

**Panzytopenie und ösophagealer Soorbefall nach Bestrahlung und palliativer Chemotherapie eines Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC)****Lernziele:**

1. Palliative Therapie des Adenokarzinoms der Lunge
2. Obere Einflusstauung und radiogene Ösophagitis als mögliche Komplikationen mediastinaler Tumore
3. Herausforderungen bei der Arzneimittelapplikation über PEG-Sonden

**► Beschreibung der Arbeitsumgebung**

Die Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig AöR versorgt die 1300 voll- bzw. teilstationären Betten des Klinikums sowie die klinikeigenen Ambulanzen mit Arzneimitteln. Die fünf Mitarbeiter der Zentralen Zytostatikazubereitung haben im vergangenen Jahr mehr als 1200 Patienten mit individuellen Zytostatikazubereitungen und Supportivtherapeutika versorgt. Die Zytostatikaabteilung arbeitet eng mit den onkologischen Stationen und Ambulanzen zusammen, ist an der Erstellung von internen Standards und Leitlinien beteiligt, führt Schulungen durch und ist Ansprechpartner zu Fragen rund um die onkologische Therapie. Eine pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten ist jedoch bisher nur in Einzelfällen möglich.

Langfristiges Ziel ist aber eine regelmäßige Präsenz auf den onkologischen Stationen und die pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten.

**► Bewertung**

Das Adenokarzinom der Lunge gehört wie das Plattenepithelkarzinom zu den häufigsten Formen des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Anders als beim Plattenepithelkarzinom erkranken häufig auch Nichtraucher an einem Adenokarzinom.

Der Behandlungsansatz im fortgeschrittenen Stadium ist in der Regel palliativ. Der folgende Fall schildert die Komplikationen nach einer Notbestrahlung und anschließender Chemotherapie. Nach erfolgter Aktensivite und einem Vorgespräch mit der Patientin konnten die Begleit- und Bedarfsmedikation optimiert und die Anwendung einzelner Medikamente besprochen werden. Die Patientin konnte nach Umstellung des Behandlungsschemas auf eine Monotherapie in den ambulanten Bereich entlassen werden. Dieser Fallbericht zeigt auch, wie wichtig eine funktionierende, interdisziplinäre Zusammenarbeit im Behandlungsteam für den Therapieerfolg und die Lebensqualität schwerkranker Patienten ist.

**► Literatur**

Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K: *Kompendium Internistische Onkologie*, 4. Aufl. 2006, Springer Verlag Berlin Heidelberg

Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R: *Das Rote Buch*, 3. Aufl. 2006, Ecomed Verlagsgesellschaft

Link H, Bokemeyer C, Feyer P: *Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen*, 2006, Deutscher Ärzte-Verlag

**► Autor**

Gerald Hensel  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Apotheke  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig

Eingereicht: März 2009

### Panzytopenie und ösophagealer Soorbefall nach Bestrahlung und palliativer Chemotherapie eines Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC)

Patient: weiblich , 69 Jahre, Größe: 162cm, Gewicht: 66kg, KOF: 1,7m<sup>2</sup>

#### Subjektive Daten/Äußerungen

Der Patientin fällt das Sprechen schwer. Sie klagt über Druck- und Engegefühl im Brust- und Bauchraum sowie bestehende Atemschwierigkeiten. Durch die zuvor erhaltene Bestrahlung und die Chemotherapie fühlt sie sich erheblich geschwächt. Aufstehen und Bewegung fallen ihr schwer. Bis zum Vortag lag sie isoliert in einem Einzelzimmer. Aufgrund ihrer anhaltend starken Schluckbeschwerden wurde ihr eine Magensonde gelegt. Die gegenwärtige Umstellung von parenteraler auf enterale Ernährung ist begleitet von wiederkehrender Übelkeit und leichten Durchfällen. Das neue Schmerzmittel erscheint ihr weniger wirksam als das vorherige, so dass wiederholt Schmerzen auftreten. Sie fühlt sich niedergeschlagen, leidet an innerer Unruhe, Angstgefühlen und Beklemmungen, grübelt viel und liegt nachts oft wach.

Im Jahre 2006 war die Patientin an Gebärmutterhalskrebs erkrankt. Es folgte eine Operation mit anschließender Chemotherapie und Bestrahlung.

Vor 6 Wochen erfolgte wegen starker Schluckstörungen und Reizhustens ein Arztbesuch. In den 8 Wochen zuvor hat sie 8 kg Gewicht verloren.

Die Patientin ist Nichtraucherin, trinkt selten Alkohol und hat nach eigener Aussage immer gesund gelebt.

