

Therapie eines Wilmstumors

Lernziele

1. Therapieverlauf eines Wilmstumors
2. Therapieauswahl in der onkologischen Pädiatrie

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Apotheke der Helios-Kliniken Schwerin beliefert über 3000 Betten mit Arzneimitteln und weiteren apothekenüblichen Produkten. In den 2004 neu gebauten Räumlichkeiten der Zytostatika-Herstellungsabteilung werden täglich durchschnittlich 140 patientenindividuelle Zytostatika-Zubereitungen hergestellt, die an onkologische Stationen sowie ambulante onkologische Tageskliniken des eigenen Hauses sowie zwei weiterer Kliniken geliefert werden. Der Schwerpunkt der vier hier arbeitenden Apotheker liegt in der Überwachung der Behandlungsschemata (Plausibilitätsprüfung), Neukonzipierung für Anforderungsformulare bzw. Erarbeitung der Therapieprotokolle im elektronischen Herstellungsprogramm für Zytostatikaschemen. Der direkte telefonische Austausch mit den freigebenden Ärzten steht dabei im Vordergrund.

► Bewertung

Der Wilmstumor (auch Nephroblastom genannt) ist ein bösartiger solider Tumor der Niere. Er ist unter den 0 – 14-Jährigen mit 5,4% eine der häufigsten soliden Krebserkrankungen im Kindesalter. Da Wilmstumore embryonale Tumore sind, kommen sie vor allem im frühen Kindesalter vor: etwa 60% der Patienten sind zwischen 1 und 4 Jahre alt. So auch die in diesem Fallbericht beschriebene Patientin. Bei Diagnosestellung liegen bereits multiple pulmonale und Skelettmetastasen vor. Da zudem beide Nieren betroffen sind, befindet sich die Patientin im fortgeschrittenen Stadium V. Um eine möglichst individuelle, risikoadaptierte Behandlung durchführen zu können, müssen die Prognosefaktoren (vor allem das Krankheitsstadium und die feingeweblichen Eigenschaften des Tumors) berücksichtigt werden. Die Patientin wird entsprechend einer Therapieoptimierungsstudie nach SIOP 2001 / GPOH behandelt. Dabei nimmt sie nicht selbst an dieser Studie teil, sondern wird in einem sogenannten Register dokumentiert. Die Studiengruppe gibt detaillierte Empfehlungen und berät die behandelnden Ärzte bei der Auswahl der optimalen Therapie. Sowohl die Diagnosestellung als auch die Therapie erfolgen interdisziplinär. Die Patientin zeigte während der gesamten Therapie eine sehr gute Verträglichkeit. Durch die beidseitige Nephroblastomatose wird letztlich jedoch nur eine beidseitige Nierentransplantation zu einem kurativen Behandlungsziel führen.

► Literatur

- [1] *Die Behandlung bilateraler Wilms-Tumore im Kindesalter, Dissertation, Brigitte Günther, Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2010*
- [2] *SIOP 2001 / GPOH, Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom, Version 3.0 Januar 2007*
- [3] *Wilms-Tumor (Nephroblastom) - Kurzinformation | Kinderkrebsinfo (gpoh.de)*
- [4] *Fachinformation Lyova-Cosmegen® 0,5 mg, Stand Mai 2019*
- [5] *NCCN Guidelines Antiemesis Version 2.2022*
- [6] *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkolog. PatientInnen, Langversion 1.1, April 2017*
- [7] *Zytostatika in der Apotheke, Jürgen Barth, 6. Aktualisierung 2017*

► Autorin

Dr. Janine Berg
Apotheke der Helios-Kliniken Schwerin

Eingereicht am: 22.05.2022

Therapie eines Wilmstumors

Patientenidentität (J.S., weiblich, 2 Jahre, Größe: 90 cm, Gewicht: 13 kg, KOF: 0,57 m²)

