

Risikobewertung von febriler Neutropenie (FN) und Adhärenz an die Leitlinien zum Einsatz Granulozyten-koloniestimulierender Faktoren (G-CSF) bei Patienten mit soliden Tumoren oder Lymphomen – Ergebnisse einer deutschen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie (PROTECT)

C. Kurbacher¹, H. Eschenburg², C.-C. Steffens³, M. Schmidt⁴, B. Otremba⁵, K. Hübel⁶, H. Eustermann⁷, A. Friebe⁸, T. Göhler⁹

¹Praxis für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Medizinisches Zentrum Bonn, ²Praxis für Hämatologie und internistische Onkologie, Güstrow, ³SAPV Palliativteam Niederelbe, Klinik Dr. Hanken, Stade, ⁴Gynäkologische Onkologie, Universitätsfrauenklinik Mainz, ⁵Onkologische Praxis Oldenburg/ Delmenhorst, ⁶Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, ⁷WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH, Langenfeld, ⁸Amgen GmbH, München, ⁹Praxis für Hämatologie und internistische Onkologie, Dresden

HINTERGRUND

- Febrile Neutropenie (FN) stellt eine der häufigsten dosislimitierenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie im Rahmen der onkologischen Therapie dar.^{1,2}
- Das Auftreten einer FN nach Chemotherapie kann neben Entwicklung einer Infektion und lebensbedrohlicher Sepsis dazu führen, dass die nachfolgenden Chemotherapie-Zyklen nicht termingerech verabreicht werden können oder die Zytostatikadosen reduziert werden müssen.^{3,4}
- In diesen Fällen wird die geplante Dosisintensität der Chemotherapie nicht eingehalten mit der Folge einer möglicherweise beeinträchtigten Wirksamkeit der Behandlung.^{3,4}
- Zur Vermeidung von FN empfehlen die EORTC-Leitlinien daher den Einsatz eines Granulozyten-koloniestimulierenden Faktors (G-CSF) als Primärprophylaxe bei hohem FN-Risiko ($\geq 20\%$) und die Erwägung der G-CSF-Prophylaxe bei mittlerem Risiko (10%-20%).¹
- Pegfilgrastim (Neulasta®) ist zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten zugelassen, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom).⁵

MATERIAL UND METHODEN

Design

- Multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie in Deutschland (PROTECT).
- Abschlussauswertung von 1.448 Patienten, die zwischen November 2007 und Dezember 2010 in die Studie aufgenommen wurden.

Studienziel

- Primärer Endpunkt: Anzahl Patienten mit Pegfilgrastim-Primärprophylaxe (PPP) oder Sekundärprophylaxe (PSP), die nach Abschätzung des behandelnden Arztes ein FN-Risiko von $\geq 20\%$ bzw. $\geq 10\%$ (mit Risikofaktoren) haben.

Patienten

- Patienten mit soliden Tumoren oder Lymphomen und einem FN-Risiko $\geq 10\%$ gemäß EORTC-Leitlinien, die PPP oder PSP entsprechend der Fachinformation erhalten.

LITERATUR

1. Aapro MS, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011; 47: 8-32.
2. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006;24:3187-3205.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med. 1995;332:901-906.
4. Pettengell R, Schwengelen M, Bron D et al. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. Eur J Cancer. 2006;Abstract 0185.
5. Neulasta® Fachinformation, Oktober 2011

