

Verkürzung der G-CSF-Unterstützung während 2-wöchiger CHOP Chemotherapie bei hochmalignem NHL: Erste klinische Prüfung eines 5-tägigen Zeitplans



L. Mantovani ¹, C. Engel ², A. Liebmann ¹, T. Lehmann ¹, M. Löffler ², D. Niederwieser ¹

¹ Medizinische Klinik II, Abteilung für Hämatologie / Onkologie, Universität Leipzig
² Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

Hintergrund

G-CSF-unterstützte moderate Intensivierung von Chemotherapien durch Verkürzung der Zyklusintervalle

Beispiel: NHL-B Studie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL):

Prüfung des therapeutischen Benefits einer Therapieintensivierung des CHOP-Regimes durch G-CSF-gestützte Verkürzung der Zyklusdauer (3-wöchig vs. 2-wöchig):

6 Zyklen **CHOP-21** (ohne G-CSF)

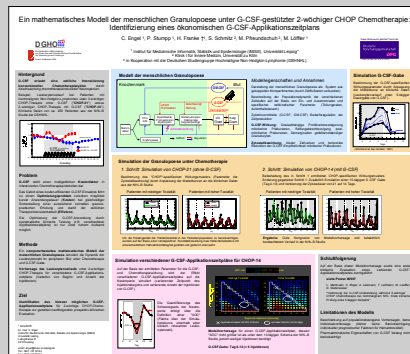
versus

6 Zyklen **CHOP-14** (mit G-CSF, **10 Tage** pro Zyklus)

Problem: Hohe Kosten von G-CSF

Fragestellung: Kann die Anzahl der G-CSF-Injektionen verkürzt werden, ohne die zeitliche Intensivierung (14-tägige Durchführbarkeit der Zyklen) einzuschränken?

Ansatz: Systematische Untersuchung verschiedener G-CSF Applikationszeitpläne mit Hilfe eines mathematischen Modells der menschlichen Granulopoese (**siehe Poster #0583**):



Modellvorhersage: Eine Verkürzung der G-CSF-Gaben auf 5 Tage (Tag 8-12) erscheint möglich.

Ziel

Durchführung einer Pilotstudie zur klinischen Evaluation einer 5-tägigen G-CSF-Unterstützung während CHOP-14 Therapie

Kontakt:

Dr. med. C. Engel
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)
Universität Leipzig
Liebigstrasse 27
04103 Leipzig

email: engel@imise.uni-leipzig.de
Tel.: 0341 / 97-16124
Fax: 0341 / 97-16109

Durchführung

Patienten

14 Patienten, Alter 49-68 Jahre, Erstdiagnose eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms, Ann-Arbor-Stadien II-IV, erhielten im Rahmen einer monozentrischen Pilotstudie eine verkürzte G-CSF-Unterstützung während Therapie mit CHOP-14.

Chemotherapie CHOP-14

Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	2 mg	i.v.	Tag 1
Prednison	100 mg	p.o.	Tag 1-5

Anzahl der Therapiezyklen: 6
Dauer eines Therapiezyklus: 14 Tage

Kriterien für die zeitgerechte Therapiefortsetzung am Tag 15:

Leukozytenzahl > 2.500 / mm³ (Nadir durchschritten)
Thrombozytenzahl > 80.000 / mm³ (Nadir durchschritten)

G-CSF-Unterstützung

300 µg/Tag bei <75 kg KG
480 µg/Tag bei ≥75 kg KG

1. Zyklus: 10 Tage G-CSF (Tag 4-13)

Bei ausreichender Blutbilderholung nach 14 Tagen im 1. Zyklus Fortsetzung mit reduzierter G-CSF-Unterstützung:

2.-6. Zyklus: 5 Tage G-CSF (Tag 8-12)

