

## Myelodysplastisches Syndrom mit sekundärer Transformation in eine AML und deren Therapie mit Azacitidin

### Lernziele

1. Beurteilung des Einflusses der Arzneimitteltherapie auf die Blutwerte
2. Beurteilung von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle der Azacitidin Applikation und die pharmazeutische Betreuung zu diesem Thema
3. Optimierung der Antiemese unter einer Therapie mit Azacitidin

### ► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Kantonsspitalapotheke Winterthur versorgt das Kantonsspital Winterthur mit rund 500 Betten und umliegende Psychiatrische Kliniken und Altersheime mit Arzneimitteln. Die Betreuung des Spitals in pharmakologischen und pharmazeutischen Fragen ist eine wichtige Aufgabe des Apothekenteams. Die zentrale Zytostatikaherstellung (ZZH) ist in den Räumlichkeiten der medizinischen Onkologie integriert. Täglich nimmt ein Apotheker am Ärztterapport der Abteilung teil und kann bei der Diskussion der Therapie zu Rate gezogen werden. Durch die räumlichen Voraussetzungen ist die Zusammenarbeit zwischen dem Pflegepersonal, den Ärzten und der Apotheke sehr eng und die beratende Funktion des Apothekenpersonals rund ums Arzneimittel wird durch die Ärzte und das Pflegepersonal regelmässig genutzt.

Eine persönliche pharmazeutische Betreuung der onkologischen Patienten durch das Apothekenpersonal ist bisher jedoch nicht erfolgt.

### ► Bewertung

Detaillierte Untersuchungen bestätigten die Transformation des Myelodysplastischen Syndroms (MDS) in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) und erklärten den sich verschlechternden Allgemeinzustand von Herrn B. Innerhalb von sechs Wochen hat sich die Ausschwemmung der myeloischen Blasten von 20% auf 50% erhöht, was auf eine starke Progredienz der Krankheit hinweist. Unbehandelt würde der Patient innerhalb weniger Wochen versterben.

Während des Spitalaufenthalts verbesserte sich das Befinden von Herrn B. dank der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, einer prophylaktischen Levofloxacin-Gabe und dem Therapiebeginn mit Azacitidin stark. Bei einigermaßen stabilen Erythrozyten- und Thrombozytenwerten war ausserdem ein Abfall der Blasten im peripheren Blutbild zu verzeichnen. Die typischen Nebenwirkungen von Azacitidin, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle, konnten durch geeignete Massnahmen reduziert werden.

Nach der Spitalentlassung wurde der Patient ambulant von der onkologischen Abteilung des Spitals weiterbe-

treut und man plante, die Azacitidin Therapie in einem vierwöchentlichen Zyklus weiterzuführen.

### ► Literatur

- [1] Schmoll, Höffken, Possinger: Kompendium der Internistischen Onkologie; 4. Auflage 2006
- [2] Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2010
- [3] Preiss, Dornoff, Hagmann, Schmieder: Taschenbuch Onkologie – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/11
- [4] Lipp Hans-Peter: Azacitidin – epigenetische Therapie des myelodysplastischen Syndroms (MDS); Krankenhauspharmazie 31. Jahrgang Nr. 3 2010: 89-98
- [5] Schubert Thomas: Epigenetische Therapie mit Azacitidin: Neue Perspektive für MDS Patienten mit höherem Risiko; Onkologische Pharmazie 11. Jahrgang Nr. 2 2/2009: 8-10
- [6] Azacitidin: eine neue Therapieoption bei myelodysplastischen Syndromen und hohem Risiko für eine Transformation in akute myeloische Leukämien; Der Arzneimittelbrief, Jahrgang 43, Juni 2009: 45-46
- [7] Kaminskas E. et al: FDA Drug Approval Summary: Azacitidine (5-azacytidine, Vidaza®) for Injectable Suspension; The Oncologist 2005, 10: 176-182
- [8] Platzbecker Uwe et al: Reduction of 5-azacitidine induced skin reactions in MDS patients with evening primrose oil; Ann Hematol, Springer Verlag 2009, online published 28. August 2009
- [9] Marcucci G. et al: Bioavailability of azacitidine subcutaneous versus intravenous in patients with the myelodysplastic syndromes; J Clin Pharmacol. 2005 May, 45(5): 597-602
- [10] Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Antiemetic Guidelines 2010
- [11] Deutsche Krebsgesellschaft: Antiemetische Prophylaxe gemäß MASCC- und ASCO-Guidelines [2008]

