

KRANKENPFLEGETIPPS BEI AKUTER LYMPHOBLASTISCHER LEUKÄMIE: VERBESSERUNG DER ERGEBNISSE UNTER EINER ASPARAGINASE-THERAPIE

www.medscape.org/spotlight/nurse-acute-lymphoblastic-leukemia-german

Michael J. Burke, MD: Willkommen beim heutigen Programm. Mein Name ist Dr. Michael Burke und ich werde diese Sitzung leiten. Ich bin Professor für Pädiatrie am Children's Hospital of Wisconsin in Milwaukee, Wisconsin. Ich arbeite mit Leukämie-PatientInnen und leite das Leukämie- und Lymphomprogramm in meinem Krankenhaus. Heute begrüße ich zwei Expertinnen, Dr. Sandy Kurtin, klinische Professorin für Medizin und Krankenpflege sowie Leiterin der klinischen Integrationspraxis an der University of Arizona, Cancer Center, in Tucson, Arizona, sowie Elise Janssen-Koning, Krankenpflegekraft am Prinses-Máxima-Centrum Kinderoncologie in den Niederlanden. Ich begrüße Sie beide recht herzlich.

Heute werden wir einige Fallstudien zu PatientInnen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) durchgehen, bei denen eine Asparaginase-assoziierte Toxizität vorliegt. Zuvor möchte ich kurz die Rolle der Asparaginase-Therapie bei der Behandlung von PatientInnen mit ALL besprechen, auf die sich die Asparaginase-assoziierten Toxizitäten beziehen.

Asparaginase spielt eine wesentliche Rolle bei der gesamten ALL-Behandlung. Asparagin ist eine essenzielle Aminosäure, die für die Proteinsynthese entscheidend ist. Lymphoblastische Leukämiezellen können diese Aminosäure aufgrund des Fehlens eines Enzyms, der Asparagin-synthetase, nicht synthetisieren, das der Mensch selbst in seinen Zellen hat. Therapien, die Asparaginase enthalten, behandeln ALL, indem sie Asparagin zu Asparaginsäure und Ammoniak hydrolysieren, was dazu führt, dass die Tumorzellen ihren Vorrat depletieren. Außerdem führt dieser Abbau zu einem Ammoniak-Spitzenwert. Daher sind unter der Anwendung von Asparaginase sehr häufig erhöhte Ammoniakspiegel zu erkennen und auch zu erwarten.

Eine kontinuierliche und lang andauernde Asparagin-Depletion blockiert die Tumorzellproliferation und induziert den Tod von Tumorzellen, was letztendlich die Outcomes bei ALL verbessert. Pädiatrische PatientInnen mit ALL, die eine Asparaginase-Therapie über mindestens 26 Wochen abgeschlossen haben, wie in den Studien des Dana-Farber Cancer Institute Consortium beschrieben, in denen in aufeinanderfolgenden Wochen Asparaginase-Depletion angewendet wurde, haben bessere Ergebnisse erzielt, wenn sie diesen 26-wöchigen Zeitpunkt erreichten, im Vergleich zu denjenigen, die weniger Wochen Therapie erhalten hatten.

Wie in dieser Tabelle zu sehen ist, gibt es eine Reihe verschiedener Asparaginase-Produkte, die von kurzwirksam bis zu langwirksam reichen, wobei die langwirksamen PEGyliert sind. Die nächste Tabelle zeigt die Pharmakokinetik: Die kurzwirksame Asparaginase hat eine Halbwertszeit von Stunden im Vergleich zu den PEGylierten Formulierungen, die eine

Halbwertszeit von Tagen haben, wobei intravenöses (i. v.) Kal-PEG bis zu 16 Tage aufweist.

