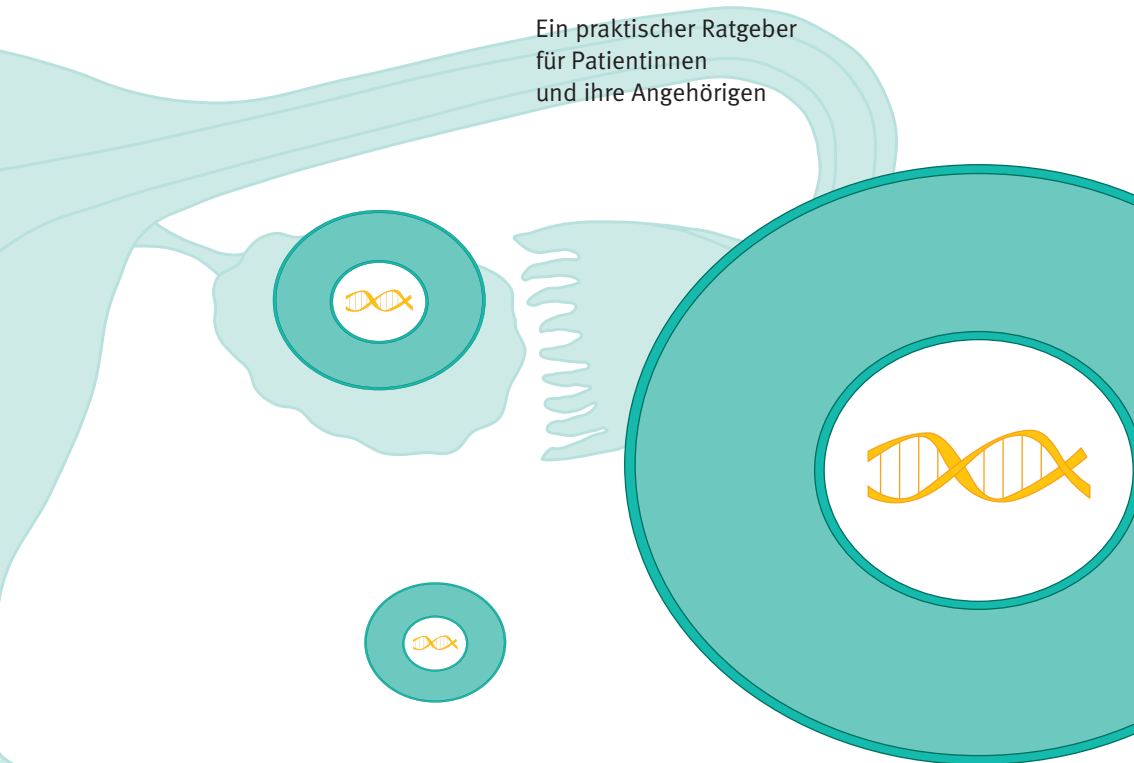


Leseprobe

Prof. Dr. med. Jalid Sehoul

Medikamente gegen Eierstock-, Eileiter- und Bauchfellkrebs: Wirkungen und Nebenwirkungen

Ein praktischer Ratgeber
für Patientinnen
und ihre Angehörigen



■ akademos



Leseprobe

Autor

Prof. Dr. med. Jalid Sehouli
Direktor der Klinik für Gynäkologie
Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs
Charité/Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Telefon: 030 450564052
Fax: 030 450564952
E-Mail: sehouli@aol.com

Herausgeber

Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs
Charité/Campus Virchow-Klinikum

und

Stiftung Eierstockkrebs
Boothstr. 16
12207 Berlin

Spendenkonto der Stiftung Eierstockkrebs
Bank für Sozialwirtschaft
Kontonummer 1206500
BLZ 10020500

