Eine Frage des Blutbilds ...

Leukozytose mit Bizytopenie

Dr. med. Jeremy Jankovic[a], Dr. med. Sabine Blum[b]

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne
[a] Service de médecine interne, département de médecine; [b] Service d'hématologie, département d'oncologie

Fallbeschreibung

Ein 34-jähriger Patient wird aufgrund einer seit vier Wochen bestehenden Müdigkeit mit Husten und subfebrilen Temperaturen von 37,8 °C bei seinem Hausarzt vorstellig.

Die körperliche Untersuchung ist unauffällig. Angesichts des Verdachts auf eine Infektion der oberen Atemwege erhält er drei Tage lang 1× täglich Azithromycin 500 mg. Da sein Zustand sich nicht verbessert, konsultiert er erneut seinen Hausarzt. Bei der Auskultation werden Rasselgeräusche basal rechts festgestellt. Eine Blutabnahme ergibt einen Leukozytenwert von 35 G/l (Normwert 4–10 G/l), einen Hämoglobinwert (Hb) von 87 g/l (Normwert 133–177 g/l), einen Thrombozytenwert von 82 G/l (Normwert 150–400 G/l) und ein CRP von 25 mg/l (Normwert <10 mg/l).

Das Röntgenbild zeigt einen Lungenherd an der rechten Lungenbasis.

Frage 1: Welche der folgenden Untersuchungen erscheint Ihnen in diesem Stadium am sinnvollsten?

a) Eine Procalcitoninbestimmung
b) Die Bestimmung der Leukozytenverteilung (grosses Blutbild, GBB)
c) Die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
d) Die Bestimmung der Leberwerte
e) Die Bestimmung des Kreatininwerts

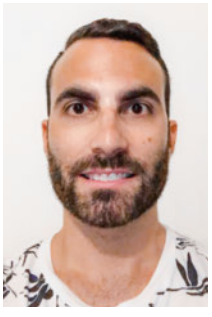
Die Procalcitoninbestimmung wird gelegentlich als Entscheidungshilfe für den Beginn einer Antibiotikatherapie bei einer Infektion durchgeführt. Ihr negativer Vorhersagewert ist jedoch gering.

Aufgrund einer Leukozytose mit Bizytopenie ist ein Differentialblutbild erforderlich. Dieses ergibt 62% periphere Blasten (Abb. 1) sowie eine Neutropenie von 0,3 G/l (Normwert 1,8–7,5 G/l).

Die BSG ist vor dem Hintergrund einer Infektion schwer interpretierbar und somit nicht empfehlenswert.

Die Bestimmung der Leberwerte und des Kreatininwerts ist für die weitere Behandlung erforderlich, jedoch in diesem Stadium zweitrangig.

Angesichts der obigen Resultate wird der Patient in die Notaufnahme eines Universitätsspitals eingewiesen, denn ein Blastenanteil von >20% im peripheren Blut ist bereits ausreichend, um eine akute Leukämie (AL) zu diagnostizieren.



Jeremy Jankovic

Frage 2: Welches Vorgehen ist in diesem Stadium nicht sinnvoll?

a) Die Anfertigung eines Elektrokardiogramms (EKG)
b) Die Benachrichtigung des Dienstarztes Hämatologie zur Durchführung einer Knochenmarkpunktion (KMP)
c) Die Durchführung umfassender Laboruntersuchungen
d) Die Befragung eines Facharztes für Infektiologie und die Anfertigung einer Thorax-CT
e) Die Anfertigung eines PET-CT

Anhand eines EKGs kann der Herzrhythmus ermittelt werden. Ausserdem ist es so möglich, alte oder neue Anzeichen einer myokardialen Ischämie festzustellen, welche die zukünftigen Behandlungen beeinflussen könnten.

Angesichts von >20% zirkulierender Blasten liegt eine AL vor. Aufgrund dessen ist die Durchführung einer KMP zur Feststellung der AL-Art (lymphatische oder myeloische) und der Risikofaktoren unerlässlich, um die Erkrankung zu klassifizieren, eine geeignete Behandlung zu finden und eine Prognose zu stellen.

Die Durchführung umfassender Laboruntersuchungen ist, insbesondere zur Anpassung der Chemotherapie, ebenfalls unerlässlich (Tab. 1).

