

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Lernziele:

1. Therapieoptionen bei der akuten Promyelozytenleukämie

2. APL-Differenzierungssyndrom

3. Komplikationen und Nebenwirkungen während der Behandlung

► **Beschreibung der Arbeitsplatzumgebung**

Die Spitalapotheke des Kantonsspitals St. Gallen versorgt das Kantonsspital St. Gallen sowie die zum Unternehmen gehörenden Spitäler Rorschach und Flawil mit Arzneimitteln. Die Herstellungsabteilung befindet sich seit Juli 2013 in modernen, der GMP entsprechenden Reinräumen. Hier werden jährlich u.a. 5.500 applikationsfertige Zytostatika-Zubereitungen vor allem für den stationären Bereich hergestellt. Die vollständige Ausweitung der zentralen Herstellung auch auf die onkologischen Ambulanzen konnte bis jetzt leider noch nicht umgesetzt werden. Die beiden Apothekerinnen der Herstellungsabteilung sind Ansprechpartner für alle onkologisch-pharmazeutischen Fragestellungen. Zudem unterstützen sie die Onkologische Forschung und andere Fachbereiche bei der Durchführung von Klinischen Studien. Mehrmals im Jahr werden Schulungen für das Pflegepersonal zum Umgang mit Zytostatika durchgeführt.

► **Bewertung**

Die akute Promyelozytenleukämie (FAB M3) ist mit einem Anteil von 5% aller AML-Diagnosen eine seltene Form der Akuten Myeloischen Leukämie. Kennzeichnend ist die charakteristische Morphologie der Blasten sowie die Chromosomentranslokation t(15;17) bzw. der Nachweis des Fusionsgens PML/RARA und eine hohe Blutungsneigung. Unter der Standardtherapie mit All-Trans-Retinsäure (ATRA) in Kombination mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie bzw. der neueren Kombination mit Arsenitrioxid kommt es bei 80-90% der Patienten zur kompletten Remission (CR). Die Langzeitüberlebensrate beträgt ca. 75%. Allerdings versterben ca. 10% der Patienten bereits während der Induktionstherapie an Blutungskomplikationen.

Unsere Patientin entwickelte schon nach zwei Gaben ATRA im September 2014 während der Induktionstherapie ein APL-Differenzierungs-Syndrom, welches eine intensivmedizinische Behandlung erforderte.

Wegen verschiedener Nebenwirkungen und Komplikationen musste die Therapie mehrfach unterbrochen oder ange-

passt werden. Trotzdem wurde in der APL-Verlaufskontrolle nach 5 Wochen ein leukämiefreies Knochenmark festgestellt.

Auch die anschließende Konsolidierungstherapie mit ATRA und Arsenitrioxid musste aufgrund relevanter QTc-Zeit-Verlängerung mit Rhythmusstörungen abgebrochen werden. Daher entschied man bei molekularer CR und relativ guter Prognose sofort die Erhaltungstherapie mit Purinethol, Methotrexat und ATRA einzuleiten. Dieses Vorgehen hat sich bis jetzt als richtig erwiesen. Der Patientin geht es im Januar 2016 immer noch sehr gut.

► **Literatur**

- www.onkodin.de
- www.onkopedia.de
- *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 2015*
- *D.P. Berger, R. Engelhardt, R. Mertelsmann: Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie, 5. Auflage*
- www.mediq.ch (Interaktionsdatenbank)
- *NCCN Guidelines 2015: Acute Myeloic Leukemia, Management of acute APL*
- *Lo-Coco F et al., NEJM Vol. 369 No.2 pp 111-121, "Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia"*

► **Autorin**

Petra Girod
Spitalapotheke Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen, Schweiz

Eingereicht am: 15. 2. 2016

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Patientin A. G., 66 Jahre, weiblich, 1.57 m, 66 kg, KOF 1.68 m²

Subjektive Daten/ Äußerungen

Die Patientin wird aufgrund folgender Beschwerden beim Hausarzt vorstellig und mit Verdacht auf eine Leukämie ins Kantonsspital St. Gallen überwiesen:

- seit einer Woche zunehmende Müdigkeit
- Druck in der Magengegend, Schmerzen
- überall blaue Flecken ohne adäquates Trauma

08.09.2014: Patientin „brodelt“, traut sich nicht zu husten, Atemnot

23.09.2014: Patientin hat „Rumoren“ im Bauch, erbricht ohne vorherige Nausea

Objektive Daten (Anamnese)

06.09.2014

Allgemeiner Zustand bei stationärer Aufnahme:

- Guter Allgemein- und normaler Ernährungszustand
- Blutdruck 170/100 mm Hg, Puls 84/min., regelmässig, Kreislauf stabil
- Multiple Hämatome, Petechien an den Schienbeinen
- Milz sonographisch vergrössert
- Temperatur normal, keine Anhaltspunkte für einen Infekt

Blutbild

Das Blutbild zeigte eine ausgeprägte Panzytopenie

- | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| • Thrombozyten TC | 11*10 ⁹ /l | (Ref. 150-300*10 ⁹ /l) |
| • Hämoglobin HB | 107 g/l | (Ref. w120-160 g/l) |
| • Leukozyten LC | 5.9 g/l | (Ref. 4.0-10.0 g/l) |
| o Granulozyten | 0 % | (Ref. 25-78 %) |
| o Monozyten | 72 % | (Ref. 2-12 %) |
| o Lymphozyten | 27.7 % | (Ref. 20-52 %) |
| • Blasten | 62 % | |
| • Promyelozyten | 15 % | |
- keine Auerstäbchen, rel. Dichte Granula, keine Fagott-Zellen, z.T. atypische Promyelozyten

Die Morphologie erweckte trotz fehlender Auerstäbchen und Fagottzellen den Verdacht einer Promyelozyten-Leukämie. Die Diagnose APL wurde dann durch die Zytologie aus dem Blut und v.a. dem Knochenmark bestätigt.

Zytogenetik/Molekularbiologie

- Translokation t(15,17) im peripheren Blut und Knochenmark
- Molekulargenetk: PML RARα positiv
- Zytogenetik: PML RARα negativ
- FLT3 positiv
- NPM1 A+B+D negativ, CEBPA negativ
- immunphänotypisch mikrogranuläre Variante (CD34 und CD2 positiv)
- morphologisch Mischbild einer mikrogranulären und klassischen Variante

Typisch für die akute Promyelozytenleukämie ist eine chromosomale Translokation, die das Gen für den Retinsäure-Rezeptor-alpha (RARα) auf Chromosom 17 betrifft. In 95% der Fälle besteht eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 15 und 17, die zu einer Fusion von RARα mit dem Gen für den Transkriptionsfaktor PML führt. Die Fusion von RAR und PML erzeugt ein hybrides Protein mit veränderten Eigenschaften: Es bindet mit hoher Affinität an bestimmte DNA-Abschnitte, was zu einer blockierten Transkription und in der Folge zu einer gestörten Differenzierung der Granulozyten führt.

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Objektive Daten (Anamnese)

Die **Rezeptortyrosinkinase FLT3** (Fms-like tyrosine kinase 3) ist bei ca. 30% der Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) mutiert. Die Mutationen bewirken konstitutive, d. h. von dem aktivierenden FLT3-Liganden (FL) unabhängige Aktivität. Zusammen mit weiteren Läsionen in den Tumorzellen, ist die fehlerhafte Aktivität von FLT3 an Entwicklung und Unterhalt der Leukämie beteiligt. Weitere Mutationen bestanden nicht.

Diagnose

Akute promyelozytäre Leukämie (APL, AML M3) mit geringem bis intermediärem Risiko. Die APL ist i.d.R. mit massiven Gerinnungsstörungen verbunden. Auch unsere Patientin zeigte eine Verbrauchskoagulopathie.