Lektorat

Martina Kunze

Gestaltung

bb gestaltung, Berlin und Hamburg

Verlag

©akademos Wissenschaftsverlag GmbH
Op'n Kamp 30, 22587 Hamburg
www.akademos.de

ISBN 978-386748-012-3

1. Auflage 2011

Bitte beachten: Vor der Verwendung eines jeden Medikamentes müssen der zugehörige wissenschaftliche Prospekt und der Beipackzettel (Fachinformation) mit den Angaben in dieser Broschüre verglichen werden. Denn neue Erkenntnisse über Nebenwirkungen, Dosierungen, Applikationsarten und -intervalle können jederzeit zu anderen Empfehlungen führen. Außerdem sind neue Resultate aus klinischen Studien nicht immer direkt auf den klinischen Alltag und jede einzelne Patientin übertragbar. Ferner ist von uns darauf hinzuweisen, dass Druckfehler trotz aller Sorgfalt nicht vermeidbar sind. Für etwaige inhaltliche Fehler des Buches übernehmen die Herausgeber und der Verlag keinerlei Verantwortung oder Haftung.

Leseprobe

Inhaltsverzeichnis

- 5 Vorwort
- 6 Wirkmechanismen einer Chemotherapie
- 8 Tumorresistenz oder: „Kann eine Chemotherapie nach der anderen überhaupt helfen?“
- 11 Nebenwirkungen allgemein
- 16 Wechselwirkungen mit anderen Stoffen
- 16 Unterstützende Medikamente (Supportivtherapie)
- 17 Medikamente
- 17 Carboplatin
- 19 Catumaxomab
- 21 Cisplatin
- 23 Etoposid
- 25 Gemcitabin
- 27 Paclitaxel
- 29 Pegyliertes liposomales Doxorubicin
- 32 Tamoxifen
- 33 Topotecan
- 35 Trabectedin
- 37 Treosulfan
- 39 Glossar
- 44 Weitere Informationen
- 44 Literatur
- 45 Internet
- 45 Wichtige Adressen

Leseprobe

Vorwort

In Deutschland erkranken etwa 8000 Frauen pro Jahr an Eierstockkrebs. Aufgrund der Entwicklungen in der operativen und medikamentösen Therapie konnten die Langzeitergebnisse von Frauen mit Eierstockkrebs in den letzten Jahren erheblich verbessert werden.

Die betroffenen Frauen umfassend über diese Erkrankung und ihre Behandlung zu informieren, ist eine Grundvoraussetzung für eine effektive Aufklärung der Frauen und ihrer Angehörigen. Leider sind die meisten Informationen zu diesem Thema nur sehr schwer verständlich – selbst für Patientinnen und Angehörige mit medizinischer Vorbildung. Ein Grund hierfür ist, dass meist überwiegend juristische und behördliche Belange zur Sprache kommen. Außerdem lässt der klinische Alltag häufig nur wenig Spielraum für Fragen und ausführliche Erklärungen.

Eine Umfrage des Europäischen Kompetenzzentrums für Eierstockkrebs (Expression II Ovar) bei mehr als 600 Frauen mit Eierstockkrebs ergab, dass sich die meisten Patientinnen mehr Aufklärung über die einzelnen Behandlungsschritte wünschen, um die »richtige« Therapie mit auswählen und ihre Durchführung nachvollziehen zu können. Außerdem trauen sich viele Patientinnen nicht bei ihren Ärzten nachzufragen, wenn sie etwas nicht verstanden haben, und wünschen sich deshalb schriftliche Materialien zum Nachlesen.

Patientinnen und ihren Familien sind deshalb Fragen und Aspekte zum Therapiemanagement (und nicht juristische oder behördliche) besonders wichtig:

- Wie wirkt das Medikament?
- Wie wird das Medikament verabreicht?
- Wie häufig wird das Medikament verabreicht?
- Wie lange dauert die Therapie?
- Welche Nebenwirkungen sind typisch und häufig?
- Wie kann man diese Nebenwirkungen behandeln?

Diese wichtigen Fragen und Aspekte will der vorliegende Ratgeber beantworten, der auf Initiative des Europäischen Kompetenzzentrums für Eierstockkrebs (EKZE) der Charité in Berlin und der Stiftung Eierstockkrebs hin entstand.

Die vorgestellten Krebsmedikamente wurden nach ihrer Zulassung für die Behandlung von Eierstock- und Bauchfellkrebs und der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) ausgewählt.

