Die Chemo- und Immun-Therapie in der Uro-Onkologischen Praxis

Umgang mit Wirkung und Nebenwirkung

18.05.2022, Fortbildung für urologische MFA

Dr. Michael Stephan-Odenthal

Urologie Rhein Berg, Leverkusen

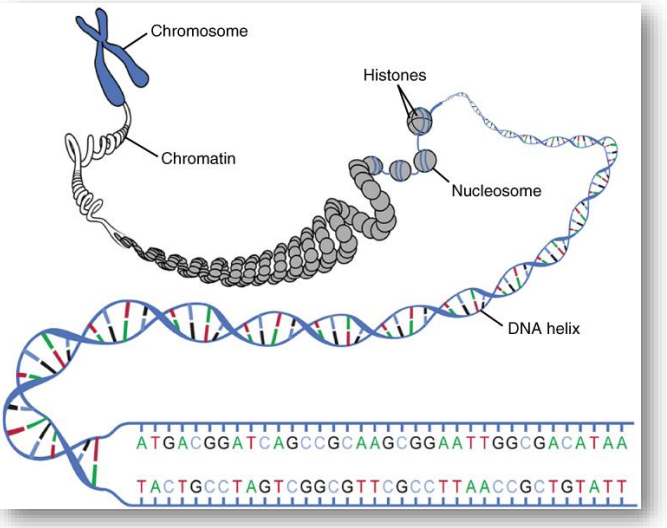
© BvDU 2022 | Thema: MFA-Fortbildung Onkologie

Mögliche Interessenkonflikte

- Berufsverband der Urologen, Landesvorsitzender Nordrhein
- UroGmbH Nordrhein, ärztlicher Geschäftsführer
- Berufsgenossenschaft RCI und HM, Gutachter
- Kassenärztliche Vereinigung, Vorstand Kreisstelle Leverkusen
- Vorträge für: Takeda, Jenapharm, Merck, Apogepha, Janssen Cilag

Wirkungsweise Chemotherapie bei der Proteinbiosynthese

- **Desoxyribonukleinsäure (DNA)**
- Doppelhelix mit Code der genetischen Information
- Aufgewickelt auf Eiweißkörpern
- Zusammengeknäult zu Chromosomen
- Muß entknäult und aufgedreht werden damit Abschnittsweise die genetische Information abgelesen werden kann
- Wichtig für Zellteilung und Eiweißproduktion
- Voraussetzung für Funktion der Körperzellen

