



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Chemotherapieinduzierte Neutropenie und Neutropenie  
Management in der klinischen Praxis

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin / Verfasser: Sanja Zivkovic  
Matrikel-Nummer: 0208449  
Studienrichtung /Studienzweig (lt. Studienblatt): A449  
Betreuerin / Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Wien, im September 2009

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	4
1.1.	Allgemeines.....	4
1.2.	Aufbau einer Chemotherapie.....	5
1.3.	Zusammenhang zwischen Chemotherapeutikum und Toxizität.....	6
1.4.	Zusammenhang zwischen Dosisintensität und Toxizität.....	7
1.5.	Zusammenhang zwischen Chemotherapieschema und Toxizität.....	8
1.6.	Klinische Studien die Effektivität von Dosisintensität und Dosisdichte beweisen....	9
1.7.	Chemotherapieschemata, die am häufigsten verabreicht wurden.....	10
1.7.1.	AC, Doxorubicin/Cyclophosphamid.....	10
1.7.2.	XeloxCapecitabin/Oxaliplatin.....	11
1.7.3.	BevacizumabFolfiri.....	11
1.7.4.	Docetaxel Mono 100mg/m <sup>2</sup> .....	12
1.7.5.	Paclitaxel 175 mg/Carboplatin.....	13
1.7.6.	Gemcitabine Mono 1000-1250 mg/m <sup>2</sup> .....	13
1.7.7.	Bevacizumab plus Xeliri oder Xelox.....	14
1.7.8.	Cisplatin Mono.....	14
1.7.9.	Pemetrexed Mono.....	15
1.8.	Klinische Studien vergleichen die Toxizität einer Chemotherapie mit oder ohne GCSF.....	16
1.9.	Ziel dieser Diplomarbeit.....	18
2.	Methodik.....	19
3.	Ergebnisse.....	20
4.	Diskussion.....	30
5.	Zusammenfassung.....	34
6.	Literaturverzeichnis.....	36
7.	Anhang.....	42
8.	Lebenslauf.....	49

## **Abkürzungsverzeichnis**

ANC : absolut neutrophil count

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CSF : Kolonie-stimulierender Faktor

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

G-CSF : Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor

GM-CSF : Granulozyten Monozyten Kolonie-stimulierender Faktor

# 1. Einleitung

## *1.1. Allgemeines*

Die Chemotherapie dient in erster Linie zur medikamentösen Behandlung von Tumorerkrankungen und wird entweder als eigenständige Therapieform oder in Verbindung mit chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen eingesetzt.

Der Wirkmechanismus der verwendeten chemischen Substanzen zielt auf Stoffwechsel- und Zellteilungsvorgänge ab und kann sowohl zytostatischer als auch zytotoxischer Natur sein. Angestrebt wird eine Apoptose, d.h. eine kontrollierte Abtötung der sich rasch vermehrenden Tumorzellen. Chemotherapeutika sind allerdings nicht in der Lage, zwischen bösartigen und gutartigen Zellen mit hoher Teilungsrate, z.B. Schleimhautzellen, Haarwurzeln und Blutstammzellen, zu unterscheiden. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen einer Chemotherapie zählen daher auch Symptome wie Schleimhautentzündungen, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Veränderungen des Blutbildes etc. (Beckmann 2009).

Im Zuge der Behandlung werden nicht nur Zytostatika, sondern zusätzliche Mittel wie etwa Wachstumsfaktoren, Substanzen zur Stimulation des Immunsystems, Antihormone oder Hormone verabreicht, um die Wirksamkeit zu erhöhen und negative Begleiterscheinungen zu minimieren (Schmitt et al. 1999). Zytostatika können einzeln als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit anderen Arzneistoffen appliziert werden. Deren Addition führt zur Effizienzsteigerung sowie zur Verzögerung der Resistenzentwicklung von Tumorzellen (Bruhn et al. 2004). Zytostatika können auf verschiedene Art und Weise in den Körper eingebracht werden. Am häufigsten geschieht dies intravenös durch Infusionen oder Injektionen. Die Medikamente verteilen sich auf diesem Weg besonders schnell über den gesamten Körper. Auch Tabletten oder Kapseln stehen zur Auswahl (Beckmann 2009). Das Ziel einer Krebsbehandlung ist die Heilung (kurative Therapie), zumindest aber eine Lebensverlängerung und Linderung der Symptome (palliative Therapie), (Bruhn et al. 2004).

## ***1.2. Aufbau und Durchführung einer Chemotherapie***

Jede Chemotherapie setzt sich aus einer Reihe von Einzelbehandlungen zusammen. Eine Therapiephase, auch Zyklus genannt, dauert in der Regel zwischen drei und vier Wochen (Kresser 2009).

Die Zytostatika werden dabei einmal oder mehrmals pro Woche verabreicht. Dauer und Anzahl der Zyklen hängen von der Art des Tumors und vom Krankheitsstadium ab. In den meisten Fällen umfasst die Chemotherapie vier bis fünf Zyklen. An jeden Zyklus schließt eine Therapiepause an, die sich über Wochen oder Monate erstrecken kann und dringend nötig ist, damit der Organismus die Möglichkeit zur Regeneration erhält (Beckmann 2009). Eine mehrfache Wiederholung der Therapiephasen ist angezeigt, da die Medikamente in der Hauptsache jene Tumorzellen angreifen und zerstören, die sich gerade in Teilung befinden, diejenigen in Ruhephase jedoch weitgehend verschonen. Erst wenn diese sich in den folgenden Zyklen ebenfalls teilen, können auch sie erfasst und unschädlich gemacht werden (Kresser 2009). Anhand zahlreicher klinischer Studien wurde ermittelt, welche Dosis eines Zytostatikums für welchen Patienten am besten geeignet erscheint. Als Ausgangspunkt für die Berechnung der richtigen Dosierung dient in der Regel die Körperoberfläche, die sich aus dem Gewicht und der Körpergröße ergibt. Des Weiteren werden der Allgemeinzustand des Patienten sowie die Funktion von Organen wie Leber und Nieren, deren Veränderung den Abbau und die Ausscheidung des Medikaments verzögern kann, in die Überlegungen miteinbezogen (Hiller et al. 2009). Trotz strengster Einhaltung vordefinierter Kriterien ist eine Chemotherapie häufig mit Komplikationen verbunden. Diese können sich negativ auf die Abstände zwischen den einzelnen Therapiephasen auswirken, ja sogar zum Ausfall eines oder mehrerer Zyklen führen. Regelmäßige Untersuchungen, z.B. des Blutes, verweisen auf entsprechende Veränderungen, so dass der Behandlungsplan rechtzeitig revidiert und individuell angepasst werden kann.

Als eine der häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie gilt die Myelotoxizität, die u.a. Neutropenie auslösen kann. Darunter versteht man das Absinken der neutrophilen Granulozyten unter einen Wert von  $500 \text{ Zellen/mm}^3$  (Huges et al. 2002). Dieser Zustand kann gerade im Zuge einer Chemotherapie zum Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität werden und gibt Anlass zu einer sofortigen Dosisreduktion, zur Verschiebung oder gar zur Streichung von Therapiezyklen (Aapro et al. 2006).

### ***1.3. Zusammenhang zwischen Chemotherapeutikum und Toxizität***

Wichtige Parameter für die Toxizität sind neben dem Allgemeinzustand des Patienten die Dosis, die Form der Verabreichung sowie der Wirkstoff selbst, vor allem aber Enzyme, die den Abbau der Zytostatika steuern (Lange-Lindberg et al. 2006). Genetische Varianten dieser Biokatalysatoren können mit eingeschränkter Aktivität ausgestattet sein und damit lebensbedrohliche Begleiterscheinungen hervorrufen. Um die wirksamste Dosis zu eruieren und Toxizitätsrisiken nach Möglichkeit auszuschließen, sollte bereits vor Behandlungsbeginn durch eine pharmakogenetische Untersuchung festgestellt werden, ob der betreffende Patient Träger einer entsprechenden Genvariante ist.

- Das Enzym **CYP 2C8** metabolisiert **Paclitaxel**, wobei es durch individuelle Strukturen zu gewissen Unterschieden in Bezug auf Ausmaß und Geschwindigkeit des Abbaues kommt. Die Enzymvariante CYP 2C8\*3, deren wesentlichste Merkmale zwei Polymorphismen sind, weist herabgesetzte Aktivität auf. Bei Trägern dieses Allels sind häufig therapiebedingte Toxizitäten zu beobachten.
- **5-Fluorouracil** und Pyrimidin-Basen werden durch **Dihydropyrimidin-Dehydrogenase** (DPD) abgebaut. Durch Veränderungen am DPD-Gen wird die Verstoffwechslung dieser Substanzen beeinträchtigt, was wiederum zu schweren Toxizitäten führen kann.
- Das Enzym **Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)** ist am Abbau von Folsäure beteiligt. Durch Veränderungen an der Nukleotidposition 677 des MTHFR-Gens entsteht wiederum eine Genvariante mit reduzierter Enzymaktivität. Träger dieses Allels können bei Verabreichung von **Methotrexat** und anderen Folatantagonisten ein hohes Toxizitätsrisiko ausbilden.
- Für den Abbau der Thiopurine, z.B. **Azathioprin**, zeichnet das Enzym **Thiopurinmethyltransferase (TPMT)** verantwortlich. Eine verminderte TPMT-Funktion kann zu Myelotoxizität und in weiterer Folge sogar zum Tod führen (Busse 2009).