Asparaginase hat eine Reihe von damit verbundenen Toxizitäten. Ein paar davon werden wir in der heutigen Präsentation besonders hervorheben. Einige dieser Toxizitäten treten häufiger auf, wie z. B. Überempfindlichkeit, die je nach Formulierung und Anzahl der verabreichten Dosen bis zu 20 % bis 30 % Überempfindlichkeitsraten betragen kann. Toxizitäten wie Blutungen oder Thromboembolie oder Pankreatitis treten weniger häufig auf, wobei die Rate unter 10 Prozent liegt. Wie Sie jedoch sehen können, Pankreatitis, Überempfindlichkeit und Thromboembolie, hohes Ammoniak, das zu einer Enzephalopathie, Hepatotoxizität führen kann. Nicht nur erhöhte Werte von Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT), sondern auch von Bilirubin können sehr bedeutend sein, insbesondere bei Jugendlichen, bei Erwachsenen oder adipösen Personen, die eine Hyperbilirubinämie in dem Maße entwickeln, dass andere Chemotherapien wie Vincristin und Anthrazykline aufgrund des Leberstoffwechsels und des Risikos für erhöhte Toxizitäten unter diesen Wirkstoffen nicht mehr verabreicht werden können. Hyperglykämie und Hyperlipidämie treten auch etwas häufiger bei Jugendlichen und Erwachsenen auf als bei Kindern. Es gibt jedoch eine Reihe von Toxizitäten, die unter allen Formulierungen von Asparaginase beobachtet werden, sowohl kurz- als auch langwirksamen, und wir werden im weiteren Verlauf einige davon etwas detaillierter besprechen.

Daher hängen die Leitlinien für Asparagin-assoziierte unerwünschte Ereignisse von der jeweiligen Toxizität ab. Es gibt eine Reihe von Konsens-Expertenempfehlungen für die Identifizierung und Behandlung von Asparaginase-Überempfindlichkeit und insbesondere stummer Inaktivierung. Für die Behandlung von Toxizitäten unter Asparaginase-Therapien bei Erwachsenen mit ALL gibt es eine Zusammenfassung einer Diskussionsrunde der European Society for Medical Oncology (ESMO) Open Cancer Horizons sowie der Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) für ALL, die Leitlinien für diese Toxizitäten enthalten. In all diesen Leitlinien, die verfügbar sind, zielt die Behandlung dieser durch Asparaginase ausgelösten unerwünschten Ereignisse jedoch nur sehr selten speziell auf das Pflegepersonal ab. Aus diesem Grund werden wir ein paar Fälle durchgehen und hervorheben, wie die Rolle der Krankenpflege aussehen kann und wie man diese Toxizitäten behandelt.

Daher werde ich nun an Elise weitergeben, die den Fall von Amanda vorstellen wird, einem 11-jährigen Mädchen, das aufgrund einer Asparaginase-Therapie eine Überempfindlichkeit entwickelt hat. Vielen Dank, Elise.

Elise Janssen-Koning, MSc, BN: Vielen Dank. Vor fast zwei Monaten wurde Amanda mit einer prä-B-ALL diagnostiziert, und sie erhielt bereits drei Dosen PEG-Asparaginase, die als Induktion ohne Probleme begannen, und bis jetzt hatte sie eine angemessene therapeutische Asparaginase-Aktivität. Nach der vierten Dosis leidet sie unter Beschwerden. Ihr geht es innerhalb der ersten Minuten nach der Verabreichung nicht gut. Ihre Atemwege sind frei, sie atmet 50-mal pro Minute, sie hat normale Atemgeräusche und keine Anzeichen von Dyspnoe. Sie erhält Sauerstoff über eine Sauerstoffmaske. Ihre Herzfrequenz beträgt 104 pro Minute, mit einer normalen Kapillarfüllung. Ihre Hände fühlen sich kalt an, ihre Füße sind etwas kalt und ihr Blutdruck liegt bei 104 zu 91. Sie reagiert, aber sie ist nicht normal. Sie hat eine erhöhte Temperatur von 38,2. Auf ihrer Haut sind keine Quaddeln oder Ausschlag zu finden, und sie beginnt, sich zu erbrechen.

Bei diesem Fall liegt vielleicht eine Überempfindlichkeit vor. Die Definition des National Cancer Institute besagt, dass es eine übertriebene Reaktion des Immunsystems auf ein Medikament

oder eine andere Substanz ist, und die Reaktionen können variieren. Bezüglich der Überempfindlichkeit gegen Asparaginase kann man drei Arten von Überempfindlichkeit definieren: Die erste ist eine allergische Reaktion, die zweite stumme Inaktivierung und die dritte eine Allergie-ähnliche Reaktion. Die erste, die allergische Reaktion, ist eine unerwünschte lokale oder allgemeine Reaktion aufgrund einer Exposition gegenüber Asparaginase, die durch geröteten Ausschlag, Urtikaria, ein Arzneimittelfieber, Dyspnoe, symptomatischen Bronchospasmus, Ödem, Hypotonie und/oder Anaphylaxie gekennzeichnet ist. Zudem wird diese von einer Inaktivierung der Asparaginase-Aktivität begleitet. Dann kann man also sagen, dass selbst eine allergische Reaktion 1. Grades von einer Inaktivierung begleitet werden kann. Das ist wirklich wichtig.