Angesichts der Leukozytose muss eine Infektion ausgeschlossen und gegebenenfalls behandelt werden. Aufgrund der Neutropenie hat der Patient ein hohes

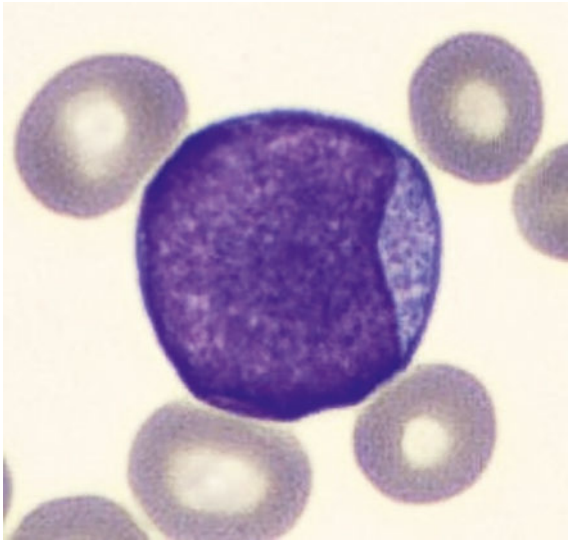


Abbildung 1: Blast in einem Blutausstrich mit erhöhtem Kern-Zytoplasma-Verhältnis und granuliertem Zytoplasma.

Tabelle 1: Übersicht der Untersuchungen bei akuter Leukämie.

Knochenmarksbiopsie
Zytologie (mikroskopische Zelluntersuchung)
Histologie (mikroskopische Untersuchung einer Knochenmarksprobe)
Durchflusszytometrie (Zellmarkierung durch Antikörper)
Zytogenetik – Konventionelle zytogenetische Analyse (normaler Karyotyp 46, XY, Zellen in der Metaphase) – FISH-Test («fluorescence in situ hybridization», spezifische DNA-Sonden, Zellen in der Interphase) – NGS («next generation sequencing», Suche nach verschiedensten Genmutationen)
Molekularbiologie (Suche nach spezifischen Translokationen, z. B. NPM-1, EVI-1, FLT-3, MLL, WT-1 usw.)
Hämatologie
Grosses Blutbild
Retikulozyten
Peripherer Blutausstrich
Blutgerinnung (PZ, PTT, TZ, Fibrinogen, Fibrin-Monomere, D-Dimere)
Blutchemie
Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat
Kreatinin, Harnstoff, Urate, LDH, CRP,
Gesamt- und direktes Bilirubin, ASAT, ALAT, GGT, AP
Infektiologie
Blutkulturen, Urinkulturen
Galaktomannane, Mannane, Mannanantikörper
Bluttest auf HIV, HAV, HBV, HCV, HTLV-1 und 2, CMV, EBV, HSV, VZV, Toxoplasmose
Immunologie
Blutgruppen (ABO und RhD)
Antikörperscreening und direkter Coombstest
HLA-Typisierung

Risiko für opportunistische Infektionen. Letztere dürfen nicht übersehen werden. Aufgrund dessen wird häufig eine Thorax-Abdomen-CT durchgeführt.

Ein PET-CT ist bei einer AL normalerweise nicht erforderlich und kommt eher bei Lymphomen oder soliden Tumoren zur Anwendung.

Bei unserem Patienten sind die Blutuntersuchungen, mit Ausnahme eines Uratwerts von 500 µmol/l (Normwert 140–340 µmol/l), ohne Befund.

Die konventionelle zytogenetische Analyse infolge der KMP bestätigt eine akute myeloische Leukämie (AML) mit komplexem Karyotyp (d. h. ≥3 Anomalien im Vergleich zum normalen Karyotyp 46,XY). Überdies wird mittels «next generation sequencing» (NGS) eine Mutation des Tumorsuppressorgens TP53 festgestellt.