#### ***1.4. Zusammenhang zwischen Dosisintensität und Toxizität***

Wichtige Parameter für die Wirksamkeit einer Chemotherapie sind eine individuell angepasste Dosierung der Zytostatika, eine bestimmte Dosisintensität sowie das Einhalten genau definierter Schemata. Treten im Zuge der Behandlung dennoch ernsthafte Nebenwirkungen, z.B. hämatologische Toxizität, auf, muss die Dosis modifiziert, gegebenenfalls reduziert werden. Auch weitere Änderungen im Therapieplan, Verschiebungen oder gar Streichungen von Zyklen sind nicht auszuschließen, selbst wenn jedwede Abweichung vom ursprünglich erstellten Schema den Therapieerfolg mindert. Eine durch Chemotherapie bedingte Neutropenie bzw. febrile Neutropenie zählt zu den am meisten gefürchteten Komplikationen im Zuge der Tumorbehandlung und muss zu einer sofortigen Dosisreduktion führen (Lyman et al. 2007). Am wirksamsten kann das Neutropenierisiko durch die Gabe von rekombinanten humanen myeloiden Wachstumsfaktoren einschließlich Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) gesenkt werden, wie zahlreiche klinische Studien belegen (Lyman et al. 2007). Diese Mittel regulieren die Bildung und die Freisetzung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten aus dem Knochenmark und werden weltweit in der onkologischen Praxis eingesetzt. Gängige G-CSF-Medikamentationen sind Lenograstim, Pegfilgrastim und Filgrastim, die gewisse Unterschiede in Bezug auf ihre pharmakokinetischen Eigenschaften aufweisen. Eine prophylaktische G-CSF-Gabe wird dann angeraten, wenn die Therapie von Anbeginn einen adjuvanten oder potenziell kurativen Ansatz verfolgt oder einen entscheidenden Beitrag zur Lebensverlängerung leisten kann (Aapro et al. 2006).

#### ***1.5. Zusammenhang zwischen Chemotherapieschema und Toxizität***

Das Chemotherapieschema legt fest, welche Zytostatika, einzeln oder in Kombination, wie oft, in welcher Dosis und in welchen Abständen verabreicht werden. Abkürzungen für die gebräuchlichsten Wirkstoffe sind z.B. AC für Doxorubicin und Cyclophosphamid oder DCF für Docetaxel /Cisplatin /5-Fluorouracil. Jede Chemotherapie ist mit einem bestimmten Toxizitätsrisiko verbunden, wobei – wie bereits erwähnt – die febrile Neutropenie eine der häufigsten Komplikationen darstellt. Demgemäß sind laut EORTC-Leitlinien bei der Einschätzung des Toxizitätsrisikos eines Patienten unbedingt das schemagebundene Risiko einer febrilen Neutropenie und deren Komplikationen zu berücksichtigen (Aapro et al. 2006). Die prophylaktische Gabe von G-CSF zur Unterstützung intensiver Chemoschemata wird

dringend angeraten, um bestmögliche Behandlungserfolge zu erzielen (Aapro et al. 2006). Aktuelle klinische Studien unterstreichen, dass es durch Kombination verschiedener Zytostatika, die sich in ihrer Wirkweise ergänzen (z.B. Standard-AC-Schemata plus Paclitaxel zur Behandlung des Mammakarzinoms), und durch Manipulation ihrer Dosen und Schemata zu entscheidenden Verbesserungen in der Krebstherapie gekommen ist (Beckman 2009) Vor allem die Steigerung der Dosisintensität und der Dosisdichte leistet dabei einen wesentlichen Beitrag. Durch eine Verkürzung der Zeitspanne zwischen zwei Therapiezyklen (etwa von 3 auf 2 Wochen), d.h. durch eine Erhöhung der Dosisdichte, steigen auch die Chancen, Ausbildung und Wachstum der Tumorzellen zu vermindern bzw. zu unterdrücken. Zudem verkürzt sich auf diese Weise die Gesamtdauer der Therapie, was sich nicht nur positiv auf den Therapieerfolg, sondern auch auf die Lebensqualität des Patienten auswirkt (Lyman et al. 2007).

### ***1.6. Klinische Studien, die die Effektivität von Dosisintensität und Dosisdichte beweisen***

Zur Behandlung des Mammakarzinoms greift man heute neben der üblichen Therapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamiden (AC) auch auf Paclitaxel in Kombination mit AC oder als Monotherapie zurück. Zahlreiche klinische Studien belegen die Wirksamkeit dieser Substanz in Bezug auf die Überlebens- und Remissionsrate (Simpson et al. 2007). Die Pharmakokinetik von Paclitaxel verläuft nicht linear. Am zweckmäßigsten erweisen sich Dosen von 135-175 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht als 3- bis 24-stündige Infusionen (Spencer et al. 1994). Zwei randomisierte, multizentrische Studien haben die Gabe von Paclitaxel sequenziell zu AC (AC-T) mit AC als Monotherapie verglichen. An der Studie 9344 der CALGB (Cancer and Leukemia Group) haben insgesamt 3121 Patientinnen teilgenommen und randomisiert eine von drei Dosen (**60, 70, 90 mg/m<sup>2</sup>**) **Doxorubicin** mit **Cyclophosphamiden 600 mg/m<sup>2</sup>** (**AC-Schema**) erhalten, und zwar in 4 Zyklen mit einem Abstand von 3 Wochen zwischen den Zyklen und mit oder ohne 3-stündige **Paclitaxel-Infusion von 175 mg/m<sup>2</sup>** (**AC-T**) (Henderson et al. 2003). Alle Patientinnen, die im Zuge der Therapie eine febrile Neutropenie entwickelten, gehörten der Dosisgruppe 90 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin an und erhielten G-CSF und Ciprofloxacin. Die Studie hat gezeigt, dass sich bei Ergänzung des AC-Schemas durch Paclitaxel sowohl die Remissionsrate als auch die Überlebensrate von Mammakarzinom-Patientinnen verbessern ließ. Die so therapierten Patientinnen wiesen eine Fünf-Jahres-Remission von 70% auf, diejenigen, denen lediglich AC verabreicht worden war, 65%.



Das Rezidivrisiko nahm in der AC-T-Gruppe um 17% ( $p=0,0023$ ) ab. Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben nach fünf Jahren schnitten die Patientinnen aus der Paclitaxel-Gruppe mit 80% vs. 77% besser ab. Dies entspricht einer Senkung des Mortalitätsrisikos um 18% ( $p=0,0065$ ). Eine Steigerung der Doxorubicin-Dosis über  $60 \text{ mg/m}^2$  trug hingegen nicht zu einer Verminderung des Mortalitätsrisikos bei (Henderson et al. 2003). Eine weitere Untersuchung, die Studie NSABP B-28 des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects, bezog 3060 Patientinnen randomisiert in zwei Gruppen ein. Eine Gruppe erhielt 4 Zyklen Standardchemotherapie mit AC (**Doxorubicin  $60 \text{ mg/m}^2$  und Cyclophosphamide  $600 \text{ mg/m}^2$** ) mit einem therapiefreien Intervall von 3 Wochen zwischen den Zyklen, die andere Gruppe 4 Zyklen Chemotherapie mit AC ergänzt durch Paclitaxel  $225 \text{ mg/m}^2$  (3-stündige Infusion) mit 3 Wochen Pause zwischen den Zyklen. Nach fünf Jahren betrug die krankheitsfreie Überlebensrate in der AC-T-Gruppe 76%, in der AC-Gruppe 72% ( $p=0,008$ ), womit abermals die positive Wirkung von Paclitaxel bei adjuvanter Chemotherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms nachgewiesen wurde (Mamounas et al. 2003). Eine multizentrische, randomisierte Studie der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) hat die Effizienz der dosisdichten und dosisintensivierten Therapie anhand von 1284 Studienteilnehmerinnen mit Mammakarzinom bestätigt. Diese erhielten alle 2 Wochen entweder eine sequentielle Paclitaxel-Therapie (E-C-T) oder alle 3 Wochen die Standardtherapie (EC-T). Das E-T-C-Regime umfasste 3 Zyklen mit  **$150 \text{ mg/m}^2$  Epirubicin,  $225 \text{ mg/m}^2$  Paclitaxel und  $2500 \text{ mg/m}^2$  Cyclophosphamid** sowie G-CSF zur Unterstützung der Therapie, das EC-T-Regime  **$90 \text{ mg/m}^2$  Epirubicin und  $600 \text{ mg/m}^2$  Cyclophosphamid**, gefolgt von  **$175 \text{ mg/m}^2$  Paclitaxel** für die Dauer von 4 Zyklen. Anhand der ermittelten Daten konnte eine signifikante Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensrate bei jenen Frauen festgestellt werden, die sich einer dosisdichten Therapie unterzogen hatten. Die Quote betrug 80% gegenüber 70% bei Standardtherapie, das Gesamtüberleben 90% vs. 87% (Möbus 2004). Im Rahmen einer großen multizentrischen Studie, CALGB 9741, haben Citron et al. die Wirksamkeit der dosisdichten Behandlung beim frühen Mammakarzinom untersucht. Dabei wurden vier Regimes von  **$60 \text{ mg/m}^2$  Doxorubicin,  $175 \text{ mg/m}^2$  Paclitaxel und  $600 \text{ mg/m}^2$  Cyclophosphamid** miteinander verglichen, entweder als sequentielle A-T-C- oder als kombinierte AC-T-Therapie. Der Abstand zwischen den Zyklen betrug 2 Wochen (dosisdichtes Regime) bzw. 3 Wochen. Der Gruppe des dosisdichten Regimes wurde zudem G-CSF verabreicht. Das dosisdichte Regime zeigte innerhalb von 4 Jahren eine Signifikanz sowohl in Hinblick auf das remissionsfreie Überleben (82% zu 75%;  $p=0,01$ ) als auch auf das gesamte Überleben (89% zu 81%;  $p=0,013$ ). Hingegen ließen sich keine gravierenden

Unterschiede zwischen A-T-C- und AC-T-Regime bezüglich der Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens ausmachen (Citron et al. 2003).