Gerinnung

- Quick 0.78 (Ref. 0.81- 1.43)
- INR 1.2 (Ref. 0.9-1.2)
- Fibrinogen ↓ 0.7 g/l (Ref. 1.5 – 3.5 g/l)
- D-Dimere ↑ 12.81 mg/l (Ref. < 0.5 mg/l)
- PTT 24 s (Ref. 25-37s)
- Faktor XIII Ag 0.35 (Ref. 0.7-1.4)

2. Nacht (07./08.09.2014):

Dyspnoe, Tachypnoe, Sättigung fällt auf < 70%, 195mm Hg, Temperatur 38.5°C, CT-Thorax: pneumonische Infiltrate links, akute kardiale Dekompensation, keine Lungenembolie, später Oligurie

AKIN-Stadium 2 (Acute Kidney Injury Network)

GFR 09.09.2014: 31 ml/min/1.73m²

23.09.2014:

Transaminasen- und Bilirubinerhöhung, Herzinsuffizienz, QT-Zeit-Verlängerung, Verschlechterung des Allgemeinzustands

GFR 29.09.2014: 39.9 ml/min/1.73m²

GFR 01.10.2014: 26.7 ml/min/1.73m² (hepatorenales Syndrom und Medikamententoxizität)

Ärztliche Verordnungen (Medikation, klinische Ernährung etc.) und Therapieziele

ÄVO

Substitutionstherapie ab 06.09.2014

FFPs nach Bedarf

Fibrinogen 2g

Thrombozyten Konzentrate bei TC

<10*10⁹/l,

Erythrozyten Konzentrate bei Hb < 80g/l,

Faktor XIII bei Bedarf

Therapieziele

Vermeidung von Blutungskomplikationen

07.09.2014

all-trans-Retinsäure (ATRA) 45 mg/m² aufgeteilt auf 2 Dosen/d p.o. -> 2 x 40 mg

Pause am 08.09. nach 2 Gaben

Komplette Remission

Behandlung des APL-Differenzierungssyndroms

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Ärztliche Verordnungen und Therapieziele

<p>19.09.14 Wiederaufnahme ATRA 2x 40 mg p.o.</p>	APL-spezifische Therapie
<p>24.09.2014 Dosisreduktion ATRA 2 x 30 mg p.o.</p>	Reduktion der Lebertoxizität, Berücksichtigung Interaktionen
<p>29.09.2014 Stopp ATRA</p>	
<p>08.09.–16.09.14 Induktionstherapie mit Idarubicin 12 mg/m² d 1,3,5 in 100ml NaCl 0,9% über 15 Min. Cytarabin 200 mg/m² d 3-9 in 500ml NaCl 0,9% über 24 h</p>	Kurative Chemotherapie
<p>Aprepitant 125 mg d1, Aprepitant 80 mg d2-3 Ondansetron i.v 8 mg d3-10 Dexamethason 4 mg d1 p.o. Dexamethason 10 mg d2 Reservemedikation: Metoclopramid, Haloperidol, Lorazepam, Ondansetron oral</p>	Antiemetische Prophylaxe und Therapie
<p>08.09.2014 - 11.11.2014 Dexamethason 10 mg 2 x tgl. i.v. 24 Tage Dexamethason 4 mg 2 x tgl 5 Tage Dexamethason 4 mg 1 x tgl. 7 Tage Prednison 20 mg 1 x tgl. 3 Tage Prednison 15 mg 1 x tgl. 2 Tage Prednison 10 mg 1 x tgl. 2 Tage Prednison 7,5 mg 1 x tgl. 7 Tage Prednison 5 mg 1 x tgl. 5 Tage Hydrocortison 5 mg 1 x tgl. 7 Tage</p>	Therapie des APL-Differenzierungssyndroms Therapie der intestinalen Mucositis Ausschleichen der Glukokortikoid-Therapie
<p>07.09.-19.09.2014 Allopurinol 300 mg 1 x tgl. d1-3 Allopurinol 100 mg 1 x tgl. d4-d12</p>	Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms
<p>Infektionsprophylaxe und -therapie Cefepim 2 x 2 g 07.-15.09.14 Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5g 15.-18.09.14</p>	Antibiotische Prophylaxe (Aplasie) Antibiotische Therapie bei febriler Neutropenie
<p>Imipenem/Cilastatin 4 x 500 mg 18.-30.09.14</p>	Wechsel der Therapie, da keine Fiebersenkung
<p>Clarithromycin 2 x 500 mg 23.-24.09.14</p>	Zusätzlich, da Verdacht auf atypische Pneumonie