### ► Autorin

Simone Hungerbühler  
Kantonsspitalapotheke Winterthur  
Brauerstrasse 17  
8400 Winterthur  
Schweiz

Eingereicht: 1. September 2011

### Myelodysplastisches Syndrom mit sekundärer Transformation in eine AML und deren Therapie mit Azacitidin

**Patient, 70 Jahre, Gewicht: 67 kg, Größe: 168 cm, KOF: 1,76 m<sup>2</sup>**

<p><b>Subjektive Daten/Äußerungen</b></p>	<p>Der Allgemeinzustand des Patienten hatte sich seit März 2010 zunehmend verschlechtert. Herr B. litt unter einer schleichenden Anstrengungsdyspnoe, war kraftlos und hatte im letzten halben Jahr 10kg abgenommen. Zusätzlich hatte er in den letzten Wochen weniger Appetit. Die Kraftlosigkeit und Atemnot beeinträchtigten den Patienten so stark, dass er nur noch einige Schritte gehen konnte. Zudem litt Herr B. unter diffusen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftretenden Bauchschmerzen, die nachts am stärksten waren.</p> <p>Nach Therapiebeginn mit Azacitidin litt der Patient unter leichter Übelkeit und klagte über Schmerzen an der Injektionsstelle.</p>	
<p><b>Objektive Daten (Anamnese)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1994:</b> Erstdiagnose des MDS mit refraktärer Anämie und Ringsideroblasten</li> <li>• <b>2005:</b> Übergang in eine chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML), Knochenmarkpunktion zeigt Dysplasiezeichen aller drei Zellreihen</li> <li>• <b>05.2010:</b> sonographische Darstellung einer stark vergrößerten Milz, keine Nierenstauung oder Raumforderung</li> <li>• <b>08.06.2010:</b> Differentialblutbild zeigt zunehmende Panzytopenie (Leukozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie) und 20% Blasten im peripheren Blut, Verdacht auf Transformation in AML</li> <li>• <b>21.06.2010:</b> Knochenmarkpunktion (Punctio sicca) zeigt stark hyperzelluläres Knochenmark mit gesteigerter dysplastischer Granulo-/Megakaryopoese und diffuse Fibrose II°</li> <li>• <b>21.07.2010:</b> Bestätigung der Verdachtsdiagnose AML durch Immunphänotypisierung des peripheren Blutes: leukoerythroblastäres Blutbild mit einer Ausschwemmung von 50% myeloischen Blasten, positiver Nachweis für CD38, CD117 und HLA-DR sowie für die myeloischen Marker CD13, CD33 und CD34</li> <li>• <b>17.-21.07.2010:</b> Rezidivierende Fieberschübe ohne weitere Infektzeichen</li> <li>• <b>20./21.07.2010:</b> Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Nach Azacitidin-Injektion Rötung und leichte Schwellung an der Injektionsstelle</li> </ul>	
<p><b>Ärztliche Verordnungen/Therapieziele</b></p>	<p>21.07. und 3.8.2010 2 Erythrozytenkonzentrate</p> <p>Ab 21.07.2010 Allopurinol 100mg 1 – 0 – 0</p> <p>Ab 23.07.2010 Levofloxacin 500mg 1- 0 – 0</p> <p>23. - 25.07.2010 Hydroxycarbamid 500mg 6 – 0 – 0</p>	<p>Therapie der Anämie (Hb 7g/dl), Hb stabilisiert sich bei &gt; 8g/dl</p> <p>Prävention einer Uratnephropathie</p> <p>Infektionsprophylaxe</p> <p>Chemotherapie (Überbrückung Wochenende vor Azacitidin Beginn)</p>