## 2. Chemotherapieschemata, die am häufigsten verabreicht wurden

### 2.1. AC Doxorubicin/Cyclophosphamid

Das Mamma Karzinom ist eines der häufigsten vorkommenden Karzinome bei Frauen. (Landis et al. 1998)

Aus diesem Grund hat die medikamentöse Therapie im Sinne der Verbesserung der Überlebensrate einen hohen Stellenwert und die Entwicklung von neuen Medikamenten und neue Planung der Therapie hat Präferenz. (Neidhart et al. 1984) Eine randomisierte Studie aus Houston mit 1016 Patienten verglich zwei Chemotherapieregime, und zwar AC Doxorubicin /Cyclophosphamide (60 und 600 mg/m<sup>2</sup>) und TC Docetaxel /Cyclophosphamide (75 und 600 mg/m<sup>2</sup>), die alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht wurden. Die Resultate zeigten krankheitsfreies Überleben von 86% für TC und 80% für AC (Rezidiv Risiko war 0,67) während das Gesamtüberleben für TC und AC 90% zu 87% (Rezidiv Risiko war 0,76) betrug. Jedoch trat Toxizität wie Neutropenie und Fieber häufiger bei dem TC Regime (5%, 25 Patienten) im Vergleich zu AC (2,5%;13 Patienten) (Jones et al. 2006).

	TC(n=506)				AC(n=510)			
	Grad%				Grad%			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Neutropenie	<1	1	10	51	1	2	12	43

Tabelle 1. Häufigkeit von Neutropenie bei der Therapie mit AC und TC (Jones et al.2006)

(AC: Doxorubicin und Cyclophosphamide; TC: Docetaxel und Cyclophosphamide)

In einer weiteren multizentrischen Studie wurden 275 Patienten randomisiert in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe von Patienten erhielt AT (Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>) oder AC (Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) alle 3 Wochen

für maximal 6 Zyklen . Es gab keine Unterschiede in der Effektivität und durch Schemas verursachte Toxizitäten, wie z.B. Neutropenie (Grad 4). Jedoch gab es Unterschiede im Auftreten der febrilen Neutropenie, die bei dem AT Regime öfters vorkam ( $P<0.001$ ) , bei dem AT Regime zu 32% und bei dem AC regime zu 9% (Biganzoli et al. 2002).

	AT(n=136)		AC(n=135)	
	Nr.	%	Nr.	%
Grad 4 Neutropenie	121	89	110	81
Febrile Neutropenie	43	32	12	9

Tabelle 2. . Häufigkeit von Neutropenie und febriler Neutropenie ( Biganzoli et al. 2002)

## **2.2. Xelox Capecitabin /Oxaliplatin**

In der Behandlung von kolorektalem Karzinom hat sich das Xelox (Capecitabine plus Oxaliplatin) Regime mit seiner hohen Wirksamkeit durchgesetzt. Die Studien berichten über höhere Sicherheit von Xelox im Vergleich zu den anderen Regimes wie FU/Leukoverin/Oxaliplatin (Folfox), die eigentlich ähnliche Auswirkung auf das Gesamtüberleben und Rückbildungsrate des kolorektalen Karzinoms hat. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden 96 Patienten ein Xelox Regime d.h. Oxaliplatin i.v.  $130 \text{ mg/m}^2$  am ersten Tag und oral Capecitabine  $1000 \text{ mg/m}^2$  2x tgl .über 15 Tage mit 3 Wochen Abstand zwischen den Zyklen verabreicht. Die Ergebnisse zeigten ähnliche Toxizitäten, was auch voraussehbar war, außer Myelotoxizität , Neutropenie Grad 3 und 4 (Cassidy et al.2004).

## **2.3. Bevacizumab / Folfiri**

In der Behandlung vom metastasierenden Kolorektalen-Karzinom werden heutzutage Folfiri (Irinotecan/Leukovorin/5-Fluorouracil) und Folfox (Oxaliplatin/Leukovorin/5-Fluorouracil) mit oder ohne Zusatz von Bevacizumab als Standardtherapie eingesetzt. Eine klinische Studie hat retrospektiv die Übersicht von den Ergebnissen (Symptomatik und Toxizität) von allen vier Schemata erfasst (Fortner et al.2007).

	Folfiri N=6	Folfox N=35	<b>Folfiri/BV</b> <b>N=8</b>	Folfox/BV N=39
Zyklen Nr.(Mittelwert)	8 (6-12)	10 (2-13)	<b>9 (6-12)</b>	8 (2-16)
Nr. beobachtete Tage	199,5(67,18)	157,67(60,82)	<b>144,75(34,65)</b>	127,54(68,53)
Dosis Reduktion Fälle				
Infolge niedrigen ANC	2(33)	7(20)	<b>0</b>	2(5)

Tabelle 3. Dosis Reduktion Fälle infolge niedrigen ANC (Fortner et al. 2007)

Die Ergebnisse zeigten keine großen Unterschiede in der Symptomatik zwischen Folfiri und Folfox und Zusatz von Bevacizumab hat sich als vorteilhaft gezeigt. Es kam zu Verschiebungen zwischen den Zyklen und in den meisten Fällen war der Grund ein verminderter ANC (absolute neutrophil count)-Wert (Fortner et al. 2007).

	Folfiri N=6	Folfox N=35	<b>Folfiri/BV</b> <b>N=8</b>	Folfox/BV N=39
Neutropenie	3(50)	15(43)	<b>--</b>	15(42)

Tabelle 4. Häufigkeit einer Neutropenie, \*Werte in der Klammer sind % ;( Fortner et al.2007)

#### 2.4. **Docetaxel Mono 100 mg/m<sup>2</sup>**

Docetaxel ist ein Arzneistoff, der aus *Taxus baccata* semisynthetisch hergestellt und in der Behandlung von Ovarialkarzinomen eingesetzt wird. (Ringel et al.1991) Eine Studie die sich nicht nur über die klinische Effektivität sondern auch über die Toxizität von Docetaxel beschäftigte, erfasste 32 Patienten ,denen entweder 100 mg/m<sup>2</sup> oder 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen verabreicht wurde. Der häufigste myelotoxische Effekt bei allen Patienten war Granulozytopenie Grad 4 (50% 13 Patienten). 72% benötigten prophylaktisch G-CSF für Grade 4 Granulozytopenie im ersten Zyklus und febrile Neutropenie trat bei 6 Patienten (33%) auf (Verschraegen et al. 2000).

## 2.5. Paclitaxel 175 / Carboplatin

In der Behandlung von Ovarialkarzinomen werden heutzutage Taxane ( Paclitaxel ) als Standardtherapie eingenommen. Im Rahmen einer großen Studie wurden die Toxizitäten von Paclitaxel/Carboplatin mit Docetaxel/Carboplatin verglichen. 1077 Patienten wurden randomisiert Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> oder Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, in beiden Fällen gefolgt von Carboplatin für 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen. Die Neutropenie Grad 3 und 4 trat häufiger bei dem Docetaxel/Carboplatin Regime auf (94% zu 84%, P<0.001). Neutropenische Komplikationen (Grad 4 Neutropenie die länger als 7 Tage dauerte oder mit Fieber einherging; P<0.001) war bedeutend öfter zu beobachten als unter Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin (Vasey et al. 2004).

	Docetaxel- Carboplatin (n=539)		Paclitaxel- Carboplatin (n=533)	
Grad 3-4 hämatolog. Toxizität :				
Neutropenie	94 %		84 %	p=0.001
Tabelle 5. Neutropenische Komplikationen:				
Grad 4 Neutropenie +Fieber	11 %		2 %	p=0.001
Grad 4 Neutropenie > 7 days	14 %		3 %	p=0.001

Tabelle 5. Häufigkeit einer Neutropenie (Vasey et al.2004)

## 2.6. Gemcitabine Mono 1000-1250 mg/m<sup>2</sup>

Gemcitabin hat sich bei der Behandlung von Pankreaskarzinomen durchgesetzt, da es im Vergleich zu anderen Arzneistoffgruppen die Symptome der Erkrankung deutlicher vermindert. Im Rahmen einer randomisierte Studie haben 126 Patienten teilgenommen und bekamen im ersten Zyklus 1000 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin 1x in der Woche, für 7 Wochen lang, gefolgt von einer Woche Pause , dann weiter 1 mal pro Woche hintereinander für 3 Wochen mit der Pause in der vierten Woche oder Fluorouracil (5-FU) 600 mg/m<sup>2</sup> 1x in der Woche, wobei ein Zyklus 4 Wochen dauerte. Die Ergebnisse zeigten, dass beide Medikamente gut verträglich waren. Neutropenie Grad 4 (Granulozyten < 500 /µl ) entwickelten 6,9 %

Gemcitabine Patienten und 3,3% 5-FU Patienten (nicht signifikant da bei normalisiertem Z – Score  $p=0.1841$ ). Grad 3-4 Neutropenie trat bei 25,9 % der Gemcitabine Patienten auf und bei 4,9 % der 5-FU Patienten(  $P < 0.001$  bei normalisierten Z-Score). In beiden Gruppen sind keine ernsthaften Infektionen aufgetreten (Burriss et al. 1997).

## 2.7. **Bevacizumab Xeliri** (Capecitabin und Irinotecan)

### **Bevacizumab Xelox** (Capecitabin und Oxaliplatin)

In der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms hat Capecitabin in der Kombinationstherapie hohe Effektivität gezeigt. Eine nicht randomisierte Pilotstudie hat die Sicherheit und Effektivität von Xeliri und Xelox Regimes bei Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom untersucht. Beide Regimes zeigten gleiche Toxizitätsgrade nur unterschiedlicher Art. Das Xelox Regime hat Neutropenie Grad 3, Thrombozytopenie und Neurotoxizität 2/3 Grad hervorgerufen, während Xeliri Regime Mukositis 3/4 Grad, Diarrhöe Grad 3 sowie Übelkeit/Erbrechen und Alopezie 3/4 Grad verursacht hat (Sakar et al. 2007).

In einer Studie der AIO (Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie) wurden 255 Patienten randomisiert Xeliri Regime (die Dosis war um 20% reduziert) mit Bevacizumab oder Xelox mit Bevacizumab verabreicht. Die progressionsfreie Überlebensrate in der Xeliri plus Bevacizumab Gruppe war 84% ( nach 6 Monaten) im Vergleich zu Xelox plus Bevacizumab 76% und das mediane progressionfreie Überleben war 12,1 Monate (Xeliri plus Bev.) zu 10,4 Monate. Ein typischer toxikologischer Aspekt von dem Xeliri plus Bevacizumab Regime hat sich als vorteilhaft erwiesen, nämlich seltener Diarrhoe Grad 3 (Reinacher-Schick 2008).