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Ärztliche Verordnungen
und Therapieziele

Vancomycin 2 x 1g	24.-27.09.14	Therapie des identifizierten Staphylococcus haemolyticus,
Vancomycin 2 x 0,5 g	28.09.-02.11.14	Dosisanpassung an Nierenfunktion
Fluconazol 1 x 400 mg/d i.v.	15.-24.09.14	Antimykotische Prophylaxe
Voriconazol Startdosis 2x 6mg/kg i.v.	24.09.14	Verdacht auf Aspergillus-Pneumonie
Erhaltungsdosis 2 x 4mg/kg i.v.	25.-27.09.14	
Valaciclovir 3 x 1g p.o.	15.-24.09.14	
Aciclovir 3 x 250 mg i.v.	24.-29.09.14	Verdacht auf Herpes Zoster-Infektion am Mundboden, zwischenzeitlich parenteral, da die Patientin nicht schlucken konnte
Valaciclovir 1 x 500 mg p.o.	30.09.-24.10.14	Anschließend prophylaktische Gabe
30.10.-07.11.2014		
Konsolidierungs-Chemotherapie		
ATRA 45 mg/m ² aufgeteilt auf 2 Dosen d1-7 (bis 12.11.14)		Kurative Chemotherapie
Arsentrioxid 0.15mg/kg -> 9 mg in 500 ml NaCl 0,9% i.v. d1-5		
Geplant für 4 Wochen, Stopp Arsentrioxid nach 2 Wochen		Reduktion der toxischen kardialen Nebenwirkungen
Seit 26.11.2014		
Erhaltungstherapie über 2 Jahre		
Mercaptopurin 50 mg/d p.o. (später Steigerung auf 100 mg/d geplant)		Kurative Chemotherapie zur Erhaltung der CR
Methotrexat 15 mg/wöchentlich p.o. (ab 14.01.2015)		
ATRA 60 mg/d an 10 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 Monate		
Weitere Medikation:		
Escitalopram 10 mg 1 x tgl		Therapie einer Depression (siehe Eintrittsmedikation)
Lisinopril 10 mg 1 x tgl. p.o.	07.09.-30.09.2014	Bluthochdrucktherapie (siehe Eintrittsmedikation)
Amlodipin 10 mg 1 x tgl. p.o.	16.09.-24.09.2014	
Torasemid 5 mg 1 x tgl. p.o.	18.09.-24.09.2014	
Furosemid 2 x 20-40 mg i.v./d	08.09.-29.09.2014	Diurese, Flüssigkeitsüberladung
Pantozol 40 mg		Reflux (siehe Eintrittsmedikation) Später Therapie der intestinalen Mucositis

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Analyse und Plan

Wirksamkeit der Therapie

Analyse/Beurteilung
Substitutionstherapie

Die APL ist charakterisiert durch eine rasch zunehmende Blutungsneigung mit ausgeprägter Gerinnungsstörung und Thrombozytopenie.

Trotz guter Prognose sterben 10% der Patienten während der Induktionstherapie an Blutungskomplikationen.

Die Patientin hatte multiple Hauteinblutungen.

Induktionstherapie

Es gab keine Studie, in die die Patientin eingeschlossen werden konnte.

