

Tab. 8.23 Zytostatika zur Therapie des Morbus Hodgkin

| | |
|-----------------------|---------------------------------------|
| Alkylanzien | Cyclophosphamid, Ifosfamid, cisPlatin |
| Anthrazykline | Doxorubicin |
| Topoisomerasehemmer | Etoposid |
| Vinca-Alkaloide | Vincristin, Vinblastin |
| Antitumor-Antibiotika | Bleomycin |
| Nukleosid-Analoga | Gemcitabin, Cytosin-Arabinosid |
| Nitrosoharnstoffe | BCNU, CCNU |
| Varia | Dacarbacin, Procarbacin |

posid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin und Prednison) gelten, mit dem eine symptomfreie 3-Jahres-Überlebensrate bei > 80% der Patienten erreicht werden kann, auch in fortgeschrittenen Krankheitsfällen.

Das BEACOPP-Schema hat sich dem lange Jahre als „Standard“ geltenden alternierenden COPP/ABVD-Schema als überlegen erwiesen (Abb. 8.4) ✓. Bei biologisch „jungen“ Patienten mit schlechtem Risikoprofil (hohes Krankheitsstadium, B-Symptome) können die Dosierungen einzelner Substanzen des BEACOPP gesteigert werden. Die Remissionswahrscheinlichkeit steigt mit diesem „BEACOPP eskaliert“ nochmals an.

Die Therapie eines Patienten mit Morbus Hodgkin mit solchen komplexen Schemata darf nur durch einen hämatologisch erfahrenen und mit den Einzelsubstanzen vertrauten Arzt erfolgen! Daher sind hier auch nur wenige Details der Therapie erwähnt, die von allgemeinerem Interesse sein können. Insbesondere sind die nachfolgend genannten Nebenwirkungen, die auch außerhalb der Spezialistensprechstunde auffällig werden können, dringend zu beachten.

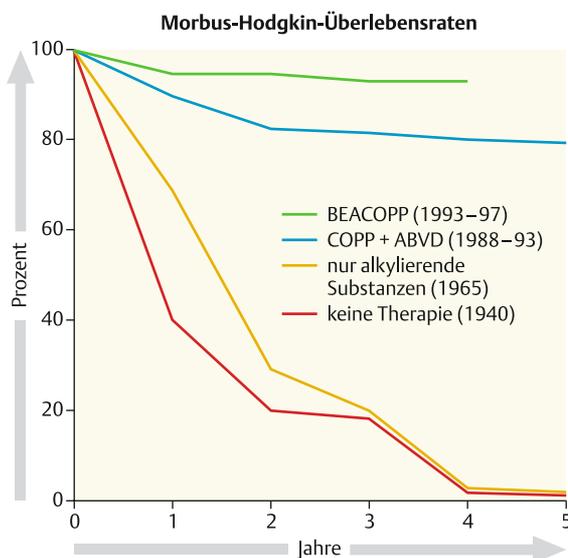


Abb. 8.4 Verbesserung der Überlebenschancen von Patienten mit Morbus Hodgkin im Zeitraum von 1940 bis 1997. Erkennbar ist die abermalige Verbesserung der Überlebensraten unter dem BEACOPP-Schema gegenüber dem COPP/ABVD-Schema.

Nebenwirkungen der Pharmakotherapie

Die kombinierte Gabe der Zytostatika induziert eine lang anhaltende und profunde Immunsuppression!

Myelosuppression. Eine **Leukopenie mit Granulozytopenie** führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Bedingt durch die wiederholten Gaben der Zytostatika kann es zu immer länger andauernden leukopenischen Phasen kommen. Um die Regeneration der Granulopoese zu beschleunigen und Zeitverzögerungen bei der Durchführung der Chemotherapie zu verhindern, muss ggf. ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor (G-CSF-, Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor) zwischen den einzelnen Zyklen verabreicht werden. Die vorübergehende Suppression der Erythropoese verursacht eine **Anämie**, die u.U. die Substitution von Erythrozyten (Erythrozytenkonzentrat) notwendig macht. Infolge einer **Thrombopenie** kann das Blutungsrisiko erhöht sein. Bei Thrombozytenzahlen unter 20/nl sollten Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.