### Myelodysplastisches Syndrom mit sekundärer Transformation in eine AML und deren Therapie mit Azacitidin

	<p>26.07. - 01.08.2010 Azacitidin 75mg/m<sup>2</sup> s.c. d 1-7 Wiederholung d 29</p> <p>Optional ab 3. Zyklus 100mg/m<sup>2</sup> bei vorher unzureichender Wirkung</p> <p>Metoclopramid 10mg p.o. 1 – 1 – 1 d 1-7</p> <p>Ondansetron 8mg p.o.</p>	<p>Chemotherapie</p> <p>Antiemetische Therapie</p> <p>Reservemedikament</p>
<p><b>Analyse und Plan</b></p> <p>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</p>	<p><b>Analyse</b></p> <p>Unter einer Therapie mit Azacitidin treten an der Injektionsstelle sehr häufig lokale Reaktionen in Form von Erythemen, Schmerzen und Hämatomen auf. Es kann auch zu Schwellungen, Granulomen und Pigmentveränderungen kommen [1]. Erfahrungen bei mehr als 50 therapierten Patienten an der Universitätsklinik in Dresden haben gezeigt, dass bei etwa 60% der Patienten lokale Hautreaktionen auftraten [8].</p> <p>Das Ausmass der lokalen Reaktionen ist unterschiedlich und meist verschwinden die Symptome nach wenigen Tagen [5].</p> <p>Supportiv kann nach der Azacitidin-Applikation die Injektionsstelle für 15 Minuten mit einer lauwarmen oder kühlen Kompresse abgedeckt werden, um die Symptome zu lindern [5]. Eine lokale Eiskühlung wird nicht empfohlen, da eine damit verbundene Vasokonstriktion die Abdiffusion des Wirkstoffs behindern könnte [4]. Platzbecker et al [8] untersuchte die topische Anwendung von Nachtkerzenöl unmittelbar nach der Azacitidin-Applikation. Bei sechs von zehn Patienten zeigte sich eine Reduktion der lokalen Reaktion verglichen mit dem vorherigen Zyklus. Die lokale Anwendung von Nachtkerzenöl ist eine sichere und günstige lokale Therapie, die Compliance und Therapieerfolg verbessern kann.</p>	<p><b>Plan/Beratung</b></p> <p>Eine gute Akzeptanz der Therapie durch den Patienten ist für die Compliance von großer Bedeutung. Deshalb ist es wichtig, die lokalen Hautreaktionen möglichst zu reduzieren und dem Patienten supportive Massnahmen anzubieten.</p> <p>Massnahmen zur Reduktion der lokalen Hautreaktionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injektionsstelle jedes Mal wechseln.</li> <li>• Nachtkerzenöl (z.B. Linola Gamma 20%, Excipial Fettcreme mit 20% Nachtkerzenöl) nach der Injektion topisch anwenden.</li> <li>• Nach der Applikation kann die Injektionsstelle nach den Bedürfnissen des Patienten mit einer lauwarmen oder kühlen Kompresse abgedeckt werden.</li> </ul>

