td> <td>1 – 1 – 1</td> <td></td> </tr> </table> <p>Im Verlauf der Therapien entwickelte die Patientin eine Eisenmangelanämie und einen Pilzbefall im Mund.</p> <table border="1"> <tr> <td>Ferro sanol duodenal®</td> <td>Eisen-II-glycin-sulfat-Komplex</td> <td>100mg Fe2+</td> <td>1 – 0 – 0</td> <td>Behandlung Anämie</td> </tr> <tr> <td>Ampho-Moronal® Suspension</td> <td>Amphotericin B</td> <td>100mg/ml</td> <td>4x 1ml nach den Mahlzeiten</td> <td>Antimykotische Therapie</td> </tr> </table>	Granocyte®	Lenograstim	34Mio. E.	1 – 0 – 0 Von d5 – d12 nach der Chemotherapie	Behandlung der Neutropenie	Gentamicin	Gentamicin	240mg	0 – 1 – 0		Tazobac®	Piperacillin/Tazobactam	4,5g	1 – 1 – 1		Ferro sanol duodenal®	Eisen-II-glycin-sulfat-Komplex	100mg Fe2+	1 – 0 – 0	Behandlung Anämie	Ampho-Moronal® Suspension	Amphotericin B	100mg/ml	4x 1ml nach den Mahlzeiten	Antimykotische Therapie
Granocyte®	Lenograstim	34Mio. E.	1 – 0 – 0 Von d5 – d12 nach der Chemotherapie	Behandlung der Neutropenie																						
Gentamicin	Gentamicin	240mg	0 – 1 – 0																							
Tazobac®	Piperacillin/Tazobactam	4,5g	1 – 1 – 1																							
Ferro sanol duodenal®	Eisen-II-glycin-sulfat-Komplex	100mg Fe2+	1 – 0 – 0	Behandlung Anämie																						
Ampho-Moronal® Suspension	Amphotericin B	100mg/ml	4x 1ml nach den Mahlzeiten	Antimykotische Therapie																						
<p><b>Analyse und Plan</b></p>	<p><b>Analyse und Pharmazeutische Betreuung:</b>          Durch die Neoplasie selbst und die Chemotherapie tritt bei vielen Krebspatienten eine Myelosuppression auf. Es kommt zu mehr oder weniger starkem Abfall der Anzahl an neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und anderen Blutzelltypen. Am Tiefpunkt der Blutzellzahl ist der Patient besonders anfällig für Infektionen, da die zelluläre Immunabwehr stark beeinträchtigt ist. Das Risiko einer Infektion ist von verschiedenen Faktoren abhängig, zum einen von der Ausprägung und Dauer der Neutropenie, aber auch von krankheitsassoziierten Defekten der humoralen und zellulären Abwehr, vom Ernährungszustand, dem Alter des Patienten und der Erre-</p>																									

## Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms eingebunden in die SUCCESS-Studie

gerexposition. Zu den begünstigenden Faktoren zählen außerdem therapiebedingte Schleimhautläsionen durch Mukositis. So gelangen überall vorkommende Keime in die Blutbahn.

Der Patientin wurde empfohlen, Menschenansammlungen (z.B. U-Bahn) aufgrund der Übertragungsgefahr von Infektionen zu meiden. Sie sollte nach Möglichkeit keine rohen Lebensmittel essen, sondern Obst und Gemüse vor dem Essen schälen beziehungsweise kochen. Sobald die Körpertemperatur über 38° C ansteigt, sollte sie einen Arzt aufsuchen.

Nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie trat eine Mucositis Grad 2 auf. Wir empfahlen der Patientin einen Besuch bei Ihrem behandelnden Zahnarzt um ggf. eine professionelle Zahnreinigung durchführen zu lassen, die das Keimspektrum an Mundschleimhaut und Zahnfleisch auf ein Minimum reduziert.

Die Patientin erhielt des Weiteren die Empfehlung, eine weiche Zahnbürste und eine milde fluoridhaltige Zahnpasta zu verwenden und den Mund mit einem Auszug aus Salbeiblättern mehrmals täglich zu spülen. Diesen vertrug sie aufgrund der auftretenden Mundtrockenheit nicht, außerdem akzeptierte sie den Geschmack nicht. Daher wichen wir auf Kamillenextrakt und Tantum verde®-Lösung (Inhaltsstoff: Benzylamin) aus. Diese Kombination verschaffte ihr Linderung. Benzylamin hat neben antimikrobiellen und antiinflammatorischen Eigenschaften eine stark analgetische Wirkung. Zusätzlich kamen noch Panthenol Lutschtabletten zum Einsatz. Die Patientin sollte auf alkoholische Mundspüllösungen und stark gewürzte Speisen verzichten.