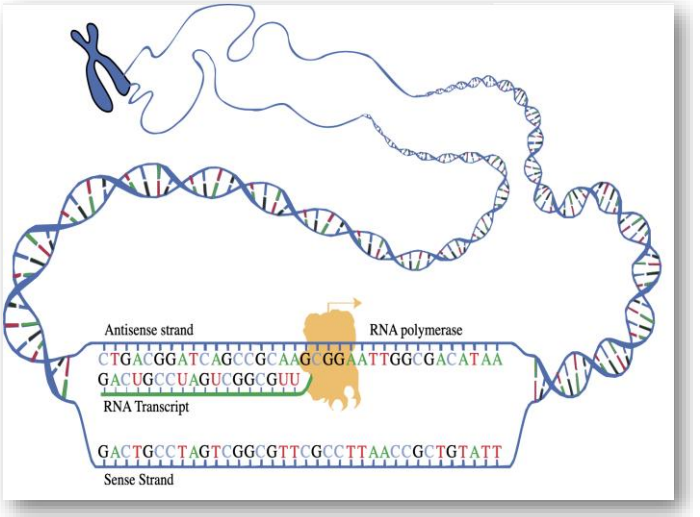


www.philschatz.com

Wirkungsweise Chemotherapie bei der Proteinbiosynthese

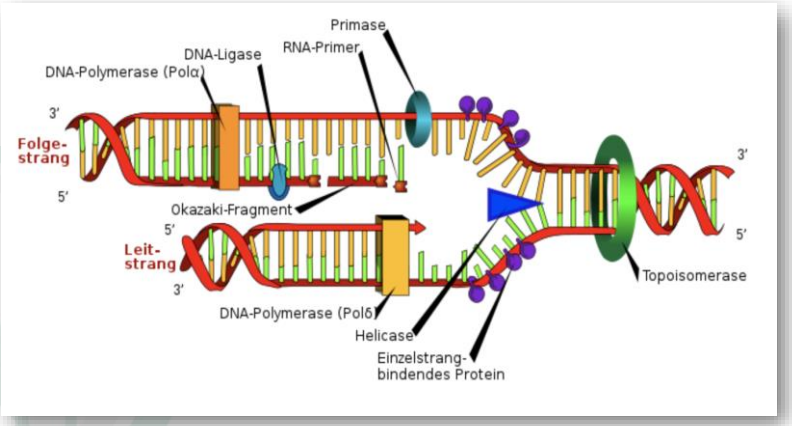
Proteinbiosynthese

- Von einem DNA-Strang wird abschnittsweise eine Kopie erstellt.
- Die Kopie beinhaltet die Information zur Produktion eines bestimmten Eiweiß
- Eiweiß wird in der Zelle produziert und trägt zur Funktion der Zelle bei



de.wikipedia.org

Wirkungsweise Chemotherapie bei der Zellteilung



de.wikipedia.org

Zellteilung

- Von jeweils einem DNA-Strang wird eine komplette Kopie erstellt.
- Dadurch entstehen 2 DNA-Doppelhelix-Stränge
- Aufteilung in 2 neu entstehende Zellen.

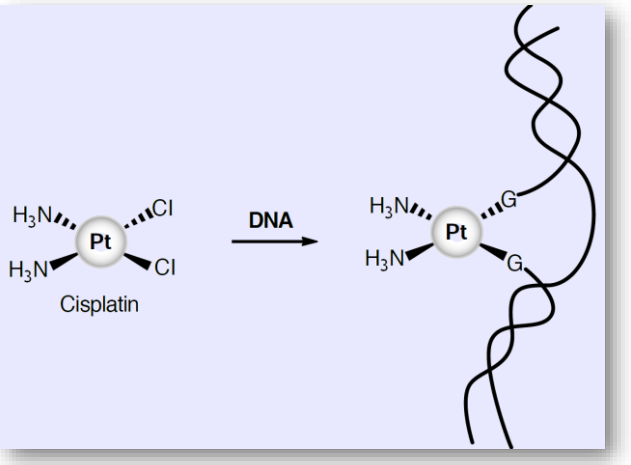
Substanzen für die Chemotherapie

Platin-haltige Substanzen

- **CisPlatin (Generika)**
- **Carboplatin (Generika)**

- Cisplatinmolekül bindet an die DNA in den Zellen
- Verhinderung der Zellteilung
- Verhinderung der Synthese neuer Eiweiße in der Zelle

Indikation: Hodenkarzinom, Harnblasenkarzinom, Harnleiter-/Nierenbeckenkarzinom



B. Lippert (Hrsg.): CISPLATIN – Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug. 1999, WILEY-VCH, S. 84–85.

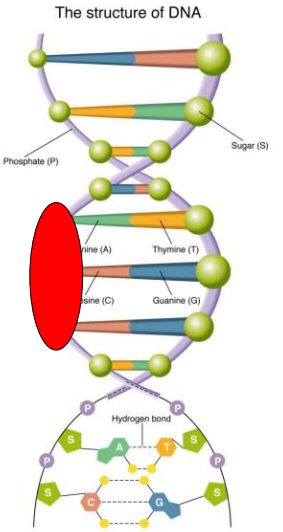
Substanzen für die Chemotherapie

Topoisomerasehemmer

- **Etoposid**

- Etoposidmolekül lagert sich an einem DNA-Strang an und verhindert das Ablesen der DNA
- Verhinderung der Proteinherstellung

Indikation: Hodenkarzinom



aus: www.simplyscience.ch

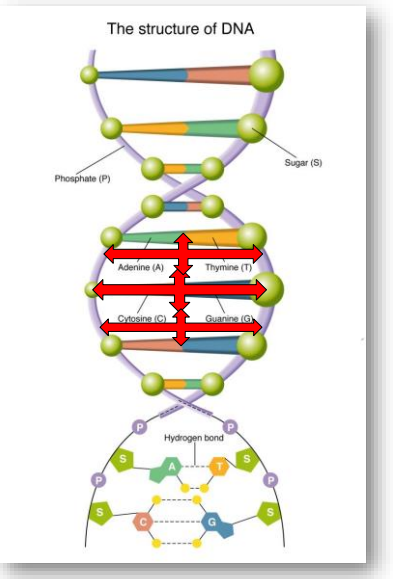
Substanzen für die Chemotherapie

Antibiotika

- **Mitomycin**
- **Bleomycin**

- Vernetzen sich ähnlich der Alkylantien im DNA-Molekül und verhindern die Aufspreizung bei der Zellteilung