## 2.8. **Cisplatin Mono**

Cisplatin ist einer der meist untersuchtesten Zytostatika und auf Grund seiner Effektivität und den Einfluss auf die Remissionsrate ist es ebenfalls einer der am häufigsten verabreichten Zytostatika in der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms. (Ginsberg et al. 1993) Eine große multicentrische randomisierte Studie hat die Effektivität und Toxizität von Cisplatin allein und in Kombination verglichen. Die Patienten waren in zwei Gruppen geteilt, die erste Gruppe bekam nur Cisplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  am 1 Tag vom 4 Wochen dauernden

Zyklus) und die zweite Gruppe hat Cisplatin (100mg/m<sup>2</sup> am 1 Tag) und Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 Tag gefolgt von eine Woche Pause). Die ganze Behandlung war aus 6 Zyklen zusammengesetzt. Die Kombination von Cisplatin hat sich als besser im Sinne Remissionsrate gezeigt, aber wenn es um die Toxizität ging, Cisplatin Mono hatte deutlich bessere Ergebnisse : Grade 4 Neutropenie 1,2% zu 35,3% für die Kombination. Das neutropenische Fieber war in beiden Fällen unter 5% (0,8 vs.4,6). Die höhere Toxizität der Medikamenten-Kombination war zu erwarten, da Cisplatin alleine durch seine geringe Myelotoxizität bekannt ist und Patienten in der Kombinationsgruppe mehr Zyklen hatten (Mittelwert von Zyklen = 4) im Vergleich zur Mono Gruppe (Mittelwert = 2) (Sandler et al. 2000).

	Patienten mit Cisplatin N=262		Patienten Gemcitabine+Ciplatin N=260	
	No	%	No	%
Granulozytopenie Grad:	3	9	56	21,7
	4	3	92	35,3
neutropenisches Fieber	2	0,8	12	4,6

Tabelle 6. Häufigkeit einer Neutropenie (Sandler et al. 2000)

## 2.9. Pemetrexed Mono

Pemetrexed wird ebenfalls in der Therapie des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms eingesetzt und zwar bei solchen Patienten, die schon eine Chemotherapie hatten. Klinische Studien berichten über eine ähnliche Effektivität wie andere Chemotherapeutika wie z.B. Docetaxel, aber mit Verbesserungen bezüglich Toxizität. Im Rahmen eine Studie, die 571 Patienten erfasste, wurden den Patienten randomisiert Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> (mit zusätzlich Vitamin B12, Folsäure, Dexamothason) oder Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (mit Dexamethasone alle 21 Tage ) am ersten Tag der Zyklen (21 Tage) gegeben und das Hauptaugenmerk auf die Gesamtüberlebensrate gelegt. Die Zyklen wurden wiederholt bis die Krankheit keine Progression zeigte. Das Gesamtüberleben für ein Jahr war gleich bei den beiden Zytostatika, aber die Docetaxel Patienten entwickelten häufiger hämatologische Toxizität , Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutropenie mit Infektionen. Die prophylaktische Verabreichung von G-CSF (ohne voriges Auftreten einer Neutropenie)

erfolgte häufiger bei Docetaxel (4 Patienten) als bei Pemetrexed (1 Patient). Alle anderen Patienten bekamen G-CSF während der Neutropenie Behandlung ( n=49 Docetaxel und n=5 Pemetrexed) oder prophylaktisch für kommende Zyklen ( Hanna et al.2004).

	% Pemetrexed Pat. N=265		% Docetaxel Pat. N=276	p
Neutropenie	5,3		40,2	<0.001
Febrile Netropenie	1,9		12,7	<0.001
Neutrop.mit Infektion	0		3,3	0.004

Tabelle 7. Häufigkeit einer Neutropenie und febriler Neutropenie ; (Hanna et al.2004)

### ***3. Klinische Studien zum Vergleich der Toxizität einer Chemotherapie mit oder ohne Verabreichung von G-CSF***

Unter Neutropenie, die durch einer Chemotherapie verursacht ist, versteht man eine verminderte Zahl von neutrophilen Granulozyten (absolute neutrophil count ANC). Die Neutropenie wird in 4 Grade eingeteilt ( National Cancer Institute, <http://ctep.info.nih.gov> 2003) .

<b>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria-Grades of Neutropenia</b>			
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
>1,5x10 <sup>9</sup> to < 2.0x10 <sup>9</sup> cells/L	>1.0x10 <sup>9</sup> to <1,5x10 <sup>9</sup> cells/L	>0,5x10 <sup>9</sup> to <1,0x10 <sup>9</sup> cells/L	<0,5 x 10 <sup>9</sup>

Tabelle 8. ( National Cancer Institute, <http://ctep.info.nih.gov> 2003)

Im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Studie, wurde die hämatologische Toxizität bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms an 230 Patienten, denen eine Chemo- (Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> und Etoposide 60 mg/m<sup>2</sup>) und Radiotherapie mit oder ohne GM-CSF (am 4. bis 18. bei jedem von den 6 Zyklen) verabreicht wurde, untersucht (Bunn et al. 1995).



Neutrophile Granulozyten Grad	Kein GM-CSF N=108		GM-CSF N=107		
	No.	%	No.	%	P
> 3	62	57	49	46	NS
> 4	26	24	19	18	0.01

Tabelle 9. Häufigkeit eine Neutropenie (Bunn et al.1995)

Während des ersten Zyklus trat Neutropenie Grad 4/5 unter GM-CSF-Gabe bei 3% der Patienten auf bzw. bei 10% ohne GM-CSF. In den darauffolgenden Zyklen (2 bis 6) lag die Häufigkeit bei 9%. Die Häufigkeit und Dauer einer Neutropenie Grad 3 mit oder ohne G-CSF Gabe war statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Diese Studie empfiehlt daher nicht den Zusatz von G-CSF wegen starker Thrombozytopenie (Bunn et al. 1995).

Mit einem Patientenkollektiv von 928 Frauen, die Docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) zur Behandlung eines Mammakarzinoms erhielten, wurde eine randomisierte klinische Studie durchgeführt, bei der vor allem die hämatologische Toxizität mit febriler Neutropenie überprüft wurde. Den Patienten wurde entweder Pegfilgrastim (6 mg/m<sup>2</sup> am 2. Tag jedes 21 Tage dauernden Zyklus; n= 465) oder Placebo (n=463) verabreicht. In der Pegfilgrastim Gruppe traten weniger Fälle mit febriler Neutropenie auf (1% zu 17%; P<0.001); die Krankenhausaufenthalte bedingt durch febrile Neutropenie waren reduziert 1% zu 14% (P<0.001) und die Verabreichung von Antiinfektiva sank (2% zu 10%, P<0.001). Diese Studie bezeichnet Pegfilgrastim als gut verträglich und sicher und betont, dass für deutlich bessere Ergebnisse in der Pegfilgrastim Gruppe die Verabreichung 24h nach der Chemotherapie maßgeblich war (Vogel et al. 2005).

Der Einfluss von G-CSF auf das Auftreten von Infektionen , verursacht durch Neutropenie mit Fieber (absolute neutrophil count < 1.0x10<sup>9</sup> pro Liter, mit Fieber > 38,2) wurde weiters an Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Rahmen einer multizentrischen randomisierten, doppelblind, placebo – kontrollierten Studie untersucht. Probanden bekamen max. 6 Zyklen der Chemotherapie und zwar 1000 mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid, 1,5 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin am 1. Tag und 120 mg/m<sup>2</sup> Etoposid am 1. bis 3. Tag, mit (n=101) oder ohne G-CSF (n=110) am 4. bis 17. Tag des 21 Tage dauernden Zyklus (Crawford et al. 1991).

	Placebo	G-CSF	p
Die Häufigkeit der febr. Neutropenie %	57(102)	28(92)	<0.001
Die Häufigkeit der Neutropenie Gr.4 %	98(102)	84(93)	0.001
Die Dauer(Tage) Neutropenie Gr.4 %	6.0(94)	3.0(86)	<0.001
Die Dauer(Tage) febr. Neutropenie	5.0(57)	4.0(25)	NS

Tabelle 10. Häufigkeit einer Neutropenie \*Werte in den Klammern sind Anzahl der Patienten; (Crawford et al. 1991)

Die Ergebnisse zeigten signifikante Verbesserungen. In der Placebo Gruppe trat eine febrile Neutropenie bei 57% der Patienten auf im Vergleich zur G-CSF Gruppe mit 28%. Die Dauer der Grad 4 febrilen Neutropenie für alle Zyklen insgesamt (Mittelwert) war 5 Tage mit Placebo und 4 Tage mit G-CSF. Die Häufigkeit von aufgetretenen Infektionen war um 50% niedriger in der G-CSF Gruppe (Crawford et al. 1991).

### ***1.7. Ziel dieser Diplomarbeit***

Die Behandlung mit Zytostatika bewirkt häufig eine schwerwiegende Schädigung des Knochenmarks (Myelotoxizität) und führt in weiterer Folge zur Neutropenie bzw. febrilen Neutropenie. Die erhöhte Infektanfälligkeit gegenüber pathogenen Keimen und anderen Krankheitserregern kann die Gesamtprognose nachhaltig beeinträchtigen. Im Zuge jeder Chemotherapie sind daher supportive Maßnahmen, d.h. die Erstellung von Konzepten zur Prävention, Diagnostik und Therapie dieser Komplikationen, unbedingte Voraussetzung. Da sich mit G-CSF das Auftreten einer Neutropenie vermeiden, zumindest aber ihre Dauer beschränken und ihr Schweregrad absenken lässt, was die Nebenwirkungen einer Chemotherapie für den Patienten erträglicher zu machen vermag, gilt die prophylaktische G-CSF-Gabe heute als Standard. Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es aufzuzeigen, auf welche Art und Weise im Klinikalltag mit der Problematik einer chemotherapiebedingten Neutropenie umgegangen wird, wobei besonderes Augenmerk auf die Verabreichung von G-CSF als prophylaktische Maßnahme gelegt werden soll.