ATRA ist die zielgerichtete Therapie für die APL. Sie führt zu 50% höheren Remissionsraten als eine Chemotherapie allein. Durch eine Translokation auf genetischer Ebene entsteht in den Promyelozyten ein Hybridrezeptor für die Retinsäure. Es kommt zu einer Aktivierung der Zellteilung und damit zur Expansion leukämischer Zellen. Systemisch eingesetzte all-trans-Retinsäure (ATRA) greift in diesen Prozess ein, indem es zu einer Ausreifung der Leukämiezellen führt. Es entstehen reife Granulozyten mit Verlust der mitotischen Aktivität. ATRA wird in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt und erbringt so Heilungsraten von bis zu 80 Prozent.

Auch Arsenitrioxid gehört zur zielgerichteten Therapie der APL. Da zum damaligen Zeitpunkt noch kein Arsenitrioxid in der Schweiz auf dem Markt war, wurde vorerst mit der o.g. Chemotherapie behandelt.

Plan

Noch vor der APL-spezifischen Chemotherapie wurde eine adäquate Substitutionstherapie anhand des Blutbilds und der Gerinnungsparameter eingeleitet.

Es wurden engmaschig Laborkontrollen (z.T. 12-stündlich) bis zur Rückbildung der Gerinnungsstörung durchgeführt.

Die Therapie erfolgte täglich bedarfsadaptiert mit diversen Blutprodukten.

Ziel: Fibrinogen > 100-150 mg/dl

TC > 30-50*10⁹/l

Therapie der Anämie

Man wählte ein bewährtes Studienprotokoll mit ATRA, Cytarabin und einem Anthracyclin analog der APL 2006 Studie. ATRA sollte während 30-90 Tagen fortgeführt werden bis eine Vollremission eintritt.

Trotz diverser Komplikationen und schwerer Nebenwirkungen wird ATRA immer wieder in den Therapieplan mit aufgenommen.

Analyse und Plan

APL-Differenzierungs-(ATRA-) Syndrom

Analyse/Beurteilung

ATRA musste aufgrund eines schweren APL-Differenzierungs-(ATRA) Syndroms nach der 2. Gabe bereits wieder abgesetzt werden.

Die typischen Symptome für ein ATRA-Syndrom sind:

Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, Lungeninfiltrate, Hypotonie, Pleura- und Perikard-

Plan

- Dexamethason bis zum Rückgang der Symptome
- Stopp ATRA, Chemo läuft weiter
- Furosemid zur Entwässerung
- Antibiotika-Prophylaxe mit Cefepim
- 02-Gabe, später Intubation

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

	<p>ergüsse, Ödeme, Herzinsuffizienz, Leber- und Nierenversagen.</p> <p>Das ATRA-Syndrom trat extrem früh nach Therapiestart auf. Die Symptome hätten genauso gut durch eine TRALI (= Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz) aufgrund der hochvolumigen Substitutionstherapie ausgelöst worden sein oder durch eine Pneumonie aufgrund der Aplasie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische intensiv-medizinische Betreuung bis zum Rückgang der Symptome (insg. 8 Tage) <p>Differentialdiagnostisch: 2 x 2 Blutkulturen vom 08.09. 2014: negativ Urikult vom 08.09.2014: Mischflora, keine signifikantes Keimwachstum</p>
<p>Analyse und Plan</p> <p>Tumorlyse-Syndrom</p>	<p>Analyse/Beurteilung</p> <p>Bei Leukämien besteht insbesondere bei hoher Blastenzahl unter der Chemotherapie aufgrund des schnellen Zerfalls von Tumorzellen ein hohes Risiko für das Auftreten eines Tumorlyse-Syndroms. Es handelt sich hier um eine onkologische Notfallsituation.</p> <p>Ein weiterer Marker für die Risikoeinschätzung ist der Serum-LDH-Wert: Norm < 265U/l.</p> <p>Die Patientin hatten einen Wert von 366 U/l bei Eintritt ins Spital, Anstieg auf 769 U/l im Verlauf der Therapie, Normwerte um die 250 U/l bei Austritt aus dem Spital.</p>	<p>Plan</p> <p>Prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Senkung des Harnsäurespiegels. Hydrieren mit 3l/m² NaCl 0.9 % und Glucose 5% im Wechsel. Vorsicht: Volumenüberlastung möglich!</p> <p>Überwachung des Harnsäurespiegels</p>
<p>Analyse und Plan</p> <p>Antiemetische Therapie</p>	<p>Analyse/Beurteilung</p> <p>Die Induktions-Chemotherapie hatte ein mittleres emetogenes Risiko. Die Prophylaxe war eher für hoch emetogenes Risiko gewählt worden.</p> <p>Aufgrund des ATRA-Syndroms wurde bereits Dexamethason verabreicht. Die Dosis war auch für die antiemetische Prophylaxe ausreichend hoch.</p> <p>Die Patientin hatte wenig Nausea, kein Erbrechen. Metoclopramid bei Bedarf nach der Chemo war ausreichend.</p>	<p>Plan</p> <p>Ondansetron wurde später aufgrund von Wechselwirkungen und QT-Zeitverlängerung abgesetzt.</p>



Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

<p>Analyse und Plan</p> <p>Enterale und intestinale Mucositis</p>	<p>Analyse/Beurteilung</p> <p>Als Nebenwirkung der Chemotherapie entwickelte die Patientin eine enterale und intestinale Mucositis.</p>	<p>Plan</p> <p>Enterale Mucositis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahnprothese entfernen • Mundpflege NaCl 0.9% und Vitamin E-Acetat 40% in Mandelöl (Eigenherstellung) • Morphin 0.1% Gel (Eigenherstellung in Carbomer Gel 1%) auf die Mundschleimhaut vor den Mahlzeiten • Zeitweise Morphin 10 mg i.v. • Weiche Kost <p>Intestinale Mucositis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pantoprazol 2 x 40 mg • Therapie der Diarrhoe: <ul style="list-style-type: none"> • Loperamid • bei Bedarf Opiumtinktur • antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol 400 mg tgl. • orale Glucokortikoide
<p>Analyse und Plan</p> <p>Mangelernährung</p>	<p>Analyse/Beurteilung</p> <p>Aufgrund der enteralen und intestinalen Mucositis konnte die Patientin nicht genügend „normale“ Nahrung zu sich nehmen. Sie litt unter Appetitlosigkeit und ein paar Tage zusätzlich unter starkem Erbrechen. Die Patientin verlor dadurch an Gewicht und es kam im Laufe der Zeit zu einer Mangelernährung.</p>	<p>Plan</p> <p>Zwischenzeitlich parenterale Ernährung nach individuellem Plan der Ernährungsberatung (3-Kammerbeutel mit Vitaminen und Spurenelementen), zusätzlich Trinknahrung nach hauseigenem Standard</p> <p>Dann Umstellung auf normale weiche Kost ergänzt mit Trinknahrung</p>
<p>Analyse und Plan</p> <p>Diabetes Mellitus</p>	<p>Analyse/Beurteilung</p> <p>Anamnestisch bestand ein Diabetes mellitus Typ II, der diätetisch gut eingestellt war. Hochdosiertes Dexamethason aufgrund der Therapie des ATRA-Syndroms führte zu deutlich hyperglykämischen Werten bis knapp 20 mmol/l.</p>	<p>Plan</p> <p>Vorübergehende Therapie mit Humaninsulin bis zum 4.11.2014</p>
<p>Analyse und Plan</p> <p>Infektionsprophylaxe und -komplaktionen</p>	<p>Analyse/Beurteilung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 22-tägige Aplasie, Fieber ab d2, Intestinale Mucositis, Diarrhoe 2. Erneut Fieber ab d10 	<p>Plan</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infektionsprophylaxe mit Cefepim 2. Wechsel auf Piperacillin/Tazobactam + Fluconazol