Die zweite ist die stumme Inaktivierung. PatientInnen haben hierbei keine klinische Allergie, aber wenn man sich die Asparaginase-Talspiegel betrachtet, die vorzugsweise mit zwei unabhängigen Proben gemessen werden, sind deren Talspiegel niedriger als die untere Grenze der Quantifizierung. Es gibt also keine Asparaginase-Aktivität.

Die dritte ist eine Allergie-ähnliche Reaktion. Es liegt eine Intoleranz mit Symptomen wie Erbrechen, Magenschmerzen oder Ausschlag vor und diese PatientInnen haben normale Asparaginase-Aktivitätsniveaus, wenn man die Infusion fortsetzt. Wenn man sich echte Allergien anschaut, treten diese oft schon nach den ersten Tropfen auf, während die Allergie-ähnliche Reaktion später während der Infusion auftritt. Daher stellt sich die Frage, wie man zwischen diesen beiden unterscheiden kann.

Beim Vergleich zwischen der Allergie-ähnlichen Reaktion und der allergischen Reaktion ist, wie bereits erwähnt, der Zeitpunkt, zu dem die Reaktion einsetzt, bei der Allergie-ähnlichen Reaktion relativ spät nach der Einleitung der Infusion. Demgegenüber gibt es bei der allergischen Reaktion nach dem Beginn der Infusion mehrmals eine direkte Reaktion. In allen Fällen fand man Antikörper gegen Asparaginase, wenn eine echte allergische Reaktion vorlag. Es gibt aber keine Unterschiede zwischen den Schweregraden. Diese sind alle vom mittleren Schweregrad 2 und die Symptome sind ziemlich ähnlich. Sie können natürlich unterschieden werden, aber dies ist schwierig, wenn man nur die Symptome betrachtet. Was man also wirklich unterscheiden muss, sind die Werte der therapeutischen Arzneimittelüberwachung (TDM). Man muss die Aktivität der Asparaginase beobachten. Da man bei einer Allergie-ähnlichen Reaktion die Asparaginase fortsetzen kann, wenn der Patient die Dosierung klinisch toleriert, besteht jedoch bei einer wirklichen allergischen Reaktion die Notwendigkeit, die Formulierung zu wechseln oder die Behandlung mit Asparaginase abzusetzen.

In Amandas Fall muss man sich überlegen, ob man bereits bestimmen kann, welche Art von Überempfindlichkeit vorliegt. Wie bereits erwähnt, steht dabei die Asparaginase-Aktivität im Vordergrund. Die Information, welche Art von Überempfindlichkeit vorliegt, ist wichtig, da eine therapeutische Arzneimittelüberwachung (TDM) nützlich ist, um zwischen diesen beiden Reaktionen zu unterscheiden, da auch ein Patient mit einer niedriggradigen Allergie neutralisierende Antikörper und damit einen Aktivitätsgrad von null haben kann. TDM ist auch nützlich, um einen therapeutischen Asparaginase-Spiegel zu gewährleisten.

Hinsichtlich einer Überempfindlichkeitsreaktion und was die Leitlinien zu einem Wechsel empfehlen, kann man sagen, wenn eine Allergie vorliegt, die man anhand der Symptome eines Patienten bestimmen kann, und wenn Inaktivität vorliegt, dann gibt es einen Grund, die Therapie umzustellen. Das ist auch der Fall, wenn es Anzeichen für eine Inaktivierung gibt,

auch wenn der Patient keine Symptome aufweist. Wenn man also Asparaginase verabreicht und dies keine Auswirkungen auf den Patienten hat, besteht ein Grund für einen Therapiewechsel. Wenn man dies mit einer Allergie-ähnlichen Reaktion vergleicht, bei der der Patient Symptome aufweist, aber keine Inaktivierung vorliegt, gibt es also keinen Grund, zu einer anderen Marke oder einem anderen Dosierungsschema zu wechseln.