Frage 3: Welcher Vorschlag ist während der Bestimmung der Ergebnisse der umfassenden Laboruntersuchung und angesichts des Vorhandenseins von Blasten mit einer Leukozytose von 35 G/l nicht korrekt?

a) Der Beginn einer intravenösen Hyperhydratation (3 Liter/Tag)
b) Die Verabreichung von Rasburicase oder Allopurinol
c) Der Beginn einer Hydroxyureagabe
d) Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) mit einem Zielwert von 90 g/l
e) Eine Schutzisolierung

Angesichts einer Hyperleukozytose ist eine Hydratation zur Verringerung von Leukostasesymptomen und zur Verhinderung eines Tumorlyse-Syndroms unerlässlich.

Bei erhöhtem Uratwert (>400 µmol/l) und/oder erhöhtem Risiko eines Tumorlyse-Syndroms ist eine Einzeldosis Rasburicase (0,2 mg/kg i.v.) indiziert und die Notwendigkeit einer weiteren Gabe anhand des Uratwerts zu prüfen. Andernfalls genügen 1× täglich 300 mg Allopurinol (100 mg bei schwerer Niereninsuffizienz), begleitet von Kontrollen des Uratwerts.

Bei einer Leukozytose von >20 G/l ist die Gabe von Hydroxyurea in der Tat indiziert, sollte jedoch mit einem Hämatologen besprochen werden. Sie ist nur bei einer AML effektiv, da sie nicht auf Lymphoblasten wirkt. Daher ist eine rasche Bestimmung der Linienzugehörigkeit der AL erforderlich. In manchen Fällen ist dies durch eine mikroskopische Untersuchung allein möglich, da die myeloischen Blasten granuliert sein und/oder Auerstäbchen enthalten können. In allen anderen Fällen ist eine Durchflusszytometrie zur genauen Diagnosestellung notwendig.

Bei unserem jungen Patienten mit normalerweise gutem Gesundheitszustand und ohne vorherige Herzerkrankung liegt der Hb-Zielwert unseres Spitals bei 70 g/l. Bei Patienten mit Leukozytose ist es wichtig, keine EK-Transfusion durchzuführen, um ein Stase-Syndrom zu vermeiden. Demnach ist eine Transfusion im vorliegenden Fall nicht indiziert.

Angesichts der Agranulozytose ist eine Schutzisolierung unerlässlich, um die Übertragung von Keimen auf den Patienten zu vermeiden.

Frage 4: Es wurde also die Diagnose AML gestellt. Welcher Vorschlag ist in diesem Stadium nicht angemessen?

a) Die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK)
b) Eine Lumbalpunktion (LP)
c) Die Abgabe einer Spermaprobe
d) Eine Knochendichtemessung
e) Eine Echokardiographie

Ein ZVK ist für die angemessene Verabreichung der Chemotherapie, zur gleichzeitigen Medikamenteninfusion (Chemotherapie, Hydratation, EK und Thrombozytentransfusionen, Antibiotika usw.) sowie für die täglichen Blutabnahmen erforderlich.

In manchen Fällen wird eine LP zu diagnostischen Zwecken durchgeführt (bei AML je nach Spital und Schweregrad der Leukozytose, bei akuter lymphatischer Leukämie [ALL] als Bestandteil der Behandlung, in beiden Fällen häufig direkt von einer intrathekalen Chemotherapie gefolgt), um beurteilen zu können, ob eine Schädigung des zentralen Nervensystems vorliegt.

Die Chemotherapie kann, insbesondere wenn eine Stammzelltransplantation geplant ist, zu Unfruchtbarkeit führen. Vor Beginn einer zytotoxischen Behandlung sollte bei jedem Patienten im zeugungsfähigen Alter, wenn er dies wünscht, die Abgabe einer Spermaprobe erfolgen. Man sollte berücksichtigen, dass die Spermaqualität bei schwerer Erkrankung nicht immer ausreichend ist und die Kosten von der Krankenkasse nicht erstattet werden.

Eine Knochendichtemessung findet aufgrund des erhöhten Osteoporoserisikos direkt vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation statt. Demnach ist der Zeitpunkt für diese Untersuchung zu früh und sie würde an der Behandlung nichts ändern.

Eine Echokardiographie wird vor einer kardiotoxischen Chemotherapie (z. B. mit Anthrazyklinen) durchgeführt, um die allgemeine Herzfunktion zu beurteilen und sich zu vergewissern, dass diese angesichts der Hyperhydratation und potentieller Nebenwirkungen ausreichend ist.

