

Dirk Pleimes
Dr. med.

Epirubicin and cyclophosphamide-induced hematologic changes and recommendation for monitoring in clinical practice

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Chemotherapie zur Behandlung von Krebserkrankungen führt bei Patienten häufig zu einer schweren Knochenmarksuppression und insbesondere einer Neutropenie. Die hierdurch entstehende transiente Immunsuppression führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko, die wiederum zu Dosisreduktion und Verschiebungen von Chemotherapiezyklen zur Folge hat, und somit das onkologische Therapieergebnis beeinträchtigen kann. Das Verständnis des zeitlichen Verlaufs der Hämatosuppression, die Vorhersage ihrer Wahrscheinlichkeit und die Beschreibung einer effizienten Überwachung des Immunsystems können eine frühzeitige und sekundärprophylaktische Behandlung der Patienten verbessern.

Diese Promotion hatte drei Ziele und basiert auf der Analyse des Datensatzes der Placebogruppe einer multizentrischen klinischen Phase 2a Studie (MyeloConcept Studie). Die in dieser Studie eingeschlossenen Brustkrebspatientinnen wurde kürzlich Brustkrebs diagnostiziert und wurden chemotherapeutisch behandelt. Während des ersten Zyklus der chemotherapeutischen Behandlung wurden hämatologische Veränderungen eng überwacht. Das erste Ziel bestand in der detaillierten Beschreibung der peripheren hämatologischen Veränderungen in Brustkrebspatientinnen und einer Bewertung der klinisch relevanten Hämatotoxizitäten hervorgerufen durch die Anthracyclin und Cyclophosphamid Behandlung. Das zweite Ziel bestand in der Anwendung univariater und multivariater logistischer Regressionsanalysen zur Bestimmung von Variablen, die das Auftreten einer schweren Neutropenie und die Dauer der Neutropenie in dieser Chemotherapie behandelten Patientenkohorte vorhersagen. Das letzte Ziel bestand in der Analyse des Verlaufes der absoluten neutrophilen Granulozytenzahlen in der untersuchten Brustkrebspopulation und einem Vergleich zu Messungen in der Routinepraxis, um daraus Empfehlungen für den optimalen Zeitpunkt zur Überwachung der absoluten Neutrophilenzahlen abzuleiten. Der Tag des „erste Auftreten“ und das „Vorhandensein einer Neutropenie Grad 4“ im ersten Chemotherapiezyklus wurden für jede Patientin eruiert und im Anschluss die Tage evaluiert, an dem der höchste Anteil des Probanden identifiziert werden konnten.

Die Datenqualität der klinischen Studie war ausgezeichnet. 65 der 69 der Placeboarm randomisierten Patientinnen haben die Studie abgeschlossen und mehr als 95% der geplanten Blutproben wurden Protokollgemäß gemessen. Die hämatologische Analyse ergab, dass hauptsächlich die Zelllinie der Leukozyten reduziert wurden und vorwiegend den CTCAE Grad 3 und Grad 4 erreichten. Dies war primär auf die Reduktion der proportional größte Subpopulation der Leukozyten, den neutrophilen Granulozyten (Grad 3; 4: 100%; 81,5%) und Lymphozyten (Grad 3; 4: 20%; 1,5%), zurückzuführen. Dagegen war die Menge der

Thrombozyten und Erythrozyten, die über Hämoglobinmessungen indirekt bewertet wurden, weniger betroffen und erreichten CTCAE Grad 1 bei 60% bzw. 46,2% der Patienten jedoch Grad 2 nur in seltenen Fällen. Die Dauer der Neutropenie Grad 3 und Neutropenie Grad 4 war die Längste aller Blutlinien und dauerte im Mittel 7 bzw. 6 Tage.

Im Vergleich zu in anderen Studien berichteten Neutropenieraten, waren die Raten in der MyeloConcept Studie wesentlich höher (1,5- bis 20-fach), was durch die wesentlich häufigeren Messungen im ersten Chemotherapiezyklus erklärt werden kann, die wiederum zu einer wesentlich höheren Sensitivität der Detektion hämatologischer Toxizitäten führten. Im Gegensatz zur Neutropenie, beschreiben wissenschaftliche Publikationen die Veränderungen anderer Blutzelllinien selten oder nur für ausgewählte zelluläre Subpopulationen. Somit ist diese Studie eine der ersten Studien, die umfassend über den Verlauf der verschiedenen Zelltypen des Blutbilds unter der Wirkung der Chemotherapie induzierte Myelotoxizität berichtet.