Trotz Internet bleibt das Arzt-Patienten-Gespräch das wichtigste Instrument der Aufklärung und Information – auch das ein eindeutiges Ergebnis der Berliner Untersuchung. Das Internet wirft bei der Suche nach Information häufig mehr Fragen auf, als es beantwortet, da die Informationen zu ungefiltert, unsortiert und teilweise sehr widersprüchlich sind. Deshalb hat die vorliegende Broschüre einen weiteren nicht zu unterschätzenden Vorteil: Sie klärt in verständlicher Form über die verschriebenen Medikamente auf und möchte Frauen mit Eierstockkrebs, Eileiter- und Bauchfellkrebs zudem ermutigen, eigene Fragen zu den Medikamenten und Behandlungsschritten zu stellen.

Die genannten Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen sind als Orientierungshilfen zu verstehen, die Angaben beruhen auf klinische Erfahrungen und auf Ergebnissen aus klinischen Studien. Dennoch spielen verschiedene andere Faktoren eine große Rolle, ob eine Nebenwirkung auftritt oder nicht. So hat auch eine etwaige Vorschädigung durch vorherige Therapien oder Neben Diagnosen wie Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) einen Einfluss auf die Anfälligkeit für Nebenwirkungen.

Uns ist wichtig zu unterstreichen, dass diese Broschüre auf keinen Fall das Arzt-Patienten-Gespräch ersetzen kann, sondern lediglich als Diskussionsgrundlage und Informationsangebot zu verstehen ist. Auch haben wir nicht beabsichtigt, in dieser Broschüre alle möglichen Nebenwirkungen und Risiken zu thematisieren, sondern wir haben uns auf die aus unserer Sicht relevantesten beschränkt. Deshalb steht diese Broschüre auch nicht in Konkurrenz zu den gesetzlich vorgeschriebenen Beipackzetteln (Fachinformation), die aber allzu oft nur schwer verständlich und kompliziert geschrieben sind. Dies bestätigt auch eine aktuelle Forsa-Umfrage: „Alarmierende 13 Prozent aller Patienten in Berlin und Brandenburg lesen Beipackzettel von Medikamenten nicht, mehr als 50 Prozent halten sie für zu detailliert.“ (nachzulesen unter: http://www.rbb-online.de/quivive/archiv/quivive_am_17_11_2010/exklusiv_forsa_umfrage.html). Hier würden wir uns eine erhebliche Verbesserung wünschen.

Wir hoffen sehr, Ihnen und Ihren Angehörigen und Freunden mit unserer Broschüre wichtige und hilfreiche, aber vor allem auch gut verständliche Informationen geben zu können.

Über weitere Anregungen und Kommentare von Ihnen freuen wir uns sehr.

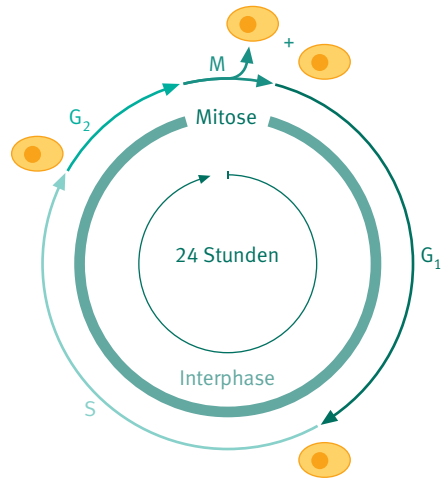
Ihr

Jalid Sehoul

Danksagung

Mit bestem Dank an Herrn Sven-Ole Nissen, der uns für die gesamte Broschüre exzellent zuarbeitete. Dank auch an Sven Olek für die ausgezeichnete Bearbeitung des Kapitels zu Chemotherapieresistenz und -wirkung. Ferner ein großes Dankeschön an die Firmen PharmaMar, Fresenius-Biotech und medac für die Unterstützung des Projekts.

Leseprobe



Wirkmechanismen einer Chemotherapie

Wie hemmt Chemotherapie das Wachstum von Krebszellen?

Im Laufe der Zeit wurden durch intensive Forschung zahlreiche Medikamente zur Behandlung von Krebserkrankungen (sogenannte Zytostatika oder Cytostatika, vom griechischen **Cyto** = Zelle und **statik** = anhalten) entwickelt, die eine Vielzahl von Wirkmechanismen besitzen.