### Myelodysplastisches Syndrom mit sekundärer Transformation in eine AML und deren Therapie mit Azacitidin

	<p>Falls bei der Applikation Injektionslösung mit der Haut in Kontakt gerät, soll der betroffene Bereich sofort gründlich mit Seife und Wasser gereinigt werden [5].</p> <p>Eine Pflegefachfrau wies darauf hin, dass im Kühlschrank zwischengelagerte Azacitidin-Injektionen häufig schwieriger zu applizieren seien und auch mit mehr injektionsbedingten Schmerzen im Zusammenhang stünden.</p> <p>Die Stabilität von rekonstituiertem Azacitidin beträgt im Kühlschrank 8 Stunden und bei Raumtemperatur nur 45 Minuten. Die Firma Celgene empfiehlt, die im Kühlschrank zwischengelagerten Azacitidin-Injektionen vor der Applikation nochmals 30 Minuten bei Raumtemperatur zu lagern. Dadurch könne gewährleistet werden, dass sich die Injektionslösung wieder auf Raumtemperatur erwärme und besser zu injizieren sei.</p>	<p>Wir bieten dem Pflegeteam an, die Azacitidin Fertigspritze jeweils unmittelbar vor der Verabreichung herzustellen, so dass sie nicht im Kühlschrank zwischengelagert werden muss.</p>
<p><b>Antiemetische Therapie</b></p>	<p>Neben Schmerzen gehören Übelkeit und Erbrechen zu den unangenehmsten Symptomen einer Tumorerkrankung. Übelkeit und Erbrechen können im Rahmen der Therapie als unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung, aber auch als Folge der Erkrankung auftreten. Antiemetika tragen dazu bei, die Lebensqualität während und nach der Chemo- oder Strahlentherapie zu verbessern.</p> <p>Übelkeit und Erbrechen ist eine Nebenwirkung, welche unter einer Azacitidin Therapie sehr häufig auftreten kann. Auf Basis der AZA-001-Studiendaten tritt Nausea bei 48% und Emesis bei 26,9% der Patienten auf [4].</p> <p>Die MASCC antiemetic guidelines [10] unterscheiden vier emetische Risikogruppen:</p>	<p>Eine gute Antiemese ist für die Compliance und Lebensqualität von Herrn B. von zentraler Bedeutung.</p> <p>Die gewählte Antiemese Metoclopramid 10mg p.o. 1-1-1 und Ondansetron 8mg p.o. in Reserve ist</p>

### Myelodysplastisches Syndrom mit sekundärer Transformation in eine AML und deren Therapie mit Azacitidin

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High: Risiko bei &gt; 90% der Patienten</li> <li>• Moderate: Risiko bei 30% - 90% der Patienten</li> <li>• Low: Risiko bei 10% - 30% der Patienten</li> <li>• Minimal: Risiko bei &lt; 10% der Patienten</li> </ul> <p>Der Wirkstoff Azacitidin wird der Risikogruppe „Moderate“ zugeordnet, was mit einem Risiko für eine Therapie bedingte Nausea/Emesis von 30% - 90% einhergeht [10].</p> <p>Antiemetische Prophylaxe gemäß der Deutschen Krebsgesellschaft mit moderatem emetogenem Potential [11]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Phase: 5-HT3-Rezeptor Antagonist + Dexamethason 8mg p.o./i.v.</li> <li>• Verzögerte Phase: Dexamethason 8mg p.o./i.v. für 2 Tage <i>oder alternativ (nicht 1. Wahl)</i> 5-HT3-Rezeptor Antagonist <i>oder alternativ (nicht Bestandteil der MASCC- und ASCO-Guidelines)</i> Metoclopramid 3-4x täglich 30-40 Tropfen</li> </ul>	<p>gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft möglich. Jedoch ist Metoclopramid nicht das Antiemetikum der ersten Wahl.</p> <p>Die Übelkeit bei Herr B. ist unter der fixen Antiemese von Metoclopramid 10mg p.o. 1-1-1 aufgetreten.</p> <p>Wir empfehlen, die Metoclopramid Compliance des Patienten zu überprüfen und dem Patient zu raten, die Reservemedikation Ondansetron 8mg p.o. bei ersten Anzeichen von Übelkeit einzunehmen.</p> <p>Falls unter guter Compliance von Metoclopramid und Einsatz der Reservemedikation die Übelkeit nicht zufriedenstellend reduziert werden kann, soll die Antiemese geändert werden.</p> <p>Änderungsvorschlag Antiemese d1-d7: Ondansetron 16-24mg p.o. und Dexamethason 8mg p.o. resp. i.v.</p>
<p><b>Laborwerte</b></p>	<p>Folgende Werte waren bei Spitaleintritt außerhalb des Referenzbereiches:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterhalb der Referenzwerte: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, mikrozytäre Erythrozyten, hypochrome Erythrozyten, Thrombozyten, segmentkernige Neutrophile</li> <li>• Oberhalb der Referenzwerte: Normoblasten, Leukozyten, Monozyten, Lymphozyten, LUC (large unstained cells), Blasten, Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten</li> </ul> <p>Die detaillierten Laborwerte sind im Anhang aufgeführt.</p>	