#### Objektive Daten (Anamnese)

Die Patientin befindet sich in reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky 60%). Die stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund wochenlang bestehender ösophagealer Schluckbeschwerden. Als einzige Tumormanifestation konnte eine große Raumforderung im oberen Mediastinum gesichert werden. Diese erstreckt sich von der rechten Halsseite bis ins mittlere Mediastinum. Die Raumforderung befindet sich in unmittelbarer Nähe zu den großen Gefäßen und der Speiseröhre und droht diese zu verschließen. Der drohende Verschluss der Vena cava, die das gesamte Blut des Kopf-Hals-Bereichs und der oberen Extremitäten durch das Mediastinum zum Herzen zurückführt, verursacht einen Rückstau des venösen Blutes im Gehirn. Diese als obere Einflusstauung bekannte Symptomatik ist ein klinischer Notfall und bedarf einer unmittelbaren Behandlung. Es erfolgte eine Notbestrahlung des Mediastinums über 10 Fraktionen unter der die Tumormasse soweit zurückging, dass die Funktion der mediastinalen Gefäße wiederhergestellt werden konnte. Allerdings trat unter der Radiatio eine radiogene Ösophagitis mit Verschlechterung der bestehenden Schluckbeschwerden auf, so dass auf parenterale Ernährung und eine intravenöse Applikation der Medikation umgestellt werden musste.

Im weiteren Verlauf wurde mit dem ersten Zyklus einer palliativen Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Vinorelbin begonnen. Die daraus resultierende langanhaltende Panzytopenie (siehe Kontrollparameter) machte eine Umkehrisolation der Patientin sowie einen Abbruch des aktuellen Chemotherapiezyklus am Tag 8 notwendig. Ab Tag 5 nach Zyklusbeginn erfolgten die tägliche Gabe von G-CSF sowie eine empirische Antibiotikatherapie. Zusätzlich mussten je 4 Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.

Aktuell hat sich der Zustand etwas stabilisiert. Mit den bisherigen Therapien wurde ein Rückgang der Tumormasse um mehr als 25 % erzielt (Minorremission). Allerdings wurde mittels Gastroskopie zum einen ein Soorbefall der Speiseröhre und zum anderen eine Verengung der bestehenden Stenose am oberen Ösophaguseingang diagnostiziert. Wegen der zu erwartenden fortbestehenden Ernährungsschwierigkeiten wurde der Patientin eine PEG-Sonde gelegt und die Umstellung auf enterale Ernährung begonnen.

### Panzytopenie und ösophagealer Soorbefall nach Bestrahlung und palliativer Chemotherapie eines Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC)

	<p>Diagnose:  Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC);  histologisch großzelliges, schlecht ausdifferenziertes Adenokarzinom; Stadium IIIb; T4N3M0  aktuell: Soorbefall des Ösophagus</p> <p>bekannte Vorerkrankungen:  – Hypertonie  – Magenulcus im Jahr 1998  – Gastroösophageale Refluxkrankheit  – Zervixkarzinom im Jahr 2006; nach Operation und adjuvanter Radiochemotherapie (Cisplatin / 5-FU) in kompletter Remission</p>	
<p><b>Ärztliche Verordnungen und Therapieziele</b></p>	<p><b>ÄVO</b></p> <p>Tilidin/Naloxon Tropfen 100 mg 1-1-1</p> <p>Codein 30 mg 0-0-0-1</p> <p>Ciprofloxacin 200 mg i.v. 1-0-1</p> <p>Pantoprazol 40 mg i.v. 1-0-1</p> <p>Propranolol 25 mg 1-0-1</p> <p>Metoclopramid 20 Tr. b. Bed.</p> <p>Inhalation mit:  Salbutamol 1,25 mg 1-1-1-1  Ipratropiumbromid 0,5mg 1-1-1-1</p> <p>Dexpanthenol-Inhalationslösung 5% 1-0-1  (hauseigene Rezeptur)</p> <p><b>Tumorspezifische Behandlung</b>  Carboplatin AUC 6 i.v., d1  Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> i.v., d1, 8  Wiederholung d 22  Therapieabbruch am Tag 8!</p> <p>Granisetron 1 mg i.v. d 1  Dexamethason 8 mg i.v. d 1</p>	<p><b>Therapieziele</b></p> <p>Linderung der tumorbedingten Schmerzen</p> <p>Linderung des Hustenreizes</p> <p>Antibiotische Prophylaxe während des Zelltiefs</p> <p>Prävention der Refluxösophagitis</p> <p>Behandlung der arteriellen Hypertonie</p> <p>Bedarfsmedikation bei Übelkeit</p> <p>Erleichterung der Atmung durch Erweiterung der Atemwege und</p> <p>Unterstützung der Regeneration der Bronchialschleimhaut</p> <p>Rückgang der Tumorwachstums und Verbesserung der Lebensqualität</p> <p>Antiemetische Prophylaxe vor der Zytostatikagabe</p>