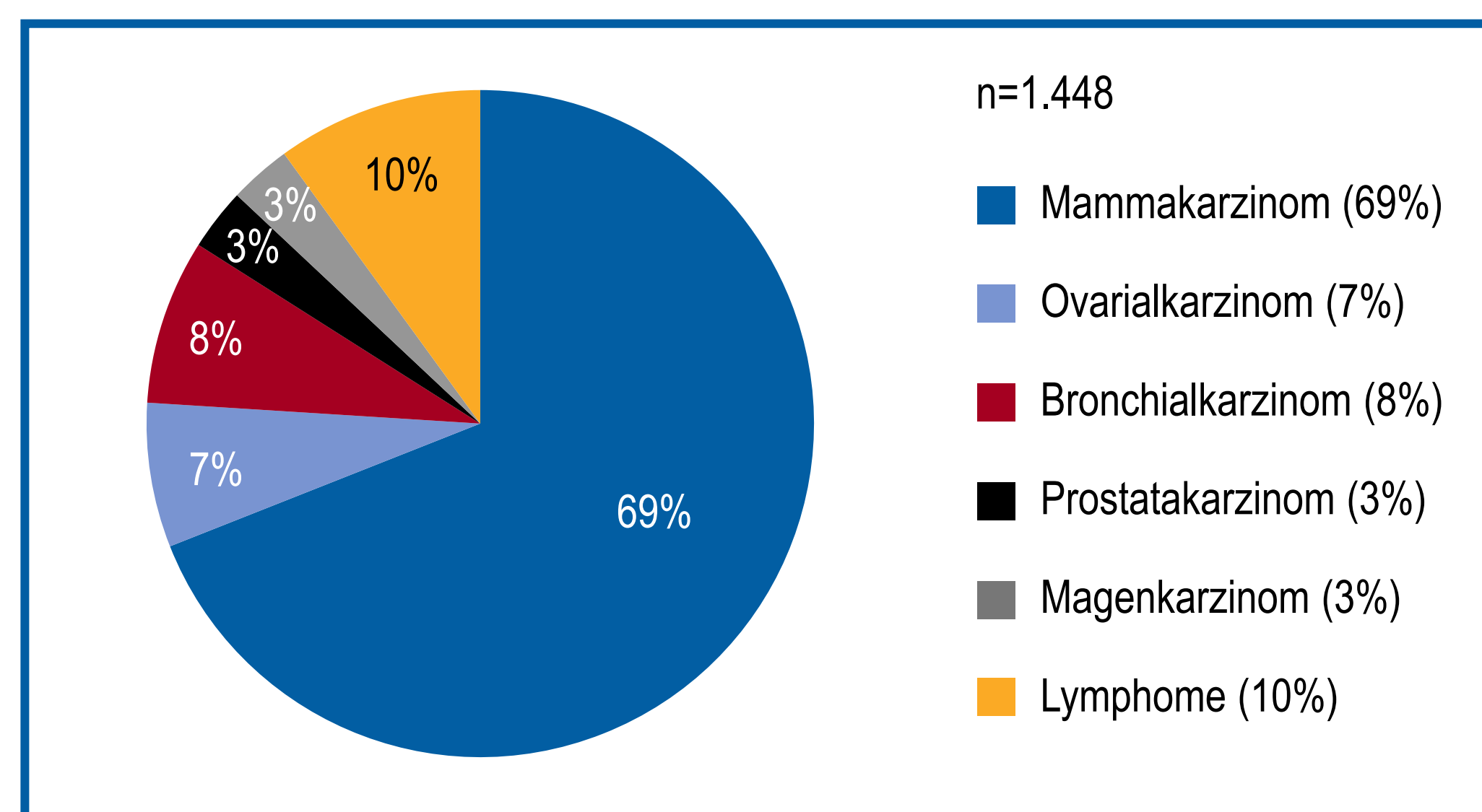
ERGEBNISSE

Tab. 1: Demografische und anamnestische Daten

Parameter	n=1.448
Alter; Median (Range)	57 (18-87)
Weiblich; n (%)	1.220 (84%)
Karnofsky Index; n (%)	
100% (gar nicht eingeschränkt)	688 (48%)
90-80% (leicht eingeschränkt)	651 (45%)
80-30% (deutlich reduzierte Leistungsfähigkeit)	109 (8%)
Begleiterkrankungen; n (%)	748 (52%)
Herzkrankung	259 (18%)
Allergie	67 (5%)
Lungenerkrankung	64 (4%)
Nierenerkrankung	42 (3%)
Neurologische Erkrankung	37 (3%)
Lebererkrankung	25 (2%)
Sonstige	461 (32%)
Vorbehandlung; n (%)	1.050 (73%)
davon Operation	865 (88%)
davon Strahlentherapie	126 (14%)
davon Chemotherapie	268 (30%)

- Von 268 Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung sind 37% aufgrund einer Neutropenie primär- (18%) oder sekundärprophylaktisch (19%) mit G-CSF behandelt worden.
- Wegen febriler Neutropenie sind 2% der Patienten mit Anti-Infektiva (p.o. oder i.v.) behandelt worden.