Indikation: oberflächliches Harnblasenkarzinom topisch (Mitomycin)
Hodenkarzinom (Bleomycin)



aus: www.simplyscience.ch

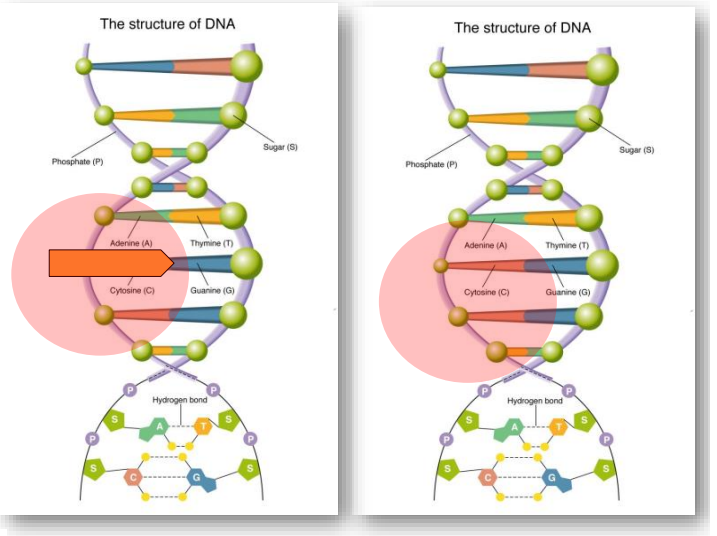
Substanzen für die Chemotherapie

Antimetaboliten

- **Gemcitabine**

- Molekül wird statt Cytosine in den DNA-Strang eingebaut und verhindert die Eiweißherstellung

Indikation:
Harnblasenkarzinom
Neoadjuvant, adjuvant, metastasiert
Harnleiter-/Nierenbeckenkarzinom



aus: www.simplyscience.ch

9

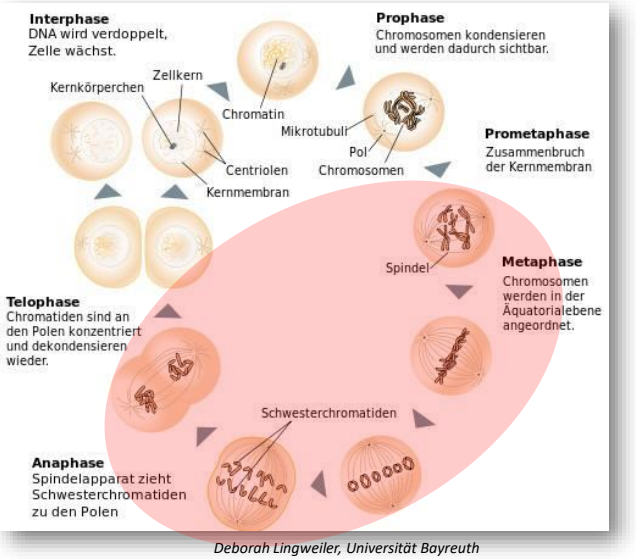
Substanzen für die Chemotherapie

Taxane

- **Docetaxel**
- **Cabazitaxel**

- Hemmung der Tubulusbildung des Spindelzellapparates bei der Zellteilung

Indikation: metastasiertes Prostatakarzinom (hormonsensibel, Kastrationsrefraktär)



Deborah Lingweiler, Universität Bayreuth

10

Gezielte Krebstherapie (Targeted Therapy)

VEGF-Inhibitoren

- Bevacizumab (Avastin®)