Kardiotoxizität. Wie alle Anthrazykline zeichnet sich auch das Doxorubicin durch seine Kardiotoxizität aus. Bei Überschreiten einer kumulativen Dosis von 450 mg/m² kann es zu einer schweren Beeinträchtigung der Ejektionsfraktion kommen. Patienten mit kardialer Vorbelastung sind bereits bei geringeren kumulativen Dosen dem Risiko einer irreversiblen Kardiotoxizität ausgesetzt. Besondere Vorsicht gilt daher bei der Behandlung von Patienten mit KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, chronischer Druck- und/oder Volumenbelastung des Herzens im Rahmen eines Herzklappenfehlers, einer arteriellen Hypertonie oder einer chronischen Lungenerkrankung und bei Patienten mit Diabetes mellitus (eingeschränkte myokardiale Perfusion infolge einer Small Vessel Disease).

Die Kardiotoxizität kann durch Vermeidung von Bolusgaben verringert werden, die Substanzen sollten über mehrere Stunden hinweg in Form einer Infusion verabreicht werden. Vielversprechend sind auch Anthrazykline, die in liposomaler Form „verpackt“ sind. Die Kardiotoxizität ist bei liposomaler Applikationsform eindeutig geringer.

Neurotoxizität. Das Vincristin zeichnet sich besonders durch eine Neurotoxizität aus. Erste Anzeichen einer Nervenschädigung sind „Ameisenkribbeln“ an den Extremitäten, Hypästhesien und gelegentlich schmerzhafte Parästhesien im Bereich der Fußsohlen und Fingerkuppen, schließlich auch eine Gefühllosigkeit an den Extremitätenenden. Beim ersten Auftreten solcher Symptome darf das Vincristin nicht mehr weiter gegeben werden. Die Vinca-Alkaloid-assoziierte Neurotoxizität ist im Prinzip reversibel; teilweise dauert es jedoch Monate, bis sich die klinische Symptomatik zurückgebildet hat.

Hyperurikämie. Der durch die Zytostatika induzierte Zellerfall bedingt einen Anstieg des Harnsäurespiegels; das Risiko einer Urat-Kristall-Bildung und damit einer manifesten sekundären Gicht steigt. Aus diesem Grund

sollten während der Zytostatikatherapie vorbeugend Urikostatika/Urikosurika gegeben werden. Außerdem ist auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Zystitis. Zur Prophylaxe einer Cyclophosphamid-induzierten Zystitis empfiehlt sich die Gabe von Uromitexan in Verbindung mit reichlich Flüssigkeitszufuhr innerhalb der ersten 8 Stunden nach Cyclophosphamidgabe.

Da der Morbus Hodgkin auch im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium potenziell heilbar ist, dürfen mögliche Nebenwirkungen kein Anlass sein, einem Patienten eine u. U. kurative Therapie vorzuenthalten!

Da bei adäquater Therapie ein großer Teil der Patienten lebenslang rezidivfrei bleibt, ist das primäre Therapieziel immer die vollständige Heilung!

Rezidivtherapie

Auch ein Rezidiv des Morbus Hodgkin ist potenziell kurativ behandelbar ✓✓.

Die Rezidivtherapie sollte ebenso wie die Primärbehandlung in einem hämatologischen Zentrum erfolgen.

Wenn möglich (keine relevanten Organschäden, gute individuelle Belastbarkeit) sollte eine *Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation* (vgl. S. 359) in der Behandlung des Chemotherapie-sensiblen

Rezidivs zum Einsatz kommen. In Abhängigkeit von der Intensität der Erstbehandlung und der Dauer der ersten Remission kann so in etwa 30–50% der Fälle eine anhaltende 2. komplette Remission induziert werden ✓.

