

# I-1 Allgemeines

## Wovon ist die Rede bei Krebs bzw. Krebserkrankungen?

In der Medizin wird unter Krebs ein *bösartiger* Tumor verstanden. Tumor (lat.) bedeutet zunächst einmal Schwellung, Geschwulst, so dass nicht jeder Tumor gleich Krebs mit seinen Malignitätseigenschaften bedeutet. Jede umschriebene Gewebsvermehrung, üblicherweise mit Raumforderung, im oder am Körper ist also ein Tumor. Ist diese Schwellung nicht bösartig redet man auch von einem *gutartigen* Tumor. Der gutartigste (und wahrscheinlich harmloseste) Tumor ist eine oberflächliche Warze mit ihrer in die Peripherie gerichteten, raumfordernden Schwellung. Weitere gutartige Tumore sind beispielsweise Muttermale und Fettgeschwülste (Lipome). Sie werden primär nicht als Krebs bezeichnet, können aber dennoch wegen ihres Entartungspotenzials gefährlich werden. Bösartige Tumoren, auch *Neoplasmen* oder *Neoplasien*, sind irreversible Gewebeneubildungen, die ein autonomes Wachstum zeigen. Sie gehorchen einer übergeordneten Wachstumsregulation nur eingeschränkt oder gar nicht. Die Dignität des Tumors, die Unterscheidung zwischen **benignen**, **malignen** und **semimalignen Tumoren** (Beispiele: der *Riesenzelltumor* des Knochens, die *Karzinoide* des Magendarmtraktes), kann letztendlich nur histopathologisch erfolgen. In besonderen Fällen kommen immunhistologische, molekularbiologische u. a. Methoden zum Tragen. Das wichtigste klinische und histologische Unterscheidungsmerkmal ist die Fähigkeit zur Metastasierung. Während benigne Tumoren nie metastasieren, sind Metastasen bösartiger Tumoren ein malignitätsassoziertes Phänomen. Semimaligne Tumoren metastasieren nie oder selten, wachsen aber lokal infiltrativ und destruierend. Die folgende Auflistung stellt Eigenschaften benigner und maligner Tumoren gegenüber.

□ **Tab. I-1:** Gegenüberstellung von Eigenschaften benigner und maligner Tumoren.

Eigenschaft	Benigne	Maligne
Makroskopische Begrenzung	Scharf	Unscharf
Kapsel	Meist vorhanden	Fehlend
Wachstum	Expansiv, nicht-metastasierend	Invasiv, destruktiv, metastasierend
Wachstumsgeschwindigkeit	Meist langsam	Oftmals hoch
Verschiebbarkeit	Vorhanden	Fehlt

Krebs ist im *allgemeinen* Sprachgebrauch ein Sammelbegriff für eine Vielzahl verwandter (böartiger) Krankheiten. Bei diesen Krankheiten wachsen entartete Körperzellen unkontrolliert, verdrängen und zerstören gesundes Gewebe durch Infiltration oder Metastasierung. Im engeren Sinn sind die malignen epithelialen Tumore (Karzinome; 80 % aller malignen Geschwülste), die malignen mesenchymalen Tumore (Sarkome) und böartigen Hämoblastosen, wie z. B. Leukämien, gemeint. Krebs hat unterschiedliche Auslöser, die letztlich alle zu einer Störung des genetisch geregelten Gleichgewichts zwischen Wachstum (Proliferation), Differenzierung, und (physiologischem) Zelltod (Apoptose) führen.

### Warum „Krebs“? Woher der Name?

Die begrifflich-beschreibende Bezeichnung „Krebs“ wurde wahrscheinlich von Hippokrates als erstem verwendet. Er entdeckte bei der Behandlung eines Brustgeschwürs die Ähnlichkeit mit den Beinen eines Krustentieres. Aristoteles bezeichnete als Krebs oberflächlich feststellbare, in benachbarte Organe infiltrierende und einwachsende Geschwülste (z. B. fortgeschrittener Hautkrebs oder Brustkrebs). Der Begriff wurde ebenfalls von dem griechischen Arzt und Anatom Galenos von Pergamon (\* um 129, † um 199) durch die Ähnlichkeit der geschwollenen Venen eines äußeren Tumors mit Krebsbeinen inspiriert (Krankheit als Metapher).

### Vorkommen und Verlauf

Prinzipiell kann das Gewebe jeden menschlichen Organs entarten. Es finden sich jedoch Häufigkeitsunterschiede in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, kollektiver Zugehörigkeit, geographischer Region, Ernährungsgewohnheiten u. a. m. Krebs ist nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zwar die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, jedoch endet nicht jeder Krebsverlauf tödlich. Voraussetzung dafür ist eine rechtzeitige, möglichst frühe Diagnose und der rechtzeitige Beginn einer antitumoralen Therapie. Ein erst in hohem Lebensalter auftretender und gleichzei-

tig langsam wachsender Krebs verkürzt die Lebensdauer des Patienten nicht wesentlich bzw. nicht ursächlich. Die derzeitige Heilungsrate bei allen Krebserkrankungen beträgt durchschnittlich 30 bis 40 Prozent. Als geheilt wird in der Onkologie ein Patient bezeichnet, der mindestens fünf Jahre lang ohne Rückfall (Rezidiv) bzw. auftreten sonstiger Anzeichen für einen Tumor (z. B. Tumormarker!) überlebt. Diese Definition von geheilt ist nicht unproblematisch, da Rückfälle auch nach mehr als fünf Jahren erfolgen können. Gemäß des WHO Fact sheets vom Februar 2006 ist Krebs ein allgemeiner Ausdruck für gegenwärtig über 100 verschiedene Erkrankungen, die irgendeinen Körperteil oder ein Organ befallen können [570]. Mit 7,6 von 58 Millionen Todesfällen – entsprechend 13 % – im Jahre 2005 ist Krebs die häufigste Todesursache weltweit. Die Hauptkrebsarten die den größten Beitrag zur Gesamtmortalität beitragen befallen folgende Organe:

□ **Tab. I-2:** Krebstodesfälle im Jahr 2005 weltweit mit den Manifestationsorten [570].

Befallenes Organ	Todesfälle/Jahr (2005)
Lunge	1 300 000
Magen	~1 000 000
Leber	662 000
Dickdarm (Kolon)	655 000
Brust	502 000

Die WHO geht von einer steigenden Rate an Krebstodesfällen aus und schätzt, dass im Jahre 2015 bis zu 9 Millionen Menschen einer solchen Erkrankung erliegen. Im Jahr 2030 könnten es 11,4 Millionen sein. Viele Krebserkrankungen nehmen an Häufigkeit im Alter deutlich zu, so dass man Krebs auch als eine degenerative Alterserkrankung des Zellwachstums ansehen kann.

### „Krebskennzahlen“ – Epidemiologie

Die Epidemiologie ist die Wissenschaft vom Auftreten von Krankheiten in menschlichen Bevölkerungen bzw. -gruppen und ihren möglichen Ursachen. Im Fall von Krebserkrankungen liegt das Problem einer *individuellen* Ursachenidentifikation hier an langen Latenzzeiten und multifaktorieller Verursachung. Daher versucht man gruppenspezifische Unterschiede von Bevölkerungsteilen, die bestimmten Agenzien vergleichsweise stark exponiert sind, zu identifizieren [571]. Ziel der Epidemiologie ist das Erlangen von Wissensgrundlagen zur Prävention und entsprechenden Strategien, nicht ein mechanistisches Ursachenverständnis. So zeigten sich

beispielsweise Erfolge bei Infektionskrankheiten durch die Erkennung von Ausbreitungswegen und deren wirksame Unterbrechung.

Hier ganz kurz ein paar Begriffe der deskriptiven Epidemiologie.

- **Inzidenz:** Anzahl der Neuerkrankungsfälle in einer bestimmten Population während eines festgelegten Zeitraums (z. B. pro Jahr)
- **Mortalität:** Anzahl der Sterbefälle in einer bestimmten Population während eines festgelegten Zeitraums
- **Inzidenzrate:** Anzahl der Neuerkrankungsfälle dividiert durch das Produkt aus Beobachtungszeit und Größe der Population, aus der die Erkrankungsfälle stammen. Häufig pro 100.000 Einwohner angegeben um nicht zu kleine Zahlen zu verwenden.
- **Mortalitätsrate:** Anzahl der Sterbefälle dividiert durch das Produkt aus Beobachtungszeit und Größe der Population, aus der die Erkrankungsfälle stammen. Häufig pro 100.000 Einwohner angegeben um nicht zu kleine Zahlen zu verwenden.
- **Morbidität:** = Erkrankungsrate. Die in einem bestimmten Zeitraum registrierte Zahl der Krankheitsfälle einer definierten Krankheit, bezogen auf die Bevölkerungszahl
- **Prävalenz:** Anzahl der in einer bestimmten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankter Individuen (Momentaufnahme)

Für die Berechnung altersspezifischer Inzidenz- und Mortalitätsraten werden Altersgruppen in Fünfjahresintervallen gebildet.

