

## Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

**Lernziele:**

1. Therapie des hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL)
2. Supportive Maßnahmen bei der R-CHOP Therapie

**► Beschreibung der Arbeitsumgebung**

Das Klinikum Nürnberg ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit 36 Fachkliniken und Instituten, das an zwei Standorten 2180 Betten führt. Pro Jahr werden hier 90.400 stationäre und 93.000 ambulante Patienten versorgt. Hinzu kommen drei angeschlossene Kreiskrankenhäuser mit zusammen 331 Betten und einer jährlichen Versorgungskapazität von über 27.500 Patienten.

Die Apotheke des Klinikums Nürnberg hat sich seit ihren Anfängen 1896 immer wieder neuen Herausforderungen gestellt. Neben den klassischen Aufgabengebieten der Versorgung und Herstellung wurde konsequent daran gearbeitet, den „Apotheker auf Station“ bis hin zum Patienten einzuführen. 1994 wurde eine Satellitenapotheke für parenterale Ernährung direkt in der Kinderklinik eröffnet. TDM-Berechnungen und Abklärung der Eingangsmedikation in den chirurgischen Bereichen sind seit Jahren in den Routinebetrieb eingebunden. In der Unfallchirurgie ist der Apotheker sowohl bei der Visite als auch bei der Aufnahmepreparation elektiver chirurgischer Patienten direkt vor Ort fest etabliert.

Die Zytostatika-Abteilung der Krankenhausapotheke wurde vor 25 Jahren als eigene Abteilung gegründet. Im letzten Jahr stellte sie rund 28.000 patientenindividuelle Zytostatika-Zubereitungen für ambulante und stationäre Patienten her. Daneben unterstützt sie die Stationen und Ambulanzen bei der Erstellung von internen Standards, bietet Schulungen mit Schwerpunkt Arbeitssicherheit an und ist Ansprechpartner zu Fragen rund um die onkologischen Therapien.

Der vorliegende Fall wurde im Rahmen der Weiterbildung im Bereich onkologische Pharmazie retrospektiv aufgearbeitet.

**► Bewertung**

Das hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphom der Patientin konnte mit 8 Zyklen R-CHOP erfolgreich behandelt werden. Unterstützt durch die Supportivtherapie vertrat die Patientin

die Behandlung relativ gut. Kardiale Spätschäden aufgrund der hohen kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin im Protokoll müssen dabei in Kauf genommen werden.

L.K. erreichte das angestrebte Therapieziel der kompletten Remission. Weitere Tumorkontrollen 04/2009, 07/2009, 10/2009, 01/2010 und 03/2010 ergaben keinen Hinweis auf ein Rezidiv.

**► Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Karin Weigang-Köhler, Oberärztin der Med. Klinik 5 (Onkologie/Hämatologie) des Klinikums Nürnberg für die Bereitstellung des Falles und ihre freundliche und kompetente Unterstützung bei medizinischen Sachfragen.

**► Literatur**

- Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K: Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. 2006, Springer Verlag Berlin Heidelberg
- Berger DP, Engelhardt R, Mertelmann R: Das Rote Buch, 3. Aufl. 2006, Ecomed Verlagsgesellschaft
- Haase D, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universität Göttingen, Handout: Non-Hodgkin-Lymphome, Weiterbildungsseminar 1 Onkologische Pharmazie - Grundlagen der Tumorthherapie, April 2008
- Fachinformationen: MabThera® (September 2009), Vincristinsulfat-GRY® (November 2006), Endoxan® (November 2008), DOXO-cell® (März 2001)
- Feugier P et al.: J Clin Oncol, 2005 Jun 20; 23(18): 4117-26

