



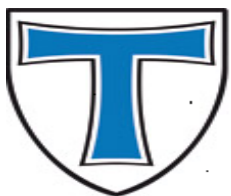
Hämatologie im Wandel - Prüfarztkurs

Session 4: Wachstumsfaktoren in der Hämatologie

G-CSF Management bei Lymphomen

Frankfurt/Main 02.03.2013

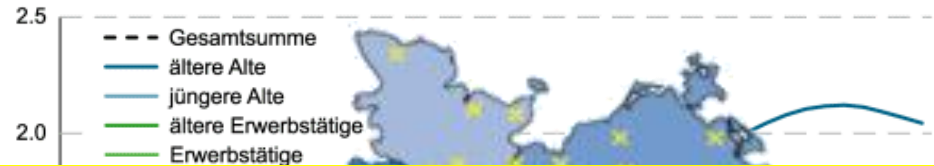
Alexander Burchardt
Med. Klinik 4/5, Hämatologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Standort Gießen



Bedenkenswertes...

- Viele ältere Patienten mit
- Vielen Komorbiditäten

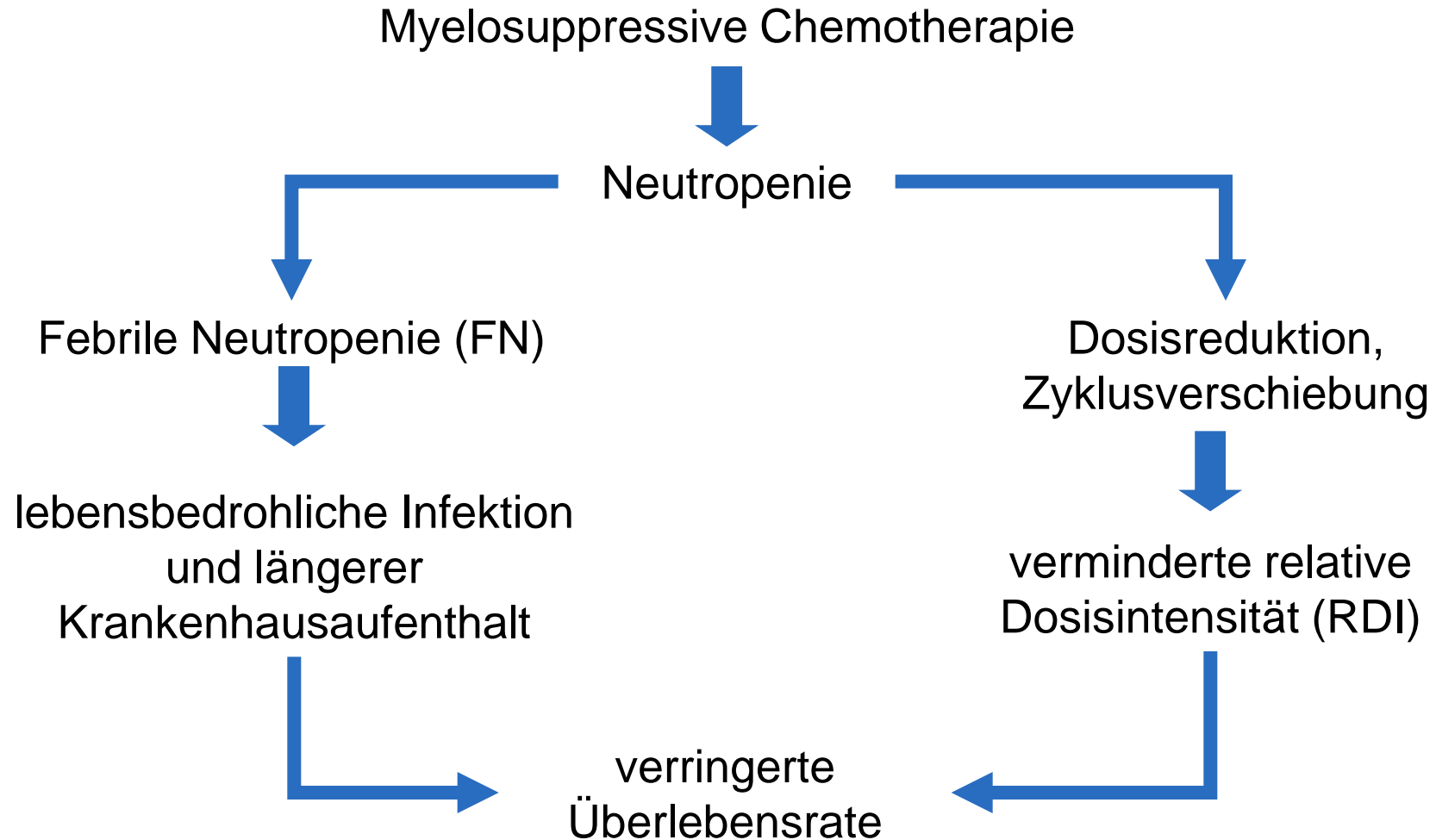
Relative Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis 2050 gegenüber 2006