## Krebsregister

Ein Krebsregister ist eine Einrichtung zur systematischen Erhebung, Speicherung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation von Daten über das Auftreten und die Häufigkeit von Krebserkrankungen in definierten Erfassungsgebieten (z. B. Bundesland). Man kann in epidemiologische und klinische Krebsregister unterscheiden. Mit epidemiologischen Krebsregistern wird das Krebsgeschehen, d. h. wie häufig bestimmte Tumorerkrankungen in einer Region auftreten, beobachtet (vgl. auch weiter oben). Klinische Krebsregister zielen auf einer Verbesserung von Tumorerkrankungen beispielsweise durch den Vergleich von Therapien miteinander.

## Krebsregister in Deutschland

Während in Europa beispielsweise alle skandinavischen Länder und Polen ein flächendeckendes Krebsregister unterhalten, gab es in den alten Bundesländern lediglich in Hamburg und im Saarland ein regionales Register. In der ehemaligen DDR wurde ab 1961 ein flächendeckendes Register mit der weltweit größten zugrunde

## II-1 Herstellung von patientenindividuell dosierten Zytostatika – grundlegende Problematik

Die Arzneimittelwirkungen von Zytostatika sind wenig selektiv auf Tumorgewebe. So sind die erwünschten Wirkungen, die Vernichtung der Tumorzellen, nur unter Inkaufnahme toxischer Reaktionen erzielbar. Hierin spiegelt sich ein grundlegender Unterschied zwischen der Krebstherapie und anderen schulmedizinischen Therapieformen wider. Während Arzneimittel in anderen Bereichen, wie der Schmerztherapie, bis zu einer Arzneimittelwirkung hoch dosiert werden, dosiert man in der Tumortherapie bis zur maximal tolerablen/verantwortbaren (Organ-)Toxizität! Zytostatika sind eine heterogene Arzneimittelgruppe mit unterschiedlichsten Angriffspunkten (Zellgifte). Sie lassen sich nach verschiedenen Kriterien systematisieren.

So erfolgt die Einteilung der Krebschemotherapeutika beispielsweise nach ihren strukturellen Eigenschaften, nach ihrer chemischen Substanzklasse oder nach ihrem Wirkungsmechanismus. Tabelle II-1 gibt einen Überblick über die Arzneistoffe nach dem letztgenannten Einteilungskriterium.

Die Angriffspunkte der einzelnen Antineoplastika liegen oftmals im Zellkern direkt oder indirekt am Genom oder zumindest an dessen Teilstruktur, der DNA. Aufgrund dieses Mechanismus haben die Zytostatika mehr oder weniger stark ausgeprägte

- kanzerogene (cancerogene/carcinogene),
- mutagene und/oder
- reproduktionstoxische (teratogene) Eigenschaften.

□ **Tab II-1.1:** Kategorien von Zytostatika eingeteilt nach Wirktypus

Wirktyp	Wirkstoff	(Haupt)Wirkphase (im Zellzyklus)
<b>ALKYLANZIEN</b>		
„klassische“, nicht-platinhaltige		G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub> , S, M (alle)
<b>Aziridine</b>	Thiotepa	
<b>Bismethanosulfonate</b>	Busulfan Treosulfan	
<b>Nitrosoharnstoffe</b>	Carmustin (BCNU) Fotemustin # Lomustin (CCNU) Nimustin (ACNU) (außer Handel) Streptozocin #	
<b>N-Lost-Abkömmlinge (Bischlorethylamine)</b>	Bendamustin Chlorambucil Estramustinphosphat Melphalan Mechlorethamin (N-Lost) Prednimustin (außer Handel)	
<b>Substituierte N-Lost Derivate - Oxazaphosphorine</b>	Cyclophosphamid Ifosfamid Trofosfamid	
<b>Triazene</b>	Dacarbazin Temozolomid	
<b>Platinhaltige Verbindungen (reine „cross-linker“)</b>	Carboplatin Cisplatin Oxaliplatin	
<b>Sonstige alkylierende Verbindungen</b>	Altretamin (außer Handel) Mitomycin C Procarbazin	
<b>ANTIMETABOLITE</b>		
„Antifolate“	Methotrexat = Folsäureantagonist Raltitrexed (direkter Thymidilatsynthetasehemmer)	S

Wirktyp	Wirkstoff	(Haupt)Wirkphase (im Zellzyklus)
<b>Purinanaloga</b>	6-Mercaptopurin	
	6-Thioguanin	
	Cladribin (2-CdA)	(auch G <sub>0</sub> ?)
	Clofarabin	
	Fludarabinphosphat	(auch G <sub>0</sub> ?)
	Nelarabin	
	Pentostatin; Intermediat	
	(2'-Desoxycoformicin)	(auch G <sub>0</sub> ?)
<b>Pyrimidinanaloga</b>	Capecitabin	
	Cytosinarabinosid	
	5-Fluorouracil	
	Gemcitabin	
	Tegafur : Uracil	
	1 : 4	
	Tegafur : Gemeracil : Oteracil	
	1 : 0,4 : 1	
	Triflu-ridin : Tipiracil	
1 : 0,5		
<b>„Pseudo“-Pyrimidine (Triazine)</b>	Azacitidin	
	Decitabin	
<b>INHIBITOREN DES MIKROTUBULINERGEN SYSTEMS (MITOSEHEMMER/SPINDELGIFTE)</b>		
Tubulin stabilisierende Agenzien		

Wirktyp	Wirkstoff	(Haupt)Wirkphase (im Zellzyklus)	
Taxane	Docetaxel	G <sub>2</sub> /M	
	Paclitaxel		
Epothilone	Ixabepilon #	G <sub>2</sub> /M	
Halichondrine	Eribulin	G <sub>2</sub> /M	
Tubulin destruierende Agenzien (Vincaalkaloide)	Vinblastin	M <sup>1</sup>	
	Vincristin		
	Vindesin		
	Vinflunin		
	Vinorelbin		
<b>TOPOISOMERASEHEMMSTOFFE</b>			
Hemmstoffe der Topoisomerase I		S (1000 x > G)	
Hemmstoffe der Topoisomerase II		S, G <sub>2</sub> (M)	
–	nicht interkalierende	Etoposid	
–	interkalierende	Aclarubicin (außer Handel)	S, G <sub>2</sub> , (G <sub>1</sub> , M) (unterschiedlich stark ausgeprägt)
–	indirekt hemmende; Matrixblocker	Amsacrin Dactinomycin Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Mitoxantron Pixantron	

1 größerer Effekt in der S-Phase, aber Block des Zellzyklus/Zelltod in der M-Phase.

## II-5 Hilfs- und Schutzsysteme für die Zubereitung

Zytostatika werden als Rezepturarzneimittel patientenindividuell dosiert. Handelsübliche Präparate bestehen entweder aus konzentrierten Wirkstofflösungen oder Trockensubstanzen. Fertigspritzen oder Ampullen mit „durchschnittlichen Fixdosen“ gibt es praktisch nicht. Verabreicht werden die Zytostatika in Form einer Infusion aus einem Infusionsbehältnis oder als Injektion in diversen Varianten oder Spezialformen. Die verwendeten Utensilien sind sterile **Einmalprodukte**.

**Einmalspritzen** hinreichender Messgenauigkeit gemäß DIN 13098 bzw. 13150, in Abhängigkeit vom gemessenen Volumen und Nennvolumen mit maximal  $\pm 5\%$  Toleranz, werden zum volumenorientierten Dosieren und als Primärbehältnisse für die applikationsfertigen Zytostatikalösungen verwendet. Sie eignen sich natürlich auch zur Applikation bei massenorientierter Herstellungsweise (s. Kap. II-5.3). Zur Vermeidung einer versehentlichen Diskonnektion sollten grundsätzlich nur Spritzen mit dem verriegelbaren Luer-Lock-Ansatz (ähnlich einem Bajonett-Verschluss) eingesetzt werden. Das ist allerdings nicht in jedem Fall möglich. So werden in der Praxis sehr oft Tuberkulinspritzen mit 0,01 ml Einteilung für niedrig dosierte oder intrathekale Gaben verwendet. Zur Lagerung wird ein sogenannter **Verschlusskonus** auf die Spritze gesetzt. Ebenso sicher lassen sich über den Luer-Lock-Anschluss Kanülen mit den Spritzen konnektieren.

**Kanülen** sind so auszuwählen, dass einerseits ein möglichst großer Durchfluss gewährleistet ist, andererseits aber die zu durchstechenden Gummistopfen nicht übermäßig beansprucht werden (Ausstanzungen). Kanülen mit integriertem Partikelfilter (5–15  $\mu\text{m}$ ) sollten nur gezielt bei Brechampullen (Glassplitter) und bekanntermaßen partikelbelasteten Lösungen eingesetzt werden, da die Filter den Durchflusswiderstand und den aufzubringenden Kraftaufwand erhöhen. Auf Inkompatibilitäten zwischen Material und Arzneistoffformulierung muss geachtet werden (s. u.). Um die Gefahr einer Stichverletzung zu vermeiden, dürfen Kanülenschutz-

kappen nach Beendigung des Arbeitsvorganges nicht wieder aufgesetzt werden. Ungeschützte Kanülen können mit umgelegter Kompresse in stichfeste Behältnisse entsorgt werden.