## **2. Methodik**

Die Erhebung der Daten, die als Basis für die vorliegende Diplomarbeit herangezogen wurden, erfolgte über einen Zeitraum von 13 Wochen (von 24.Mai bis 15.August 2008.) an einem öffentlichen Krankenhaus der Stadt Wien. Zu diesem Zweck wurde eine MS-Access-Datenbank erstellt, in der alle Medikamente, die den Patienten von der Aufnahme über den stationären/tagstationären Aufenthalt bis zur Entlassung verabreicht wurden, eingetragen wurden. Auch die Laborparameter, die verordneten Chemotherapieschemata, die erhaltenen Blutprodukte, der ICD-10-Code der Krebserkrankung sowie die stationären und tagstationären Codes der Patienten wurden in einem speziell entwickelten Programm, welches ebenfalls auf einer MS-Datenbank aufsetzte, dokumentiert. Im Anschluss wurden alle erhobenen Daten statistisch ausgewertet, um daraus Antworten auf die im Rahmen dieser Diplomarbeit ausgearbeiteten Fragestellungen bezüglich Neutropenie / febriler Neutropenie, Schweregrad der Neutropenie, prophylaktischem und therapeutischem Einsatz von G-CSF abzuleiten.

*Neutropenie:* Der ANC-Wert (ANC/nl = „absolute neutrophil count“, absolute Neutrophilenzahl) ist ein wichtiger Parameter für die Funktion der Immunabwehr. Man erhält ihn durch Multiplikation der Leukozytenzahl/nl mit dem Prozentanteil der segmentkernigen und stabkernigen neutropilen Granulozyten und deren unreifer Vorstufen im peripheren Blut. Sinkt der ANC-Wert im Zuge einer Chemotherapie ab, wobei der tiefste Wert meist zwischen dem 7. und 12. Tag nach der Therapie erreicht wird, kann daraus auf eine therapieinduzierte Neutropenie geschlossen werden. Gemäß den Toxizitätskriterien des National Cancer Institutes liegt eine solche vor, wenn der ANC-Wert kleiner als 2/nl oder die Leukozytenzahl kleiner als 4/nl ist.

*Neutropenieschweregrade:* Ausgehend von den Laborparametern ANC und Leukozyten hat das National Cancer Institute Kriterien zur Einteilung der Neutropenie in unterschiedliche Schweregrade erstellt.

*Febrile Neutropenie:* Von einer febrilen Neutropenie spricht man, wenn im Zeitraum von zwei Tagen vor bis zwei Tagen nach dem niedrigsten gemessenen ANC- oder Leukozytenwert eine Körpertemperatur von über 38,3° Celsius bei gleichzeitigem Abfall der neutrophilen Granulozyten zu verzeichnen ist.

### 3. Ergebnisse

Während des Beobachtungszeitraumes wurden Daten von 262 Patienten erhoben, die in diesem Beobachtungszeitraum stationär, tagstationär als auch stationär und tagstationär aufgenommen waren.

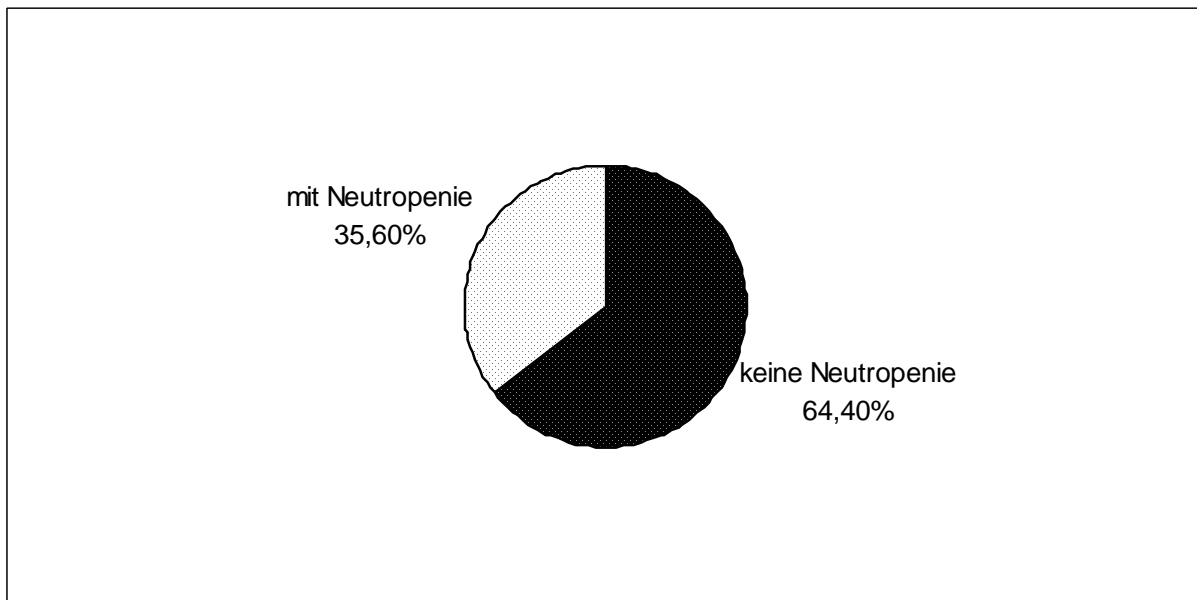
Während des Beobachtungszeitraums wurde 221 der 262 Patienten eine hämatotoxische Therapie verabreicht. Davon wurden 65 Patienten eines der 10 häufigsten Chemotherapieschemata (vorher beschrieben) verabreicht.

<b>Patienten Demographie</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 65 Patienten</li> </ul>		
Alter	<b>&lt; 65 Jahre</b> 53,9% Durchschnittsalter : 55	<b>&gt; 65 Jahre</b> 46,1% Durchschnittsalter : 73
Geschlecht	<b>Frauen</b> 38 (58,5%)	<b>Männer</b> 27 (41,5%)
Häufigste Krebsarten (nach Geschlecht)	Frauen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mamma Karzinom 55,3%</li> <li>• kolorektales K. 15,7%</li> <li>• Gebärmutterhals Krebs 5%</li> <li>• Neubild. des Retroperitoneums u.Peritoneums 5%</li> </ul>	Männer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kolorektales K. 51%</li> <li>• Pankreas K. 26%</li> <li>• Bronchien u. Lungen K. 7%</li> <li>• Nierenzell K. 4%</li> <li>• Leber u. intrahep.Gallenwege 4%</li> </ul>

Tabelle 11. Patienten Demographie

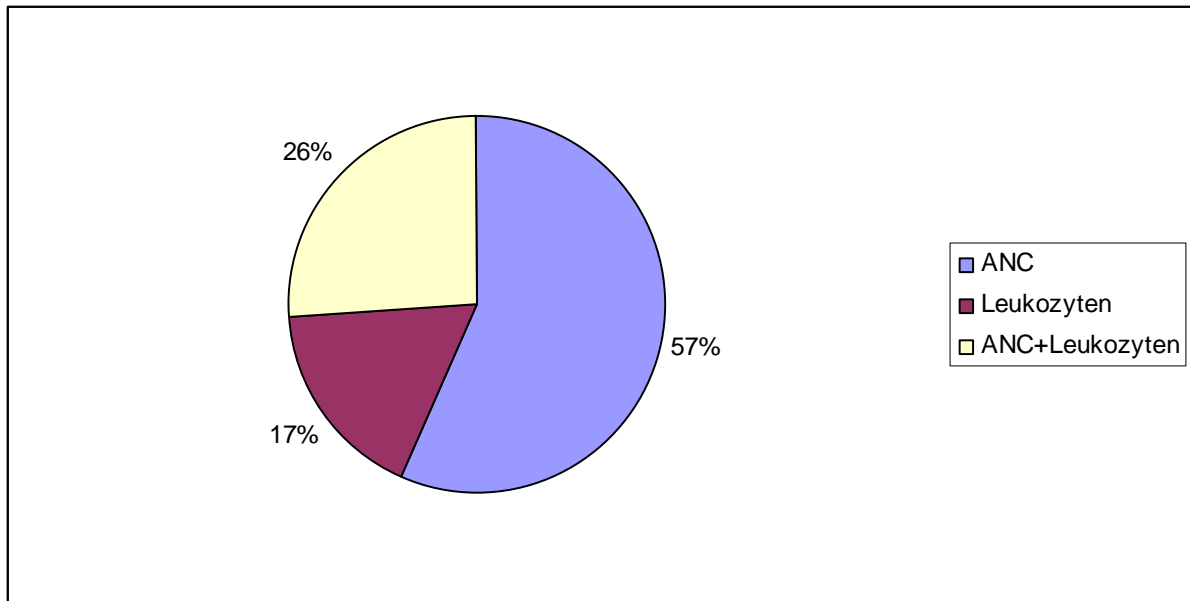
## Neutropenie

Zur Klassifizierung der Neutropenie bzw. des Neutropeniegrades wurden die Leukozyten-Neutrophilenwerte und der ANC herangezogen. Von den 221 Patienten, die eine zytotoxische Therapie erhalten hatten, war 65 Patienten eines der vorher beschriebenen 10 häufigsten Chemotherapieschemata verabreicht worden. Bei 23 Patienten konnte eine Neutropenie diagnostiziert werden und 42 Patienten entwickelten keine Neutropenie. Die prozentuelle Verteilung ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1** Prozentuelle Verteilung der Patienten mit und ohne Neutropenie

Der primäre Parameter um eine Neutropenie festzustellen war der ANC-Wert. Wenn dieser nicht vorhanden war, wurden die Leukozytenwerte herangezogen. Bei manchen Patienten ist wiederholt eine Neutropenie vorgekommen. Bei 13 Patienten (56,5%) wurde eine Neutropenie anhand von ANC-Werten untersucht, bei 4 Patienten (17,4%) wurden Leukozyten-Werte beobachtet und bei 6 Patienten (26,1%) die wurden beide Parameter herangezogen.