Als Reservemedikamente sind das *Gemcitabin* und das *Cisplatin* anzusehen. Zu beachten ist das erhöhte Risiko hinsichtlich einer Lungentoxizität durch Gemcitabine bei den Patienten, die in der vorangegangenen Therapie die Substanz *Bleomycin* erhalten haben. CisPlatin ist hingegen neuro- und nephrotoxisch. Die Prognose der Patienten verschlechtert sich zunehmend bei wiederholten Rezidiven oder im Falle einer Therapie-Refraktärität. Der Stellenwert einer allogenen Knochenmark-/Blutstammzell-Transplantation ist z. Zt. noch unklar ≈.

Nachsorge

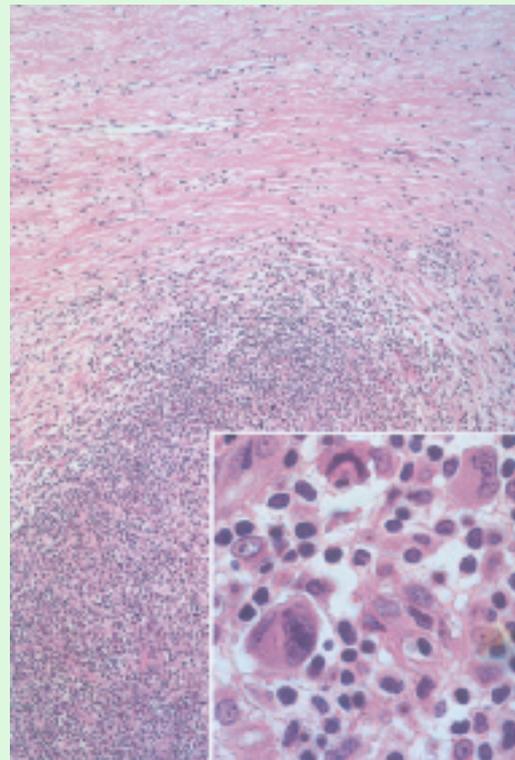
Eine engmaschige Nachsorge ist sowohl zur Früherkennung und Behandlung von Nebenwirkungen/Komplikationen der vorausgegangenen Chemotherapie als auch zur Früherkennung eines potenziell kurativ therapierbaren Rezidivs indiziert. In den ersten 3 Jahren nach Erstdiagnose sollten alle drei Monate klinische Kontrolluntersuchungen stattfinden, im 4. und 5. Jahr halbjährlich, ab dem 6. Jahr jährlich. Ein besonderes Augenmerk ist dabei auf die Infektanfälligkeit der Patienten zu richten. Gegebenenfalls müssen Immunglobuline substituiert oder Auffrischimpfungen durchgeführt werden. Wichtig ist auch die Kontrolle der ovariellen Funktion, die aufgrund der Chemotherapie beeinträchtigt sein kann; auch hier ist u. U. eine Substitutionstherapie indiziert.

Fallbeispiel 8.1: Morbus Hodgkin

Anamnese: Eine 21-jährige Studentin stellt sich in der Ambulanz vor, weil sie vor etwa 6 Wochen eine Schwellung am rechten Hals bemerkt habe, die in den letzten Tagen größer geworden sei. Sie sei sehr beunruhigt, zumal sie seit 2 Wochen nachts zunehmend schwitze und in den letzten Nächten sogar mehrfach den Pyjama habe wechseln müssen.

Klinischer Befund: Derbes druckindolentes Lymphknotenpaket rechts zervikal und supraclavikulär. Der übrige periphere Lymphknotenstatus ist klinisch unauffällig. Die weitere Diagnostik zeigt im Röntgen-Thorax eine polyzyklische Hilusverbreiterung, in der Sonographie und Computertomographie des Abdomens mehrere vergrößerte paraaortale Lymphknoten

Abb. Fall 8.1 **Morbus Hodgkin, nodulär-sklerosierender Subtyp.** Zytologischer Befund einer Lymphknotenbiopsie. Im Übersichtsbild erkennt man die Sklerose (oben) sowie die gemischten zellulären Anteile. Im kleinen Bild erkennt man verschiedene Zelltypen: Sternberg-Riesenzelle, Hodgkin-Zellen, lakunäre Zellen, Lymphozyten.



Fortsetzung ►