

Multiples Myelom (Plasmozytom) mit Mukositis und FUO nach autologer Stammzelltransplantation

Lernziele:

1. Verlauf und Therapie des Multiplen Myeloms
2. Komplikationen bei peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT)

► 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

Die neutropenische Phase im Anschluss an eine Stammzelltransplantation stellt ein hohes Risiko für jeden transplantierten Patienten dar. Der vorliegende Fall demonstriert das Zusammenspiel einer kalkulierten Antibiotikatherapie bei Fieber unklarer Genese (FUO) mit Maßnahmen zur Mukositisprophylaxe und -therapie, die den Eintritt von Keimen und deren Ausbreitung im Organismus während der neutropenischen Phase verhindern sollen. Nach Eskalation der bestehenden kalkulierten Antibiotikatherapie entfieberte der Patient. Die beschriebene Grad IV Mukositis stellt sowohl ein großes Risiko für den Patienten dar, als auch eine entscheidende Beeinträchtigung seiner Lebensqualität. In Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt wurden Mukositis- und Schmerztherapie optimiert. Der Patient konnte die Transplantationsstation ca. 4 Wochen nach der Transplantation verlassen. Er befindet sich seitdem in kompletter Remission.

► 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
- Keefe D et al.: Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis, Cancer (2007) 109 (5) S:820-831
- Link H et al.: Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients, Ann Hematol (2003) 82 (Suppl 2) S:105-117
- Bertz H et al.: Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation, Ann Hematol (2003) 82 (Suppl 2) S:167-174

► Autor

Gerald Hensel · Universitätsklinikum Leipzig AöR
Apotheke · Stephanstr. 11 · 04103 Leipzig
Eingereicht: März 2009

Multipl. Myelom (Plasmozytom) mit Mukositis und FUO nach autologer Stammzelltransplantation

Männlicher Patient , 42 Jahre, Größe: 180cm, Gewicht: 67kg, KOF: 1,85qm

Subjektive Daten/ Äußerungen

Die ersten Anzeichen seiner Erkrankung verspürte der Patient bereits 2006 in Form von immer stärker werdenden Rückenschmerzen unklaren Ursprungs. 2007 unterzog er sich einer Wirbelsäulenoperation, in deren Anschluss die Diagnose gestellt wurde.
Nach Hochdosischemotherapie mit folgender Stammzelltransplantation quälten ihn momentan starke Schmerzen im Mund- und Rachenraum. Orale Nahrungsaufnahme ist nicht möglich. Auf das verabreichte Schmerzmittel reagierte er mit starker und lang anhaltender Übelkeit. Als schmerzlin-
dernd empfindet er das Lutschen von Eiswürfeln.

Objektive Daten (Anamnese)

Die Diagnose der Erkrankung erfolgte im Mai 2007 nach einer Wirbelsäulenoperation aufgrund einer Osteolyse im Bereich der Lendenwirbelsäule. Eine Knochenmarkbiopsie ergab keinen Anhalt einer monoklonalen Plasmazellneoplasie. Bei nur einer einzigen Ansammlung entarteter Plasmazellen im Körper wird von einem solitären Plasmozytom gesprochen. Die Lendenwirbelkörper wurden lokal mit einer Gesamtdosis von 40 Gy bestrahlt. Im Mai 2008 kam es zur Ausweitung des Krankheitsgeschehens. Es zeigten sich neue Osteolysen im Bereich der Lendenwirbelsäule, des Hüftbeins, der Schädeldecke, der Augenhöhle und der Rippen. Das Knochenmark war von monoklonalen Plasmazellen infiltriert (Multipl. Myelom). Weiterhin erfolgte der Nachweis der typischen Bence-Jones-Proteine im Urin.