**Abb 2.** Prozentuelle Verteilung der zur Feststellung einer Neutropenie herangezogenen Laborwerte

Weiters wurden Daten wie verabreichte Zyklen, Zyklen deren Effekt eine Neutropenie verursachte, von den Patienten, die die 10 häufigsten Chemotherapieschema bekamen, analysiert. In der Tabelle 12 und 13 sind die Chemotherapieschemata mit entsprechenden Wirkstoffen, Anzahl der Zyklen die verabreicht wurden und die prozentuelle Verteilung der Zyklen mit vorhandener Neutropenie zu finden.

<b>Schema</b>	<b>Tumor- art</b>	<b>Wirkstoffe</b>	<b>Zykle n</b>	<b>Neutropenie %</b>
AC	Mamma Karzinom	Doxorubicin/Cyclophosphamide	39	31%
Xelox	kolorektale s Kazinom	Capecitabin/Oxaliplatin	13	39%
Bevacizumab Folfiri	kolorektale s Karzinom	5- Fluorouracil,Bevacizumab/Calci umfolinat/Irinotecan	22	14%
Docetaxel Mono 100 mg/m <sup>2</sup>	Mamma Karzinom	Docetaxel	15	0
Paclitaxel 175/Carboplatin	Ovarial Karzinom	Paclitaxel/Carboplatin	11	18%
Gemcitabin Mono 1000-1250mg/m <sup>2</sup>	Pankreas Karzinom	Gemcitabin	16	69%
Bevacizumab Xeliri	Kolorektal es Karzinom	Bevacizumab/Irinotecan/Capecit abin	11	25%
Bevacizumab Xelox	Kolorektal es Karzinom	Bevacizumab/Oxaliplatin/Capec itabin	18	18%
Cisplatin Mono Wöchentlich	Ovarial Karzinom	Cisplatin	11	0
Pemetrexed Mono	Lungen Karzinom	Pemetrexed	14	20%

Tabelle 12. Häufigkeit auftretenden Neutropenien

Schema	Neutropenie Fälle	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
AC	7	3 (19%)	1 (6%)	2 (13%)	1 (6%)
Xelox Capecitabin/Oxaliplatin	3	1 (20%)	2 (40%)		
Bevacizumab Folfiri	2	1 (17%)	1 (17%)		
Docetaxel Mono 100 mg/m <sup>2</sup>					
Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> /Carboplatin	1			1 (33%)	
Gemcitabine Mono 1000-1250mg/m <sup>2</sup>	5		2 (25%)	1 (16%)	2 (25%)
Bevacizumab Xeliri	1	1 (25%)			
Bevacizumab Xelox	2	1 (13%)	1 (13%)		
Cisplatin Mono wöchentlich					
Pemetrexed Mono	1			1 (20%)	

Tabelle 13.



Auch der Grad der Neutropenie, wurde mittels der ANC-Werte und Leukozyten-Werte festgestellt. Die Einteilung erfolgte nach der Klassifizierung des National Cancer Institutes. (NCI). Folgende Abbildung zeigt, wie viele Patienten diese 4 Grade der Neutropenie entwickelten und die Zahl der jeweils betroffenen Patienten bei denen ANC-Wert für die Auswertung zur Verfügung standen. Das heißt 6 Patienten entwickelten eine Neutropenie Grad 3 und für die Einteilung der Schweregrade wurde bei 4 von diesen der ANC-Wert verwendet.

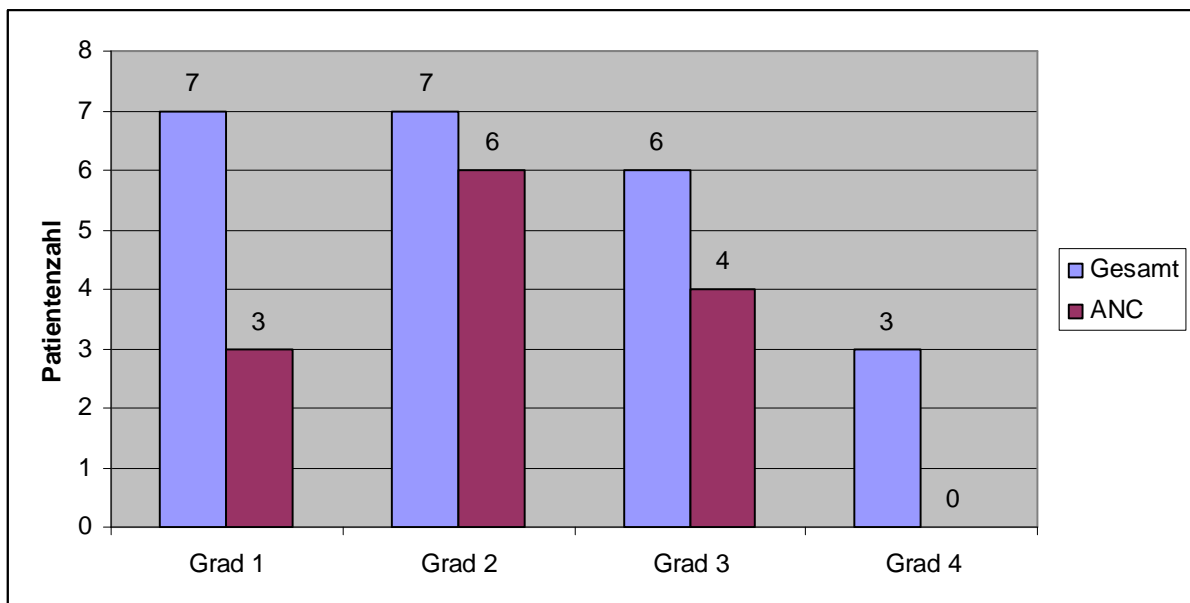


Abb.3

## Febrile Neutropenie

Ob eine febrile Neutropenie aufgetreten ist oder nicht, wurde bei den Patienten mit Neutropenie Grad 3 und 4 analysiert. Infolge einer febrilen Neutropenie wurde ein Patient während des Beobachtungszeitraums stationär aufgenommen. Sein Aufenthalt auf der Station wegen Neutropenie bedingter Komplikationen dauerte 10 Tage. Bei diesem Patienten konnte eine der typischen Konsequenzen einer Neutropenie nachgewiesen werden, nämlich dass mehrere Infektionen aufgetreten sind und Erreger wie *Escherichia coli* nachgewiesen wurden.

## G-CSF

G-CSF wurde 11 (17%) von den 65 Patienten, die eine Chemotherapie verabreicht bekamen, gegeben; bei 18% der Patienten als primäre und bei 91% als sekundäre Neutropenieprophylaxe . 54 (83%) Patienten bekamen keine Prophylaxe. (siehe Abbildung 4).

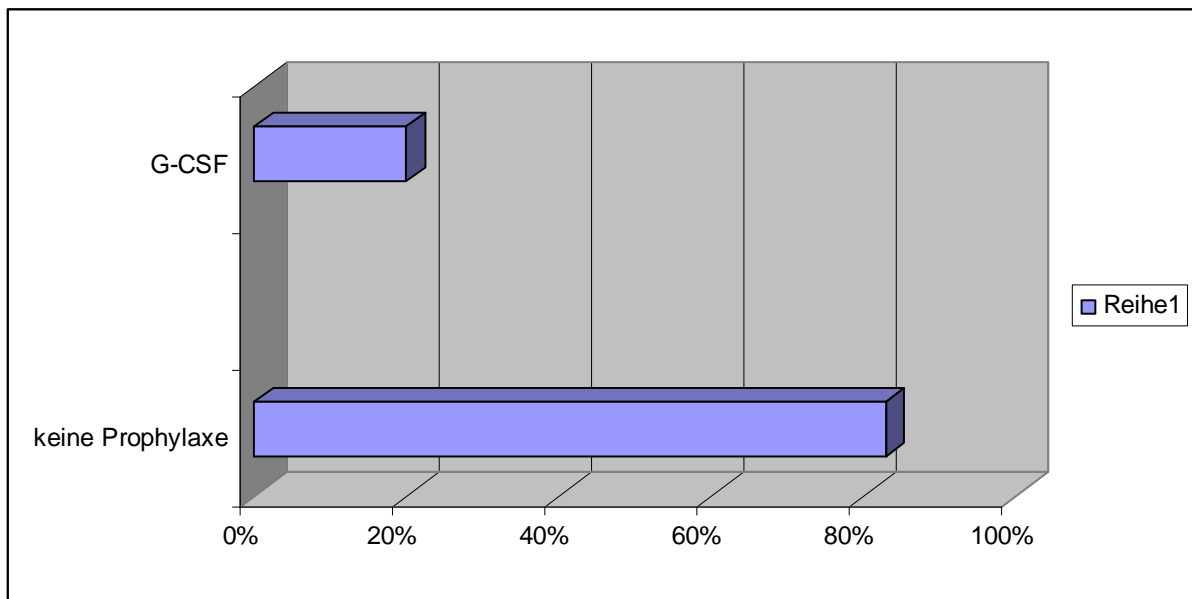
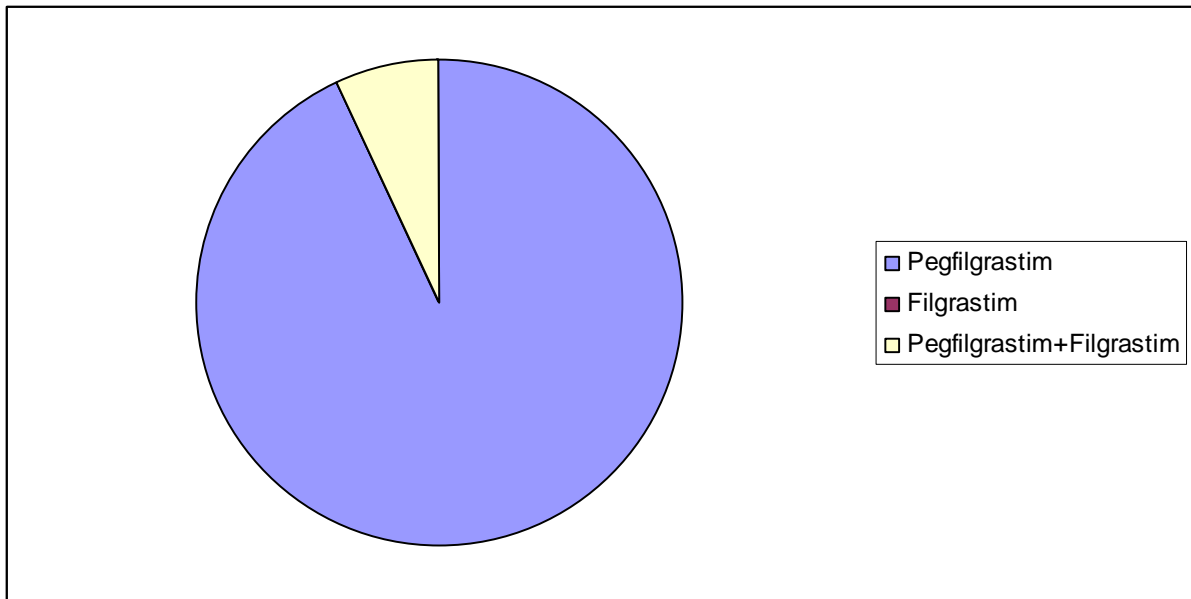