**► Autorin**

Martina Starke  
Apotheke Klinikum Nürnberg

### Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

**Patient: 75 Jahre, weiblich, 157cm, 68 kg, 1,69 m<sup>2</sup> KOF**

<b>Subjektive Daten</b>	<p>L.K. ist eine zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 75 jährige Patientin, die im Dezember 2007 von ihrem Hausarzt zur Vorstellung in die onkologische Ambulanz des Klinikums Nürnberg überwiesen wurde.</p> <p>Sie klagte über einen seit Monaten andauernden trockenen Husten ohne Auswurf, der ihr vor allem nachts große Probleme bereitete. Im Oktober 2007 war bei ihr Keuchhusten diagnostiziert worden. Die anschließende Behandlung mit Clarithromycin linderte die Hustenintensität leicht. Zeitgleich mit der Pertussis-Erkrankung berichtete die Patientin über auftretenden Nachtschweiß.</p>
<b>Objektive Daten</b>	<p>L.K., 75 Jahre, weiblich, 157cm, 68 kg, 1,69 m<sup>2</sup> KOF</p> <p>Medizinische Anamnese:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000: Strumektomie, seitdem L-Thyroxin 100mg qd</li> <li>• 04/07: chronischer, trockener Husten ohne Auswurf, im Verlauf progredient, mehrfach nachts Symptome</li> <li>• 10/07: Pertussis-Behandlung mit Clarithromycin lindert den Husten, Nachtschweiß</li> <li>• 12/07: Trotz Antibiotikatherapie kein Rückgang der Entzündungsparameter (CRP)</li> </ul> <p>Arzneimittelanamnese:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L-Thyroxin 100mg qd</li> <li>• Allergien: ASS, Diclofenac</li> </ul> <p>Auffällige Laborwerte: LDH 470 U/l, AP 145 U/l, GGT 108 U/l, Albumin 2,8 g/dl, Hb 10,4 g/dl</p> <p>Bildgebende Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sono: Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfes Raumforderung groß, Aorta verdrängend im Mittelbauch Raumforderung auffällig im Bereich der Milz</li> <li>• CT: solitärer Lungenrundherd rechts</li> </ul> <p>Knochenmarkpunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Befall des Knochenmarks</li> </ul> <p>CT-gesteuerte Punktion retroperitoneal: Die Histologie des gewonnenen Punktates ergab ein hochmalignes, pleomorphes Ki1 positives B-Zell-Lymphom, das entsprechend dem vorliegenden Befall als Ann-Arbor Stadium IIISB eingestuft wurde (Stadium III = Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells, S = Befall der Milz, B = B-Symptomatik wie Fieber &gt; 38°C, Nachtschweiß). Der solitäre Lungenherd erwies sich retrospektiv nicht als Tumormasse. Die B-Symptomatik begründete sich aus dem Nachtschweiß.</p>

### Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

<b>Ärztliche Verordnungen und Therapieziele</b>	<b>ÄVO</b> R-CHOP q3w 6-8 Zyklen  R Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 0 bzw. 1 C Cyclophosphamid 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 H Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 O Vincristin 1,4 mg/m <sup>2</sup> * i.v. Tag 1 P Prednison 100 mg p.o. Tag 1 – 5  * = max. 2 mg McKelvey et al., 1976  Die Therapie wurde ambulant geplant und sollte noch vor Weihnachten beginnen.	<b>Therapieziele</b>  Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate bzw. Wochen zum Tod. Dagegen ist ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom selbst im fortgeschrittenen Stadium mit intensiver kombinierter systemischer Chemo-/Antikörpertherapie prinzipiell heilbar. Die Prognose lässt sich anhand der Risikofaktoren nach dem International Prognostic Index (IPI) abschätzen. Dieser berücksichtigt das Lebensalter, das Tumorstadium, die LDH-Serumkonzentration, den Allgemeinzustand und den extranodalen Befall. Entsprechend dem höheren Lebensalter der Patientin (> 60 Jahre), der erhöhten LDH-Serumkonzentration bei Diagnosestellung (470 U/l), sowie der Tumorklassifikation nach Ann Arbor als Stadium IIIS muss das Risiko der Patientin als hoch bis intermediär bewertet werden. Die Chancen eines Patienten eine komplette Remission zu erreichen, liegen bei ca. 75%. In Studien wird die 5-Jahres-Überlebenszeit bei Therapie mit R-CHOP-21 mit ca. 58% angegeben.
---	--	---

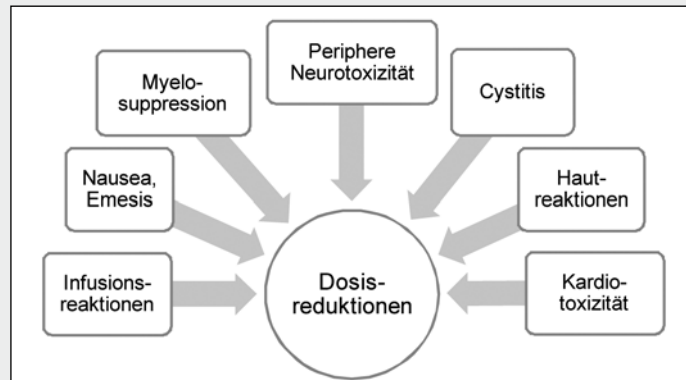
### Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

#### Analyse und Plan

#### Analyse:

Die Behandlung des hochmalignen NHL mit kurativem Anspruch erfordert eine konsequente Durchführung der Chemotherapie, um die angestrebte Überlebensprognose zu wahren. Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen sind durch eine detailliert geplante Supportivtherapie vermeidbar.