- **Der beste Therapieerfolg nützt nichts, wenn die Supportivtherapie nicht funktioniert!**



Folgen der Chemotherapie induzierten Neutropenie



Kuderer NM, et al. *Cancer* 2006;106:2258–2266

Chirivella et al. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:479–484

Bosly et al. *Ann Hematol* 2008;87:277–283.

Prospektive Kohortenstudie zu Chemotherapie-assoziiierter Toxizität und Supportivtherapie im klinischen Alltag

Culakova et al. Prospective cohort study of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in oncology practice
ASCO 2012, Abstract 9135

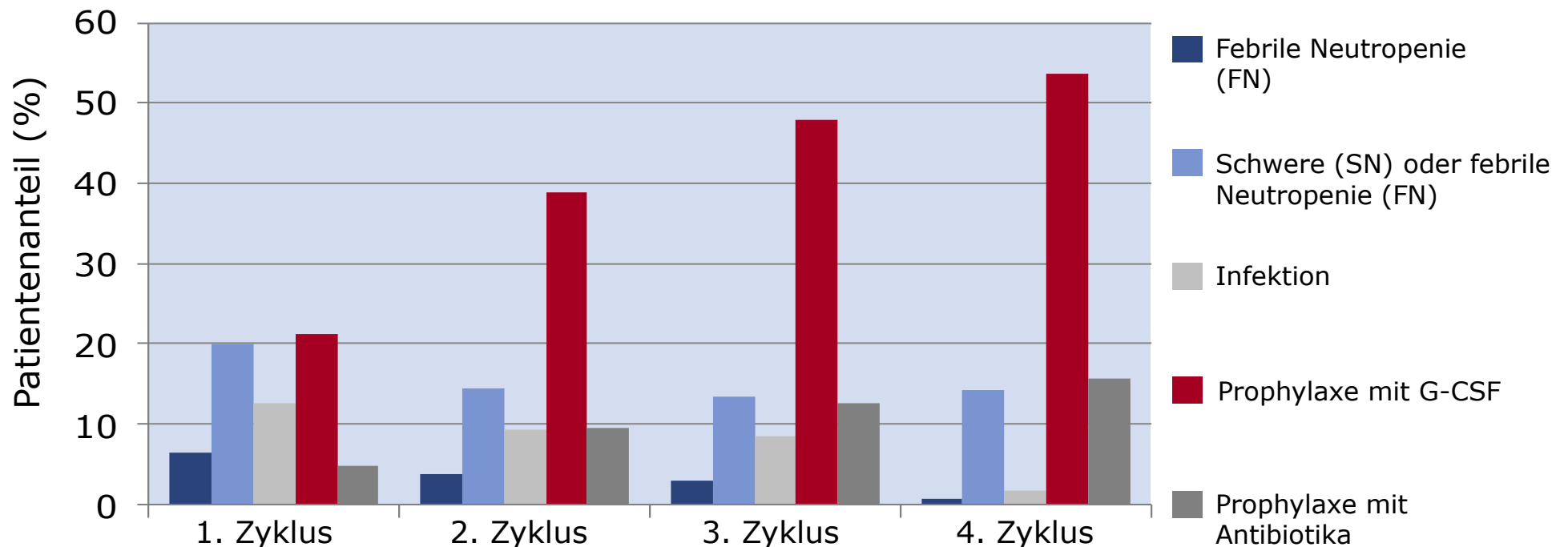
Methodik:

Design	Prospektive Kohortenstudie (2002-2006)
Patienten	3.638 Patienten mit soliden Tumoren oder Lymphomen aus 115 onkologischen US-Zentren, die zwischen 2002 und 2006 mit einem neuen Chemotherapie-Regime begannen.
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none">- Chemotherapie-assoziierte Toxizität anhand der Inzidenz von Infektionen, schwerer Neutropenie (SN) und febriler Neutropenie (FN) in den ersten 4 Zyklen der Chemotherapie- Einsatz von G-CSF und Antibiotika sowie Reduktion der relativen Dosisintensität (RDI)

Chemotherapie-assoziierte Toxizität und Supportivtherapie im klinischen Alltag

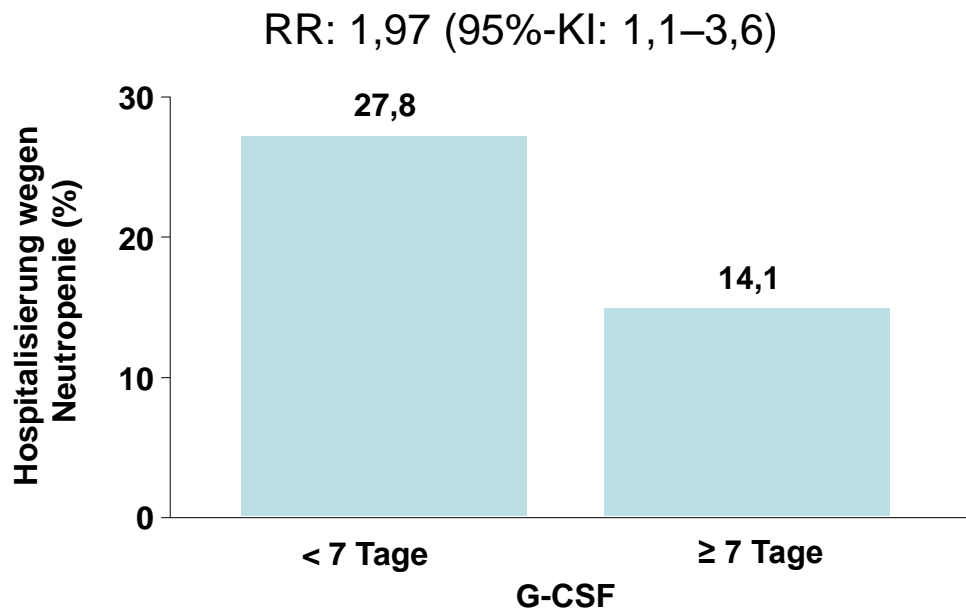
Ergebnisse:

Neutropenische und infektiöse Ereignisse traten überwiegend im 1. Zyklus auf



Zu kurze G-CSF – Gabe: höheres Hospitalisierung Risiko

NHL-Patienten, die innerhalb von 5 Tagen nach Chemotherapie täglich G-CSF erhalten haben



	Mittlere (+/- SE) Dauer der täglichen G-CSF-Behandlung	
Insgesamt	6,5	0,22
Bei Patienten mit Behandlung über < 7 Tage	4,0	0,18
Bei Patienten mit Behandlung über ≥ 7 Tage	8,9	0,16

→ Patienten mit einer G-CSF-Therapie über < 7 Tage wurden mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit wegen Neutropenie hospitalisiert wie Patienten mit G-CSF-Verabreichung über ≥ 7 Tage.

Klinischer Alltag:

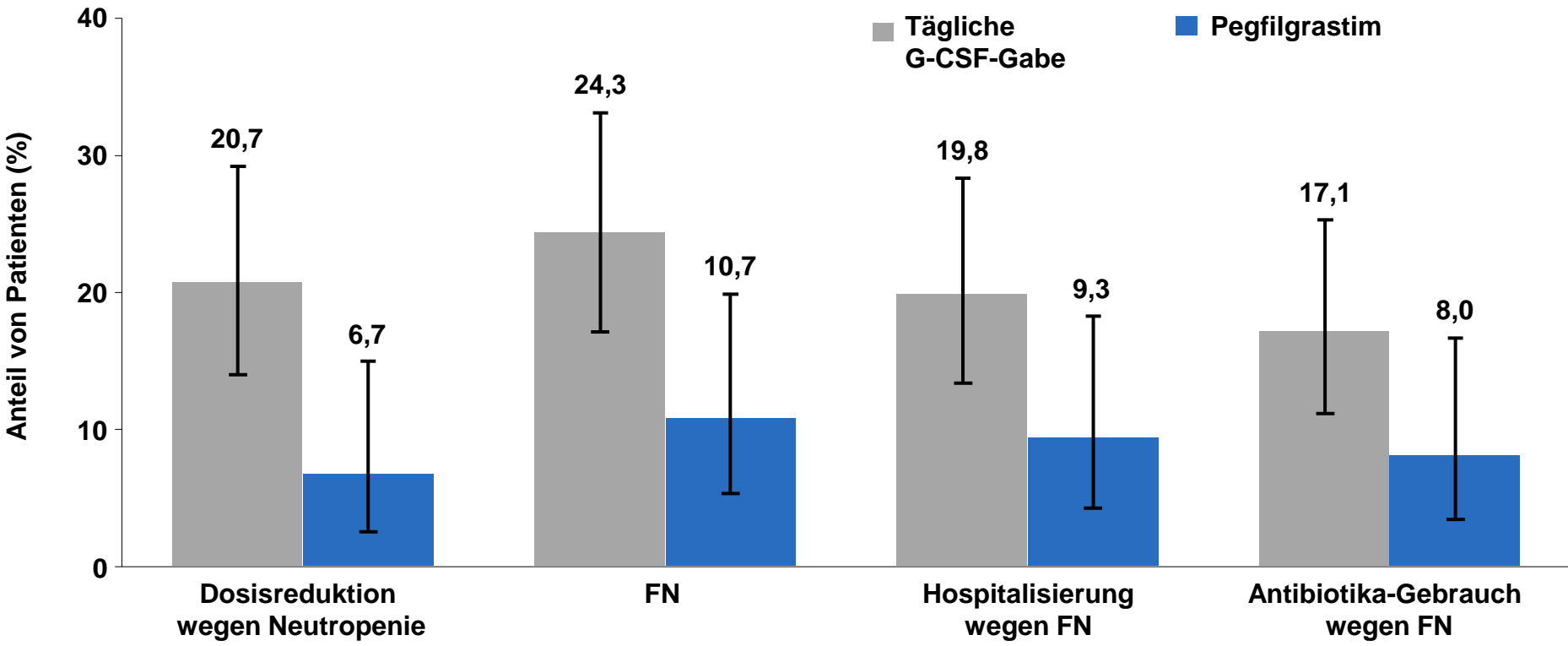
Tägliche G-CSF-Therapie bei Patienten mit NHL ist oft von kurzer Dauer

	R-CHOP-14 (n = 409)	R-CHOP-21 (n = 702)
Häufigkeit der G-CSF-PP	84%	36%
Pegfilgrastim [†]	66%	69%
Tägliche G-CSF-Gabe [†]	34%	31%
Erhaltene Dosen je Zyklus, Mittel SD	5,2 2,7	5,3 1,7