Im Fall von Amanda wurde die Infusion abgebrochen und Antihistaminika, Hydrocortison und Adrenalin verabreicht, wonach sie sich wirklich besser fühlte. Sie musste aufgrund von Fieber und Neutropenie ins Krankenhaus eingewiesen werden. Bei Betrachtung des Anfangs-Talspiegel der Asparaginase bei der vierten Dosis wurde festgestellt, dass der Wert null beträgt. Es lag demnach keine Allergie-ähnliche Reaktion vor, sondern eine wirkliche allergische Reaktion.

Warum ist es nun so wichtig, PatientInnen auf eine alternative Asparaginase-Therapie umzustellen? Wie bereits von Dr. Burke erwähnt, haben die PatientInnen, die ihre geplanten Asparaginase-Dosen nicht erhalten, schlechtere Outcomes, wie Sie in diesem Diagramm sehen können. Die Outcomes bei PatientInnen, die alle Asparaginase-Dosen erhalten, sind besser als bei denjenigen, die Dosen ausgelassen haben. Auch in anderen Studien wurde festgestellt, dass PatientInnen mit einer suboptimalen Asparaginase-Behandlung ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen. Daher ist es wirklich wichtig, zwischen einer echten Allergie und einer Allergie-ähnlichen Reaktion zu unterscheiden und die PatientInnen umzustellen, um die Asparagin-Behandlungen fortzusetzen.

Gut, das führt zurück zu einer Prämedikation und/oder einer längeren Infusionsrate. Hilft Erstere, eine allergische Reaktion zu verhindern? Welche Meinung haben Sie, Dr. Burke?

Dr. Burke: Das ist eine sehr gute Frage. In einer Reihe von Prüfplänen wird nun begonnen, eine Prämedikation als Mittel zur Verringerung der unerwünschten Reaktionen auf Asparaginase-Produkte einzuschließen. Ich glaube, vor der Zeit der TDM, zumindest in den Onkologiegruppenstudien für Kinder, wurde es nicht empfohlen, eine Prämedikation zu geben, da es keine Möglichkeit gab, die Aktivität zu überwachen. Doch mit dem Aufkommen von TDM und der Messung der Asparaginase-Aktivitätsspiegel ist die Prämedikation häufiger geworden.

Zu Ihrem Punkt möchte ich anmerken, dass eine Prämedikation eine allergische Reaktion oder die Entwicklung von Antikörpern nicht verhindern kann, aber sie kann die Symptome minimieren, die ein Patient unter Asparaginase erleben kann, unabhängig davon, ob es sich um eine Allergie-ähnliche Reaktion oder eine allergische Reaktion handelt. Daher meine ich, dass es wichtig ist, wenn eine Prämedikation angewendet wird, sollte auch TDM eingesetzt werden, um sicherzustellen, dass die Prämedikation nicht vollständig die Entwicklung von Antikörpern verdeckt und in eine stumme Inaktivierung umwandelt.

Dasselbe gilt für längerfristige Infusionsraten, die insbesondere die Infusionsreaktionen minimieren, die denen anderer an PatientInnen verabreichter Proteintherapeutika sehr ähnlich sind, die eine Reaktion auslösen können. Wenn man die Infusion stoppt und dann die Rate verlangsamt und über einen langen Zeitraum verabreicht, ist diese oft verträglicher. Dasselbe gilt also für Asparaginase, da die Verabreichung über zwei Stunden verträglicher ist als über eine Stunde. Selbst die Verdünnung mit normaler Kochsalzlösung hat sich in der Praxis erwiesen, um unerwünschte Reaktionen zu mindern. Dabei darf man nicht vergessen, dass keine dieser Maßnahmen die Entwicklung von Antikörpern verhindern wird. Und die Inaktivierung ist etwas,

worüber man sich wirklich Sorgen macht. Wenn eine Prämedikation durchgeführt wird, muss TDM meiner Meinung nach auch durchgeführt werden.

Daher bin ich neugierig, Sandy, was Ihre Praxis ist oder welche Gedanken Sie sowohl bezüglich der Prämedikation als auch der längeren Infusionsraten haben.