#### Maßnahmen sind notwendig gegen:



#### Infusionsreaktionen – Rituximab

Bei ca. 10% der mit Rituximab behandelten Patienten treten infusionsbedingte Nebenwirkungen auf, die vermutlich durch Zytokin-Freisetzung verursacht werden. Diese sind meistens während der ersten Infusion zu beobachten. Ihre Inzidenz nimmt mit weiteren Infusionen deutlich ab. Durch Unterbrechung der Infusion, sowie die Gabe eines Antipyretikums und Antihistaminikums sind auftretende Symptome üblicherweise zu kontrollieren.

#### ÄVO:

Prämedikation: 1000 mg Paracetamol p.o.  
4 mg Dimetinden i.v.  
Langsame Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit  
Engmaschige Überwachung

**Tab. 1:** Langsame Steigerung der Rituximab-Infusionsgeschwindigkeit, erster Zyklus der Therapie

Rituximab Dosisstufen: 630 mg Rituximab in 500 ml NaCl 0,9%		
45 ml/ h für 30 min	10:20 h -	
90 ml/ h für 30 min	10:50 h -	
135 ml/ h für 30 min	11:20 h -	
180 ml/ h für 30 min	11:50 h -	
215 ml/ h für 30 min	12:20 h - 12:50 h	Schwitzig
180 ml/ h für 30 min	12:50 h - 13:30 h	Hitzewallungen
Infusionsstopp		Gang zur Toilette
120 ml/ h für 30 min	13:35 h -	
215 ml/ h für 30 min	14:00 h - 14:20 h	Hitzewelle
Infusionsstopp		Solu Decortin H 50 i.v. KI
215 ml/ h für 30 min	14:50 h -	Ende

Trotz Prämedikation und langsamer Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit entwickelte L.K. Hitzewallungen während der ersten Rituximab-Infusion. Erst nach Gabe von 50 mg Prednisolon i.v. als Kurzinfusion und einer 30-minütigen Infusionspause konnte Rituximab zu Ende infundiert werden. Auch im zweiten Zyklus wurde auf eine sehr langsame Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit geachtet. Es traten keine weiteren infusionsbedingten Nebenwirkungen auf.

### Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

#### Nausea/Emesis

Entsprechend den ASCO-Guidelines (Update 2006) ist eine R-CHOP Therapie als moderat emetogen (Emesis-Risiko ohne Antiemetika 30 – 90%) einzustufen. Leitliniengerecht sollte eine antiemetische Prophylaxe daher mit einem 5-HT3 Antagonisten an d1, Dexamethason d1(2,3) und ggf. Aprepitant an d1, d2 und d3 aufgrund der Anthrazyklin/ Cyclophosphamid-Kombination durchgeführt werden.

Durch die Protokoll-bedingte Gabe von 100 mg Prednison (intendiert als antitumoröse Therapie) an d1-5 wird das emetogene Risiko der Therapie bereits deutlich gesenkt. Auf die Gabe von Dexamethason und Aprepitant kann daher verzichtet werden.

#### ÄVO:

8 mg Ondansetron p.o. d1, Wiederholung bei Bedarf d1 abends und an d2 Die Patientin wurde aufgeklärt, dass sie bereits beim leichtesten Anflug von Übelkeit eine weitere Tablette Ondansetron einnehmen sollte.

Nausea und Emesis konnten so bei der Patientin vermieden werden. Die bedarfsverordnete Tablette Ondansetron nahm die Patientin nie ein.

L.K. klagte im 5. Zyklus über starke Obstipation. Es half ihr sehr, zu erfahren, dass es sich hier um eine Nebenwirkung des Antiemetikums handelt und nicht um eine neue zusätzliche Erkrankung. Sie wurde ermuntert, ihre Trinkmenge zu erhöhen und ggf. ein Lactulose-Präparat einzunehmen.

#### Myelosuppression/ Infektionsgefährdung

Eine häufig auftretende Nebenwirkung von Doxorubicin- und/ oder Cyclophosphamid- Therapien ist die Myelosuppression. Diese kann für beide Substanzen dosislimitierend sein. Sie manifestiert sich in einem Abfall an Leukozyten, Erythrozyten und/oder Thrombozyten. Als Folge kann es zu lebensbedrohlichen Superinfektionen und Blutungen kommen.