Seit rund 70 Jahren werden Zytostatika in der Medizin, zum Teil mit großem Erfolg, eingesetzt.

Die meisten in der Chemotherapie eingesetzten Medikamente folgen einem gemeinsamen Grundprinzip: Sie greifen in die Stoffwechselfvorgänge von Krebszellen ein und behindern somit das Zellwachstum und die Zellteilung von Krebszellen.

Vor allem die Eigenschaft der Krebszellen, sich sehr schnell zu teilen und zu vermehren, wird bei der Behandlung von Krebserkrankungen ausgenutzt: Die in der Chemotherapie eingesetzten Medikamente entfalten ihre Wirkung hauptsächlich in denjenigen Zellen, die schnell wachsen und sich oft teilen, weil diese Zellen eine hohe Stoffwechselfelaktivität besitzen und den Medikamenten dadurch ein gutes Angriffsziel bieten.

Abbildung 1: Der Zellzyklus
G₁, S, G₂, M: verschiedene Wachstumsphasen; Mitose = Zellteilung

Jedoch gibt es im menschlichen Körper auch noch andere Zellen, die eine hohe Wachstums- und Teilungsrate besitzen und dort entfalten die Zytostatika ebenfalls ihre Wirkung, was zu Nebenwirkungen führen kann. „Keine Wirkung ohne Nebenwirkung“, dies gilt leider für alle Krebsmedikamente, egal ob sie zu den Chemotherapeutika oder zu den neuen zielgerichteten oder den immunologisch wirksamen Krebsmedikamenten zählen. Typische Nebenwirkungen vieler Zytostatika sind vorübergehende Schädigungen der Blutzellbildung oder auch Haarausfall sowie Übelkeit und Erbrechen.

Krebszellen durchlaufen wie alle Körperzellen einen bestimmten Zellzyklus, der das Wachstum regelt. Dieser Zellzyklus ist in verschiedene Wachstumsphasen unterteilt und endet mit der Teilung der Krebszelle (Abb. 1). Zytostatika greifen in diesen Zellzyklus ein und verhindern letztendlich die Teilung der Krebszelle.

Enzyme sind Eiweiße (= Proteine), die chemische Reaktionen in lebenden Organismen beschleunigen.

Die bei der Therapie des Eierstockkrebses eingesetzten Zytostatika besitzen folgende zellulären Wirkmechanismen:

- Quervernetzung der DNA-Einzelstränge (z. B. Platinverbindungen: Carboplatin und Cisplatin)
- Einfügen (Interkalation) von Molekülen zwischen die DNA-Einzelstränge (z. B. Doxorubicin)
- Alkylierung der DNA (Einfügen einer bestimmten chemischen Gruppe, der Alkyl-Gruppe, in die DNA, z. B. Treosulfan)
- Hemmung der für die Vervielfältigung der DNA mitverantwortlichen Enzyme (Eiweiße) (z. B. Topotecan und Etoposid, die das Enzym Topoisomerase hemmen)
- Hemmung der Zellteilung (z. B. Paclitaxel)
- Einbau falscher DNA-Bausteine (sogenannte Antimetabolite: z. B. Gemcitabin)

Weitere Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen finden Sie in den Kapiteln zu den jeweiligen Krebsmedikamenten und auf den Beipackzetteln.

Was ist DNA (auf Deutsch: DNS)?

Die drei Buchstaben „DNA“ stehen für den englischen Begriff „deoxyribonucleic acid“, auf Deutsch: Desoxyribonukleinsäure oder DNS.

Die DNA ist der Träger der genetischen Erbinformation der Zellen und aus den **vier Eiweißbausteinen (Basen)** Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin zusammengesetzt. Ihre Abfolge bestimmt die genetische „Blaupause“ eines jeden Lebewesens, legt also z. B. fest, wie die Augenfarbe eines Menschen wird. Die DNA ist ein strangförmiges Molekül, welches wie eine verdrehte Leiter, eine sogenannte Helix, geformt ist (Abb. 2). Die DNA liegt im Zellkern einer jeden Zelle.