Obwohl diese Studienbeobachtungen auf den ersten Zyklus von Anthracyclin in Kombination mit Cyclophosphamid behandelten Patienten beschränkt waren, deutete der Befund auf die wahrscheinliche Unterschätzung der Hämatotoxizität aufgrund begrenzter Bewertungszeitpunkte in anderen Studien hin.

Insbesondere die starke Reduktion der Neutrophilen kann als klinisch relevant angesehen werden, da durch mehrere Studien gezeigt wurde, dass sowohl ein niedrigerer Nadir (d.h. tiefsten Punkt im Tal der Neutrophilenwerte) als auch eine längere Dauer der Neutropenie mit einer höheren Inzidenz der febrilen Neutropenie und Infektionen zusammenhängen. Im Gegensatz dazu sind die klinischen Folgen einer schweren Lymphopenie oder Monozytopenie nicht gut verstanden, obwohl die wichtige Rolle von Lymphozyten als Bestandteil der adaptiven Immunantwort und der Monozyten als Teil der angeborenen Immunität gut beschrieben ist.

Die MyeloConcept Studie konnte mehrere Variablen zur Vorhersage der Neutropenie bestätigen, über die auch in anderen Studien in univariaten oder multivariaten Regressionsmodellen berichtet wurde, und konnte darüber hinaus neue relevante Variablen definieren. Relevante Einflussfaktoren für die Manifestation einer Neutropenie Grad 4 waren Alter, BMI, ANC beim CTX-Start und die beiden bislang nicht beschriebenen Faktoren: Tage zwischen Erstdiagnose und CTX-Start, Absolute Neutrophilenanzahl (bei mittlerer ED₅₀). Relevante Einflussfaktoren für die Dauer der Neutropenie Grad 4 waren BMI, Hill-Koeffizient und absolute Neutrophilenanzahl bei mittlerer ED₅₀.

Die Ergebnisse zeigten das der Nadir der Leukozyten und der Nadir am 12. bzw. 14. Tag in dieser mit Anthracyclin und Cyclophosphamid behandelten Brustkrebskohorte auftraten. Entsprechend der fehlenden Unterstützung durch evidenzbasierter Leitlinien, zeigte die Analyse der Fragebögen, dass die Überwachungspraxis einschließlich der Zeitpunkte in den Studienzentren sehr unterschiedlich gehandhabt wird. In der hier vorliegenden Studie wurde, der am besten geeigneten Zeitpunkt zum Nachweis des ersten Auftretens oder dem Vorhandensein einer Neutropenie Grad 4 im Zyklus entweder am 11. oder 12. Tag beziehungsweise am 14. oder 15. Tag definiert. Die Überwachung an zwei Zeitpunkten ergab eine erheblich höhere Detektionsrate der Neutropenie, insbesondere wenn sie am 11. und 15. Tag durchgeführt werden, so dass bei Patientinnen etwa die Hälfte des Erstauftretens (43%) und fast jegliches Vorliegen

(96%) der Grad 4 Neutropenie festgestellt werden konnte. Die hier beschriebene Messung an zwei Zeitpunkten könnte besonders für Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie oder von Infektionen geeignet sein.

Zusammenfassend beschreibt diese Promotion die erste klinische Studie, die ausführlich über hämatologische Veränderungen bei Brustkrebspatientinnen berichtete, die mit der Kombinationschemotherapie, bestehend aus Epirubicin und Cyclophosphamid, behandelt wurden. Die Überwachung von Blutbildänderungen in klinischen Studien mit hoher Messdichte liefert eine genauere Abschätzung der Hämatotoxizität sowohl des erreichten Grades als auch des Verlaufs der verschiedenen Blutzelllinien und erlaubt somit eine bessere Beurteilung des Immunstatus. Mehrere prädiktive Variablen in Übereinstimmung mit publizierten Variablen und zwei bislang nicht untersuchten konditionale Variablen wurden beschrieben, die dem Arzt eine Vorhersage ermöglicht, ob ein Patient mit höherer Wahrscheinlichkeit eine schwere Neutropenie bzw. lang andauernde Neutropenie entwickelt. Darüber hinaus konnten erste Empfehlungen für Spezifischen Zeitpunkten für Messungen zur effizienten Überwachung der Neutropenie von Epirubicin und Cyclophosphamid behandelten Brustkrebspatientinnen abgeleitet werden.