Abb. 1: Tumorentitäten



- Bei den meisten Patienten (69%) lag ein Mammakarzinom vor.
- Bei der zweithäufigsten Tumorentität (10%) handelt es sich um Lymphome, wobei in dieser Patientengruppe das diffuse großzellige B-Non-Hodgkin-Lymphom am häufigsten vertreten war (61%).
- 79% der Patienten erhielten eine kurative Chemotherapie.
- Bei der Mehrzahl der Patienten (78%) war die Chemotherapie im dreiwöchigen Intervall geplant.

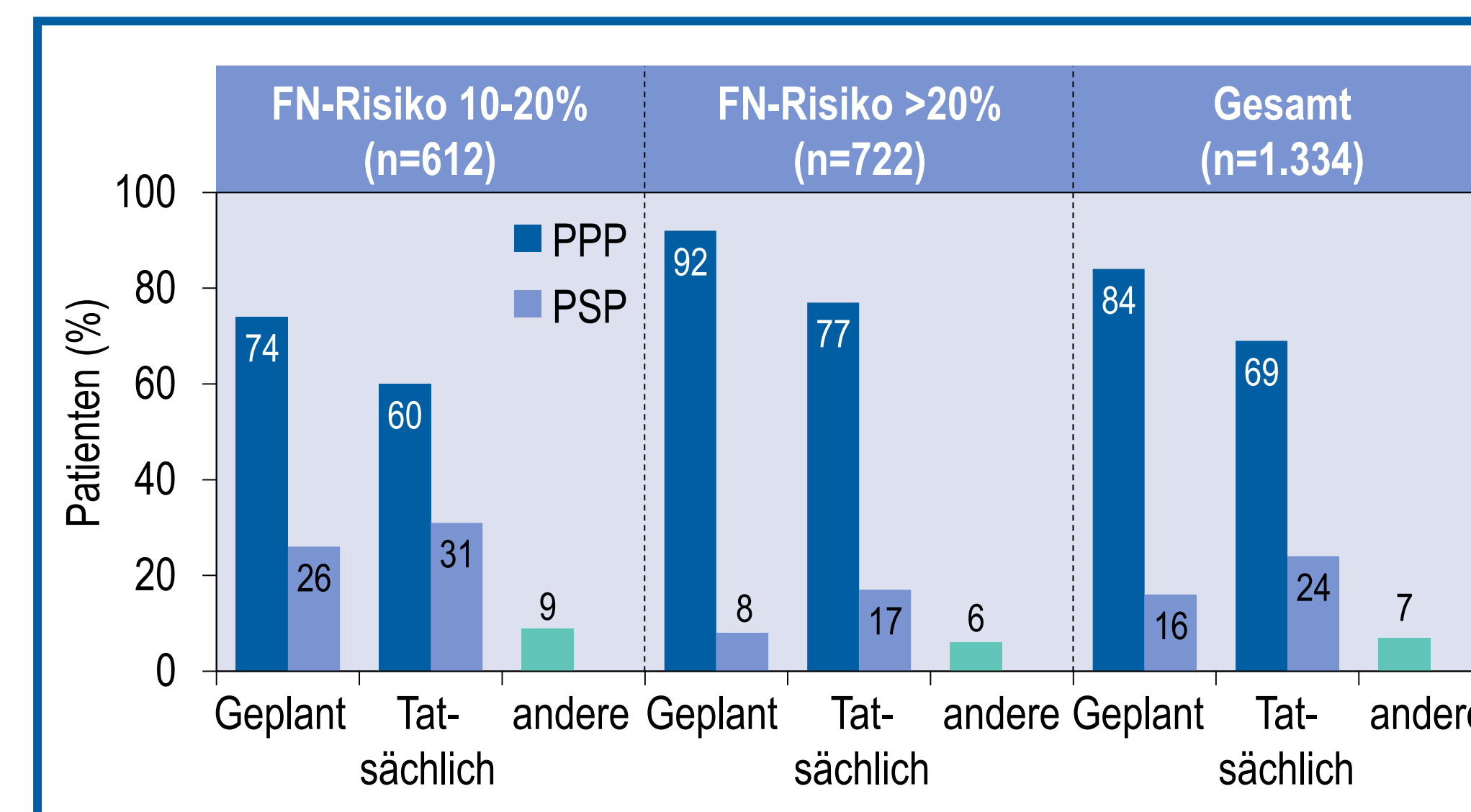
Tab. 2: Risiko einer FN

Einschätzung des Risikos einer FN	n=1.448
<10%*	114 (8%)
10-20%	612 (42%)
>20%	722 (50%)

*Patienten mit einem FN-Risiko <10% entsprachen nicht den Selektionskriterien, wurden aber dennoch dokumentiert.

- In der Gruppe mit hohem FN-Risiko (>20%) erhielten weniger Patienten Pegfilgrastim Primärprophylaxe als geplant (Abb. 2).
- Pegfilgrastim Sekundärprophylaxe erhielten dagegen mehr Patienten als geplant (Abb. 2).
- Individuelle Risikofaktoren zur Baseline waren zwischen PPP und PSP-Patienten vergleichbar.
- In der PPP-Gruppe war der Anteil Patienten größer, die eine Chemotherapie mit kurativer Behandlungsintention erhielten (82% vs. 74%).