Diagnose:

Multipl. Myelom IgG Kappa Stadium IIIA nach Salmon und Durie
Hämoglobin < 8,5 g/dl
Calcium >12 mg/dl
Nachweis von Bence-Jones-Proteinurie

Im niedergelassenen Bereich erhielt der Patient zwei Zyklen Chemotherapie, bestehend aus:

Doxorubicin (pegyliert liposomal)	30 mg/m ² d 4
Bortezomib	1,3 mg/m ² d 1, 4, 8, 11

Mit dieser Therapie wurde das Fortschreiten der Erkrankung zwar vorübergehend aufgehalten, die Plasmazellinfiltration konnte jedoch nicht zurückgedrängt werden (Stable Disease). Nach eingehender Beratung des Patienten wurde die Entscheidung zur autologen peripheren Stammzelltransplantation getroffen. Zur Gewinnung eigener Stammzellen wurde vier Wochen vor dem geplanten Transplantationstermin eine Stammzellmobilisierung mit folgendem Schema durchgeführt:

HD-Cyclophosphamid	4000 mg/m ² d1
G-CSF 5 µg/kg	300 µg ab d7

Nach hämatologischer Regeneration erhielt der Patient zwei Tage vor dem Transplantationstermin eine Konditionierung mit:

Multiples Myelom (Plasmozytom) mit Mukositis und FUO nach autologer Stammzelltransplantation

	<p>HD-Melphalan 200 mg/m² d -2* * Tag der Transplantation = d 0</p> <p>Der Patient entwickelte am Tag 5 nach der Transplantation in der neutropenischen Phase Fieber (>39°C) unklarer Genese (FUO) mit Schüttelfrost und Blutdruckabfall. Entsprechend der hausinternen Leitlinie wurde die antibiotische Prophylaxe von Ciprofloxacin auf Imipenem/ Cilastin eskaliert. Die antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol wurde beibehalten (Dosierungen siehe ärztliche Verordnungen). Trotz der Umstellung kam es nicht zu einer Besserung des klinischen Zustands.</p> <p>Der Patient wurde in eine randomisierte, placebokontrollierte Studie eingeschlossen, die den Einsatz von Palifermin zur Mukositisprophylaxe nach Konditionierung mit HD-Melphalan untersucht. Zusätzliche lokale Maßnahmen zur Mukositisprophylaxe waren laut Studienprotokoll erlaubt. Trotzdem entwickelte der Patient eine schwere, großflächig ulzerierende Mukositis WHO-Grad IV, die eine totale parenterale Ernährung erforderlich machte. Auf den angesetzten Morphin-Perfusor reagierte er mit starker Übelkeit. Auch nach Gabe von Metoclopramid kam es nicht zu einer wesentlichen Besserung der Symptomatik.</p>	
<p>Ärztliche Verordnungen und Therapieziele</p>	<p>ÄVO</p> <p>Imipenem/ Cilastin 3 x 500 mg i.v. Fluconazol 1 x 400 mg i.v. Aciclovir 2 x 500 mg i.v.</p> <p>Morphinsulfat 0,8 mg/h i.v.</p> <p>Metoclopramid 10 mg i.v.</p> <p>Chlorhexidin-Mundspüllösung Betaisodona-Mundspüllösung Ampho-Moronal Suspension alle 2h</p> <p>Esomeprazol 1 x 40 mg i.v.</p> <p>Palifermin/Placebo 60µg/kg d -6,-5,-4, 0, 1, 2</p> <p>Melphalan 200 mg/m² d -2</p> <p>Granisetron 1 mg i.v. d -2, -1, 0 Dexamethason 8 mg i.v.</p> <p>Filgrastim 1 x 30 Mio. I.E.</p>	<p>Therapieziele</p> <p>Kalkulierte antimikrobielle Therapie nach Auftreten von FUO</p> <p>Linderung der durch die Mukositis bedingten Schmerzen</p> <p>Bedarfsmedikation bei Übelkeit</p> <p>Mukositis-Prophylaxe: Lokale Maßnahmen im Mund- und Rachenraum</p> <p>Mukositis-Prophylaxe im Gastrointestinalbereich</p> <p>Mukositis-Prophylaxe: verblindete Studienmedikation</p> <p>Tumorspezifische Behandlung: Konditionierung vor autologer peripherer Stammzelltransplantation</p> <p>Antiemetische Prophylaxe während der HD-Chemotherapie und der Transplantation</p> <p>Verkürzung der neutropenischen Phase durch Stimulierung und Regeneration der Granulopoese</p>