### Panzytopenie und ösophagealer Soorbefall nach Bestrahlung und palliativer Chemotherapie eines Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC)

<p><b>Analyse und Plan</b> Wirksamkeit der Tumortherapie</p>	<p><b>Analyse/ Beurteilung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <p><b>• Chemotherapie</b></p> <p>Trotz täglicher G-CSF-Gaben über insgesamt 17 Tage lag bei der Patientin eine langanhaltende und schwere Panzytopenie mit daraus folgendem erhöhtem Infektions- und Blutungsrisiko vor. Die beobachtete langanhaltende Knochenmarkssuppression ist am ehesten durch eine Vorschädigung des Knochenmarks nach Chemotherapie des Zervixkarzinoms im Jahr 2006 zu erklären.</p> <p>In einer palliativer Therapiesituation ist die Gabe eines weiteren Zyklus Carboplatin/ Vinorelbin nicht vertretbar. Denkbar wäre eine Fortführung der Therapie als Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin, um das Tumorwachstum zu verringern, damit das Beschwerdebild zu verbessern und dem Wunsch der Patientin nach einer sehr milden Chemotherapie zu entsprechen. Zukünftig sollte trotz erforderlicher Chemotherapie eine erneute Panzytopenie unbedingt vermieden werden.</p> <p>Alternativ wäre nach Rücksprache mit der Patientin und den Angehörigen eine Fortführung der Therapie im Sinne von best supportiv care möglich.</p> </li> <li> <p><b>• antimikrobielle Therapie</b></p> <p>Da sich die Leukozyten zum jetzigen Zeitpunkt bereits annähernd im Normalbereich befinden, ist eine Gabe einer antibiotischen Prophylaxe nicht mehr notwendig.</p> <p>Stattdessen bedarf die Soorinfektion der Speiseröhre einer umgehenden systemischen Therapie. Eine weitere Ausbreitung der Mykose muss gerade im Hinblick auf eine eventuelle Fortsetzung der zytostatischen Therapie unbedingt vermieden werden. Zusätzlich sollte eine lokale antimykotische Prophylaxe in Form einer Mund- und Rachenspülung erfolgen, um ein Ausbreiten der Infektion in den Mund- und Rachenbereich zu verhindern.</p> </li> </ul>	<p><b>Plan/Beratung</b></p> <p>Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom zählt zu den schnell wachsenden Tumorentitäten. Daher sollte möglichst rasch mit der Fortsetzung der Therapie begonnen werden. Nach Rücksprache mit Patientin und Angehörigen wird die Therapie als Vinorelbin-Monotherapie mit gleicher Dosierung in 3-wöchentlichem Abstand fortgeführt.</p> <p>In den Folgezyklen müssen ggf. blutbildadaptierte Dosismodifikationen vorgenommen werden, da ein Verschieben der Therapie aufgrund der fortgeschrittenen Situation vermieden werden sollte.</p> <p>Ciprofloxacin i.v. wird abgesetzt.</p> <p>Als systemische antimykotische Therapie wird Fluconazol 400 mg i.v. 1-0-0 verordnet.</p> <p>Des Weiteren wird lokal zusätzlich eine Amphotericin B – Suspension 4x 1ml eingesetzt, um ein Übergreifen der Infektion auf den Mund- und Rachenraum zu verhindern.</p> <p>Mit der Patientin wurde die genaue Anwendung der Suspension besprochen. Mindestens 4 x täglich soll 1 ml Suspension im Mund- und Rachenraum verteilt werden, bis die gesamte Oberfläche benetzt ist. Die Einwirkzeit sollte 1 Minute oder länger betragen, um eine Ausbreitung zu verhindern.</p>
--	--	--

### Panzytopenie und ösophagealer Soorbefall nach Bestrahlung und palliativer Chemotherapie eines Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC)

#### • Schmerztherapie

Vor dem Hintergrund wiederkehrender Druckschmerzen erscheinen die am Vortag angesetzten Tilidin/Naloxon-Tropfen als nicht ausreichend. Die Halbwertszeit des wirksamen Metaboliten Nortilidin liegt bei 3-5 Stunden, so dass selbst bei hoher Dosierung immer wieder Schmerzspitzen auftreten können.

#### • antitussive Therapie

Die abendliche Gabe von Codein-Tropfen erscheint gegenwärtig ausreichend, den hauptsächlich nachts auftretenden Hustenreiz zu dämpfen.

#### • Inhalationstherapie

Die bestehende Inhalationstherapie aus Salbutamol und Ipratropiumbromid, sowie Dexpanthenol-Inhalationslösung wird von der Patientin als erleichternd und reizlindernd empfunden.