Erschwerend kam ein Pilzbefall im Mund hinzu, der mit Ampho-Moronal® Suspension behandelt wurde. Der Geschmack war so unangenehm für die Patientin, dass auf Fluconazol p.o. umgestellt wurde. Während der 5-FU Gabe probierten wir die Kryotherapie mit Eiswürfeln aus gefrorenem Ananassaft aus. Das empfand die Patientin als angenehm.

Die permanente Mundtrockenheit nahm trotz häufigen Trinkens zu. Daraufhin erhielt die Patientin den künstlichen Speichel Saliva natura®, der aufgrund fehlender kariogener Eigenschaften vorübergehend gut geeignet ist. Durch das Ausprobieren verschiedener Therapieansätze bzw. deren Kombination wurde eine individuelle Lösung für die Patientin gefunden, mit der sie die Mukositis lindern konnte.

Es kam nicht zu einer Verschlechterung, die im Extremfall zu einem Therapieabbruch hätte führen können.

Die chronischen Vorerkrankungen verstärkten die Nebenwirkungen der Chemotherapie noch, so dass die Patientin insbesondere nach dem 2. Zyklus unter Diarrhoe litt. Daraufhin wurde ihr Loperamid verordnet (4mg initial, dann 2mg alle 2h, jedoch nicht mehr als 12mg pro Tag).

Die Patientin bekam praktische Hinweise zur Ernährung wie z.B. Bananen, geriebene Äpfel, Kartoffeln, Reis, Weißbrot und Toast zu essen, Milchprodukte und Vollkornprodukte aber zu meiden. Es wurde ihr auch dringend empfohlen, für einen adäquaten Flüssigkeitsersatz zu sorgen.

Ab dem vierten Zyklus erhielt die Patientin Docetaxel, welches eine schmerzhafteste Fingernageldystrophie verursachte. Es handelt sich hier um eine typische Nebenwirkung des Medikaments. Die Schmerzen wurden mit Paracetamol Tabletten behandelt.

## Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms eingebunden in die SUCCESS-Studie

Da die Schädigung reversibel ist, wurde der Patientin empfohlen, die Nägel kurz zu halten, um weiterem Einreißen und Splintern vorzubeugen. Eine zusätzliche Option ist das Auftragen von farblosem Nagellack, um die Fingernägel zu schützen. Zuvor ist jedoch ein Besuch beim Hautarzt erforderlich, damit ein Pilzbefall ausgeschlossen werden kann.

Im gesamten Verlauf wurde die Therapie auf Interaktionen zwischen der Hausmedikation und den hinzukommenden Präparaten überprüft. So wurde empfohlen das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin am Morgen (ca. 1/2 h vor dem Frühstück) und das Eisenpräparat am Nachmittag mit mindestens 2 Stunden Abstand zur Einnahme aller anderen Arzneimittel und schwarzem Tee, Kaffee und Milch einzunehmen. Die Schwarzfärbung des Stuhls ist dabei eine harmlose Nebenerscheinung. Zur Einnahme des CSE-Hemmers wies ich darauf hin, dass kein Grapefruitsaft zeitgleich getrunken werden darf, da es sonst zur Abschwächung der Simvastatin-Wirkung kommen kann. Während ihres stationären Aufenthaltes nahm die Patientin Ciprofloxacin und erhielt den Hinweis, dass die gleichzeitige Aufnahme von Milchprodukten zu Abnahme der Wirkung führen und bei gleichzeitiger Aufnahme von Kaffee die Coffeinwirkung länger anhalten kann.

---

**► Bewertung**

Im Rahmen der Therapie konnten zeitweise die unerwünschten Arzneimittelwirkungen gelindert werden. Aufgrund der zahlreichen Begleiterkrankungen der Patientin wird auch zukünftig eine regelmäßige ärztliche Beobachtung erforderlich sein.

---

**► Literatur**

1. Berger, Engelhardt, Mertelsmann: Das rote Buch-Hämatologie und Internistische Onkologie, 3.Auflage, 2006 Ecomed Verlagsgesellschaft
2. Höckel, Heckl, Nagel: Der Krebs-Patient in der Apotheke, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2003
3. Westfeld, Liekweg, Bornemann, Scharfenberg, Jaehde: Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung, Band 8 Maligne Erkrankungen, Govi Verlag 2006
4. Fachinformation Taxotere®, Stand November 2007
5. Fachinformation Herceptin®, Stand Dezember 2008

---

**► Autorin**

Karin Olges  
Zentralapotheke  
DRK Kliniken Berlin  
Spandauer Damm 130  
14050 Berlin

Eingereicht: März 2009