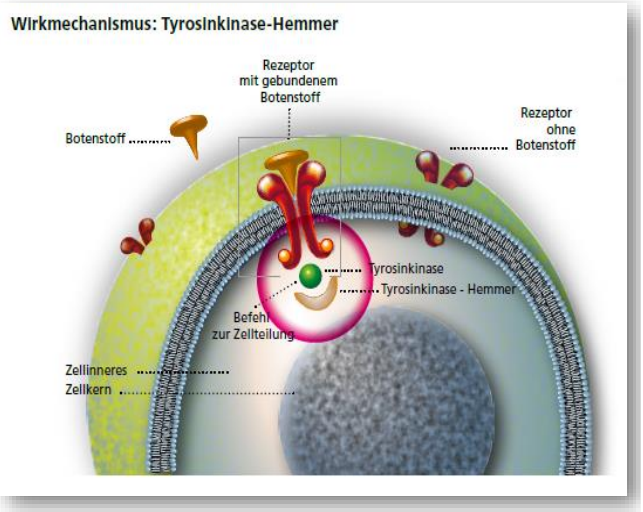
Tyrosinkinaseinhibitoren

- Sunitinib (Sutent®)
- Sorafenib (Nexavar®)
- Pazopanib (Votrient®)
- Axintinib (Inlyta®)
- Cabozantinib (Cabometyx®)
- Lenvatinib (Kisplyx®)

mTor-Inhibitoren

- Temserolimus (Torisel®)
- Everolimus (Afinitor®)

Indikation: metastasiertes Nierenzellkarzinom



Das Lebenshaus e.V.

11

Substanzen für die Immuntherapie

Unspezifische Immunstimulantien

- **BCG (Bacillus Calmette-Guerin)**

- Veränderter Tuberkulose-Erreger
- Bewirkt eine Entzündungsreaktion der Blasenschleimhaut
- Im Rahmen der Entzündung werden Zellabtötende Stoffe (Tumornekrosefaktor) und Immunstimulierende Stoffe (Interleukine) ausgeschüttet.
- Unspezifische Abtötung von verbliebenen Tumorzellen.

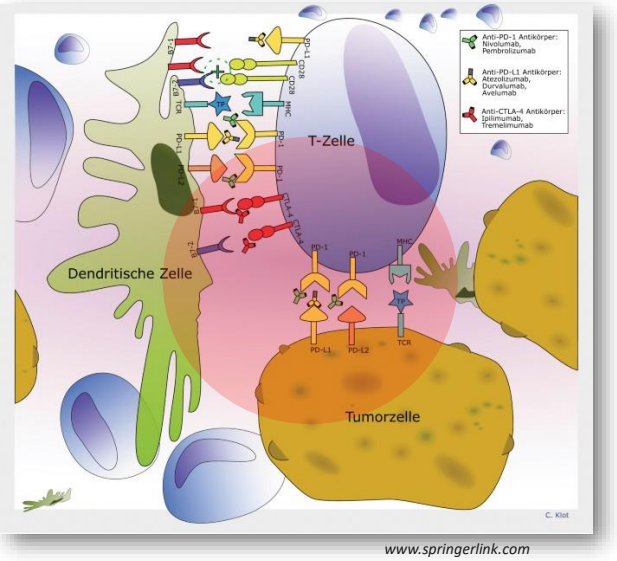
Indikation: rezidivierendes oberflächliches Harnblasenkarzinom, Ca in Situ der Harnblase

12

Substanzen für die Immuntherapie

Check-Point-Inhibitoren

- CTLA4-Antagonisten
  - Ipilimumab (Yervoy®)
- PD1-Antagonisten
  - Nivolumab (Opdivo®)
  - Pembrolizumab (Keytruda®)
- PDL1-Antagonisten
  - Atezolizumab (Tecentriq®)
  - Avelumab (Bavencio®)