Abbildung 2:
Aufbau der DNA

Therapieschemata für Carboplatin:

Therapieform	Zyklusdauer	Dosis	Infusion	Anzahl der Zyklen
Kombinations- therapie**	21 Tage	Carboplatin AUC 5 + 175 mg/m ² KOF* Paclitaxel	Tag 1	6
Kombinations- therapie**	28 Tage	Carboplatin AUC 5 + pegyliertes Doxo- rubicin (CAELYX®) 30 mg/m ² KOF*	Tag 1	6
Kombinations- therapie***	21 Tage	Carboplatin AUC 4 (oder AUC 5) + 1000 mg/m ² KOF* Gemcitabin	Carboplatin Tag 1 Gemcitabin Tag 1 und 8	6

* KOF = Körperoberfläche

** Pujade-Lauraine et al. 2010. J Clin Oncol; 28(20): S. 3323–9

***Pfisterer et al. 2006. J Clin Oncol; 24(29): S. 4699–707

Welche Supportivtherapie im Einzelfall angewendet wird, erfahren Sie von Ihrem behandelnden Arzt. Voraussetzung dafür ist aber stets, dass Sie Ihrem Arzt diese Dinge auch berichten.

Medikamente

Wirkstoff: Carboplatin

Präparate: axicarb®, Carbomedac®, Neocarbo®

Wie wirkt das Medikament?

Der Wirkmechanismus von Carboplatin beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Stränge (Desoxynukleinsäure), dem Speicherort der Erbinformation in den Zellen. Dadurch können die Krebszellen ihre DNA nicht mehr vervielfältigen und sich folglich auch nicht weiter vermehren.

Therapieschema für Carboplatin:

Wie wird es verabreicht?

Carboplatin wird als **Infusion**, also über eine **Vene** verabreicht.

Welche Therapieschemata gibt es?

Carboplatin ist in Kombination mit Paclitaxel die postoperative Standardtherapie zur Erstbehandlung des Eierstock-, Eileiter- und Bauchfellkrebses. Bei Wiederauftreten der Erkrankung und nach einem Intervall von mindestens 6 Monaten nach dem letzten platinhaltigen Chemotherapiezyklus kann eine erneute Behandlung mit Carboplatin angezeigt sein – als Kombinationsbehandlung zusammen mit Paclitaxel, mit Gemcitabin oder mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (s. Therapieschemata). Welche Kombinationen eingesetzt werden, basiert auf den Ergebnissen von kontrollierten klinischen Studien und ist u. a. abhängig von den Restnebenwirkungen nach der ersten Chemotherapie, wie z. B. Nervenstörungen (Polyneuropathie), und davon, ob die Patientin andere Nebenwirkungen wie Haarausfall akzeptiert oder nicht. Außerdem kommt es bei Kombinationstherapien seltener zu Haarausfall oder Nervenschädigungen. Carboplatin kann aber auch alleine als Monotherapie verabreicht werden, wenn Gründe gegen eine Kombination sprechen.

Während der Platintherapie sollte die Patientin keine Gingko-Präparate einnehmen, da diese die Wirkung der Platinverbindungen beeinträchtigen können.

Die Dosierung von Carboplatin wird individuell ermittelt. Die wichtigsten Kriterien zur Berechnung der Dosis sind das Alter, das Gewicht, die Körpergröße und die Nierenfunktion.

Wie lange dauert die Infusion?

Die Infusion von Carboplatin dauert etwa 15–60 Minuten.

Welche Nebenwirkungen treten auf?

Die häufigsten Nebenwirkungen von Carboplatin sind:

- Übelkeit/Erbrechen (selten)
- Durchfall oder Verstopfung (selten)
- Allergie (häufiger nach wiederholten Behandlungen, z. B. bei Wiederauftreten der Krebserkrankung = Rezidiv)
- Knochenmarksuppression (Abfall der roten Blutkörperchen, Abfall der Blutplättchen)

Die Nebenwirkungen von Gemcitabin, Paclitaxel und pegyliertem liposomalem Doxorubicin finden Sie in den Kapiteln zu diesen Medikamenten.