Abb.4 G-CSF als Neutropenieprophylaxe

Von den 11 Patienten wurde an 10 (93%) Pegfilgrastim als Prophylaxe verabreicht, während ein Patient sowohl Pegfilgrastim als auch Filgrastim bekam, keinem Patient wurde Filgrastim allein verabreicht. (siehe Abbildung 5).



**Abb.5** Prozentuelle Verteilung mit Pegfilgrastim, Filgrastim und beide in Kombination

In weiterer Folge wurden Daten von den Patienten und ihren Chemotherapieschemata untersucht, denen G-CSF prophylaktisch verabreicht worden war und bei denen es trotz der Unterstützung mittels myeloider Wachstumsfaktoren zu einer Neutropenie kam. In der Tabelle 14 wurden diese Chemotherapieschemata mit der Anzahl der Zyklen mit G-CSF Gabe, der Häufigkeit einer Neutropenie und aufgetretenem Neutropenieschweregrad dargestellt.

Schema	Zyklen	Neutropenie Häufigkeit	Grad: 1	2	3	4
AC: Doxorubicin/Cyclophosphamid	4	4	2	1	1	
Bevacizumab Folfiri	1	1		1		

**Tab.14** Chemotherapieschemata mit G-CSF als Neutropenieprophylaxe

Als Schlussfolgerung aus Abbildung 6 ist anzumerken, dass 5 Chemotherapiezyklen mit prophylaktischer Verabreichung von G-CSF um einer Neutropenie vorzubeugen unterstützt wurden und es mit einer Häufigkeit von 5 Fällen einer Neutropenie trotz G-CSF Gabe kam.

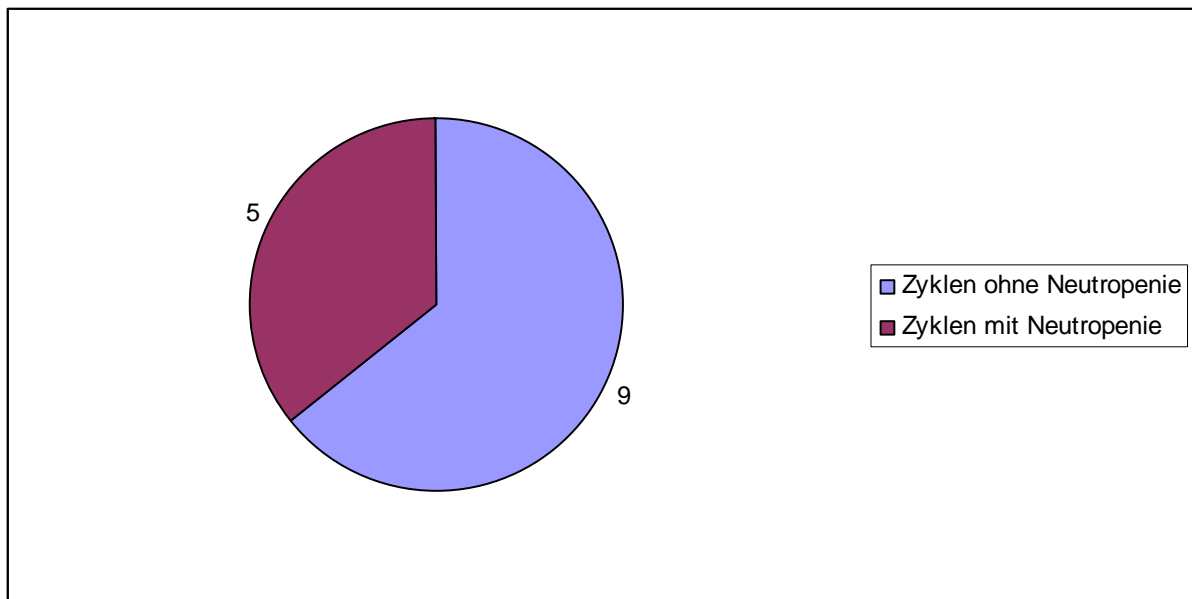


Abb. 6 Häufigkeit der Neutropenie trotz G-CSF Prophylaxe

Die Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Zyklen mit oder ohne Neutropenie in jenen Fällen, in denen G-CSF verabreicht wurde. Von den 14 Chemotherapiezyklen, die eine G-CSF Unterstützung bekamen, verliefen 5 trotz Prophylaxe unter Ausbildung einer Neutropenie. Bei den restlichen 9 Zyklen trat keine Neutropenie auf.

Bei den 42 Patienten, bei welchen keine Neutropenie auftrat, bekamen 6 (14%) G-CSF prophylaktisch. Von den 6 Patienten wurde an 5 Patienten Pegfilgrastim verabreicht, während 1 Patient Pegfilgrastim und Filgrastim bekam.

Von den 23 Patienten, die eine Neutropenie entwickelten, wurde bei 5 G-CSF als primäre oder sekundäre Prophylaxe verabreicht. D.h. alle 5 Patienten, bekamen die Neutropenie trotz G-CSF Prophylaxe.

## **Neutropenie Komplikationen**

- **Dosisreduktion und Verschiebung von Zyklen**

Änderungen im Therapieplan im Sinne einer Zyklenverschiebung oder Dosisreduktion sind weitere Maßnahmen, die notwendig werden können, um einer auftretenden Toxizität zu begegnen. Bei den 14 (22%) Patienten kam es zu Zyklenverschiebungen von 7 bis 29 Tagen. An 8 (57%) dieser Patienten wurden myeloide Wachstumsfaktoren verabreicht, bei 3 Patienten gab es mehrere Zyklen mit Prophylaxe.

Bei 5 (8%) Patienten mussten Dosen modifiziert werden und zwar entweder auf 75% (3 Patienten) oder auf 50% (2 Patienten) der Regeldosis, bei 3 von den 5 Patienten sogar mit zusätzlicher Zyklenverschiebung. Bei einem dieser Patienten wurden 2 Zyklen mit G-CSF Prophylaxe unterstützt.

- **Infektionen**

Infektionen sind eine typische Neutropeniekomplikation, die mit Antibiotika oder Antimykotika therapiert werden. Bei 4 Patienten sind Infektionen aufgetreten; die häufigsten Erreger waren E.coli, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa, Clostridium difficile. Bei einem der 4 Patienten wurde eine febrile Neutropenie festgestellt.

- **Tod**

Während der Beobachtungszeit dieser Diplomarbeit sind 4 (6%) Patienten mit Neutropenie verstorben. Der Fragestellung inwieweit ihr Tod mit der erlittenen Neutropenie in Zusammenhang steht, konnte im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht nachgegangen werden. Eine Prophylaxe mit G-CSF war an 2 Patienten verabreicht worden.

## 4. Diskussion

Eine Chemotherapie kann zahlreiche Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades verursachen. Neben Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall kommt es sehr häufig zu Myelotoxizitäten, vor allem zu Neutropenien. Die Relevanz und Ernsthaftigkeit dieser Nebenwirkung zeigt das Faktum, dass bei 36% der Patienten eine Neutropenie festgestellt werden konnte. Heutzutage wird gegen die Neutropenie mit Granulozyten stimulierenden Wachstumsfaktoren in Form einer Primär- oder Sekundärprophylaxe Vorsorge getroffen.

Hier stellt sich die Frage wie effizient die prophylaktischen Maßnahmen zur Vorbeugung einer Neutropenie sind. Anhand der im Spital erhobenen Daten im Vergleich zu klinischen Studien ergibt sich die Möglichkeit die Wirksamkeit und Effektivität der angewandten Richtlinien vergleichsweise zu beurteilen.

Für die Evaluierung ob eine Neutropenie vorhanden war oder nicht und welcher Schweregrad der Neutropenie aufgetreten ist, wurden Laborparameter ermittelt. Aus den Patientenakten lässt sich erkennen, dass ANC-Werte, die die Leitlinien zur Neutropenieklassifizierung fordern, in der klinischen Praxis nicht immer vorliegen. Die Möglichkeit der Berechnung der ANC-Werte aus den Leukozytenwerten und den Neutrophilen in % wird ebenfalls nicht immer berücksichtigt. In der Praxis werden dann zur Steuerung der Therapie die Leukozytenwerte herangezogen. Das regt weiters dazu an, zu fragen inwieweit dies einen tatsächlichen Einfluss auf die praktische Umsetzung der Therapie bewirkt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen konnte das nicht festgestellt werden.