www.springerlink.com

13

Substanzen für die Immuntherapie

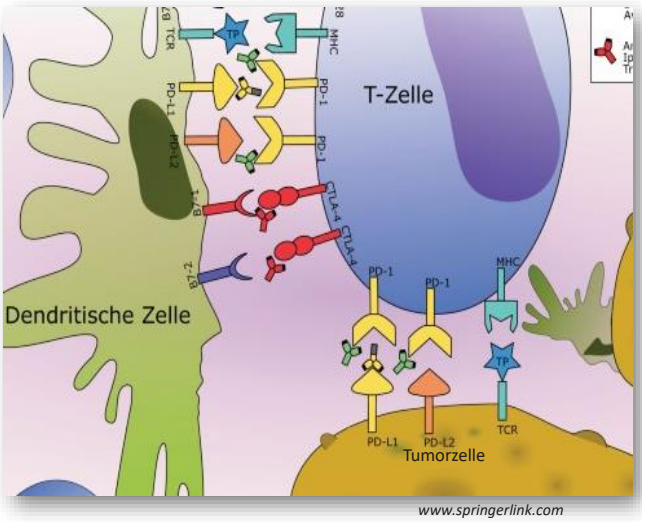
Check-Point-Inhibitoren

- Blockade von Zelloberflächenrezeptoren
- Demaskierung der Tumorzellen
- Anregung der T-Zellen zur Abtötung der Tumorzellen

Indikation:

Nierenzellkarzinom (metastasiert)

Harnblasenkarzinom



www.springerlink.com

14

Nebenwirkungen nach Auftreten im zeitlichen Verlauf

Notfälle während der Therapie	Paravasation
	Allergische Reaktion
Frühe Nebenwirkungen	Übelkeit
	Müdigkeit
	Durchfall
Verzögerte Nebenwirkung	Übelkeit
	Fieber
Spätfolgen	Hörschäden
	Gefühls-/Geschmackstörung
	Atmungsstörungen
	Infertilität
	Zweittumorerkrankung

15

Notfälle während der Therapie - Paravasat

16

Notfälle während der Therapie - Paravasat

11.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Paravasate werden in 3 Schädigungstypen eingeteilt: 1. Gewebenekrotisierend (Vesicans) 2. Gewebereizend (Irritans) 3. Nicht gewebeschädigend (Non Vesicans)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsensus

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Vers. 1.3 – Februar 2020

Notfälle während der Therapie - Paravasat

Vesicans	Irritans	Non Vesicans
Amsacrin	Bendamustin	Aflibercept
Brentuximab Vedotin[1]	Busulfan	Alemtuzumab
Cabazitaxel	Carboplatin	Arsentrioxid
Carmustin	Cisplatin < 0,4 mg/ml	(Peg)-Asparaginase
Cisplatin > 0,4 mg/ml	Cyclophosphamid	Azacytidin
Dactinomycin	Dacarbazin	Bevacizumab
Daunorubicin	Doxorubicin liposomal Daunorubicin liposomal	Bleomycin
Docetaxel	Etoposid	Bortezomib
Doxorubicin	Fotemustin	Cetuximab
Epirubicin	Gemcitabin	Cladribin
Idarubicin	Ifosfamid	Clofarabin
Mitoxantron	Irinotecan	Cytarabin
Mitomycin C	Melphalan	Decitabin
Nab-Paclitaxel	Streptozocin	Eribulin
Oxaliplatin[2]	Temozolomid	Etoposid phosphat
Paclitaxel	Teniposid	Fludarabin

Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Vers. 1.3 – Februar 2020

Notfälle während der Therapie - Paravasat

11.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	Folgende Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Paravasaten sind zu beachten: 1. Verabreichung nur durch geschultes Personal, 2. Aufklärung des Patienten über die Möglichkeit eines Paravasates mit den entsprechenden einhergehenden Symptomen (Schmerz, Schwellung, Rötung), 3. Anlage eines Gefäßzuganges möglichst in Unterarmmitte, keine Mehrfachpunktionen derselben Vene 4. möglichst Verwendung flexibler Kanülen (keine Stahlkanülen), 5. sichere Fixierung des Gefäßzuganges möglichst mit Einsicht auf die Punktionsstelle, 6. Lagekontrolle: Aspiration von Blut, Spülung des Zuganges mit NaCl 0,9 % (außer Oxaliplatin: 5 %ige Glucose), bei zentralvenösen Kathetern zusätzlich Lagekontrolle mittels Röntgen-Thorax oder ggf. Kontrastmitteldarstellung 7. Applikation: nicht gegen einen Widerstand, Eile bei der Applikation vermeiden, regelmäßige Kontrolle des Zuganges, 8. Spülung nach Ende der Applikation, um Substanzrückstände im umliegenden Gewebe zu verhindern, 9. Besonderheiten bei nekrotisierenden Substanzen: • bei Polychemotherapie zuerst Gabe des Vesikans, • keine Applikation mit Perfusor, • keine Dauerinfusion über peripher venösen Zugang, • bei Bolus-Injektion vorzugsweise Applikation via Y-Stück.