Subjektive Daten/ Äußerungen	Die Mutter der Patientin bemerkte einen Blähbauch bereits im Alter des Kindes von 1,5 Jahren. Der Bauchumfang nahm mit der Zeit immer weiter zu. Zudem wurde ein „Knubbel“ unter dem Bauchnabel sowie eine kleine Beule am Kopf, die an Größe zunehme, entdeckt.	
Objektive Daten (Anamnese)	<ul style="list-style-type: none"> • aufgrund des Blähbauches und grober Gesichtszüge (Sattelnase, verbreiteter Nasenrücken) Vorstellung in einer Stoffwechselsprechstunde – hier Ausschluss von Zöliakie, Ulrich-Turner-Syndrom, Laktasemangel, Diabetes mellitus • mit Verdacht auf Hepatosplenomegalie Einweisung in die Klinik zur weiteren Diagnose • Eigenanamnese: Geburt termingerecht, GG 3950 g, Länge 52 cm, bisherige Entwicklung unauffällig, Meilensteine zeitgerecht (Laufen 11 Monate, erste Worte mit ca. 1 Jahr) • Vorhofseptum-Secundum-Defekt, regelmäßige kinder-kardiologische Kontrollen im Haus <p>Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittels MRT des gesamten Körpers, Sonographie und histopathologischer Tumorbiopsie: mehrere Tumore in den Nieren beidseits mit inhomogener Kontrastierung – bilaterale Wilmstumore Stadium V • resultierende Harnstauung im Oberpol der linken Niere • des Weiteren multiple homogene Raumforderungen in den Nieren beidseits – Nephroblastomatose • multiple pulmonale Metastasen • multiple Skelettmastasen • kein Nachweis cerebraler Metastasen 	
Ärztliche Verordnungen/ Therapieziele	<p>ÄVO</p> <p>Therapie entsprechend SIOF 2001 GPOH Studie mit präoperativer und postoperativer Therapie (Register)</p> <p>05/2021: Einlage eines Broviac-Katheters (zeitgleich Tumorbiopsie), anschließend intensivmedizinische Behandlung, ausgeprägter Blutdruck-anstieg > 180 mmHg trotz intravenöser Therapie mit Clonidin und Urapidil, orale Therapie mit Metoprolol, Amlodipin und Enalapril</p> <p>Therapie nach SIOF 2001 GPOH</p> <p>a) 05/2021 – 07/2021 9 Wochen AVD Dactinomycin 45 µg/m² Woche 2, 5, 8 Cellcristin 1,5 mg/m² Woche 1 – 8 Doxorubicin 50 mg/m² Woche 2 und 8</p> <p>08/2021 Nierenerhaltende Tumorresektion beidseitig (Uni Tübingen) und Resektion der bilateralen pulmonalen Metastasen mit Oberlappenresektion links via Sternotomie</p> <p>b) 08/2021 bis 03/2022 AVD (postoperatives Lokalstadium II – regressiver Typ, intermediäres Risiko)</p> <p>Dactinomycin 45 µg/m² Woche 2, 5, 8, 11, 14, 20, 26 Cellcristin 1,5 mg/m² Woche 1 – 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 Doxorubicin 50 mg/m² Woche 2, 8, 14, 20, 26</p>	<p>Therapieziele</p> <p>kuratives Behandlungsregime</p> <p>präoperative Chemotherapie</p> <p>Entfernung von primärem und metastasiertem Tumorgewebe</p> <p>postoperative Chemotherapie</p>