Sandra Kurtin, PhD, ANP-BC, AOCN, FAPO: Gerne. Alles, was Sie gesagt haben, trifft absolut zu. Rein aus Krankenpflegesicht und auch aufgrund des entscheidenden Bedürfnisses, die Dosisgabe fortzusetzen – wobei ich keine pädiatrischen PatientInnen behandle, sondern junge Erwachsene und Erwachsene –, kann die Erfahrung einer Infusionsreaktion, unabhängig davon, ob es sich um eine allergische oder nur eine infusionsbezogene Reaktion handelt, dazu führen, dass PatientInnen oft keine weiteren Dosisgaben erhalten möchten, weil sie Angst davor haben. Ich denke, aus der Perspektive der Krankenpflege ist die Vorstellung, ein Medikament mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Prämedikation zu verabreichen, ebenfalls sehr unangenehm.

Um auf Ihren Punkt zurückzukommen, der meiner Meinung nach sehr wichtig ist: Es gibt keine anderen Therapien, wo die TDM so wesentlich für die Bestimmung der Wirksamkeit ist. Daher gibt es einige wirklich wichtige Konzepte aus der Sicht der Krankenpflege für die Krankenpflegekräfte, die die Medikamente tatsächlich verabreichen, wobei diese auch die Gründe dahinter verstehen müssen. Ich glaube, dass es in den Vereinigten Staaten, zumindest im Setting von jungen Erwachsenen und Erwachsenen, eine Bewegung gab – sogar in den NCCN-Leitlinien und anderen Leitlinien –, um die Prämedikation zu integrieren, aber gleichzeitig die Notwendigkeit für diese TDM zu betonen, da sie ansonsten möglicherweise eine stumme Inaktivierung maskiert.

Frau Janssen-Koning: Ja, vielen Dank. Ich kann Ihre Argumente wirklich verstehen, und wir sehen sie auch bei Kindern. Wir verwenden jetzt eine Prämedikation und die längere Infusionsrate in Kombination mit TDM. Wenn PatientInnen sich nun während der Infusion erbrechen, worauf führen Sie es zurück? Es gibt auch Symptome einer Hyperammonämie, bei der sich PatientInnen erbrechen. Daher lautet meine nächste Frage an Sie: Auf welche Weise unterscheiden Sie zwischen einer echten allergischen Reaktion und Hyperammonämie und warum und wie setzen Sie Ihre Infusion fort oder beenden Sie sie?

Dr. Burke: Ja. Dies sind großartige Fragen. Wenn nun ein Patient während der Asparaginase-Infusion eine unerwünschte Reaktion hat und man nicht wirklich weiß, was es unbedingt ist. Es könnte sich um eine Allergie handeln, es könnte sich um eine Infusionsreaktion handeln, es könnte sich um eine Hyperammonämie handeln. Man sollte am besten erst einmal die Infusion stoppen, um ein besseres Gefühl dafür zu bekommen, was vor sich geht. Wenn der Patient nicht vorbehandelt wurde, ist dies der Moment, um Medikamente zu verabreichen, wie Antiallergika, wenn die Symptome des Patienten dies rechtfertigen. Die Bestimmung des Ammoniakspiegels im Serum wäre jedoch sehr hilfreich. Je nachdem, wie schnell die Probe in Ihrem Labor ausgewertet wird, ist, wie nützlich die Ergebnisse sind.

Hyperammonämie kann jedoch verdeckt als Allergie- oder Infusionsreaktion auftreten, da sie Übelkeit und Erbrechen verursachen kann, die bei hohen Ammoniakspiegeln sehr häufig auftreten, sowie Kopfschmerzen und Reizbarkeit, Angst und Ausschlag, obwohl der Ausschlag kein Nesselausschlag ist. Das ist also eine gute Beschreibung oder eine gute Möglichkeit, zwischen

den beiden zu unterscheiden: Ein Nesselausschlag stimmt mit einer allergischen Reaktion überein. Andere Ausschläge, die bei einer Infusionsreaktion oder Hyperammonämie zu sehen sind, sind meist keine Nesseln oder Quaddeln. Aber Ammoniak kann mit Therapien sowohl in Form von oralen als auch i. v. Medikamenten, gelindert werden, die den Ammoniak-Spiegel bei PatientInnen senken. Die Verlangsamung der Infusionsrate ermöglicht es der Leber, den hohen Ammoniakspiegel etwas leichter zu bewältigen, als wenn die Infusion über einen kürzeren Zeitraum verabreicht wird.