Abb. 2: Geplante und tatsächliche Gabe von Pegfilgrastim

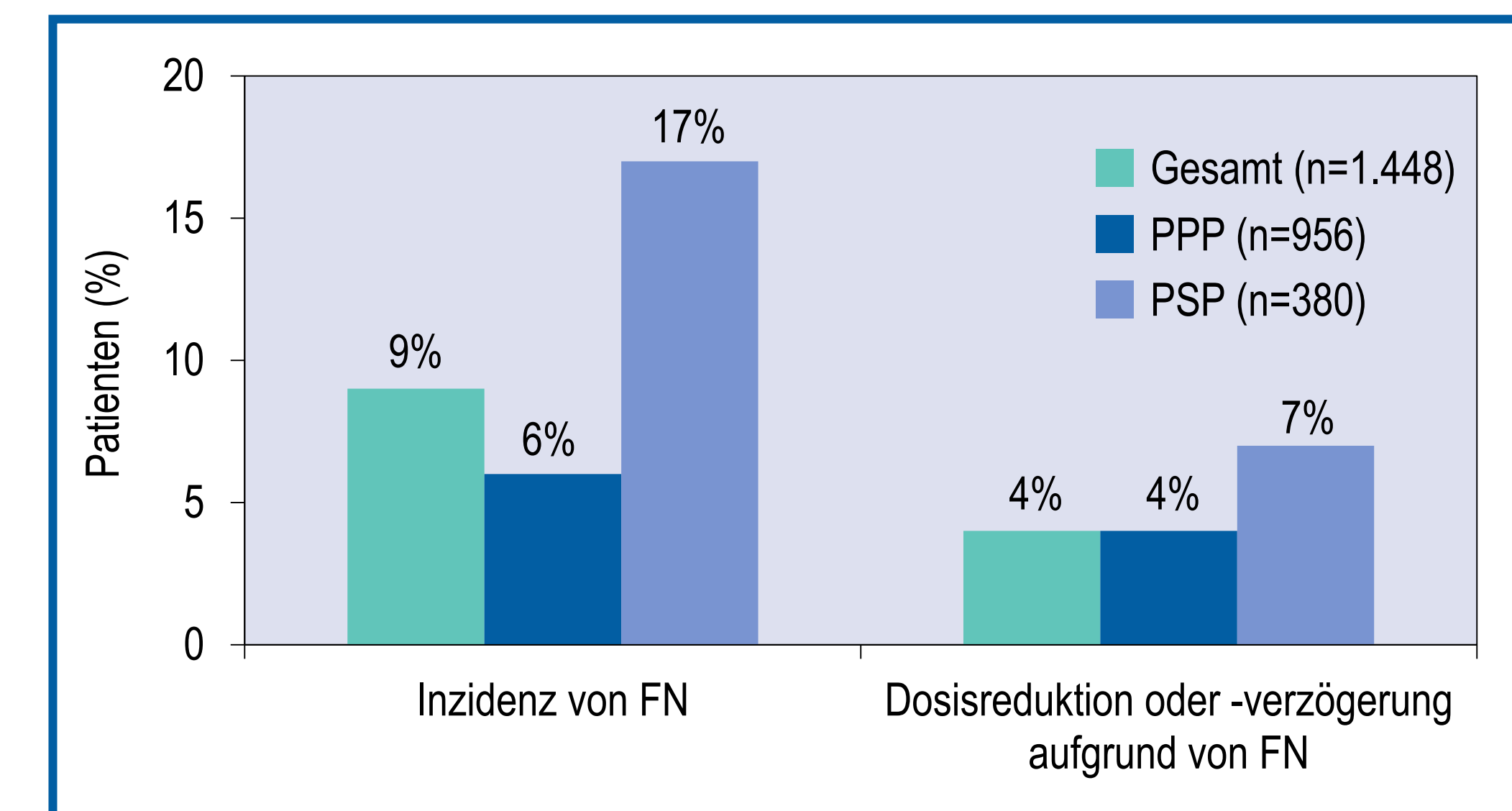


- Insgesamt wurden 8.422 Chemotherapiezyklen verabreicht (Median: 6, Range: 1-24).
- Drei Viertel der Patienten (76%) bekamen bereits im ersten Therapiezyklus die erste Gabe von Pegfilgrastim.
- Die Dauer der Chemotherapie betrug im Median 3,5 Monate (Range: 0-18,7).
- FN trat bei 59/956 (6%) Patienten mit PPP und bei 63/380 (17%) Patienten mit PSP auf (Abb. 3).
- Therapieverzögerungen oder Dosisreduktionen aufgrund von FN kamen bei 36/956 (4%) Patienten mit PPP und bei 23/380 (7%) der Patienten mit PSP vor (Abb. 3).

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: keine
 2. Beratungstätigkeit: CK
 3. Aktienbesitz: keine
 4. Honorare: CK
 5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: keine
 6. Gutachterstätigkeit: keine
 7. Andere finanzielle Beziehungen: keine
- Die Postererstellung wurde von med:unit GmbH, Köln, unterstützt

Abb. 3: Inzidenz von FN, Dosisreduktionen oder Dosisverzögerungen aufgrund von FN



Gabe von Anti-Infektiva

- Anti-Infektiva wurden bei 270 Patienten (19%) oral und bei 66 Patienten (5%) intravenös verabreicht.

Hospitalisierungen und Todesfälle

- 107 Patienten (7%) wurden aufgrund von FN oder Infektion im Median 7 Tage (Range: 2-37) hospitalisiert.
- Im Therapiezeitraum verstarben 73 Patienten (5%), vorwiegend Patienten mit Bronchialkarzinom.
- Es gab keine Todesfälle aufgrund von FN.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Insgesamt wurden 322 unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert.
- In 3% aller Zyklen und bei 9% aller Patienten ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung im Kausalzusammenhang mit Neulasta aufgetreten

SCHLUSSFOLGERUNG

- Die Einhaltung der G-CSF-Leitlinien sowie die Gründe für Abweichungen von geplanter und tatsächlicher Prophylaxe bedürfen weiterer Untersuchungen.
- Vergleiche von Therapieergebnissen zwischen den Prophylaxe-Gruppen sollten mit Vorsicht interpretiert werden.
- Die Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim nach myelosuppressiver Chemotherapie führte zu sehr niedrigen Inzidenzraten febriler Neutropenie im Praxisalltag.