Therapie eines Wilmstumors

<p>Antiemetische Therapie</p> <p>Weitere ärztliche Verordnungen</p>	<p>09/2021 außerplanmäßige stationäre Behandlung aufgrund von Fieber, Ver-abreichung von Piperacillin/Tazobactam, Tobramycin i.v. und Van-comycin i.v.</p> <p>10/2021 Radiotherapie der Lunge am Helios Klinikum Berlin Buch</p> <p>03/2022 außerplanmäßige stationäre Behandlung aufgrund von Fieber (39,8°C) mittels forcierter intravenöser Flüssigkeitstherapie, analgetische Therapie (Paracetamol) und antibiotischer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam i.v.</p> <p>c) 03 – 05/2022: 2 zusätzliche Zyklen AVD, jedoch ohne Doxorubicin Dactinomycin 45 µg/m² d 1, 22 Cellcristin 1,5 mg/m² d 1, 8, 22, 29</p> <p>zu a), b) und c) Aprepitant p.o. d 1: 3 mg/kg; d 2 und 3: 2 mg/kg Ondansetron i.v. oder p.o.: bis 2 x tgl. 5 mg/m² Dimenhydrinat bis 2 x tgl. 1 mg/kg i.v.</p> <p>Beispielhaft für 1. Zyklus präoperativ :</p> <p>Promethazin Tropfen 20 Trpf. bei Bedarf</p> <p>Cotrimoxazol 240 mg/5 ml 2 x tägl. Amphotericin Suspension 100 mg/ml bis 4 x tägl. 2 ml</p> <p>Enalapril Suspension 1 mg/ml: 2,5 mg Metoprolol Suspension 10 mg/ml: 7 mg Kinderlax elektrolytfrei bei Bedarf</p>	<p>Behandlung einer Katheterinfektion</p> <p>Behandlung der Lungenmetastasen</p> <p>Behandlung einer Panzytopenie bei gleichzeitiger Corona-Infektion</p> <p>Senkung des Rezidivrisikos, welches aufgrund der beidseitigen Nephroblastomatose als hoch angesehen wird</p> <p>Therapie und Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen</p> <p>Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen</p> <p>antibiotische und antimykotische Standard-prophylaxe in der Pädiatrie unter Chemotherapie</p> <p>Therapie der Hypertonie</p> <p>Abführmittel</p>
<p>Analyse und Plan</p>	<p>Analyse Beurteilung</p> <p>Die Therapie des bilateralen Wilmstumors erfolgt interdisziplinär nach detaillierten Empfehlungen der Studiengruppe der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH (Registerstudie). Eine präoperative Chemotherapie ermöglicht eine einfachere Tumorektomie und minimiert das Risiko der Tumorruptur. Zudem können sich Metastasen zurückbilden oder resektabel werden. Auch eine Tumorausdehnung in Gefäße kann reversibel sein.</p>	<p>Plan</p> <p>kuratives Behandlungsziel</p> <p>Onkologische Therapien in der Pädiatrie werden häufig anhand von Registerstudien oder durch aktive Teilnahme an laufenden Studien durchgeführt.</p>

Therapie eines Wilmstumors

Präoperativ liegt sowohl Stadium IV (hämatogene Metastasen in Lunge und Knochen) als auch Stadium V (bilateraler Tumor) vor. Postoperativ wurde ein Lokalstadium II – regressiver Typ mit intermediärem Risiko diagnostiziert. Die Patientin erhielt die postoperative Chemotherapie mit Doxorubicin, da noch aktive Restzellen im Tumorgewebe vorhanden waren.

Als problematisch ergab sich die laut Studienprotokoll geforderte gewichtsabhängige Dosisreduktion bei einem Körpergewicht unter 12 kg auf 2/3 bei allen Medikamenten. Das Gewicht der Patientin schwankte immer zwischen 11,5 und 13 kg, sodass zunächst geklärt werden musste, auf welchem Dosislevel therapiert werden sollte. Aufgrund der Schwere der Erkrankung mit Metastasierung in Lunge und Knochen sowie aufgrund des klinisch guten Ansprechens und guter Verträglichkeit wurde keine Dosisreduktion vorgenommen.

Um die Kardiotoxizität von Doxorubicin zu reduzieren, wird die Infusionszeit auf 6 h erhöht und auf die Kumulativdosis von 300 mg/m² (laut Studienprotokoll) geachtet. Echokardiographien werden vor Therapiebeginn sowie nach kumulativer Applikation von jeweils 100 mg/m² Doxorubicin durchgeführt.

Aufgrund der beidseitigen Nephroblastomatose erhält die Patientin nach Beendigung der 27wöchigen AVD-Therapie noch 2 weitere Zyklen AVD. Da die kumulative Dosis von Doxorubicin jedoch bereits überschritten ist (345 mg/m²), wird kein Anthracyclin mehr verabreicht.

Die Patientin zeigte während der gesamten Therapie eine sehr gute Verträglichkeit. Auch wenn sie außerplanmäßig zweimal stationär aufgrund von Fieber behandelt werden musste, blieben ihr lange stationäre Aufenthalte mit schweren Neutropenien erspart. Durch die beidseitige Nephroblastomatose können die Nierenzellen jedoch jederzeit wieder entarten. Daher muss regelmäßig ein Staging durchgeführt werden. Letztlich wird nur eine beidseitige Nierentransplantation zu einem kurativen Behandlungsziel führen.

