

# DIAVET

## AUS DEM LABOR FÜR DIE PRAXIS

## Lymphosarkom (malignes Lymphom) beim Hund: Diagnose und Therapie im Alltag einer Kleintierpraxis

### Teil 3/3: Das Wisconsin-Madison Chemotherapieprotokoll

Das Wisconsin-Madison Protokoll ist ein häufig gebrauchtes Protokoll zur Behandlung des Lymphosarkoms (LSA) beim Hund. Die Patienten wurden bis vor kurzem lebenslang behandelt. In den letzten Jahren wurde dieses Protokoll immer häufiger modifiziert angewendet ("Short" Protokoll, Tabelle 1). Die in der Induktionsphase gebrauchten Chemotherapeutika sind im neuen Wisconsin-Madison Protokoll zwar etwas potenter, dafür wird keine Erhaltungstherapie mehr durchgeführt: Falls der Patient in kompletter Remission ist, wird nach der 25. Woche mit der Chemotherapie aufgehört. Die Resultate sind vielversprechend: Es kann von einer kompletten Remissionsrate von 93% bei einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten ausgegangen werden. Dieses Protokoll wird im Allgemeinen von den Patienten auch gut vertragen. Ziel dieses Merkblattes ist es, die Applikationsart, Nebenwirkungen und Besonderheiten der im Short Wisconsin-Madison Protokoll enthaltenen Chemotherapeutika zu besprechen.

#### 1 Prednisolon

Das Prednisolon hat eine cytotoxische Wirkung auf lymphatische Zellen, wobei die Lymphoblasten auf diese toxische Wirkung empfindlicher reagieren als die Lymphozyten. Die antineoplastische Dosierung des Prednisolons beträgt 2 mg/kg PO einmal täglich. Im Wisconsin-Madison Protokoll wird diese Dosierung graduell verringert, bis das Prednisolon ganz gestoppt wird. Verglichen mit anderen Chemotherapeutika, hat Prednisolon nur wenige und milde Nebenwirkungen. Nach chronischem Gebrauch, führt es zu klinischen Symptomen eines iatrogenen Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom). Diese spielen bei LSA-Patienten jedoch wegen des auf einen Monat beschränkten Einsatzes kaum eine Rolle. Die Empfindlichkeit des einzelnen Patienten auf die akuten Nebenwirkungen (PU/PD, Polyphagie, Hecheln) sind jedoch sehr unterschiedlich. Es gibt Patienten, die mit Hyperaktivität oder Depression reagieren. Prednisolon sollte wegen möglichen gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht zusammen mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern verabreicht werden. Wenn Prednisolon als alleiniges Mittel gegen das LSA eingesetzt wird, dann sieht man eine komplette Remission bei zirka 50% der Patienten, mit einer medianen Überlebenszeit von 30 bis 60 Tagen. Obwohl dieses Resultat verglichen mit der Überlebenszeit von unbehandelten Patienten nur eine geringe Verlängerung darstellt, fühlen sich jedoch viele Patienten deutlich besser.

Prednisolon sollte nicht als alleinige Therapie eingesetzt werden, falls der Besitzer eine spätere Chemotherapie in Betracht zieht: Eine signifikant kürzere Überlebenszeit wurde in mit Prednisolon vorbehandelten Patienten gesehen.

Tabelle 1: Short Wisconsin-Madison Protokoll

WOCHE	CHEMOTHERAPEUTIKUM
Woche 1	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV L-Asparaginase 400 IU/kg IM Prednisolon 2 mg/kg PO einmal täglich, 7 Tage lang
Woche 2	Cyclophosphamid 250 mg/m <sup>2</sup> IV Prednisolon 1.5 mg/kg PO einmal täglich, 7 Tage lang
Woche 3	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV Prednisolon 1.0 mg/kg PO einmal täglich, 7 Tage lang
Woche 4	Doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> IV Prednisolon 0.5 mg/kg PO einmal täglich, 7 Tage lang
Woche 6	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 7	Cyclophosphamid 250 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 8	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 9	Doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 11	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 13	Cyclophosphamid 250 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 15	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 17	Doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 19	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 21	Cyclophosphamid 250 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 23	Vincristin 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
Woche 25	Doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> IV

### 2 Merkmale der Chemotherapeutika des Wisconsin-Madison Protokolls

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Informationen zum Gebrauch der im Madison-Wisconsin Protokoll aufgeführten Chemotherapeutika enthalten.