Frage 5: Der Patient möchte über die Therapieoptionen und Behandlungen sprechen, die er erhalten soll. Er erklärt Ihnen, dass er in der nächsten Woche zu einem wichtigen Treffen muss. Welcher der folgenden Vorschläge ist inakzeptabel?

a) Der Beginn der Chemotherapie in einer Woche
b) Der Einschluss in ein Therapieprotokoll
c) Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
d) Eine Infektionsprophylaxe
e) Die Überweisung in eine spezialisierte Abteilung mit Überwachungs- oder Intensivpflege

Bei AL ist ein rascher Behandlungsbeginn zwingend. Die Dringlichkeit ist von den Komorbiditäten (disseminierte intravasale Koagulopathie, Nieren- oder Leberinsuffizienz, schwere Sepsis/septischer Schock) abhängig. In Studien wurde eindeutig nachgewiesen, dass eine Verzögerung des Chemotherapiebeginns die Überlebenschancen der Patienten verringert [1]. Abwarten ist daher, trotz des Wunsches des Patienten, keine Option. Jeder Patient mit AL sollte, entsprechend Alter und Pathologie, in ein Therapieprotokoll eingeschlossen werden, um die Resultate zu verbessern. Tatsächlich konnte die Überlebensrate von Patienten mit ALL in den letzten Jahren signifikant erhöht werden. Bei AML waren die Fortschritte, mit Ausnahme bestimmter Untergruppen, weniger signifikant. In der Schweiz stehen, je nach Leukämieart und Altersgruppe, mehrere Therapieprotokolle zur Verfügung.

Die allogene Stammzelltransplantation ist keine First-Line-Therapie. Sie ist nur nach einer vollständigen Remission möglich. Dazu muss ein HLA-kompatibler Spender, vorzugsweise ein Bruder oder eine Schwester oder ein nicht verwandter Spender aus der internationalen Knochenmarksspenderdatei, gefunden werden. Bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko (wie bei unserem Patienten mit komplexem Karyotyp und TP53-Mutation, zwei ungünstigen prognostischen Faktoren) ist eine Stammzelltransplantation nach einer Induktionschemotherapie möglich.

Die Infektionsprophylaxe variiert je nach Spital und Therapieprotokoll. Sie besteht üblicherweise aus einem antibakteriellen Wirkstoff (Sulfamethoxazol und Trimethoprim), einem Antimykotikum (Fluconazol) und einem Virostatikum (Valaciclovir).

Unser Patient wird also auf die Isolierstation unseres Universitätsspitals eingewiesen, um mit der Chemotherapie zu beginnen. Diese beinhaltet die 3-tägige Gabe von Idarubicin (Anthracyclin) und die 7-tägige Gabe von Cytarabin (einem Antimetaboliten und Pyrimidinantagonisten, auch Ara-C genannt), gemeinhin als «7+3-Schema» bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine seit vielen Jahren bewährte Standardtherapie, die nach wie vor die bestmögliche Behandlung darstellt.

Frage 6: Welche der folgenden potentiellen Nebenwirkungen tritt nach einer intensiven Chemotherapie nicht häufig auf?

a) Erythematöser Hautausschlag
b) Diarrhoe
c) Sofortiger Haarausfall in der ersten Woche der Chemotherapie
d) Panzytopenie
e) Übelkeit

Cytarabin verursacht häufig einen erythematösen Hautausschlag an Armen und Beinen, der sich gelegentlich bis zu den Handflächen und Fusssohlen erstreckt. Als Komplikation können sich Blasen bilden. In diesem Fall ist einige Tage lang eine orale Prednisongabe und zusätzlich die grossflächige Applikation einer feuchtigkeitsspendenden Creme und von stark wirksamen topischen Kortikosteroiden (Klasse III, z. B. Mometason) erforderlich.

Die anderen Nebenwirkungen sind damit zu erklären, dass die Chemotherapie sich auf alle schnell teilenden Zellen auswirkt: die Haare (Alopezie), die gastrointestinalen Schleimhäute (Mukositis, Diarrhoe) und die hämatopoetischen Stammzellen (Panzytopenie).