1. **Sichere Anlage** der Infusions-/Portnadel
2. **Korrekte Fixierung** der Infusions-/Portnadel
3. **Aspiration und Vorspülung**
4. Applikation jedweder Infusion erst wenn korrekte Lage der Infusionsnadel-/Portnadel ganz sicher gestellt ist

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Vers. 1.3 – Februar 2020

19

19

Notfälle während der Therapie - Paravasat

Dokumentation !

Dokumentationsbogen Zytostatikaparavasate

Patient: ☐ männlich ☐ weiblich Alter:

Applizierte(s) Zytostatika(um):

Art des i.v.-Zugangs:

Venenpunktionsstelle: ☐ rechter Arm ☐ linker Arm

Bitte Venenpunktionsstelle und Paravasatbereich einzeichnen:

Innenseite **Außenseite**

Ungefähres Paravasatvolumen:

Symptomatik:

☐ Brennen Sonstiges:
☐ Stechender Schmerz
☐ Schwellung
☐ Rötung
☐ Verhärtung
☐ Blasenbildung
☐ Nekrose

Behandlung (Arzneimittel, Art und Menge, Vorgehensweise bitte genau angeben)

Erfolg der Behandlung:

Behandelnder Arzt: Datum:

11.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Sofortmaßnahmen: 1. Kanüle oder Portnadel belassen, 2. sofortiges Beenden der Infusion, 3. Paravasat-Notfallset besorgen, 4. Handschuhe anziehen, 5. keinen Druck auf Paravasatstelle ausüben, 6. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich des Paravasates aspirieren, 7. anschließend Kanüle oder Portnadel unter Aspiration entfernen, 8. Hochlagerung und Ruhigstellung der betroffenen Extremität, 9. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich), 10. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, Siehe 11.9), 11. Applikation eines Antidots (falls indiziert, keinesfalls über gleichen Zugang Siehe 11.10), 12. Konsultation eines Chirurgen (falls indiziert, Siehe 0), 13. sorgfältige Dokumentation der Paravasation (Markierung der Paravasatstelle; wenn möglich Fotodokumentation, ggf. weitere Bildgebung, Dokumentationsbogen ausfüllen), 14. wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik. 15. keine Okklusivverbände oder Alkoholumschläge 16. Aufklärung des Patienten über das stattgefundene Paravasat und Aufforderung zur Selbstbeobachtung (Schmerz, Schwellung, Rötung)

20

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Vers. 1.3 – Februar 2020

20

Notfälle während der Therapie - Paravasat

11.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Sofortmaßnahmen: 1. Kanüle oder Portnadel belassen, 2. sofortiges Beenden der Infusion, 3. Paravasat-Notfallset besorgen, 4. Handschuhe anziehen, 5. keinen Druck auf Paravasatstelle ausüben, 6. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich des Paravasates aspirieren, 7. anschließend Kanüle oder Portnadel unter Aspiration entfernen, 8. Hochlagerung und Ruhigstellung der betroffenen Extremität, 9. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich), 10. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, Siehe 11.9), 11. Applikation eines Antidots (falls indiziert, keinesfalls über gleichen Zugang Siehe 11.10), 12. Konsultation eines Chirurgen (falls indiziert, Siehe 0), 13. sorgfältige Dokumentation der Paravasation (Markierung der Paravasatstelle; wenn möglich Fotodokumentation, ggf. weitere Bildgebung, Dokumentationsbogen ausfüllen), 14. wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik. 15. keine Okklusivverbände oder Alkoholumschläge 16. Aufklärung des Patienten über das stattgefundene Paravasat und Aufforderung zur Selbstbeobachtung (Schmerz, Schwellung, Rötung)

Notfälle während der Therapie - Paravasat

Paravasat-Notfallset sollte enthalten:

- Hyaloronidase
- Dimethysulfoxid (DMSO)

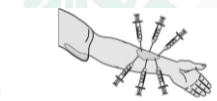


Abbildung 7: Applikation von Hyaluronidase durch perilisionale Injektionen (aus Schmoll 2006, Kompendium für internistische Onkologie, mit freundlicher Genehmigung durch den Springer Verlag)