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Analyse und Plan

Infektionsprophylaxe und -komplikationen

3. Keine Fiebersenkung
 4. Verdacht auf pulmonale Aspergillose, DD nach HRCT atypische Pneumonie
 5. Sepsis Enzephalopathie mit Staph. hämolyticus (Vigilanzminderung)
 6. Septische ZVK-assoziierte Thrombose verursacht durch MRSA und Staph. epidermidis
 7. Verdacht auf Herpes am Mundboden – Abstrich negativ
 8. Klebsiellen zentral und peripher nachweisbar, jedoch  isch nicht als Infektion bemerkbar. (gegen Ende des Klinikaufenthalts)
3. Wechsel auf Imipenem/ Cilastatin
 4. vorübergehend Voriconazol und Clarithromycin
 5. 4-wöchige Vancomycin-Therapie
 6. ZVK gezogen, Heparintherapie nach Abklingen der Thrombozytopenie
 7. -Therapie und später Prophylaxe während der Aplasie
 8. Ciprofloxacin oral für 10 Tage

Infektiologisches Konsil, Blutkultur, Urinkult, Stuhlbakteriologie, ZVK-Spitze, CRP Abklärung Endokarditis mit Echokardiogramm: negativ
 Verdacht auf Lebercandidose: Ultraschall Abdomen negativ, aber Steatosis hepatis, Transaminasen und Bilirubin erhöht.

Analyse und Plan

Komplikationen nach Wiederaufnahme der ATRA-Therapie am 19.09.2014

Analyse/Beurteilung

Nachdem sich die Patientin vom ATRA-Syndrom vollständig erholt hatte, wurde die Medikation wieder aufgenommen.

Bereits wenige Tage später erbricht die Patientin ohne vorherige Nausea, es kommt zur starken Transaminasen- und Bilirubin-erhöhung, Herzinsuffizienz, QT-Zeit-Verlängerung und Verschlechterung des Allgemeinzustands.

Man diskutierte folgende Ursachen:

1. Erneutes ATRA-Syndrom? Eher nicht, da Symptome nicht passen.
2. Allgemeine Nebenwirkung der Chemotherapie und Antibiose, da bereits 2 Tage vor dem Start von ATRA die Transaminasen- und Bilirubinerhöhung leicht angestiegen waren? Diese wurden als Nebenwirkung der übrigen Medikation/ Chemotherapie eingestuft.

Plan

- Dosisreduktion von ATRA
- Therapiepause ATRA
- Absetzen bzw. Pause der übrigen problematischen Arzneimittel (Clarithromycin, Fluconazol, Furosemid, Ondansetron, Voriconazol, Metoclopramid)

Der Zustand der Patientin bessert sich nach diesen Maßnahmen wieder.

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Analyse und Plan

Komplikationen nach Wiederaufnahme der ATRA-Therapie am 19.09.2014

3. Sehr wahrscheinlich war eine CYP2C8-Interaktion mit Fluconazol. Diese führt zu Blutspiegelerhöhung von ATRA und entsprechenden Nebenwirkungen wie starkem Erbrechen und Vigilanz-Minderung.
4. Die QTc-Zeitverlängerung wurde durch eine Interaktion der übrigen Medikation (fett) ausgelöst: **Clarithromycin**, Fluconazol, Imipenem, **Escitalopram**, Pantoprazol, **Metoclopramid**, Amlodipin, **Ondansetron**, **Voriconazol**, **Furosemid**

Analyse und Plan

Konsolidierungstherapie

Analyse/Beurteilung

Patienten, die eine CR erreichen, müssen zwingend eine Konsolidierungstherapie erhalten, da ansonsten ein schnelles Rezidiv der AML zu erwarten ist.

Arsentrioxid ist, wie oben beschrieben, ebenfalls eine zielgerichtete Therapie für die APL und inzwischen auch in der Schweiz Standard.

Allerdings tat man sich auch hier schwer mit dem Entscheid. Das Herz der Patientin war bereits vorgeschädigt und eine typische Nebenwirkung von Arsentrioxid ist die QTc-Zeit-Verlängerung.

Während der Behandlung kommt es prompt zu klinisch relevanten QTc-Zeit-Verlängerungen und Rhythmusstörungen im EKG.