Multiples Myelom (Plasmozytom) mit Mukositis und FUO nach autologer Stammzelltransplantation

kationen kommen kann. Außerdem führt sie zu einer entscheidenden Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten. Besonders häufig tritt Mukositis nach Hochdosistherapien auf. Es besteht eine klare Korrelation zwischen Neutropenie und Mukositis.

Trotz geeigneter Mundpflege und Mukositisprophylaxe entwickelte der Patient eine Mukositis WHO-Grad IV. Diese ist durch derart schwere Ulzerationen gekennzeichnet, dass keine orale Aufnahme von Nahrung und Medikamenten mehr möglich ist und eine kontinuierliche intravenöse Schmerztherapie notwendig wird. Eine kausale Prophylaxe und Therapie der Mucositis besteht derzeit mit Ausnahme von Palifermin nicht. Palifermin ist ein rekombinanter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor, der zur Reduktion der Dauer, der Häufigkeit und des Schweregrads oraler Mukositis bei autologen Stammzelltransplantationen bei Patienten mit hämatologisch maligner Erkrankung zugelassen ist. Langzeitdaten sind noch nicht in ausreichendem Maß verfügbar.

Durch die bereits ergriffenen prophylaktischen Maßnahmen ist das Risiko von Sekundärkomplikationen minimiert. Chlorhexidin-Mundspüllösung sollte abgesetzt werden, da Chlorhexidin aufgrund klinischer Daten zwar seinen Platz in der Mukositisprophylaxe, jedoch nicht in der Mukosistherapie hat.

Schmerztherapie. Vor dem Hintergrund der aufgetretenen Morphinunverträglichkeit muss ein anderes stark wirksames Opioid gewählt werden.

Der Patient erhält Piritramid (Dipidolor®) kontinuierlich über eine Perfu-sorpumpe.

initiale Dosis: Piritramid 1 mg/h
i.v. als Dauerinfusion

Die vorgeschlagene Dosis sollte bis zur ausreichenden Schmerzreduktion gesteigert werden. Tritt keine Übelkeit auf, kann die Gabe von Metoclopramid entfallen.

Als zusätzliche Mundspülung zu Povidon-Iod (Betasisodona® Mund-Antiseptikum) und Amphotericin B (Ampho-Moronal® Suspension) erhält der Patient eine lokalanästhesierende Lidocain-Mundspüllösung (Xylocain® Viskös 2%).

Xylocain Viskös 2% 10 ml
alle 2 h spülen und gurgeln (maximal 90ml/24h)

Die Lösung sollte sich auf der gesamten Oberfläche des Mund- und Rachenraums verteilen und mindestens 1 Minute einwirken können. Die Anwendung sollte vor den anderen prophylaktischen/therapeutischen Maßnahmen stattfinden. Dadurch werden zusätzliche Schmerzen, die diese Maßnahmen auslösen, verringert und die Therapietreue des Patienten erhöht.

Chlorhexidin-Mundspülung wird abgesetzt.

Multiples Myelom (Plasmozytom) mit Mukositis und FUO nach autologer Stammzelltransplantation

Kontrollparameter

Laborwerte:

normal: Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, ALAT, ASAT, GGT

Tag 5 nach Transplantation:

- Hämoglobin:	8,1 g/dl	(14 – 18 g/dl)
- Erythrozyten	2,61 Mill/mm ³	(4,6 – 6,2 Mill/mm ³)
- Thrombozyten	15000/mm ³	(150T – 400T/mm ³)
- Leukozyten	100/μl	(4,8T – 10T/mm ³)