#### • Unruhezustände und Schlafstörungen

Zur Therapie der Unruhezustände und Durchschlafstörungen könnte ein Benzodiazepin oder ein benzodiazepinähnlicher Arzneistoff zum Einsatz kommen. Vor dem Hintergrund der massiven Schluckbeschwerden muss eine Arzneiform gewählt werden, die leicht mit dem Speichel geschluckt werden kann oder ggf. leicht sondengängig ist. Sollten bei der Patientin zusätzlich Anzeichen einer Depression bemerkt werden, kann der Einsatz eines Antidepressivums, z.B. Citalopram erwogen werden. Zusätzlich sollte der Kontakt zum psychoonkologischen Dienst des Klinikums hergestellt werden.

#### • Übelkeit und Diarrhoe

Der enterale Kostaufbau über eine Sonde nach parenteraler Ernährung kann zu Übelkeit und Diarrhoe führen. Auch im Fall dieser Patientin wird die

Besser ist hier die Anwendung einer Arzneiform mit konstanter Freisetzungskinetik, die nicht oral oder über Sonde verabreicht werden muss. Die Patientin bekommt Fentanyl Matrixpflaster 25 µg/h. Der Pflasterwechsel erfolgt alle 72 Stunden.

Es sollte jedoch überprüft werden, ob nicht auch das neu angesetzte Fentanyl-Matrixpflaster eine Besserung der Symptomatik bewirkt. In diesem Fall kann Codein eventuell abgesetzt werden.

Die Inhalationstherapie sollte unverändert fortgeführt werden.

Die Patientin erhält zunächst Lorazepam Plättchen 1mg 0-0-0-1 vor dem Schlafengehen. Die Plättchen zergehen innerhalb weniger Sekunden im Mund und können mit dem Speichel geschluckt werden. Alternativ kann ein Plättchen in etwas Flüssigkeit gelöst und über die Sonde appliziert werden.

Durch das Ernährungsteam des Klinikums wird eine Anpassung der Lauf rate der Ernährungspumpe vorgenommen. Wegen der wasserbindenden

### Panzytopenie und ösophagealer Soorbefall nach Bestrahlung und palliativer Chemotherapie eines Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC)

	<p>Umstellung der Ernährung vom Ernährungsteam des Klinikums begleitet. Deshalb ist bei Problemen während der Umstellung erneut das Ernährungsteam zu konsultieren.</p> <p>Die verordnete Bedarfsmedikation in Form MCP ratiopharm Tropfen (4 mg/ml; 1 ml entspricht 18 Tropfen) ist mit 20 Tropfen unterdosiert. Die wirksame Einzeldosis für Erwachsene liegt bei 10 mg. Für diese Dosis sind 45 Tropfen pro Gabe notwendig.</p> <p>Bei anhaltenden Durchfällen sollte ein mildes Antidiarrhoikum gefunden werden, welches die Darmmotilität nicht weiter beeinträchtigt und ggf. auch über die PEG-Sonde appliziert werden kann.</p>	<p>Eigenschaften von indischen Flohsamenschalen werden nach Rücksprache mit dem Ernährungsteam Mucofalk Beutel zur symptomatischen Therapie der Diarrhoe angesetzt.</p> <p>Mucofalk 5g Granulat in 150ml Wasser 1-0-1</p> <p>Nach jeder Applikation über die PEG-Sonde ist diese sorgfältig mit ausreichend Flüssigkeit zu spülen, um einem Verstopfen der Sonde durch quellendes Granulat vorzubeugen.</p> <p>Arzt und Pflegepersonal werden auf die richtige Dosierung von MCP ratiopharm Tropfen (4 mg/ml) aufmerksam gemacht, die die Patientin von da an auch erhält.</p>
<p><b>Kontrollparameter</b></p>	<p>Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- normal: Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Quick-Wert, ALAT, ASAT, GGT</li> </ul> <p>tiefster Punkt 7 Tage nach Zyklusbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin: 6,4 g/dl (14 – 18 g/dl)</li> <li>- Erythrozyten 3,4 Mill/mm<sup>3</sup> (4,2 – 5,4 Mill/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Thrombozyten 19000/mm<sup>3</sup> (150T – 400T/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Leukozyten 500/mm<sup>3</sup> (4,8T – 10T/mm<sup>3</sup>)</li> </ul> <p>24 Tage nach Zyklusbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin: 11,4 g/dl (14 – 18 g/dl)</li> <li>- Erythrozyten 3,5 Mill/mm<sup>3</sup> (4,2 – 5,4 Mill/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Thrombozyten 91000/mm<sup>3</sup> (150T – 400T/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Leukozyten 4700/mm<sup>3</sup> (4,8T – 10T/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>	