[†]Anteil von Patienten unter jenen, die eine G-CSF-PP erhielten

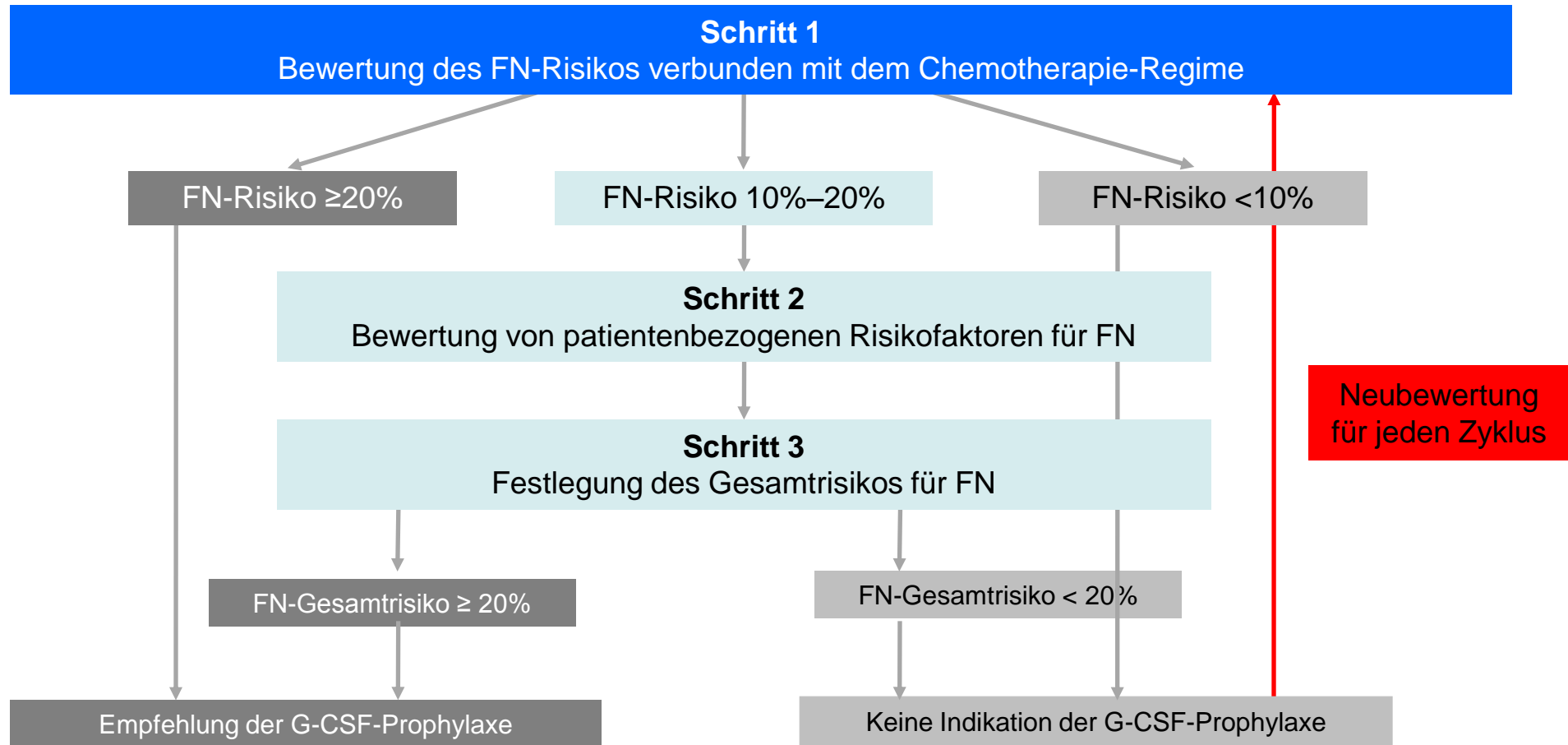
- Etwa zwei Drittel der Patienten erhielten eine G-CSF-Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim, die über den gesamten FN-Risikozeitraum eine Verabreichung gewährleistete.
- Patienten unter täglicher G-CSF-Gabe erhielten lediglich rund 5 Dosen je Chemotherapiezyklus.

Pegfilgrastim vermindert gegenüber Filgrastim die Rate an FN und neutropeniebedingte Komplikationen



→ Pegfilgrastim vermindert die Inzidenz von FN und neutropeniebedingten Dosisreduktionen um 15% gegenüber Filgrastim

Empfehlung zur prophylaktischen Anwendung von G-CSF in der Chemotherapie



Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN)