Sandy, haben Sie noch etwas, das Sie hinzufügen können?

Dr. Kurtin: Nein, nicht viel. Ich glaube, dass dies nicht sehr häufig vorkommt, aber wirklich wichtig zu beurteilen ist. In der Population der jungen Erwachsenen und Erwachsenen hatten wir PatientInnen, bei denen dies vorgekommen ist, nachdem sie nach Hause gegangen sind oder am nächsten Morgen. Sie denken vielleicht nur, dass es das ist, was jeder unter Chemotherapie bekommt: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen. Sie rufen vielleicht an und teilen dies mit. Daher werde ich sagen, dass wir Ihnen nicht helfen können, wenn Sie es uns nicht sagen. Daher ist es sehr wichtig, die PatientInnen darin zu schulen, mit ihren klinischen Teams Kontakt aufzunehmen, wenn diese Symptome auftreten, damit wir eingreifen können. In diesen Fällen sollte der Ammoniakspiegel ermittelt werden, wenn diese Reaktionen nicht in der Klinik auftreten, also während der Infusion. Wir verabreichen diese ambulant. Sie sind daher nicht im Krankenhaus und nicht zugänglich. Sie sind in der Klinik und werden nach Hause gehen.

Frau Janssen-Koning: Alles klar. Vielen Dank für Ihren Rückblick auf meinen Fall und Ihre Unterstützung bei der Besprechung der Punkte, die ich erwähnen wollte.

Dr. Burke: Alles klar. Danke, Allie. Wir werden nun zu einem zweiten Fall übergehen. Dies ist der Fall von James. Er ist etwas älter, ein 26-jähriger Mann, der eine Thromboembolie aufgrund einer Asparaginase-Therapie erlebt hat, und Sandy wird uns durch diesen Fall führen.

Dr. Kurtin: Das ist also James. Er ist 26 Jahre alt. Er stellt sich in der Notaufnahme mit zervikaler Adenopathie, Blutergüssen, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Druck im Brustkorb vor. Für diese Symptome bestehen offensichtlich viele mögliche Ätiologien. Es werden Scans durchgeführt und es ist eine ausgedehnte Adenopathie zu sehen. Bei einer Biopsie des Halslymphknotens zeigt sich ein positiver Befund der terminalen Desoxyribonukleotidyltransferase (TdT). Es wird eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt, die 6,9 % Lymphoblasten zeigt. Die Diagnose eines lymphoblastischen T-Zell-Lymphoms wird gestellt, das auf die gleiche Weise behandelt wird wie ALL. Wir verwenden auch von der Pädiatrie inspirierte Behandlungsregimes. Er würde als AYA betrachtet werden, also die Gruppe Jugendliche und junge Erwachsene, wobei die Gruppe bis zum 35. Lebensjahr reicht. Und daher verwenden wir pädiatrische Therapien zur Behandlung dieser Patienten.

Behandelt wird er mit einem pädiatrisch inspirierten Regime, das die typischen Medikamente umfasst: Daunorubicin, Pegaspargase, Vincristin und Prednison. Nach stationärer Behandlung stellt er sich zur Nachbeobachtung vor. Er ist entlassen und hat Schmerzen und Schwellungen im rechten Arm. Dies ist derselbe Arm, an dem er einen peripher eingeführten Zentralkatheter (PICC) zur Verabreichung seiner Chemotherapie hatte. Daher schicken wir ihn zu einer Doppler-Ultraschalluntersuchung, die eine katheterbedingte tiefe Venenthrombose ergibt. In

diesem Fall betrachten wir dies als Nebenwirkung. Die Ursache für das Blutgerinnsel wurde identifiziert. Es ist also provoziert und nicht unprovokiert entstanden. Er hat ein Lymphom, eine lymphoblastische Leukämie und einen Katheter.