Zytostatikaerosole können beim Auflösen von Trockensubstanz in Durchstechflaschen durch Zuspritzen des Lösungsmittels und resultierendem Überdruck entstehen, der dann beim Herausziehen der Kanüle entweicht. Aber auch das Entfernen einer Kanüle aus einer Arzneimittelflasche mit Unterdruck kann zur Aerosolbildung führen. Das liegt daran, dass der Stopfen der Arzneimittelflasche sich zu träge verschließt, Luft schnell hineinströmt und für Verwirbelungen mit Substanzaustritt sorgt (vgl. Abb. II-1). Mit sorgfältiger Arbeitstechnik kann ein annähernder Druckausgleich mit der Spritze manuell erreicht werden. Für den automatischen Druckausgleich stehen verschiedene technische Hilfsmittel zur Verfügung. Die einfachste Variante ist, eine zusätzliche Belüftungskanüle mit hydrophobem Filter (0,2 µm) in den Stopfen der Durchstechflasche zu stechen. In anderen Produkten ist der hydrophobe Belüftungsfiter in die Zuspritzkanüle integriert (Cave: Inkompatibilitäten; s. u.). Kanülen mit geringem Durchmesser (19 G) sind allerdings nur für das Arbeiten mit kleinen Volumina geeignet.

Die sogenannten **Minispikes** haben eine größere Durchflussrate, sind aber wiederum für das Durchstechen kleiner Stopfen oftmals nicht geeignet. Dafür gibt es allerdings Minispikes mit metallinem, kleinem Durchstichdorn für kleine Stopfen (Abb. II-9a).

Partikelfilter oder nicht? Das ist hier die Frage. Die Antwort lautet: besser **nicht**.

Minispikes werden auch mit im Flüssigkeitsgang integriertem hydrophilem Partikelfilter (5 µm) angeboten. Auch hierbei muss zunächst bekannt sein, ob das Filtermaterial Substanzen adsorbiert. Dies ist besonders wichtig bei niedrig dosierten Zytostatika (z. B. Pädiatrie). Weiterhin ist auf Materialinkompatibilitäten zu achten. So ist beispielsweise Etoposid mit Acrylnitril-Butadien-Styrol (= ABS)-Plastik inkompatibel. Inkompatibilität ist grundsätzlich ein Problem von Zytostatika in organischen Lösungsmitteln (neben Etoposid derzeit die Taxane und Epothilone). Dactinomycin interagiert mit Filtern aus Celluloseacetat, -nitrat und Polytetrafluoroethylen (Adsorption). Es ist für einen Spikehersteller ein faktisch unmöglich zu lösendes Problem, sein Spikematerial auf „alle erdenklichen“ Inkompatibilitäten zu testen, da er niemals im Voraus wissen kann, welche Substanzen der Endanwender damit aufziehen möchte.

In den letzten Jahren hat sich die Meinung festgesetzt, dass ein Spike mit Filter im Flüssigkeitsgang und einem aerosoldichten Belüftungsfiter als Chemospike definiert wird. Dem ist nicht so. Ein Chemospike muss über einen hydrophoben,

aerosoldichten Belüftungsfilter für die Schutzfunktion verfügen. Üblicherweise mit einem Porendurchmesser von 0,2 µm.

Ein **Chemospike** ist ein Spike mit hydrophobem, aerosoldichten Belüftungsfilter, Porendurchmesser = 0,2 µm oder kleiner.

Mittlerweile gibt es auch Chemospikes mit einem Filterporendurchmesser von 0,1 µm.

Es gibt aber noch weitere Probleme. Zytostatika mit partikulären Eigenschaften (liposomale Formulierungen, Nanopartikel oder Albumin gebundene Wirkstoffe) und Suspensionen (Azacitidin), aber auch monoklonale Antikörper dürfen nicht mit derartigen Spikes aufgezogen werden. Eine Suspension verbleibt in der Ampulle. Aufgezogen wird eine wirkstofffreie Lösung. Liposomale Zubereitungen können durch die nicht abschätzbaren Scherkräfte zerstört werden. Die Scherkräfte dürften umso größer sein, je kleiner der Poren- und Gesamtfilterdurchmesser ist. Aber auch monoklonale Antikörper dürfen nicht mit derartigen Spikes aufgezogen werden. Auch die Antikörper können durch die dann beim Aufziehen auftretenden (starken) Scherkräfte physikalisch verändert, zerstört oder – je nach Filtermaterial – absorbiert werden. Gefürchtet ist eine durch die physikalischen Kräfte verursachte Veränderung der Proteine mit u. U. dann immunogenen Eigenschaften. Das ist nicht zu vergleichen mit den Filtern, die bei bestimmten Antikörpern zwischen Infusionsbesteck und Patient geschaltet werden müssen, auch wenn diese z. T. einen Porendurchmesser < 0,5 µm haben. Diese Filter müssen über eine niedrige Proteinbindekapazität verfügen. Sie dienen dem Abfangen von in der Infusionslösung gebildeten (potenziell immunogenen, teilweise subvisuellen) Proteinagglomeraten. Diese Agglomerate bilden sich z. T. erst nach Verdünnung in der Infusionslösung und sind auch durch die Agitation beim Transport bedingt (s. z. B. Polatuzumab Vedotin Kap. VI-1). So darf Polatuzumab Vedotin laut amerikanischer Verschreibungsinformation nicht mittels Rohrpost transportiert werden. Den vorgegebenen Filterschritt bei der Entnahme aus der Ampulle vorzuschalten ist sinnlos. Im Vergleich zum Spike ist deren Filterquerschnitt größer und die Fließgeschwindigkeit kleiner als beim Aufziehen, also mit geringeren Scherkräften verbunden. Die Art der Filter werden vom pharmazeutischen Hersteller vorgegeben und sind diesbezüglich während der Arzneimittelentwicklung geprüft worden (Tab. II-5d)!

■ **MERKE:** Proteinagglomerate monoklonaler Antikörper bilden sich in der verdünnten Infusionslösung.

Diese gilt es abzufiltern. Es handelt sich nicht um eine Sterilfiltration im eigentlichen Sinne, auch wenn vom Hersteller Filter mit einer Porengröße eines Sterilfilters vorgegeben werden.

- **Tab. II-5d:** Folgende onkologische Antikörper bedürfen gemäß Fachinformation eines nachgeschalteten Filtrations schrittes (man beachte bei den einzelnen Antikörpern die zulässige Spanne der Porenweite).

Antikörper (INN)	Porendurchmesser des Filters
Afibercept	0,2 µm
Atezolizumab	optional, kein Durchmesser angegeben
Avelumab	0,2 µm
Belantamab Mafodotin	optional, kein Durchmesser angegeben
Bevacizumab	keine Filtration
Blinatumumab	0,22 µm
Brentuximab Vedotin	keine Filtration
Cemiplimab	0,2 bis 5 µm
Cetuximab	keine Filtration
Daratumumab	0,22 oder 0,2 µm
Dinutuximab	0,22 µm
Durvalumab	0,22 oder 0,2 µm
Elotuzumab	0,2 bis 1,2 µm
Enfortumab Vedotin	keine Filtration
Gemtuzumab Ozogamicin	0,2 µm
Inotuzumab Ozogamicin	optional, kein Durchmesser angegeben
Ipilimumab	0,2 bis 1,2 µm
Isatuximab	0,2 µm
Margetuximab	0,2 µm
Mogamolizumab	0,22 µm
Moxetumumab Pasudotox	keine Filtration

## VI Pharmazeutische Onkologie – Sachkunde

Wie im vorhergehenden Kapitel angedeutet, erfordert eine starke Einbindung von Pharmazeuten in die antineoplastische Chemotherapie und die daraus resultierende therapeutische Mitverantwortung eine tiefergehende, onkologische Sachkunde. Bezogen auf den Apotheken- und Apothekerbereich ist pharmazeutische Onkologie als ein Fachgebiet der Klinischen Pharmazie anzusehen. Es soll jedoch nicht der Versuch unternommen werden, eine Begriffsbestimmung für pharmazeutische Onkologie festzulegen. Es ist jedoch offenbar, daß die Denotation des Begriffes sowohl die Sachkunde zur Arzneimittelanwendung auf dem chemotherapeutischen Sektor, als auch Kenntnisse zum Umfeld wie Supportivtherapie und onkologisches Basiswissen (s. z. B. Liste im Kap. V-5) umfaßt.