- Alter >65 Jahre

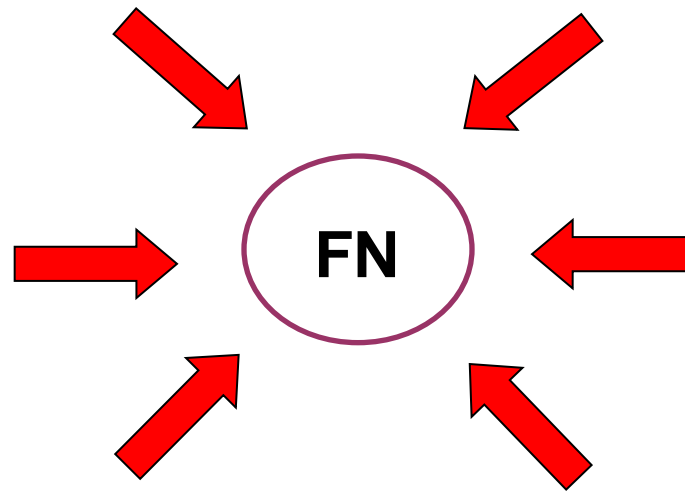
- Schlechter Performancestatus

- Fortgeschrittene/aktive Erkrankung

- Schwere Komorbiditäten

- Zytopenien durch Knochenmarkbeteiligung

- Weibliches Geschlecht



- Hämoglobin <12 g/dl

- Schlechter Ernährungszustand

- Kombinierte Chemoradiotherapie

- Frühere FN-Episode

- Offene Wunden oder aktive Infektionen

- Keine Anwendung von G-CSF oder Antibiotika

Fall 1

- 70 Jahre, männlich, ED 12/2012 eines Foll NHL in Transformation, Stadium IA
- Nebendiagnosen:
 - IDDM Typ II
 - Adipositas per magna, (120kg/170cm)
- R CHOP I: 5.+6. Dezember 2012, Kontrolltermin 14.12 (Tag 9), Zitat Arztbrief: ...“ggf. wird GCSF verordnet“...
- Komplikationslose Applikation von 2 Zyklen R CHOP, nur Leukopenie, keine Neutropenie

Fall 1

- Zyklus III Beginn 06.02
- Ambulante Kontrolle 16.02.13, Leukos 4800/ μ l
- Notaufnahme 17.02.13: seit dem Vortag Temp. > 39 C, Husten seit 2 Tagen, CrP 100 mg/l, Respiratorische Viren negativ, Leukos 3300/ μ l, davon 900 Neutrophile, iv Antibiose (Tazobactam/Piperacillin) und Verlegung auf Station
- 18.02.13 weiter Fieber, Leukos fallend auf 1000/l, 300 Neutrophile, Beginn GCSF, IgG 4,5 g/l, 20g IVIG, Eskalation auf Imipenem

Fall 1

- Verlegung in der Nacht zum 19.02.13 Intensivstation bei zunehmender respir. Insuffizienz, Leucos 900/ μ l
- Weitere klinische Verschlechterung,
- Leukozytenverlauf:
1400 (20.02) \rightarrow 5700 (21.02) \rightarrow 16300 (22.02)
- Intubation am 21.02.13
- Tod am 23.02.13 im Rahmen einer Kardio -pulmonalen Dekompensation und konsekutivem Multiorganversagen
- Einziger Keimnachweis: massenhaft *Candida glabrata* im Sputum

Fall 2

- 30 Jahre, weiblich, ED EBV assoziiertes Burkitt NHL als PTLD bei Z. n. NTX 12/2008
- 09. + 10.2012 → 4 x R mono → SD
- 10. – 12.2012 → 4 x R CHOP → CR, in jedem Zyklus Applikation von Pegfilgrastim, dennoch in jedem Zyklus Neutropenie, davon 2 febrile Neutropenien ohne Keimnachweis
- Nach 2 Wochen Rezidiv (Meningeosis), Beginn ARA – C/Thiotepa stationär, tgl. GCSF, dennoch FN ohne Keimnachweis

Fall 2

- 14.02.2013 Beginn 2. Zyklus ARA – C/Thiotepa
- Sofortiger Beginn tgl. GCSF, Entlassung bei gutem AZ, Fortführung tgl. GCSF (Rezept)
- 22.02.13: ambulante Kontrolle, schwere Neutropenie, guter AZ, klinisch keine Infektzeichen, ansteigendes CrP
- Am Tag darauf einmalig Temp. 38 C
- Montag Vorstellung TK, schwere Neutropenie, CrP 400mg/l, Sepsis und Aufnahme auf Intensivstation

Zusammenfassung

- Durch eine G-CSF-Therapie wird das Risiko einer FN erheblich reduziert und das Überleben verbessert
- Im klinischen Alltag erfolgt die GCSF Gabe häufig zu spät oder zu kurz, gelegentlich auch gar nicht
- Pegfilgrastim bietet eine optimale G-CSF-Prophylaxe mit nur einer einzigen Dosis je Chemotherapiezyklus
- Pegfilgrastim vermindert gegenüber Filgrastim die Rate an FN und neutropeniebedingten Komplikationen
- Compliance/Adhärenzprobleme werden vermieden
- Es ist häufig die Verkettung einiger Probleme, die dann letztendlich zur Katastrophe führen!