Selbstverständlich müssen bei der Handhabung der cytotoxischen Substanzen die üblichen Vorsichtsmassnahmen für den Tierarzt, das Personal und die Besitzer gewährleistet sein.

Literaturliste auf Anfrage

Dr. med. vet. Cécile Rohrer Kaiser  
Dipl. ACVIM (Internal Medicine) und ECVIM-CA  
(Internal Medicine)  
Beratung in innerer Medizin und Onkologie  
Tel: 01 380 28 61, Fax: 01 380 28 62  
E-mail: cecile.rohrer@bluewin.ch

Tabelle 2: Chemotherapeutika des Short Wisconsin-Madison Protokolls

CHEMO-THERAPEUTIKUM	ANWENDUNG	NEBENWIRKUNGEN	BEMERKUNGEN
<b>Vincristin</b>	0.7 mg/m <sup>2</sup> als Bolus strickt IV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaskulitis bei paravenöser Gabe</li> <li>• Myelosuppression</li> <li>• Sehr selten periphere Neuropathie</li> </ul>	
<b>L-Asparaginase</b>	400 IE/kg IM oder SC. Gabe von Diphenhydraminhydrochlorid (Benadryl®, 1 mg/kg IM, maximal 40 mg) und Dexamethason (0.5 mg/kg IM) vermindert evtl. Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen. Patienten während 20-30 min nach Gabe überwachen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaphylaxie mit Erbrechen, Durchfall, Urtikaria, Pruritus, Rastlosigkeit, Hypotension, Kollaps. Die Wahrscheinlichkeit einer Anaphylaxie ist erhöht nach der zweiten oder dritten Gabe.</li> <li>• Selten Myelosuppression</li> <li>• Selten Pankreatitis</li> </ul>	Myelosuppression kommt nicht häufig vor. Diese kann jedoch von klinischer Bedeutung sein, wenn die Asparaginase zusammen mit dem Vincristin gegeben wird. Deswegen geben manche Onkologen in der ersten Woche eine leicht reduzierte Vincristin-Dosis.
<b>Cyclophosphamid</b>	250 mg/m <sup>2</sup> als Bolus IV. Kann auch PO gegeben werden. Am Morgen geben. Hunde auffordern, viel zu trinken und oft ausführen, um Blase zu entleeren.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myelosuppression</li> <li>• Gastroenteritis</li> <li>• Hämorrhagische Cystitis</li> </ul>	Hämorrhagische Cystitis tritt v.a. (aber nicht nur) nach chronischer Gabe auf. Das Cyclophosphamid sollte bei Patienten, die diese Nebenwirkungen zeigten, nicht mehr gebraucht werden. Als Ersatzprodukt für das Cyclophosphamid kann dann das Chlorambucil (1.4 mg/kg PO) gegeben werden.
<b>Doxorubicin</b>	30 mg/m <sup>2</sup> für Hunde >10 kg KG. Für kleinere Hunde (≤ 10 kg KG) 1 mg/kg geben. Verweilkatheter setzen und langsam über 20-30 Minuten infundieren. Auf strickte IV-Gabe achten. Gabe von Diphenhydraminhydrochlorid (Benadryl®, 1 mg/kg IM, maximal 40 mg) vermindert evtl. Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen. Maximale kumulative Dosis von 180-240 mg/m <sup>2</sup> während Lebensdauer des Tieres.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaphylaxie mit Pruritus, Urtikaria, Erbrechen, Rastlosigkeit</li> <li>• Vaskulitis bei paravenöser Gabe</li> <li>• Myelosuppression</li> <li>• Kardiale Toxizität</li> <li>• Gastroenteritis</li> <li>• Selten Alopezie</li> </ul>	Falls der Patient Anzeichen einer Herzerkrankung hat, Echokardiogramm und EKG vor der Doxorubicingabe durchführen. Falls eine Anaphylaxie während der Doxorubicin-Infusion auftritt, die IV-Gabe vorübergehend stoppen, und Diphenhydraminhydrochlorid (Benadryl®, 1 mg/kg langsam IV oder IM, maximal 40 mg) und Dexamethasonnatriumphosphat (0.5-1 mg/kg IV) geben. Nachdem die Symptome verschwunden sind, mit der Doxorubicin-Infusion weiterfahren. Die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt werden.