In den folgenden Unterkapiteln werden ausgesuchte Themen(bereiche) behandelt, die entweder substantiell sind oder in der Praxis immer wieder zu Fragen führen bzw. diffizil erscheinen. Die Reihenfolge der Unterkapitel ist bewußt so gewählt, daß der interessierte Leser von einer „breiteren“ (thematischen) Praxisrelevanz über ausgewählte, aber bedeutsam erscheinende Spezialgebiete bis hin zu theoretischem „Basis-“ oder „Hintergrundwissen“ geführt wird.

## VI-1 Stabilität und Kompatibilität

Eine wesentliche Eigenschaft für eine suffiziente Arzneimitteltherapie ist die *Haltbarkeit* des Wirkstoffes. Diese Haltbarkeit ist für jeden Arzneistoff experimentell zu bestimmen und hängt von diversen Faktoren ab, als da seien:

- Lösungsmittel,
- Konzentration,
- Ionengehalt der Lösung,
- Temperatur,
- Licht,
- pH-Wert,
- die Eigenschaften des Arzneistoffs selbst.

Durch diese Umgebungsfaktoren kommt es häufig zu chemischen Zersetzungsreaktionen wie:

- Hydrolyse,
- Oxidation,
- Reduktion,
- Racemisierung,
- Epimerisierung,
- sonstiger Arzneistoffabbau.

Zum Zeitpunkt der Applikation dürfen beispielsweise keine toxischen Zersetzungsprodukte in der Lösung enthalten sein (toxikologische Stabilität). So bewirkt der Einfluss von Licht auf Dacarbazinzubereitungen Photolyseprodukte, die für lokale Venenschmerzen und systemische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Lebertoxizität und das Dacarbazin-induzierte, influenzaähnliche Syndrom mitverantwortlich gemacht werden [9]. In anderen Fällen würde aus einem Arzneistoff-

abbau zu toxikologisch „unbedenklichen“ Produkten im Fall der Applikation, eine Unterdosierung resultieren.

Insbesondere für die verarbeiteten Zytostatika müssen konkrete Aufbrauchfristen festgelegt werden. Bei der Zubereitung zur unmittelbaren Anwendung (Stations-, Praxisbedingungen) steht die mikrobiologische Stabilität im Vordergrund. Gemäß der RKI-Richtlinie Krankenhaushygiene und Infektionsprävention [185] sind Medikamente zur parenteralen Anwendung unter diesen Bedingungen erst unmittelbar vor Gebrauch zuzubereiten. Die Anwendung sollte möglichst **innerhalb 1 h nach Zubereitung** erfolgen. Im Zusammenhang mit einem tödlich verlaufenen Zwischenfall weist die Bezirksregierung Weser-Ems über die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker noch einmal ausdrücklich darauf hin, dass nicht konservierte Einzeldosisbehältnisse nicht zur Mehrfachentnahme geeignet sind [522]. Bezogen auf die Stabilität gilt die Aufbrauchfrist gemäß Zulassungstext (Gebrauchsinformation/Fachinformation) und ist häufig mit 8 h, 12 h, 24 h, selten länger, angegeben (Cave: Dauerinfusionen). Hierbei handelt es sich, sofern die Substanz selbst nicht äußerst instabil ist, um die erwähnte „mikrobiologische Stabilität“, die aus Sicherheitsgründen auf die genannten Zeiträume limitiert wird. Diese Aufbrauchfristen orientieren sich teilweise auch am Therapiekonzept. Paclitaxel wurde im Rahmen der Zulassung als 24-stündige Dauerinfusion verabreicht. Aus dem „Zeitpuffer“ für Zubereitung, Transport und Applikation an den Patienten resultiert die mehr oder weniger willkürlich im Gebrauchsinformationstext festgelegte Haltbarkeit von 27 Stunden. Um den Zeitpunkt der Entdeckung von 5-FU interessierte sich niemand dafür, wie stabil eine *Infusionslösung* ist, da 5-FU als *Bolusinjektion* oder auch *Kurzzeitinfusion* gegeben wurde. Erst mit den Ardananalogen Therapieschemata, bei denen der Antimetabolit kontinuierlich über bis zu 168 Stunden infundiert wird und der gleichzeitigen Verfügbarkeit von Einmalinfusionspumpen (s. Kap. VI-5) stellte sich vermehrt die Frage nach der chemisch-physikalischen Stabilität. Bei den streng aseptischen Herstellungsbedingungen einer ZZB kann diese chemisch-physikalische Stabilität zugrunde gelegt und genutzt werden, da die Herstellung der Rezepturen nach „anerkannten pharmazeutischen Regeln“ erfolgt (vgl. § 6 ApBetrO, BRZ nebst Kommentar, Anhang X-4). Diese Aufbrauchfristen sind „betriebsindividuell“ festzulegen und hängen z. T. von den (mikrobiologischen) Ergebnissen der Produktschutzprüfung ab (vgl. Kap. II-5.4). Hier ist anzumerken, dass nach dem Anstechen einer Infusion mit einem mit Trägerlösung entlüfteten Infusionsbesteck unter den Bedingungen einer ZZB, die Aufbrauchfrist der mikrobiologischen Stabilität beginnt, sobald die Infusion die LAF-Umgebung verlässt. Die Belüftungsfilter der Infusionsbestecke sind üblicherweise Partikelfilter, keine Bakterienfilter. Ein sicherer, dichter Verschluss der Austrittsöffnung des Infusionsschlauches kann, produktbedingt, nicht immer gewährleistet werden. Zu bedenken ist, dass die Transportbedingungen (Anzahl der Zubereitun-

gen im Transportbehältnis, Dauer des Transports, Vibrationen) schlecht zu kontrollieren sind. Insbesondere bei weiteren Wegstrecken (externes Haus, öffentliche/versorgende Apotheke) kann es zudem zu Diskonnektionen mit Substanzaustritt kommen. Daher können nur nicht angestochene Infusionen und nicht geöffnete Spritzen von der Station zur Weiterverwendung im Rahmen der Stabilität zurückgenommen werden (richtige Lagerung vorausgesetzt). Andersartig manipulierte Zubereitungen eignen sich allenfalls für Sterilproben (ungefähren Zeitpunkt des Anstechens vermerken!) oder zur zentralen Entsorgung durch die ZZB.

Die Stabilität ist die gleich bleibende Eigenschaft eines Arzneimittels hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit innerhalb festgelegter Grenzen über einen bestimmten Zeitraum. Paclitaxel beispielsweise liegt durch die lösungsvermittelnden Hilfsstoffe in Verdünnung als mikromizellare Dispersion vor. Der Wirkstoff ist quasi in der wässrigen Phase „verteilt“ und zeigt ein Erscheinungsbild wie eine „Seifenlösung“. Diese Mikrodispersion zeigt eine zeitlich begrenzte chemisch-physikalische, genauer thermodynamische Stabilität. In einem Konzentrationsbereich zwischen 0,3–1,2 mg/ml kann, auch in PVC-freien Infusionsbehältnissen, von einer maximalen chemisch-physikalischen Haltbarkeit von 72 h in NaCl 0,9 % sowie Glucose 5 % ausgegangen werden. Darüber hinaus muss von Präzipitationen mit Wirkstoffverlust (auch durch die notwendige In-line-Filtration) ausgegangen werden. Binnen 7–14 d nach Herstellung der Infusionslösung erfolgt überwiegend Grobpräzipitation mit >50 % Wirkstoffausfällung (chemisch nachgewiesen!). Ein solches Präzipitat ist in Abbildung VI-1.1 dargestellt.

Selbstverständlich kann durch unsachgemäße Lagerung die Haltbarkeit der Rezepturen negativ beeinflusst werden. Die Abbildung VI-1.2 zeigt mit Glucose 5 % verdünnte Carboplatin-Infusionen. Der dunkle (braune) Beutel wurde auf der Station, nach dem entschieden wurde, dass die Therapie abgesetzt wird, vor Rücksendung an die Apotheke versehentlich an einem Fenster mit sehr starker Sonneneinstrahlung gelagert. Daneben eine korrekt gelagerte Carboplatin-Infusion. Carboplatin ist eigentlich so lichtunempfindlich, dass keine protektiven Maßnahmen getroffen werden müssen (s. Tab. VI-1.2).



○ **Abb. VI-1.1:** Präzipitation und Sedimentation von Paclitaxel, Konzentration  $\sim 0,3$  mg/ml, in einem Glasbehältnis nach Lagerung  $\gg 72$  h (© Jürgen Barth).