Plan

Aufgrund der Nebenwirkungen der Induktionschemotherapie mit potentiellen erneuten Hepato- und Kardiotoxizität möchte man keine 2. Induktionschemotherapie durchführen, sondern direkt die Konsolidierungstherapie mit Wechsel der Arzneimittel. Zudem war im Knochenmark der Patientin inzwischen eine komplette Remission nachweisbar, sodass das Vorgehen vertretbar war.

Die Konsolidierungstherapie erfolgte nach dem Protokoll der Studie Lo-Coco NEJM 2013.

Es wurde eine Kostenübernahme bei der Krankenkasse beantragt und das Arzneimittel aus Deutschland importiert.

Nachdem es der Patientin nach dem 2. ATRA-Versuch wieder besser geht, wird an d56, dem 29.10.2014 die Therapie fortgesetzt.

Abbruch der Arsentrioxid-Therapie nach 2 Wochen am 07.11.2014 ATRA wird bis zur Entlassung am 13.11.2014 weitergeführt.

Wegen der zahlreichen Komplikationen und des Alters der Patientin wurde im Hämatologie-Board folgendes entschieden:

- Bei molekularer kompletter Remission und guter Prognose wird direkt die Erhaltungstherapie mit Purinethol, Methotrexat und ATRA eingeleitet.

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Analyse und Plan	Analyse/Beurteilung Die Patientin hatte sich von der komplikationsreichen Induktions- und Konsolidationstherapie recht gut erholt. Sie litt zuerst noch unter vermehrter Müdigkeit und teilweise vermindertem Appetit. Ansonsten war ihr körperlicher Leistungszustand gut.	Sie wird ambulant durchgeführt und startet 1–3 Monate nach der Konsolidierungstherapie.
Erhaltungstherapie ambulant	Unter Purinethol sind zu Beginn der Therapie Appetit-Störungen sowie gelegentliche Nausea aufgetreten. Zurzeit konstanter Gewichtsverlauf. ATRA wurde nebenwirkungsfrei vertragen.	Plan Wegen der bis dahin erheblichen Organtoxizitäten wurde die Erhaltungstherapie vorerst mit Purinethol in einer niedrigen Dosierung von 50 mg/d p.o. gestartet. Nach 2 Monaten wurde Methotrexat ergänzt. Die ATRA-Therapie erfolgt in Intervallen.
	Die Leber- und Nierenwerte lagen im Normbereich. Im 3. Zyklus kam es zu einem kurzzeitigen leichten Anstieg der Transaminasen, der nach Ende der Behandlung wieder spontan rückläufig war. Unter Methotrexat kann es zur Niereninsuffizienz kommen.	Metoclopramid bei Bedarf, ergänzende Trinknahrung 2-wöchentliche Kontrolle des Serum-Kreatinins beim Hausarzt.
	Die Einschätzung des Rezidiv-Risikos ist bei der Patientin nicht einfach. Zum einen hat sie angesichts der APL eine sehr hohe Heilungschance, andererseits aber aufgrund der FLT3-Mutation einen ungewöhnlichen und möglicherweise ungünstigen molekularen Subtyp der Erkrankung. Die Kompromisse bei der Induktions- und Konsolidierungstherapie können ebenfalls die Chancen auf eine Langzeit-Remission beeinträchtigen.	Regelmässige Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen von PMS-RARa und FLT3. Mindestens 2-jährige Erhaltungstherapie.
	Der Patientin geht es im Januar 2016 immer noch sehr gut.	Die Onkologische Sprechstunde wurde von 3-monatlich auf 1/2-jährlich verlängert.
Kontrollparameter	Grosses Blutbild, Molekulargenetik Leber- und Nierenwerte CT, Röntgen der Lunge, Echokardiogramm Infektiologisches Konsil, Blutkulturen, Urinkult, Stuhlbakteriologie, ZVK-Spitze, CRP	
Beratung	Arzt	Nebenwirkungen und Interaktionen ATRA, Interaktionscheck