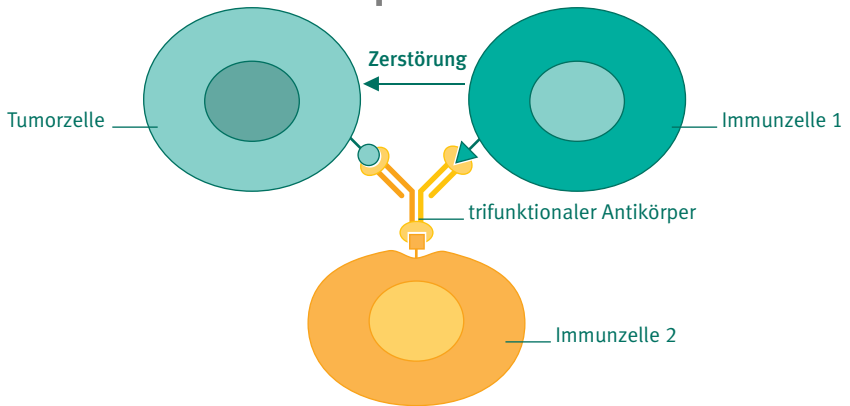
Carboplatin ist im Vergleich zu Cisplatin (s. dort), welches zur selben Substanzgruppe gehört, weil es auch eine Platinverbindung ist, deutlich besser verträglich.

Bei einer Carboplatin-Allergie kann im Einzelfall eine **Desensibilisierung** durchgeführt werden, bei der über einen definierten Zeitraum sehr geringe Dosen des Medikamentes verabreicht und dann nach und nach erhöht werden. Man versucht so, eine Art Toleranz bei der Patientin gegen das Medikament zu entwickeln. Hierbei wird das Medikament ebenfalls über die Vene verabreicht. Etwa 80–90% der Patientinnen können nach dieser Desensibilisierung erneut mit Carboplatin behandelt werden. Die Desensibilisierung sollte stationär durchgeführt werden und muss mindestens 24 Stunden lang beobachtet werden, da auch Stunden nach der Verabreichung erneut allergische Reaktionen auftreten können.

Wie häufig tritt Haarausfall auf?

Kompletter Haarausfall ist selten, nur bis zu 10% aller Patientinnen verlieren ihre Haare, wobei dies meist schon durch die Vortherapie (z. B. mit Paclitaxel) bedingt war.

Leseprobe



Wie kann ich Nebenwirkungen vorbeugen?

Carboplatin wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. Es ist also sehr wichtig, dass die Patientinnen während des gesamten Zyklus (21 Tage) ausreichend viel trinken. Treten Durchfälle auf, ist der Flüssigkeitsbedarf noch höher.

Abbildung 3: Aufbau des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab. Seine 3 Bindungsstellen binden zwei verschiedene Immunzellen und die Krebszelle. Daraufhin wird die Tumorzelle zerstört.

Wirkstoff: Catumaxomab

Präparat: Removab®

Wie wirkt das Medikament?

Catumaxomab ist ein Wirkstoff zur Behandlung des krebbsbedingten Bauchwassers, dem **malignen Aszites**. Catumaxomab ist ein neuartiges, sogenanntes zielgerichtetes Medikament. Es handelt sich dabei um einen trifunktionalen Antikörper (d. h. um einen Antikörper mit 3 Bindungsstellen), der Krebszellen und Immunzellen gleichzeitig binden kann (s. Abb. 3). Durch die Bindung der Immunzellen werden diese aktiviert und können dann die ebenfalls an dem Antikörper gebundenen Krebszellen zerstören. Das führt dazu, dass die Menge der Flüssigkeit im Bauchraum abnimmt, wodurch die Zeitspanne zwischen zwei Punktionen deutlich verlängert werden kann.

Unter **Aszites** versteht man die Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum aufgrund einer Krebserkrankung, auch Bauchwasser genannt.

Wie wird es verabreicht?

Catumaxomab wird als **Infusion** über einen dünnen Plastikschauch in die Bauchhöhle (intraperitoneale Infusion) verabreicht. Der Schlauch wird bei örtlicher Betäubung gelegt. Eine allgemeine Narkose ist hierfür nicht notwendig.