Die Stabilität wird aber auch durch das Handling unter der LAF-Bank beeinflusst (Produktschutz). Dieser Produktschutz, vor allem die mikrobiologische Stabilität, wird gewährleistet durch validierte, kontrollierte streng aseptische Bedingungen, für deren Erhebung und Einhaltung der Pharmazeut verantwortlich ist. Neben eigenen Stabilitätsuntersuchungen können externe Quellen herangezogen werden. Die Angaben solcher Quellen (Methoden, Material, getestete Konzentrationsbereiche) sollten noch einmal kritisch überprüft werden (Originalliteratur). Auch die Zusammensetzung des jeweiligen getesteten Fertigarzneimittels (Hilfsstoffe) kann eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Stabilität spielen. So ist beispielsweise Etoposid nicht gleich Etoposid (vgl. Eintrag in Tab. VI-1.2). Als Orientierungshilfe für die Praxis soll die an dieses Kapitel angefügte Tabelle VI-1.2, modifiziert nach [17], dienen. Die hier genannten Inkompatibilitäten berücksichtigen nur Unverträglichkeiten mit Trägerlösungen und Hilfsmaterialien. Mischungen von Zytostatika mit anderen Arzneimitteln sollten aufgrund der Vielzahl möglicher Interaktionen (s. u.) prinzipiell unterbleiben und werden nur in den Fällen besonderer praktischer

## VI-4 Supportivmaßnahmen

Eine Chemotherapie muss durch unterschiedliche Maßnahmen begleitet bzw. unterstützt werden. Neben Interventionsmaßnahmen, wie beispielsweise die Gabe von Blutprodukten, kommen auch prophylaktische Maßnahmen zur Anwendung. Unter den Oberbegriff Supportivmaßnahmen fallen beispielsweise: Antibiotikaprophylaxe, antiemetische Prophylaxe und Therapie, die Gabe von Blutprodukten, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Elektrolytersatz, Urinalkalisierung, Hydratisierung, Prävention und Therapie eines Tumorlysesyndroms, Prävention einer Harnsäurenephropathie, Zystitisprophylaxe, Prävention und Therapie der Mukositis und Stomatitis, der therapiebedingten Obstipation, Enteritis und Diarrhö, Behandlung von Tumorschmerzen sowie der Kachexie. Wenn auch schwer abgrenzbar, da auch nicht einheitlich definiert, so trifft man immer wieder auf den Begriff der **Begleitmaßnahmen** zur Chemotherapie. Mit etwas Wohlwollen könnte man darunter all diejenigen Maßnahmen zusammenfassen, die „zeitnah“ (und meist obligat) mit der Chemotherapie durchgeführt werden (müssen). Dabei handelt es sich üblicherweise um Präventionsmaßnahmen. Allerdings bedeutet Prävention nicht, dass diese Maßnahmen **nur vor** den jeweiligen Zytostatika-Applikationen durchgeführt werden müssen. Es kann auch notwendig sein, mit diesen Maßnahmen zu intervenieren. Die folgende Tabelle VI-2c soll das ein wenig verdeutlichen. Hierbei werden die Überschneidungen zwischen Prophylaxe und Intervention deutlich.

□ **Tab. VI-2c:** Eine scharfe Abgrenzung zwischen Prophylaktika und Interventionsmedikation ist kaum zu ziehen.

Prophylaktisch (= zeitnah ± obligat)	Interventionell
■ Alkalisierung	■ Alkalisierung
■ Antiemese	■ Antiemese
■ Blasenschutz	■ Blasenschutz
■ Hydrierung ◆ + Diuretika + Elektrolytsubstitution	■ Hydrierung ◆ + Diuretika + Elektrolytsubstitution
■ Infektionsprophylaxe	■ Infektionsprophylaxe
■ Mukositis	■ Mukositis
■ Protektion gegen Hypersensitivitätsreaktionen ◆ „antiallergische“ Medikation	■ Intervention bei Hypersensitivitätsreaktionen ◆ „antiallergische“ Medikation
■ Zellzerfallssyndrom/Urikämieprophylaxe	■ Zellzerfallssyndrom/Urikämieprophylaxe
	■ Antidiarrhoische Therapie
	■ Hämatopoetine
	■ Anticholinerge Therapie
	■ TPN
	■ Schmerztherapie
	■ Bisphosphonate

Im Folgenden sind einige dieser Begleittherapien beschrieben. Die Reihenfolge der Kapitel ist nach rein subjektiv empfundener, „klinischer Häufigkeit/Bedeutung“ erstellt.

#### VI-4.1 Chemotherapiebedingte Übelkeit und Erbrechen – Prophylaxe und Therapie

Prävention und Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen sind von größter Bedeutung bei der Behandlung von Krebspatienten [69, 71, 89, 105, 135, 156, 180]. Es sind

die subjektiv am unangenehmsten empfundenen Nebenwirkungen im Rahmen der Krebschemotherapie, da sie sowohl die Lebensqualität, bedingt durch metabolische Störungen, verminderte Nahrungsaufnahme und damit Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit (s. auch ANE-Syndrom), Verschlechterung des Allgemeinzustandes, (Rippen-)Frakturen, Aufplatzen von Wunden, Degeneration der Selbstfürsorge und der funktionalen Fähigkeiten, als auch die Compliance (durch Therapieverweigerung) stark beeinträchtigen können. Übelkeit und Erbrechen werden eingeteilt in:

- antizipatorisch
- akut
- verzögert.

**Antizipatorisch** auftretende Nausea und Vomitus (ANV) beginnen **vor** oder **während** der Chemotherapieapplikation, auf jeden Fall aber zeitlich deutlich vor diesen Chemotherapie bedingt üblicherweise einsetzenden Nebenwirkungen. Antizipatorisches Übelsein und Erbrechen vor einer Folgebehandlung ist, im Sinne einer klassischen Konditionierung, eine Reaktion auf spezifische Umgebungsstimuli im Zusammenhang mit der schlechten, unangenehmen Erfahrung der Übelkeit und des Erbrechens. Extremfall: Einem Patienten wird übel oder er erbricht, wenn er einen Pkw mit Nummernschild der Stadt seines Behandlungszentrums sieht (negative Assoziationen). Mittlerweile sind einige Variablen bekannt, die mit der Entwicklung eines antizipatorischen Erbrechens als auch mit der (Un-)Kontrollierbarkeit der Emesis korrelieren, bzw. die eine gewisse Voraussage erlauben, ob ein Patient antizipatorische Übelkeit und Erbrechen entwickeln wird. Diese chemotherapiebedingten und psychosozialen Einflussfaktoren sind:

- Emetogenität einer vorangegangenen Chemotherapie,
- Schwitzen nach der letzten Chemotherapie,
- Wärme- oder Hitzegefühl nach der letzten Chemotherapie,
- Schwere der Übelkeit und des Erbrechens nach der letzten Behandlung,
- Anzahl erhaltener Chemotherapien,
- Ermüdende (aufgrund der Dauer) Infusionen,
- Verspätetes Einsetzen der Post-Chemotherapie-Übelkeit bzw. des Erbrechens,
- weibliches Geschlecht,
- ungewöhnliches Geschmacksempfinden während der letzten Chemotherapieapplikation,
- Alter unter 50 Jahren,
- niedrige Angstschwelle mit Neigung zu übersteigerter Angst,
- Neigung zur „Seekrankheit“,
- Symptome psychosozialen Kummers, der Sorge, von Not, Stimmungsschwankungen,
- starkes sensorisches und autonomes Wahrnehmungsvermögen.

Bei Alkoholismus in der Patientenhistorie (Alkoholfuhr > 100 g/d) lässt sich Emesis leichter kontrollieren als bei eher abstinenten Patienten (Alkoholiker reagieren weniger empfindlich auf emetische Reize).

**Akut** auftretende Übelkeit und Erbrechen tritt in einer variablen Zeitspanne zwischen Applikation und Beginn von Symptomen auf, definitionsgemäß versteht man darunter aber das Auftreten binnen 24 h nach Chemotherapie.

**Verzögerte** Übelkeit und Erbrechen ist all das, was über die Akutphase hinausgeht. Diese Phase kann mehrere Tage anhalten.

Nausea und Vomitus (NV) werden durch verschiedene Mechanismen im ZNS kontrolliert oder mediiert. Übelkeit wird durch das autonome Nervensystem vermittelt, während das Erbrechen aus einer Stimulation eines komplexen Reflexes, der mutmaßlich durch das Brechzentrum koordiniert wird, resultiert. Das Brechzentrum in der Formatio reticularis ist für die motorische Koordination verantwortlich. Es erhält vermutlich konvergent afferente Stimuli über verschiedene zentrale neurologische Bahnen wie:

- der Chemorezeptortrigerzone (CTZ),
- dem zerebralen Kortex und dem limbischen System als Antwort auf sensorische Reize (Geruch, Geschmack), psychisches Leid(-empfinden) und Schmerz,
- periphere Stimuli von viszerale Organen und Gefäßen (mittels vagaler und spinaler sympathischer Nerven) als Resultat exogener chemischer und endogener Substanzen, die während Entzündung, Ischämie und Irritationen akkumulieren.

Die Chemorezeptortrigerzone befindet sich in der Area postrema am Boden des IV. Hirnventrikels und liegt außerhalb der Blut-Hirn-Schranke. Sie ist chemosensibel und kann daher sowohl von chemischen Stimuli im Blut als auch von Stimuli in der Zerebrospinalflüssigkeit erreicht werden. Sie erhält außerdem vagale Afferenzen und steht mit dem Nucleus tractus solitarii in Verbindung, der eine zentrale Schaltstelle für periphere vagale und sympathische Afferenzen darstellt.