Entgegen althergebrachter Vorstellungen beginnt der Haarausfall erst 2–3 Wochen nach Behandlungsbeginn. Nach Absetzen der Zytostatika wachsen die Haare je nach Patient unterschiedlich schnell (innerhalb mehrerer Wochen bis Monate) wieder nach.

Übelkeit kann durch die prophylaktische Gabe von Aprepitant (einem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten) und Palonosetron (einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten) gut kontrolliert werden. Eventuelle spätere

Tabelle 2: Übersicht der Therapien zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.

NK-1-Rezeptor-Antagonisten	Benzodiazepine	5-HT3-Rezeptor-Antagonisten	Kortikoide	Sonstige
Aprepitant	Lorazepam	Ondansetron	Methylprednisolon	Metoclopramid
Fosaprepitant	Alprazolam	Granisetron	Dexamethason	Haloperidol
		Palonosetron		Olanzapin

Übelkeit kann durch eine erneute Gabe der o.g. Medikamente zusammen mit Benzodiazepinen und gelegentlich mit Kortikoiden gebessert werden (Tab. 2). Studien haben den Nutzen der zusätzlichen Verabreichung von Olanzapin (eines in der Schizophreniebehandlung eingesetzten atypischen Neuroleptikums) zur Prävention und Behandlung der Übelkeit gezeigt [2].

Diskussion

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine seltene Erkrankung von der ca. 2–3/100 000 Personen betroffen sind. Die klinische Präsentation ist variabel und hängt hauptsächlich davon ab, welche der drei Zelllinien im Blut betroffen ist. Bei Anämiesymptomen, einer Infektion oder ungewöhnlichen Blutungen/Petechien ist ein grosses Blutbild zum Screening auf verschiedenste Anomalien indiziert. Häufig konsultieren die Patienten rasch ihren Hausarzt, weshalb es wichtig ist, eine eventuelle hämatologische Neoplasie abzuklären, wenn diese Symptome vorliegen.

Ferner ist eine KMP erforderlich, um die Erkrankung und die Prognose genau bestimmen und so die bestmögliche Therapie festlegen zu können.

Dank des wissenschaftlichen Fortschritts, insbesondere mittels zytogenetischer Analysen, kann die Behandlung genauer auf die in den verschiedenen Untersuchungen festgestellten Anomalien abgestimmt werden. Zudem werden immer mehr Leukämiesubtypen ermittelt. Überdies hat die WHO im Jahr 2016 eine Revision der Klassifikation hämatopoetischer Tumoren veröffentlicht [3] (Tab. 3).

Je nach Alter, Komorbiditäten und Wunsch des Patienten besteht eine AML-Behandlung im Prinzip aus einer Chemotherapie nach dem 7+3-Schema, häufig gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation, wenn ein HLA-kompatibler Spender gefunden wurde. Andernfalls ist heute bei Patienten bis 65 Jahren auch eine Stammzelltransplantation eines lediglich halbidentischen verwandten Spenders (eines Elternteils oder Kindes) möglich.

Die Komplikationen bei der Behandlung einer AML hängen mit der Erkrankung selbst, jedoch auch mit der Chemotherapie und insbesondere der daraus resultierenden Agranulozytose zusammen, durch die der Patient einem Risiko für mitunter schwere Infektionen ausgesetzt ist.

Die Behandlung dieser Patienten erfordert eine enge Zusammenarbeit von Hämatologen, Internisten und Fachärzten für Infektiologie.

Tabelle 3: Kategorien der akuten myeloischen Leukämie (angepasst gemäss WHO-Klassifikation 2016).

Akute myeloische Leukämien
Mit rekurrenten genetischen Veränderungen (z. B. NPM-1 positiv)
Mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
Chemo- oder Strahlentherapie-assoziiert
Nicht anders spezifiziert (NOS, «not otherwise specified»)

Korrespondenz:
Jeremy Jankovic
médecin-assistant
Service de médecine interne
Département de médecine
CHUV
CH-1011 Lausanne
jeremy.jankovic[at]chuv.ch

Antworten

Frage 1: b. Frage 2: e. Frage 3: d. Frage 4: d.
Frage 5: a. Frage 6: c.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Sekeres MA, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. Blood. 2009;113(1):28–36.
2 Navari RM, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016;375(2):134–42.
3 Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–405.