### Myelodysplastisches Syndrom mit sekundärer Transformation in eine AML und deren Therapie mit Azacitidin

#### Anhang

##### 1. Hämatologie:

		04.08.2010 07:10	02.08.2010 06:30	30.07.2010 07:04	28.07.2010 07:02	27.07.2010 07:38	26.07.2010 10:39	23.07.2010 12:58	22.07.2010 16:28	21.07.2010 15:00
<b>Blutentnahme</b>										
Blutentnahme										
Hämoglobin	14.4-17.5 g/dl g/dL	8.4	8.1	8.6	8.6	8.5	8.9	8.3	8.1	7.0
Hämatokrit	41-53 o/o o/o	26	26	27	29	28	29	27	26	23
Erythrozyten	4.6-5.7 x10 <sup>12</sup> /l x10 <sup>12</sup> /L	3.5	3.5	3.6	3.8	3.6	3.7	3.4	3.3	3.0
MCV	80-100 fl fl	74	75	77	78	77	77	78	79	76
MCH	28-32 pg pg	24	23	24	23	24	24	24	24	23
MCHC	32-36 g/dl g/dL	33	31	31	29	31	31	31	31	30
Mikrozytie	0-5 % %	15	15	13	12	13	13	13	11	15
Makrozytie	0-5 % %	0	0	1	1	1	1	1	2	2
Hypochrom	0-5 % %	28	32	36	35	35	34	30	31	33
Hypochrom	0-5 % %	5	3	2	2	2	2	3	2	2
Normoblasten	auf 100 Lc auf 100 Lc	28.5	15.5	22.0	48.8	63.5	73.0	144.5	150.5	150.5
Andere		s.unten	s.unten	s.unten	s.unten		s.unten	s.unten	s.unten	s.unten
Retikulozyten absolt.mik.										
Retikulozyten absolt. mesoch.	35-105 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L									79
Thrombozyten	150-400 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	55	87	125	117	89	83	100	82	141
Thrombozytenbeurteilung		s.unten	s.unten	s.unten	s.unten	s.unten	s.unten	s.unten	s.unten	s.unten
Stunden nach Thrombozytenbeurteilung										
Leukozyten	3.0-9.6x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	14.63	15.27	18.71	25.02	33.60	49.03	83.28	93.75	86.55
Leukozyten kerngeet	3.0-9.6x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	11.29	13.22	15.34	16.91	19.82	27.39	34.06	37.43	34.55
<b>Differenzierung</b>										
Differenzierung		mikroskop.	mikroskop.	mikroskop.	mikroskop.	mikroskop.	mikroskop.	mikroskop.	mikroskop.	mikroskop.
Neutrophile Granulozyten	1.4-8.0 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	4.00		3.74	3.25	7.89	5.12			11.08
Neutrophile Granulozyten	1.4-8.0 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	4.17	3.28		3.25	7.89	6.62	19.59	26.25	22.07
Stabkernige Neutro.	25.0 o/o o/o	14.5	12.0	10.5	7.0	11.5	5.5	9.0	14.5	12.0
Segmentkernige Neutro.	30.0-50.0 o/o o/o	14.0	9.5	9.5	6.0	12.0	8.0	14.5	13.5	13.5
Eosinophile Granulozyten	<0.70 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	0.15	0.00	0.09	0.00	0.00	0.25	0.00	0.47	0.43
Basophile Granulozyten	<0.15 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	0.00	0.00	0.19	0.00	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00
Monocyten	0.16-0.95 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	2.22	2.60	4.68	7.63	5.04	15.20	11.66	14.06	11.25
Lymphocyten	1.50-4.00 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	1.83	2.90	3.95	3.88	2.86	6.62	9.16	4.22	9.09
Plasmazellen	0.00 x10 <sup>9</sup> /l x10 <sup>9</sup> /L	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.83	0.00	0.00
LUC	<0.4 x10 <sup>9</sup> /l	4.41				13.57	20.00			15.18
Blasten	o/o o/o	16.5	37.5	29.5	33.0	44.0	35.5	36.0	38.0	39.0
Plasmacytoiden	o/o o/o	9.5	3.0	2.5	7.5	7.0	3.0	5.0	8.5	9.0
Myelozyten	o/o o/o	1.5	0.5	2.0	0.5		1.5	3.5	3.5	2.0
Metamyelozyten	o/o o/o			1.5	0.5	1.5	1.5	6.0	2.0	0.5