Die antiemetische Therapie erfolgt leitliniengerecht nach dem emetogenen Potential der Chemotherapeutika:

Dactinomycin: moderat
(für einige Patienten auch hoch)
Doxorubicin: moderat
Vincristin: minimal

Durch diese wissenschaftliche Begleitung wird die optimale Behandlung sichergestellt. Das heißt, die Langzeitüberlebensraten der Patienten werden verbessert und gleichzeitig therapiebedingte Spätfolgen so gering wie möglich gehalten.

Die Therapie des Wilmstumors entsprechend der Therapieoptimierungsstudie SIOp 2001/GPOH hat die kurative Behandlung zum Ziel.

Abwägung zwischen maximaler Therapiewirkung und steigendem Risiko von Spätfolgen

Die Kardiotoxizität stellt eine der schwersten Spätfolgen in der Behandlung des Nephroblastoms dar. Daher ist eine Reduktion des Antrazyklins sinnvoll. Jedoch sollte das individuelle Rückfallrisiko berücksichtigt werden.

Die Supportivtherapie liegt laut Studienprotokoll in Eigenverantwortung des Arztes

Antiemetische Therapie

Therapie eines Wilmstumors

<p>Weitere ärztliche Verordnungen</p>	<p>Die Therapie entspricht weitestgehend der vorgeschlagenen Therapieoption F der NCCN Antiemesis Guideline 2.2022. Dabei wird ein NK-1 Rezeptorantagonist (Aprepitant) mit einem 5-HT₃ Rezeptorantagonisten (Ondan-setron) und Dexamethason kombiniert. Abweichend von der Leitlinie setzt die Kinderklinik in diesem Fall statt Dexamethason einen H₁-Blocker (Dimen-hydrinat) ein. Bei nicht ausreichender antiemetischer Wirkung würde Dexamethason hinzugenommen werden. Die Dosierung von Aprepitant erfolgt bei Kindern unter 12 Jahren und unterhalb eines Körpergewichtes von 30 kg gewichtsadaptiert.</p> <p>Neben der antiemetischen Therapie wird der Hypertonus mit einem ACE-Hemmer (Enalapril) sowie einem β-Blocker (Metoprolol) behandelt. Die Gabe von Promethazin erfolgte nur anfänglich während der intensiv-medizinischen Behandlung um Angst- und Erregungszustände zu verbessern. Die Gabe der antibiotischen und antimykotischen Prophylaxe erfolgt immer während der Gabe von Chemotherapeutika bis zum Zyklusende</p>	<p>Stabilisierung und Behandlung internistischer Begleiterkrankungen sowie Infektionsprophylaxe während der Chemotherapie</p>
<p>Kontrollparameter</p>	<p>Laborwerte: während Chemotherapien: Blutbild, Bilirubin 2 mal wöchentlich</p> <p>Bildgebende Verfahren zur Kontrolle/Restaging: sonographische Kontrolle Abdomen inklusive Leber einmal wöchentlich, Echokardiographie</p>	
<p>Beratung</p>	<p>Patient/Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychologische Begleitung und sozialmedizinische Aufklärung der Familie • Aufklärung der Familie hinsichtlich der Hygienemaßnahmen in der Häuslichkeit • ausführliche Ernährungsberatung unter Chemotherapie, vor allem im Zelltief Verbot von bakteriell und schimmelpilzbelasteten Lebensmitteln • zunächst keine physiotherapeutischen Maßnahmen, da kein zusätzlicher Anreiz zu sportlicher Aktivität gegeben werden soll, da Stürze oder Stöße auf den Bauch vermieden werden sollen; im Laufe der Behandlung wurde mit Physiotherapie begonnen <p>Arzt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Interaktionscheck der verordneten Medikamente inklusive Chemotherapeutika, Supportivtherapeutika wurde durchgeführt. Dabei wurde lediglich folgende relevanten Interaktion festgestellt: Die Kombination von Cotrimoxazol und Enalapril kann den Kaliumspiegel erhöhen und zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen, daher sollte regelmäßig der Serum-Kaliumspiegel ermittelt werden. • ständige Zusammenarbeit bei Überprüfung der korrekten Therapiereihenfolge • Information über kumulative Doxorubicindosis 	