Wir werden ihn behandeln, und in diesem Fall führen wir dies ambulant durch, bei diesem Patienten niedermolekulares Heparin und dann Übergang zu direkten oralen Antikoagulanzen. Je nach Schweregrad kann man mit direkten oralen Antikoagulanzen beginnen. Dies ist ein ziemlich großes Blutgerinnsel, daher möchten wir es stabilisieren. Wir werden sicherstellen, dass er keine zusätzlichen Blutgerinnsel hat. Es wird daher eine Computertomografie (CT) des Brustkorbs durchgeführt, um eine Lungenembolie (PE) auszuschließen, und das ist für James negativ.

Daher meine ich, dass es in diesem Fall wichtig ist, zu verstehen, dass PatientInnen, die Asparaginase-Verbindungen erhalten, ein größeres Risiko für eine Thromboembolie aufweisen. Dies geschieht am häufigsten in den frühen Behandlungsphasen, in denen sie eine aktive Erkrankung haben, sie erhalten Chemotherapeutika, in einigen Fällen sind sie im Krankenhaus, was an sich ein weiterer Risikofaktor ist. Meiner Meinung nach ist es wichtig, andere Risikofaktoren zu beurteilen. Liegt ein Blutgerinnsel in der Anamnese vor? Sind sie Diabetiker? Bei älteren PatientInnen koronare Herzkrankheit? Dies sind alle Aspekte, die man normalerweise als Risiken für Blutgerinnsel betrachtet.

Wir haben dies noch nicht angesprochen, aber einige dieser PatientInnen können eine Hypofibrinogenämie entwickeln, also niedrige Fibrinogenspiegel. Diese wird, sofern sie schwerwiegend ist, mit Kryopräzipitat behandelt. Im Falle eines Gerinnsels werden wir also die Risiken und Vorteile einer Kryopräzipitat-Verabreichung genauestens beurteilen, um diesen Fibrinogenspiegel zu korrigieren, da man im Grunde Gerinnungsfaktoren verabreicht. Man muss also verstehen, dass auch die Thrombozytenzahl aufgrund der anderen Bestandteile des Regimes erniedrigt sein kann, und die gleichzeitige Verabreichung von Antikoagulanzen muss in Betracht gezogen werden. Es kann etwas schwierig sein, mit diesem Problem umzugehen, aber es ist etwas, das man bei PatientInnen beobachtet.

Was auch in Bezug darauf wichtig ist, wie mit der Asparaginase-Behandlung zu verfahren ist, ist, ob es sich um ein Gerinnsel des zentralen Nervensystems (ZNS) oder um ein Gerinnsel außerhalb des ZNS handelt. Man setzt die Therapie normalerweise fort, behandelt das Gerinnsel, und es ist kein Grund, die Asparaginase abzusetzen, es sei denn, es handelt sich um eine ZNS-Thrombose in einem höheren Grad.

James wurde mit Antikoagulanzen behandelt, seine Schwellungen sind fast abgeklungen und die Schmerzen haben sich gebessert. Sobald die Symptome abgeklungen sind, wird er die Behandlung mit Asparaginase wieder aufnehmen. Aber alle Symptome, die ich gerade beschrieben habe, werden sehr genau überwacht sowie sein Blutbild wird weiterhin sehr genau überwacht, einschließlich des Fibrinogens. Wenn man bestimmte direkte orale Antikoagulanzen anwendet, werden die Antithrombin-III-Spiegel gemessen, um sicherzustellen, dass diese sich in einem therapeutischen Bereich befinden. Wir verwenden bei diesen PatientInnen kein Warfarin, weil es sehr schwer zu regulieren ist, sondern die direkten oralen Antikoagulanzen.

Nun möchte ich Ihnen, Dr. Burke, das Wort erteilen, um zu erfahren, was Ihre Gedanken zu einer Thromboembolie sind. Und sind diese bei Kindern auch häufig?

Dr. Burke: Vielen Dank, Sarah. Dies ist eine sehr wichtige Toxizität, derer wir uns bewusst sein müssen. Die Inzidenz bei pädiatrischen PatientInnen ist geringer als bei erwachsenen. Ich möchte nur Ihrem Punkt über die Bedeutung einer kontinuierlichen Asparaginase-Therapie trotz einer Thrombose in der Anamnese beipflichten.