Nach derzeitiger Erkenntnis wird die durch akute Chemotherapie bedingte Emesis durch die Ausschüttung von Neurotransmittern ausgelöst. Derzeit bekannt sind: Serotonin, Dopamin und das Neuropeptid „Substanz P“, ein Neurokinin.

Die gängigste Interventionsmaßnahme bei Chemotherapie bedingtem Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika, um die neurochemische Kontrolle zu erlangen. Obwohl noch nicht alle Mechanismen verstanden sind, ist bekannt, dass periphere Neurorezeptoren und die Chemorezeptortrigerzone Rezeptoren für Serotonin, Histamin (H<sub>1</sub> und H<sub>2</sub>), Dopamin, Acetylcholin, Opioide sowie für weitere endogene Neurotransmitter enthalten. Viele eingesetzte Antiemetika wirken durch kompetitive Rezeptorblockade und inhibieren dadurch die Stimulation peripherer Nerven der Chemorezeptortrigerzone und evtl. im Brechzentrum.

## VI-8 Orale Zytostatika – die beratungsintensivsten Arzneimittel

Orale Zytostatika gibt es seit sehr langer Zeit. Chlorambucil beispielsweise ist seit Ende der 1950er-Jahre zugelassen. Systematisiert man die oral zur Verfügung stehenden „ZytOralia“ ergibt sich folgendes Bild (Tab. VI-9).

□ Tab. VI-9: Systematisierung der ZytOralia inklusive ausländischer, derzeit in der BRD noch nicht zugelassener Präparate. Die Kinaseinhibitoren stehen in der ganz rechten Spalte. Die Auflistung bei den einzelnen Klassen erfolgt alphabetisch.

Alkylanzien	Antimetabolite	Diverse nicht-nmKIs	nm-KIs
Busulfan	5-FU-Derivate	Vinca-Alkaloide	Abemaciclib
Chlorambucil	> Capecitabin	Vinorelbin	Acalabrutinib
Estramustin	> UFT (Tegafur : Uracil)	<b>Podophyllotoxinderivate</b>	Afatinib
Lomustin	> Tegafur : Gimeracil : Oteracil	Etoposid	Alectinib
Melphalan	6-Mercaptopurin	<b>Topoisomerase I Hemmer</b>	Alpelisib
Oxazaphosphorine	6-Thioguanin	Topotecan	Avapritinib
> Cyclo-,	Fludarabinphosphat	<b>Topoisomerase II Hemmer</b>	Axitinib
> Trofosamid	Methotrexat	Idarubicin	Binimetinib
Procarbazin	Trifluridin/Tipiracil	<b>IMiDs®</b>	Bosutinib
Temozolomid		Lenalidomid	Brigatinib

Alkylanzien	Antimetabolite	Diverse nicht-nmKIs	nm-KIs
Treosulfan		Pomalidomid	Cabozantinib
		Thalidomid	Capmatinib
		<b>Sonstige Enzymhemmer</b>	Ceritinib
		<b>PARP-Inhibitoren</b>	Cobimetinib
		Niraparib	Crizotinib
		Olaparib	Dabrafenib
		Rucaparib	Dacomitenib
		Talazoparib	Dasatinib
		<b>Proteasominhibitoren</b>	Duvelisib
		Ixazomib	Encorafenib
		<b>HDACi</b>	Entrectinib
		Panobinostat	Erdafitinib
		<b>IDH 1/2 Hemmstoffe</b>	Erlotinib
		Enasidenib	Everolimus
		Ivosidenib	Gefitinib
		<b>Hedgehog Inhibitoren</b>	Gilteritinib
		Glasdegib	Ibrutinib
		Sonidegib	Idelalisib
		Vismodegib	Imatinib
		<b>Hemmstoffe regulatorischer Proteine</b>	Lapatinib
		Venetoclax	Larotrectinib
		<b>Sonstige</b>	Lenvatinib
		Hydroxycarbamid	Lorlatinib
		Mitotane	Midostaurin
		Hormone/Anti-Hormone	Neratinib
			Nilotinib

Alkylanzien	Antimetabolite	Diverse nicht-nmKIs	nm-KIs
			Nintedanib
			Osimertinib
			Palbociclib
			Pazopanib
			Pemigatinib
			Pexidartinib
			Ponatinib
			Regorafenib*
			Ribociclib
			Ripretinib
			Selpercatinib
			Selumetinib
			Sotorasib
			Soforasib
			Sunitinib
			Tepotinib
			Tivozanib
			Trametinib

- \* Regorafenib als auch Alpelisib wurden in der Bundesrepublik wegen negativer Nutzenbewertung bzw. wegen Uneinigkeit bei der Preisfindung vom Markt genommen. Eine Zulassung besteht aber noch.

CDKi = Cyclin abhängige Kinase Inhibitor (Cycline Dependent Kinase Inhibitor); Serin/Threonin Kinasen; derzeit nur CDK4/6i

IDH = IsocitratDeHydrogenase

IMiD\*s = Immune Modulatory Drugs

HDACi = HistonDeACetylase Inhibitor

nm-KIs = niedermolekularer KinaseInhibitor

PARP = Poly (ADP-ribose) polymerase

Stand: 10/2021

Alkylanzien	Antimetabolite	Diverse nicht-nmKIs	nm-KIs
			Tucatinib
			Vandetanib
			Umbralisib
			Vemurafenib
			Zanubrutinib

### Probleme

Was orale Chemotherapie anbelangt, so hat man vielfach den Eindruck, dass sie als „kleine, ungiftige“ Antitumorthherapie angesehen wird. Sicherlich auch aus der Wahrnehmung heraus, dass vor der Einführung hoch effektiver Supportivtherapeutika (Antiemetika, koloniestimulierende Faktoren) und begrenzter supportiver Sachkunde, Chemotherapie an sich für den Patienten mit hohem Leiden verbunden war (Erbrechen bis hin zu Rippenbrüchen etc.). Da kann doch so eine kleine Tablette oder Kapsel gar nicht wirken. Diese Denkweise zieht sich teilweise durch die Patientenschaft – und kann auch ein Grund für die Non-Compliance des Patienten sein – aber auch zzt. durch die Fachkreise.

Was die klassischen ZytOralia anbelangt, so wurden und werden die Patienten vielfach mit ihrer Medikation von den Fachkreisen allein gelassen. Dieses Kapitel soll dazu beitragen, dass sich das ändert. Im Folgenden nur zwei problemsensibilisierende Beispiele.

1. Eine junge Frau verstarb, weil sie über 7 Tage 200 mg Lomustin eingenommen hatte. Lomustin wird jedoch in einem 6-Wochenintervall appliziert. Grund für dieses Unglück ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Nicht-Unterweisung des verordnenden Arztes und das Nicht-Hinterfragen des abgebenden Pharmazeuten, ob die Patientin weiß, wie sie das Medikament einzunehmen hat. Diese junge Frau verstarb, weil zwei Leute geschwiegen haben, der verordnende Arzt und der abgebende Apotheker [919].

---

**PRAXISTIPP** Insbesondere wenn Sie den Patienten nicht kennen, ist das Mindeste, was Sie fragen sollten:

„Wissen Sie, wie Sie dieses Medikament einzunehmen haben?“

---

1. Im Oktober 2001 wurde bei einer 51-jährigen Patientin mit rezidiviertem Mammakarzinom eine Capecitabin-Therapie begonnen. Ohne dass die Onkologen davon Kenntnis hatten, nahm die Patientin bereits Wochen vor der geplanten Therapie

# VI-11 Pädiatrische Onkologie

Dr. Elvira Ahlke, Münster, Dr. Karin Holweger und Beate Predel, Tübingen

## VI-11.1 Einführung

---

In der Pädiatrischen Onkologie sind in den letzten 40 Jahren deutliche Fortschritte erzielt worden. Krankheiten, die bis zu dieser Zeit als nicht behandelbar galten, erwiesen sich als heilbar.

Am Beispiel der **akuten lymphoblastischen Leukämie** – der häufigsten malignen Erkrankung im Kindesalter – sei dies erläutert: Bis in die fünfziger Jahre bedeutete diese Diagnose den sicheren Tod des Erkrankten. In den sechziger Jahren gab es erste Behandlungsansätze in den Vereinigten Staaten. In der Folge wurden erste **Therapieoptimierungsstudien** durchgeführt, die dann schließlich mit Einführung der ZNS-wirksamen Therapie (Bestrahlung und intrathekale Behandlung) ein Überleben von ca. 50 % nach 5 Jahren erbrachten (Pinkel 1971). In Deutschland begannen erste multizentrische Studien mit einer Therapieintensivierung ab 1970 (BFM-Studien, RIEHM), die schon bald eine Steigerung der Überlebensrate auf knapp 70 % aufzeigten. Die konsequente Fortführung dieser Therapieoptimierungsstudien erreichte, dass zum jetzigen Zeitpunkt ein Kleinkind mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie eine Heilungschance von 90 % hat. Dabei beteiligten sich fast alle Zentren, die onkologisch erkrankte Kinder behandeln, ab 1980 die deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung DAL (später: Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie – GPOH).