##### 2. Chemie:

		02.08.2010 06:49	30.07.2010 07:14	26.07.2010 10:36	22.07.2010 18:28	21.07.2010 15:15
<b>Metabolite / Substrate 1</b>						
Glukose	3.3-6.1 mmol/L mmol/L					3.9
HbA1c						
Bilirubin ges.						
Bilirubin dir.						
Kreatinin	44-106 µmol/L µmol/L	105	96	106	123	124
Harnstoff	3.3-6.6 mmol/L mmol/L				7.4	7.7
<b>Elektrolyte</b>						
Kalium	3.8-5.6 mmol/L mmol/L	4.4	4.5	4.1	4.4	4.4
Natrium	133-145 mmol/L mmol/L	134	133	133	133	133
Chlorid						
Chlorid						
Kalzium	2.20-2.63 mmol/L mmol/L					
<b>Enzyme 1 / Myocard</b>						
CK	<180 U/L					
CK-MB						
Myoglobin						
Troponin-T						
LDH	<450 U/L U/L					6743
GOT (ASAT)	<40 U/L U/L		76			225
GPT (ALAT)	<40 U/L U/L		28			58
Gamma-GT	<50 U/L U/L					16
Alk.-Phosphatase §	<130 U/L U/L					67
Lipase §	<60 U/L U/L					
<b>Proteine 1</b>						
Eiweiss-gesamt						
Albumin	35-50 g/L					
C-Reakt.-Protein	<3 mg/L mg/L	<3	<3	3	10	12
<b>Eisenstoffwechsel</b>						
Eisen						
Transferrin						
Transferrin-Sättigung						
Ferritin						
<b>Lipide 1</b>						
Cholesterin *)						
HDL-Cholesterin *)						
<b>Hormone</b>						
T3						

### Myelodysplastisches Syndrom mit sekundärer Transformation in eine AML und deren Therapie mit Azacitidin

#### 3. Gerinnung:

		26.07.2010 10:39	21.07.2010 15:00
<b>Globalteste</b>			
Quick	70-120 % %	Mat.fehlt	78
INR	1.2-0.91		1.12
Thrombinzeit 1	17-24 sec sec		20
Thrombinzeit 2			
aPTT	28-40 sec sec		31
<b>Faktoren</b>			
Fibrinogen	2.0-4.0 g/l g/L		2.5
Faktor II			
Faktor V			
Faktor VII			
Faktor VIII			
von Willebrand Faktor (antig.)			
Faktor IX			
Faktor X			
Faktor XI			
Faktor XII			
<b>Aktivierungsparameter</b>			
D-Dimere			
<b>HIT-Antikörper</b>			
<b>Thrombozytenfunktion</b>			
<b>Rotem</b>			