Applizierte Substanz	Antidot	Thermotherapie erforderlich
Amsacrin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Anthrazykline (liposomale ausgenommen)	Dexrazoxan für 3 Tage Wenn keine Dexrazoxan-Gabe: DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage (nicht zusammen mit Dexrazoxan)	Trockene Kälte (muss mind. 15 min vor der Dexrazoxan Applikation beendet werden; keine Kälte während der Dexrazoxan Applikation)
Cisplatin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Dactinomycin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Keine Thermotherapie erforderlich
Mitomycin C	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Mitoxantron	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Paclitaxel	Hyaluronidase kann gegeben werden (1-10 Ampullen à 150 IE)	Keine Thermotherapie erforderlich
Vinca Alkaloide	Hyaluronidase sollte gegeben werden (1-10 Ampullen à 150 IE)	trockene Wärme

Notfälle während der Therapie - Allergie

Bei Hautrötung, Juckreiz, Übelkeit, pelzigem Gefühl im Mund, Atemnot

- Infusion sofort unterbrechen
- Kreilauflagerung, Herzkreislaufkontrolle (HF-Monitor, RR-Messung, SpO2-Messung)
- Ärztliche Überwachung (stationäre Einweisung)
- Therapie mit Kortison i.v., ggf. Therapie mit Adrenalin verdünnt i.v.

Immer Notfallkoffer aktualisiert vor Ort !

Unspezifische Nebenwirkungen

	Symptome	Maßnahme
Haut	• Trockene Haut, Hautrötung, Hautrisse	Pflegecremes
Schleimhaut	• Schmerzhafte Entzündung, Geschwüre	Mundspülung mit Salbei
Haare	• Haarausfall, dünnes Haar	Evtl. Kühlhaube
Magen-Darm	• Durchfall • Übelkeit • Erbrechen	Symptomatische medikamentöse Therapie (Loperamid, Metoclopramid, Ondansetron)
ZNS	• Kopfschmerz • Schwindel, • Erbrechen • Geschmacksstörung • Gefühlstörungen	Symptomatische medikamentöse Therapie (Schmerzmittel, Kortison)

Spezifische Nebenwirkungen bei Chemotherapie

Substanz	Nebenwirkung	Maßnahme
Platin	• Nierenschäden • Nervenschäden	Laborkontrolle, ausreichende Trinkmenge, Diuretika
Ifosphamid	• Nierenschäden • Nervenschäden (Hörnerv)	Laborkontrolle, Hörkontrolle
Etoposid	• Blutveränderungen, erhöhtes Risiko für Leukämie	Blutbildkontrollen
Mitomycin, Bleomycin	• Herzmuskelschäden • Hautveränderungen • Lungenfibrose, • Urinverfärbung	Kontrolle Herz und Lunge vor und nach Therapie
Docetaxel, Cabazitaxel	• Schädigung des Nervensystems, Gefühlsstörung in Füßen und Händen	Keine spezifische Maßnahme
Gemcitabine	• Hautausschläge, Hand-Fuß-Syndrom	Folsäure, Hautpflege, Kortisoncremes

25

Spezifische Nebenwirkungen bei zielgerichteter Therapie

Substanz	Nebenwirkung	Maßnahme
Tyrosinkinaseinhibitoren mTor-Inhibitoren	• Durchfall • Bluthochdruck • Wundheilungsstörung • Hand-Fuß-Syndrom • Schilddrüsenunterfunktion	• Laborkontrolle • Blutdruckkontrolle • Blutdrucktherapie • Hautpflege • Loperamid

26

26

Hand-Fuß-Syndrom

Von Lucid Smog (Lucid Smog (talk)) - https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7869294

27

Spezifische Nebenwirkungen bei Immun-Therapie

Substanz	Nebenwirkung	Maßnahme
BCG	• Schmerzen beim Wasserlassen • Fieber • Blut im Urin	• Schmerzmittel • ggf. Ofloxacin • Ggf. TBC-Therapie
Check-Point-Inhibitoren	• Darmentzündung • Lungenentzündung mit Atemnot • Leberentzündung • Herzmuskelentzündung mit Herzschwäche und Herzrhythmus-störungen, • Schilddrüsenentzündung mit Schild-drüsenunterfunktion	• Hochdosierte Kortisontherapie, • Symptomatische Therapie

28