Mittlerweile werden in der pädiatrischen Onkologie alle Erkrankungen im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Hierbei handelt es sich um standardisierte Therapieprotokolle, die oft randomisierte Fragestellungen enthalten, und so oder im historischen Vergleich eine stetige Verbesserung der Therapie erlauben.

Gleichzeitig, mit Einführung der Therapiestudien, wurde 1980 das Kinderkrebsregister (in Mainz) gegründet. Dorthin melden die Behandlungszentren alle Patienten und Krankheitsdaten. Die epidemiologischen Daten sind wichtig für die Auswertung der Behandlungsstudien. Die konsequente Erfassung der Erkrankungen und die fast ausschließliche Behandlung der onkologischen Erkrankungen innerhalb der genannten Therapieoptimierungsstudien begründen die dramatische Verbesserung der Heilungschance der malignen Erkrankungen im Kindesalter (Dr. Scheel-Walter ehemals Universitätskinderklinik, Tübingen).

Die in diesem Kapitel wiedergegebenen Therapieprotokolle basieren auf dem aktuellsten Stand zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung. Sämtliche Angaben zu Wirkstoffen, Dosierungen, Applikationszeitpunkten u. Ä. wurden von den Autorinnen mit größter Sorgfalt anhand der Originalprotokolle herausgesucht. Es kann jedoch seitens der Autorinnen, des Herausgebers und des Verlages keine Verantwortung hinsichtlich Aktualität und Richtigkeit übernommen werden, da ein kontinuierliches Fortschreiben im Sinne einer Optimierung der Protokolle ein übliches Vorgehen ist.

Die Protokolle sind als eine Orientierungshilfe anzusehen und dienen zur Erleichterung der geforderten (pharmazeutischen) Plausibilitätskontrolle. Sie sind keine peniblen Kochvorschriften. Der Benutzer ist gehalten, sich – insbesondere bei Abweichungen der Verordnung – anhand von Fachliteratur, besser von Originalprotokollen, für den Einzelfall sachkundig zu machen. Das Protokoll der akuten lymphoblastischen Leukämie wird – exemplarisch – besonders ausführlich behandelt.

Wir danken Herrn Dr. Hans Scheel-Walter, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, ehemals Universitätskinderklinik Tübingen, Abt. Hämatologie und Onkologie ganz herzlich für die jahrelange gute und konstruktive Zusammenarbeit zwischen Kinderklinik und Apotheke und besonders für seine sorgfältige Durchsicht des Manuskripts.

**HINWEIS:** Bei allen Therapieblöcken sind die Begleit- und Supportivmaßnahmen sowie die entsprechenden Laborparameter im Studienprotokoll zu berücksichtigen.

Eine Übersicht der aktuellen pädiatrisch-onkologischen Therapiestudien/-Register (GPOH) sowie alle Angaben zur Studienleitung bzw. Ansprechpartner finden Sie unter [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de).

### **Kinder sind keine kleinen Erwachsenen!**

Nur ein Bruchteil, der in der Pädiatrie eingesetzten Arzneimittel, ist für Kinder zugelassen. Deshalb fehlen in den Beipackzetteln und Fachinformationen der Präparate oftmals wichtige Informationen zur Anwendung von Medikamenten bei Kindern.

Eine ausschließliche Dosierung nach Körpergewicht wird den Bedürfnissen der Kinder nicht gerecht, da das Wachstum nicht mit einer optimierten Metabolisierungsleistung des Körpers einhergeht. Eine Berechnung der Dosierung nach Körperoberfläche korreliert primär nicht linear mit dem extrazellulären Flüssigkeitsraum (Verteilungsvolumen).

Arzneimittel in Ampullen sind in der Regel zu hoch konzentriert, so dass man applizierbare Lösungen durch Entnahme eines Bruchteils (einer Teilmenge) und Verdünnung der Gesamtarzneistoffmenge (Solldosis) erhält.

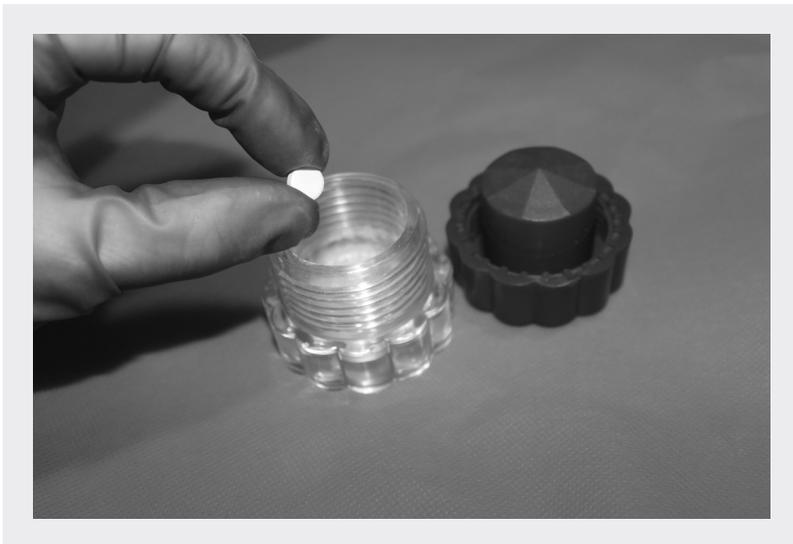
Im nachfolgenden Pädiatrie-Teil sind die häufigsten malignen Erkrankungen im Kindesalter zusammengestellt und mit den derzeitigen Behandlungsprotokollen (Protokollversion 1.5, Stand 01.07.2018) ergänzt. Für die in diesen Protokollen vorkommenden Zytostatika sind Angaben zur Applikationsart und Infusionsdauer sowie den üblichen Dosierungen in den pädiatrischen Protokollen gemacht. Besonderes Augenmerk wird auf maximale Einzeldosen (ED) und kumulative Gesamtdosen gelegt. Notwendige Dosismodifikationen sind in den jeweiligen Therapieprotokollen aufgeführt.

Beim Volumen der Trägelösung für das Zytostatikum ist das Alter bzw. die Körperoberfläche (KOF) des Kindes zu berücksichtigen. Es versteht sich von selbst, dass z. B. einem Kind mit einem Körpergewicht von 10 kg nicht eine Infusion mit 500 ml/Stunde infundiert werden kann.

Je nach Therapieprotokoll und der individuellen Situation des kleinen Patienten kann eine 12- oder 24-Stunden-Bilanzierung notwendig werden. Ein- und Ausfuhrkontrollen über den Sammelurin sollten während der Chemotherapie aus Arbeitsschutzgründen möglichst vermieden werden. In der Pädiatrie ist eine Gewichtskontrolle (ein- bis zweimal täglich) eine gängige Praxis, um auf größere Flüssigkeitseinlagerungen sofort adäquat reagieren zu können.



○ **Abb. VI-38:** Verschließbarer Tablettenmörser mit zu zermörsernder Tablette, z. B. Rehaforum Medical GmbH, Elmshorn (©B. Predel, Tübingen)



○ **Abb. VI-39:** Einbringen der zu zerkleinernden Tablette in den Tablettenmörser, z. B. Rehaforum Medical GmbH, Elmshorn (©B. Predel, Tübingen)

5. Methotrexat (Iylamvo<sup>®</sup> EMA Zulassung 2017)
6. Temozolomid
7. Thioguanin

Nicht zytostatisch wirksame KKR-Substanzen

1. Ganciclovir
2. Ribavirin

---

## VI-11.2 Krankheitsbilder

---

Im Folgenden werden die Krankheitsbilder besprochen:

1. Akute lymphoblastische Leukämie (AIEOP-BFM ALL 2017), ♦ Kap. VI-11.2.1
2. Akute myeloische Leukämie (Register AML-BFM 2017) , ♦ Kap. VI-11.2.2
3. Ewing-Sarkome und PNET (Ewing-Sarkome (EWING 2008)), ♦ Kap. VI-11.2.3
4. Medulloblastom SIOP PNET 5 (11/2014) und HIT-MED Guidance (06/2017) ehemals HIT 2000, ♦ Kap. VI-11.2.4
5. Nephroblastom – Wilms Tumor (SIOP 2001/GPOH-Register), ♦ Kap. VI-11.2.5
6. Neuroblastom (NB-Register), ♦ Kap. VI-11.2.6
7. Osteosarkom (COSS-Register), ♦ Kap. VI-11.2.7
8. Weichteilsarkome (CWS-Guidance), ♦ Kap. VI-11.2.8

### VI-11.2.1 Akute lymphoblastische Leukämie (AIEOP-BFM ALL 2017)

#### Definition

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) entsteht als ungehemmte, klonale Proliferation unreifer lymphoider Zellen im Knochenmark. Die maligne Transformation kann auf jeder Stufe der frühen B- oder T-Zell-Differenzierung entstehen.