Der Leukozyten-Nadir ist 10 – 14 Tage nach Doxorubicin-/Cyclophosphamid-Gabe zu erwarten. Sinkt die Zahl der Leukozyten unter 1/nl Blut, ist insbesondere bei längerer Dauer mit lebensbedrohlichen Komplikationen zu rechnen.

Durch rechtzeitige Gabe von G-CSF soll die Dauer der Neutropenie verkürzt werden und so möglichen Infektionen vorgebeugt werden.

#### ÄVO:

Engmaschige Laborkontrollen „Kleines Blutbild“

Gabe von Filgrastim 0,5 µg/kg KG s.c. qd ab Kurs 2, d7–(20) bis Leukozyten > 2,0/ nl

Gabe von Filgrastim im ersten Zyklus optional

**Tab. 2:** Verlauf „Kleines Blutbild“, erster Zyklus der Therapie (d1 = 21.12.2007)

	17.12.2007	27.12.2007	02.01.2008	04.01.2008	07.01.2008	10.01.2008
Leukozyten /nl	8,6	4,1	1	1,2	4,3	6,9
Erythrozyten /pl	4,32	4,72	4,23	4,42	4,94	4,36
Hämoglobin g/dl	11,2	12	11,1	11,6	11,7	11,8
Hämatokrit %	35,2	38,1	34,5	36	35,6	36
Thrombozyten /nl	470	499	217	274	255	299

### Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

	<p>Bereits im ersten Kurs der R-CHOP Therapie sank die Leukozytenzahl bei L.K. auf den kritischen Wert von 1,0/ nl Blut an Tag 13 ab. Ab Tag 14 wurden L.K. nach ärztlicher Anordnung täglich Filgrastim 30Mio für 5 Tage s.c. gespritzt. Ihre Leukozytenzahl erholte sich unter der Filgrastim-Therapie innerhalb von 5 Tagen rasch.</p> <p>Am 2. Tag der Filgrastim-Therapie wurde L.K. wegen starker Knochenschmerzen wiedervorstellig. Knochenschmerzen sind eine Nebenwirkung des Filgrastims. Durch Gabe von 1000mg Paracetamol p.o. qd für die Dauer der Filgrastim-Therapie konnten die Schmerzen kontrolliert werden.</p>
<p><b>Periphere Neurotoxizität</b></p>	<p>Unter der Behandlung mit Vincristin können dosis- und altersbedingt neurologische Nebenwirkungen auftreten. Diese sind dosislimitierend für weitere Vincristin-Gaben, da sich sonst bei Fortsetzung der Vincristin-Therapie schwere Neuropathien entwickeln können. Die häufigste Form dieser neurologischen Nebenwirkungen sind neurosensorische Störungen. Sie äußern sich in Form von Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Taubheitsgefühlen der Finger- und Zehenspitzen sowie neuralgischen Schmerzen im Kieferbereich.</p> <p>Das Risiko für Neuropathien steigt mit der verabreichten Gesamtdosis. Die kumulative Schwellendosis von Vincristin liegt bei 20 mg. Die Reaktionen sind jedoch individuell sehr unterschiedlich.</p> <p><b>ÄVO:</b> Kontrolle auf Parästhesien Kontrolle der manuellen Geschicklichkeit</p> <p>Das Öffnen und Schließen von Knöpfen, wie auch die Handhabung von „Bastelarbeiten“ können als Indikator für periphere Neuropathien dienen.</p> <p>L.K. berichtete nach dem 5. Zyklus über leichtes Kribbeln und Taubheitsgefühl in den Fingern, sowie gelegentliche Zahnschmerzen. Die Ärzte entschieden, das Vincristin ab dem 6. Zyklus abzusetzen. Die Symptomatik der Parästhesien nahm bei der Patientin zunächst noch zu, bildete sich dann aber allmählich zurück und war beim 8. Zyklus kaum noch vorhanden.</p>
<p><b>Cystitisprophylaxe</b></p>	<p>Bei der Metabolisierung von aktiviertem Cyclophosphamid entsteht das urotoxische Acrolein, das die ableitenden Harnwege und die Urothelzellen der Blase dosisabhängig schädigt. Die häufigsten Komplikationen sind eine hämorrhagische Cystitis oder Hämaturie, die eine Unterbrechung der Therapie erforderlich machen.</p> <p>Durch Mesna und starke Hydratation kann einer hämorrhagischen Cystitis vorgebeugt werden.</p> <p><b>ÄVO:</b> zusätzlich 1000ml NaCl 0,9% Infusion viel trinken Urinstatus regelmäßig prüfen Mesna-Gabe abhängig vom Urinstatus bzw. Miktionsproblemen</p> <p>L.K. wurde neben der zusätzlichen Infusion während der Chemotherapie viel Wasser zum Trinken gereicht. Während der 8 Zyklen R-CHOP traten keine Hinweise auf Komplikationen auf. Mesna wurde nicht gegeben.</p>

### Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

<p><b>Hautreaktionen</b></p>	<p>Konjunktivitis und verstärkter Tränenfluss durch Doxorubicin: L.K. berichtete ab dem 3. Zyklus über Augenbrennen und starken Tränenfluss, einhergehend mit einer Visus-Verschlechterung.</p> <p><b>ÄVO:</b> Hylo-Care® Augentropfen (Hyaluronsäure, Dexpanthenol) 1 Tropfen 3x täglich und bei Bedarf in den Bindehautsack jeden Auges.</p> <p><b>Alopezie verursacht durch Cyclophosphamid und Doxorubicin</b> L.K. gingen die Haare aus. Sie trug selbstbewusst eine Perücke.</p> <p><b>Nagelveränderungen</b> L.K. berichtete über splitternde, ablösende Zehennägel nach dem 7. Zyklus der Therapie.</p>
<p><b>Kardiotoxizität</b></p>	<p>Durch Anthrazykline verursachte kardiotoxische Nebenwirkungen können sich akut, verzögert oder als Spättyp manifestieren. Die Nebenwirkung vom Spättyp ist die klinisch relevanteste und tritt in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis auf. Sie manifestiert sich innerhalb weniger Monate bis Jahre nach Beendigung der Therapie.</p> <p>Die kumulative Schwellendosis von Doxorubicin für Erwachsene beträgt 550mg/m<sup>2</sup> oder 400mg/m<sup>2</sup> bei vorhergehender Thorax-Bestrahlung oder begleitender Alkylanz-Therapie. Regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen sind die Grundlage zur Frühdiagnose einer Kardiomyopathie.</p> <p><b>ÄVO:</b> Regelmäßige EKG Untersuchungen: Verlaufskontrolle der LVEF und der Ventrikelmotilität</p> <p>L.K. erhielt in 8 Zyklen R-CHOP eine kumulative Gesamtdosis von 400mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin. Während der gesamten R-CHOP-Therapie, sowie auch einen Monat nach Ende der Therapie traten keine EKG-Veränderungen und keine wesentlichen Änderungen der Herzfrequenz auf. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) lag auch noch einen Monat nach Therapieende im Normalbereich.</p> <p>Im August 2008, ca. 3 Monate nach Therapieende, entwickelte L.K. linksthorakale Schmerzen mit Ausstrahlung in die Schulter. Sie klagte über eine seit 4 Wochen bestehende Belastungsdyspnoe.</p> <p>Sie wurde stationär in die Kardiologie des Klinikums Nürnberg aufgenommen. Die Diagnostik ergab eine dekompensierte Linksherzinsuffizienz mit pulmonalvenösem Stau.</p> <p><b>ÄVO:</b> Ramipril 2,5mg qd Bisoprolol 2,5mg qd Torasemid 10mg bid</p> <p>L.K. sollte ihre Trinkmenge auf max. 1,5 l/d planen und täglich ihr Gewicht kontrollieren.</p> <p>Heute nimmt die Patientin immer noch die verordneten Antihypertensiva ein. Ihre Gehstrecke entspricht der Distanz zwischen zwei Straßenbahnhaltstellen. Sie kann Treppen bis in den 2./3. Stock hinaufsteigen. L.K. besitzt einen Hometrainer zur täglichen Übung.</p>

### Therapie und Supportivtherapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms

#### Tumorverlaufskontrolle

#### Zwischenstaging nach dem 4. Kurs

- CT: Gute Teilremission: Milzherd nicht mehr darstellbar

#### Tumorkontrolle 07/08:

- CT: noch kleinste Knötchen darstellbar
- PET: größtes Restknötchen = PET negativ, nur kleine Lymphknoten im Mesenterium leuchten

#### Ergebnis: Komplette Remission

Da die im CT noch darstellbaren kleinsten Knötchen falsch positiv (50%) sein könnten oder es sich um niedrig maligne Tumorreste handeln könnte, wurde bei L.K. zusätzlich eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt. Die PET zeigte, dass es sich bei den im CT noch darstellbaren Knötchen nicht um Resttumormasse handelte. Die neu erkennbaren kleinen Lymphknoten im Mesenterium erklären sich wahrscheinlich durch Entzündungsherde (Punkte mit hoher Glucoseaufnahme). Die Patientin erreichte damit eine komplette Remission.