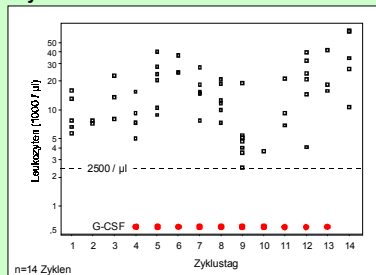
Zielgrößen

- Dauer der Therapiezyklen
- Leukozytenverlauf

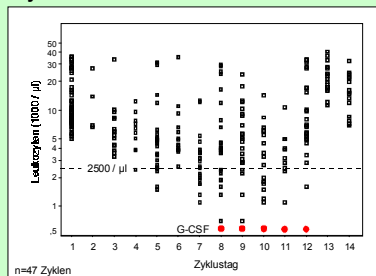
Leukozyten

Einzelmessungen:

Zyklus 1



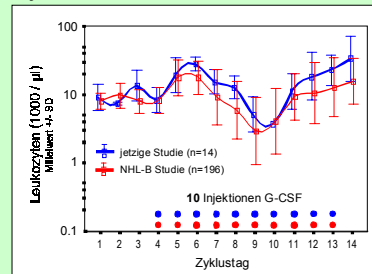
Zyklus 2-6



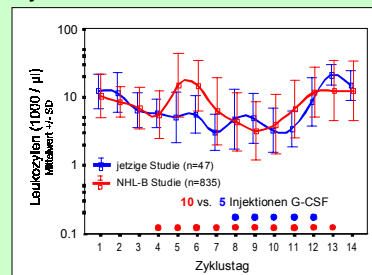
In allen Zyklen wird unter 5-tägiger G-CSF-Gabe eine **ausreichende Leukozytenerholung** (>2.500/µl) innerhalb von 14 Tagen erreicht

Historischer Vergleich mit Daten aus der NHL-B Studie der DSHNHL:

Zyklus 1



Zyklus 2-6

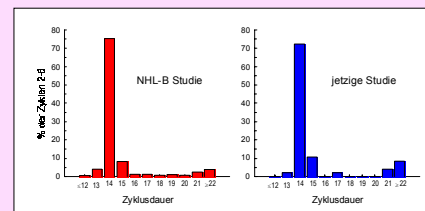


Zyklus 1: Gute Übereinstimmung zwischen den Daten der jetzigen Pilotstudie und der NHL-B Studie

Zyklus 2-6: Wegfall der initialen Leukozytose (Tag 5-6) durch späteren Beginn der G-CSF-Gabe. Am Tag 14 werden trotz verkürzter G-CSF-Gabe vergleichbare Leukozytenzahlen erreicht.

Dauer der Therapiezyklen

Verteilung der Zyklusdauern in den Zyklen 2-6 im historischen Vergleich mit Daten aus der NHL-B Studie der DSHNHL



Zusammenfassung & Schlussfolgerung

Das zeitintensierte CHOP-14 Protokoll der DSHNHL sieht zur Zeit eine 10-tägige G-CSF-Unterstützung vor.

Zur Beantwortung der Frage, ob die Dauer der G-CSF-Unterstützung verkürzt werden kann ohne Kompromittierung der zeitlichen Therapieintensivierbarkeit, wurde auf der Basis eines theoretischen Modells der menschlichen Granulopoese ein verkürzter Applikationszeitplan (Dauer: 5 Tage) identifiziert und an 14 Patienten im Rahmen einer Pilotstudie erprobt.

Unter der verkürzten G-CSF-Unterstützung war in allen Therapiezyklen eine ausreichende Erholung der Leukozytenzahl am Tag vor der geplanten Therapiefortsetzung festzustellen.

Eine wesentliche Verkürzung der G-CSF-Unterstützung (und damit Kosteneinsparung) erscheint daher erreichbar.

Detailliertere prospektive klinische Prüfungen kosten-effizienter G-CSF-Applikationszeitpläne werden Bestandteil der künftigen Phase III-Studien der DSHNHL sein.