Die ALL ist mit 4,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner < 15 J. die häufigste aller malignen Krankheiten im Kindesalter (30–35 %). Die Inzidenz ist etwa sechsmal höher als bei der AML (0,7 : 100.000). Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen für die ALL beträgt 1,2 : 1.

In Deutschland muss man mit etwa 550 Neuerkrankungen/Jahr bei Kindern zwischen 0 und 14 Jahren rechnen (laut Deutschem Kinderkrebsregister in Mainz). Die Altersverteilung zeigt bei der ALL einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr, im Median bei 4,7 Jahren.

## Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis von:

1. Morphologie, French American British (FAB)-Klassifikation: L1, L2, L3 und M0-M7,
2. Zytochemie,
3. Immunphänotypisierung und
4. molekulargenetischen Befunden.

Bei der ALL ist besonders der FAB-Subtyp L3 von den FAB-L1 und -L2 Subtypen abzugrenzen, da FAB-L3 (ALL vom Burkitt-Typ, mit B-Markern) eine von den B-Vorläuferzellen und T-Zell-Leukämien differierende Biologie aufweist und anders behandelt wird.

Die Stratifizierung in eine Risikogruppe und die daraus folgende Therapiegruppe erfolgt anhand vom Immunphänotyp und dem Therapieansprechen Prednison-Response, Flow Cytometry (FCM-MRD) an Tag 15 und PCR-MRD an Tag 33 und Woche 12. Die PCR-MRD wird wie bisher molekulargenetisch und immunphänotypisch über klonspezifische Verknüpfung von Immunglobulin und T-Zellrezeptor als Immunglobulin Rearrangement bestimmt.

Bei ca. 15 % der ALL-Patienten liegt eine T-ALL, bei 85 % eine prä B-ALL zugrunde.

**Randomisierung:** Im AIEOP-BFM ALL 2017 Therapieprotokoll ergeben sich 4 primäre Studienfragen:

**Randomisierung R-eHR:** (early high-risk pB-ALL, das durch Genetik und ein unzureichendes Therapieansprechen in der Induktion definiert ist. Die randomisierte Studienfrage lautet, ob durch eine zusätzliche Therapie mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib das Ansprechen durch eine verlängerte Konsolidierungsphase verbessert werden kann?

**Randomisierung R-HR:** (High-risk) definiert durch Genetik und unzureichendes Ansprechen am Ende der Konsolidierung. Kann das Ansprechen durch ein Behandlungskonzept verbessert werden, wenn 2 Zyklen einer Postkonsolidierungs-Immuntherapie mit Blinatumomab (15 µg/qm/d) für 28 Tage pro Zyklus plus 4 MTX-Dosen intrathekal (i.th.) durch 2 hochintensive Chemotherapie-kurse ersetzt werden?

**Randomisierung R-MR:** (intermediate risk) definiert durch Genetik und intermediäre MRD-Antwort. Kann die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens, durch eine zusätzliche Therapie mit einem Zyklus einer Postintensivierungs-Immuntherapie mit Blinatumomab (15 µg/qm/d) für 28 Tage, erhöht werden?

**Randomisierung R-T:** (early non-SR) bei T-ALL-Patienten. Kann das Therapieansprechen in der Induktion erhöht werden, wenn die Standardkonsolidierungs-

phase um 14 Tage verlängert wird und mit einer kumulativen Erhöhung der Dosis um 50 % von Cyclophosphamid, Cytarabin und 6-Mercaptopurin einhergeht?

Sekundär ist zu klären, ob das **Gesamtüberleben** durch die Behandlung im experimentellen Arm erhöht wird und ob die **Toxizität** im experimentellen Arm erhöht ist.

**Stratifizierung:** Die **pB-ALL** wird in 4 Stratifizierungsgruppen eingeteilt und nach genetischen und biologischen Faktoren sowie dem Ansprechen der Therapie MRD (minimal residual disease) behandelt:

1. Standard Risiko (SR)
2. Mittleres Risiko (MR)
3. Frühes Hoch-Risiko (early HR)
4. Hoch Risiko (HR)

**SR-Patienten:** erhalten eine intensive Chemotherapie (Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie. Sie erhalten keine hämatopoetischen Stammzellen.

**MR-Patienten:** erhalten eine Induktion und Konsolidierung, danach erfolgt eine Randomisierung. 50 % erhalten einen Zyklus CD-19 Antikörper (Blinatumomab), aber keine hämatopoetische Stammzelltransplantation.

**Early HR-Patienten:** werden nach der Induktion randomisiert und erhalten die Konsolidierung oder Konsolidierung mit zusätzlichem Proteasominhibitor Bortezomib.

**HR-Patienten:** erhalten die Konsolidierung und je nach Randomisierung weitere HR-Chemoblöcke oder 1–2 Zyklen CD-19 Antikörper als Blinatumomab. Anschließend, je nach MRD-Ergebnis, hämatopoetische Stammzellen oder bei gutem MRD ohne passenden Spender, weiter Chemotherapie mit anschließender Erhaltungstherapie.

Studienteilnehmer mit einer T-ALL werden in 3 Stratifizierungsgruppen unterschieden:

1. Frühes Standard-Risiko (early-SR)
2. Hoch-Risiko (HR)
3. Nicht Hoch-Risiko (non-HR)

Prednison-Response bedeutet: nach einer siebentägigen Prednisonexposition (Vorphase) wird am Protokolltag 8 die Leukämiezellzahl im peripheren Blut bestimmt.

Patienten, die gut auf die Prednison-Vorphase ansprechen (PGR), erhalten die Standardinduktionstherapie (Prot. IA) mit Dexamethason.

Als Prednison-Good-Response (PGR) wird gewertet, wenn an Tag 8 der Therapie < 1000 Blasten absolut/ml peripherem Blut vorliegen.

Prednison-Poor-Responder (PPR), wenn noch > 1000 Blasten/ml peripherem Blut vorhanden sind. Bei der 8-tägigen Prednison-Behandlung sind 9 % T-ALL PGR (prednisonone good response) und 6 % PPR (prednisonone poor response).

Für Säuglinge, d. h. Kinder unter einem Jahr, ist ein Studieneinschluss in die AIEOP-BFM ALL 2017-Studie möglich.

In der Risikostratifizierung gab es jedoch einige Änderungen. So ist die Prednison Poor-Response kein HR-Kriterium mehr für pB-ALL, jedoch weiterhin gültig als HR-Kriterium bei T-ALL.

**PPR-Patienten:** erhalten eine intensivere Induktionstherapie mit Prednison und Cyclophosphamid. PPR an Tag 33 gilt als HR für T-ALL. Patienten mit einem guten Ansprechen nach Protokoll IA erhalten den Standardarm Prot. IB/1 und Prot. IB/2<sub>reg</sub> (regulär). Die übrigen Teilnehmer werden in den Standardarm oder in ein verlängertes Prot. IB/2 randomisiert.

Nach Protokoll IB werden die MRD-Ergebnisse in 2 Gruppen randomisiert:

**Non-HR und HR Gruppe:** Non-HR Patienten erhalten keine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Sie erhalten eine intensive Chemotherapie und anschließend eine Erhaltungstherapie.

HR Patienten erhalten eine intensive Chemotherapie mit anschließender MRD-Bestimmung und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder einen weiteren Therapieblock, um ggf. die MRD-Last zu senken. Patienten mit gutem MRD-Ansprechen ohne passenden Familien- oder Fremdspender, erhalten weiter Chemotherapie und anschließend eine Erhaltungstherapie.

## Leitsymptome

Spezifische Leitsymptome wie Abgeschlagenheit, Anämie, Blutungsneigung und Infektzeichen deuten auf eine Knochenmarkinsuffizienz hin. Vergrößerte Lymphknoten, Hepato-/Splenomegalie, Knochen- und Gelenkschmerzen lassen sich auf eine Infiltration dieser Organe mit leukämischen Blasten zurückführen. Kopfschmerzen oder Hirnnervenausfälle können Hinweise auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems geben.

## Diagnostik

**Morphologische Diagnostik:** Nativ-Ausstriche aus Knochenmark, Blut und Liquor sind in Verbindung mit Spezialfärbungen unerlässlich (○ Abb. VI-45).

**MRD-Diagnostik:** Der molekulargenetische Nachweis „minimaler leukämischer Resterkrankung (Minimal Residual Disease = MRD)“ wird zu definierten Zeitpunkten im Therapieverlauf untersucht. Initial (Tag 1), an Tag 33 und an weiteren MRD-Zeitpunkten, abhängig von der geplanten Risikostratifizierung. MRD dient