Ich glaube, einer der Vorteile des Regimes mit PEGylierter Asparaginase ist oft, dass zum Zeitpunkt, an dem der Patient die nächste Asparaginase erhalten sollte, das Gerinnsel möglicherweise erheblich reduziert ist. Daher ist es in der Regel nicht der Fall, dass ein signifikantes Blutgerinnsel vorliegt, wenn man eine weitere Dosis Asparaginase verabreichen muss. Das kann passieren, aber in den meisten Fällen in meiner klinischen Praxis haben PatientInnen in der frühen Behandlungsphase ein Gerinnsel gehabt, sie wurden mit Antikoagulanzen behandelt, das Gerinnsel klingt ab und bis zu dem Zeitpunkt, zu dem sie erneut Asparaginase erhalten sollen, ist das Gerinnsel entweder nicht mehr vorhanden oder sehr geringfügig. Aber in Fällen, in denen es, wie Sie erwähnt haben, ein ZNS-Gerinnsel ist, wo es lebensbedrohlich ist, muss man wahrscheinlich diese Asparaginase-Dosis auslassen und sich dann überlegen, ob man diese Dosis nachholt oder nicht.

Dr. Kurtin: Sehr gut. Die eine Sache, die ich zu den direkten oralen Antikoagulanzen hinzufügen werde, ist, dass es sich um orale Präparate handelt und diese sehr gnadenlos sind. Wenn man also Dosen auslässt, werden erneut Blutgerinnsel auftreten. Aus der Perspektive der Krankenpflege ist es daher wirklich von entscheidender Bedeutung, die PatientInnen und ihre Familien darüber aufzuklären, wie wichtig es ist, die Antikoagulanzen-Dosen nicht auszulassen.

Elise, möchten Sie etwas in Bezug auf eine Thromboembolie oder Hyperfibrinogenämie hinzufügen?

Frau Janssen-Koning: Ich habe nichts hinzuzufügen, nur zu bestätigen, dass wir dies bei Kindern auch beobachten und dass wir Asparaginase in Kombination mit einer Antikoagulanstherapie fortsetzen. Und dies ist wirklich notwendig, und alle Kinder vertragen es gut, selbst mit den subkutanen Injektionen.

Dr. Kurtin: Sehr gut. Also, Dr. Burke, ich werde das Wort an Sie zurückgeben, um unser Gespräch abzuschließen.

Dr. Burke: Vielen Dank Ihnen beiden, Sandy und Elise. Das war großartig, insbesondere diese beiden Fälle vorzustellen und einige der häufigeren Toxizitäten hervorzuheben. Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass es eine ganze Reihe von Toxizitäten im Zusammenhang mit Asparaginase-Produkten gibt. Wir sprachen über Überempfindlichkeit und auch über Thromboembolie. Aber wir erinnern Sie daran, dass man auch Pankreatitis und Hepatotoxizität, Hyperglykämie und Hyperlipidämie beobachten kann.

Diese Toxizitäten können letztendlich signifikant und etwas häufig sein, je nach Alter der PatientInnen und Ort der Therapie. Mit der richtigen Behandlung und den richtigen Schritten können diese PatientInnen jedoch ihre Asparaginase-Therapie fortsetzen und hoffentlich die großartigen Ergebnisse erzielen, die wir heute bei der Behandlung von PatientInnen erwarten würden.

Damit möchte ich mich bei Sandy und Elise für die Teilnahme an diesem Gespräch und bei Ihnen allen für die Teilnahme an dieser Sitzung bedanken, wo Sie mehr darüber erfahren haben, wie Krankenpflegekräfte diese akuten Toxizitäten der Asparaginase-Therapie behandeln können. Vielen Dank.

Die Übersetzung dieser nicht redigierten Mitschrift wurde hinsichtlich Stil und Verständlichkeit überarbeitet.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu www.medscape.org/viewarticle/991333

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter CME@medscape.net.

Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, wenden Sie sich an CME@medscape.net

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen, die Fortbildungsprogramme auf medscape.org fördern. Es werden möglicherweise therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation besprochen. Vor der Verwendung der hier besprochenen therapeutischen Produkte sollte ein Arzt/eine Ärztin konsultiert werden. Vor der Behandlung von Patientinnen und Patienten oder der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien sollten die Leserinnen und Leser alle Informationen und Daten überprüfen.

Medscape Education © 2023 Medscape LLC