Seitdem die Verabreichung von myeloiden Wachstumsfaktoren als Standard eingeführt wurde, hat sich die Prophylaxe und Therapie der Neutropenie wesentlich vereinfacht und verbessert. Während des Beobachtungszeitraumes im Rahmen dieser Diplomarbeit, wurde G-CSF bei einem Viertel der Patienten als primäre oder sekundäre Prophylaxe verabreicht. (Abb.4) Es wurden Pegfilgrastim und Filgrastim eingesetzt. Der Vorteil von Pegfilgrastim liegt in seiner Pharmakokinetik; es hat nämlich im Gegensatz zu Filgrastim eine längere Halbwertszeit und wird nur einmal pro Zyklus eingesetzt, während Filgrastim täglich verabreicht werden muss. Aus der Perspektive des Patienten hat sich Pegfilgrastim wegen der hohen Compliance und des geringeren Aufwandes bei der Verabreichung als vorteilhaft erwiesen, was entscheidend für den Therapieerfolg sein kann.

Ein wesentliches Thema wäre auch die Unterscheidung ob es sich um eine primäre oder sekundäre Prophylaxe in der Neutropenie Behandlung handelt. In dieser Untersuchung ist das beschränkt möglich, da viele Patienten bereits mit der Therapie begonnen haben und wäre nur möglich gewesen, wenn die Therapie von Anfang an verfolgt werden hätte können. Für diese Evaluierung war die Anzahl von solchen beobachtbaren Patienten zu niedrig, aber das könnte ein interessanter Punkt für zukünftige Analysen sein.

Das Faktum, dass es trotz prophylaktischer G-CSF Verabreichung zu Neutropenien kam, deutet daraufhin, dass aktuelle Maßnahmen nicht sicher einer Neutropenie vorbeugen können. Es drängt sich die Frage auf, in welchem Ausmaß die Patienten von einer Prophylaxe profitieren und ob die Unterschiede bezüglich Neutropenieschweregrad beim Auslassen der G-CSF Prophylaxe riskiert würden.

Die Häufigkeit einer Neutropenie und ihr Schweregrad konnte für jeden Patienten und jedes Therapie-Schema analysiert werden. Die Untersuchungen der 10 häufigsten Chemotherapieschemata haben gezeigt, dass es bei den Schemata Gemcitabine Mono, Xelox Capecitabine/Oxaliplatin und AC häufiger zum auftreten einer Neutropenie kam.

Da beim AC Schema trotz Prophylaxe mit G-CSF die Neutropenie mit dem Schweregrad 1, 2 und 3 aufgetreten ist, stellt sich die Frage, inwieweit die Supportivtherapie oder das Schema selbst soweit optimiert werden könnten, dass diese Neutropenierate gesenkt werden kann. In diesem Zusammenhang könnten auch weitere entscheidende Parameter analysiert werden wie z.B. Gesundheitszustand des Patienten, inwieweit die auftretende Toxizität mit Organfunktionstörungen (z.B. Leber, Nieren) verbunden ist, oder ob es zu Medikamenteninteraktionen durch die Begleitmedikation kam.

Andererseits wurden bei den Schemata Pemetrexed und Bevacizumab Xelox weniger Neutropenien festgestellt. Ein interessanter Punkt im Hinblick darauf wäre bei diesen Patienten zu untersuchen, wie viele von denen eine primäre G-CSF Prophylaxe bekommen haben.

Bei den Schemata Cisplatin Mono wöchentlich und Docetaxel Mono  $100 \text{ mg/m}^2$  war keine Neutropenie zu beobachten. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann dies aber auch ein Zufallsbefund sein. Erst eine größere Anzahl beobachteter Therapien könnte Klarheit bringen.

Patienten denen Gemcitabine Mono verabreicht wurde, zeigen gleiche Resultate wie die randomisierte klinische Studie von Howard et al. In beiden Fällen wurde keine G-CSF Prophylaxe verabreicht (Howard et al. 1997). Was auch ein Zufallsbefund sein kann, da es

wesentliche Unterschiede in der Patientenzahl gibt und Patienten bekommen oft Blutkonserven (wie z.B. Erythrozyten Konserven), was in diesem Fall nicht berücksichtigt wurde (Howard et al. 1997).

Weiters zeigen in der Krebsbehandlung mit Xelox Capecitabin/Oxaliplatin die Untersuchungen dieser Diplomarbeit unterschiedliche Schweregrade der Neutropenie im Vergleich zur klinischen Studie von Jim et al. (Jim et al. 2004). In der Studie gab es keine Berichte über die Prophylaxe, jedoch kam es zur Dosisreduktion, in den meisten Fällen war das durch eine Neutropenie bedingt (Jim et al. 2004). Keinen der Patienten im Rahmen dieser Diplomarbeit, denen das Xelox Capecitabin/Oxaliplatin Schema verabreicht wurde, bekam die G-CSF Prophylaxe.

Die Analyse von AC Schemata zeigte auch unterschiedliche Werte in Schweregrad der Neutropenie im Vergleich zu randomisierter Studie aus Houston. Diese klinische Studie berichtet nämlich über häufigere Neutropenien Grad 3 und 4, während die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass häufiger Neutropenie Grad 1 und 2 aufgetreten ist (Stephen et al. 2006).

Im Beobachtungszeitraum dieser Diplomarbeit bekam ungefähr ein Drittel der Patienten mit AC Schema myeloide Wachstumsfaktoren verabreicht.

Neben dem großen Unterschied in der Fallzahl, unterstreicht die klinische Studie, dass keine myeloiden Wachstumsfaktoren verabreicht wurden (Stephen et al. 2006).

Laut Literatur konnte bei den meisten Patienten mit Schema Paclitaxel/Carboplatin 175 mg/m<sup>2</sup> Neutropenie Grad 3 und 4 nachgewiesen werden und die G-CSF Prophylaxe bekamen nur Patienten bei denen trotz Dosisreduktion Neutropenie Grad 4 aufgetreten ist (Paul et al. 2004). Die Analysen dieser Diplomarbeit zeigten deutlich weniger Neutropenie Grad 3 und mehr als die Hälfte von dieser Patientengruppe erhielt prophylaktische Maßnahmen. Dabei handelte sich hier um viel kleineres Patientenkollektiv im Vergleich zur großen randomisierten Studie (Paul et al. 2004).

In der Literatur wird berichtet, dass Pemetrexed weniger Neutropeniefälle induziert, wenn die Therapie mit Hilfe von Prophylaxe unterstützt wird (Nasser et al. 2004).

In diesem Zusammenhang haben die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit mehr Neutropeniefälle gezeigt und es gab auch deutlich mehr prophylaktische Maßnahmen. Wie die Studie berichtet, könnte der Grund dafür sein, dass nur solche Patienten G-CSF verabreicht wurde, die schon eine Neutropenie in vorigen Zyklen entwickelten (Nasser et al. 2004).



In der klinischen Studie von Barry et al. wird über die sichere Anwendung von Folfiri mit dem Zusatz von Bevacizumab berichtet, es traten nämlich keine Neutropenien auf und die Therapie wurde mit myeloiden Wachstumsfaktoren unterstützt (Barry et al. 2007).

Laut klinischer Studie trat bei Xelox plus Bevacizumab Regime Neutropenie Grad 3 auf, während beim Xeliri plus Bevacizumab Regime Diarrhöe und Mucositis nachgewiesen wurde (Sakar et al. 2007). Im Rahmen dieser Untersuchung traten seltener Neutropenien Grad 1 auf, da es aber um unterschiedliche Patientenzahl geht und Parameter wie Mucositis und Diarrhöe nicht erfasst wurden, sind die Resultate nicht vergleichbar.

In der Literatur wird berichtet, dass bei den Patienten mit febriler Neutropenie über 30% bis sogar 50% Erregerbefall auftritt (Dale 2002). Da es sich um ein kleines Patientenkollektiv handelt, konnten bei den vier stationären Patienten Infektionen nachgewiesen werden.

Es lässt sich erkennen, dass die dokumentierten Erreger den häufigsten Erregern entsprechen, die in der Literatur beschrieben wurden (Link et al. 2003).

Anhand der während des praktischen Teils dieser Diplomarbeit erhobenen Daten lässt sich erkennen, wie ernst zu nehmen die Neutropenie als Nebenwirkung einer Chemotherapie ist und dass das Bestreben einer Neutropenie vorzubeugen und deren Schweregrad zu vermindern eine wichtige Zielsetzung sein sollte. Der Grund dafür ist nicht nur die Auswirkung auf den Erfolg einer Krebsbehandlung sondern auch die Lebensqualität des Patienten, die dadurch stark beeinflusst wird. In der Praxis haben sich mehrere Möglichkeiten etabliert dieser Problemstellung zu entgegnen. Eine davon wäre die individuelle Änderung des Therapieplans und eine zweite die Prophylaxe mit G-CSF. Über deren Vorteile und Nachteile lässt sich diskutieren. Je mehr man vom festgelegten Therapieplan abweicht, desto mehr ist der Erfolg einer Chemotherapie gefährdet. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren verursacht zwar einen höheren Kostenaufwand, beeinflusst den Therapieausgang in der Regel im positiven Sinn bzw. im schlechtesten Fall zumindest nicht im negativen Sinn. Wie groß der letztere Anteil ist und inwieweit dieser gegebenenfalls weiter reduziert werden könnte, muss noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Aus den Daten, die während dieser Beobachtungszeit erhoben und erfasst wurden, lässt sich erkennen, dass beide Möglichkeiten oft eingesetzt werden, aber auch dass sie nicht mit Sicherheit einer Neutropenie vorbeugen können.

## 5. Zusammenfassung

Behandlung von Krebserkrankungen mit Hilfe von Zytostatika führt zur Schädigung von schnell proliferierenden Zellen wie z.B. Blutstammzellen. Die Neutropenie ist die häufigste myelosuppressive Nebenwirkung, die durch Behandlung mit Chemotherapeutika induziert wird. Dabei sinkt die Anzahl der neutrophilen Granulozyten, was zu den typischen Neutropenie Komplikationen führt wie z.B. Infektionen.

Eine Möglichkeit eine Neutropenie zu mildern oder zu verhindern wäre die Verschiebung der Zyklen, Dosisreduktion der Chemotherapeutika und Stornierung von Zyklen, was allerdings negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg einer Krebsbehandlung hat. Eine zweite Möglichkeit ergibt sich durch die Unterstützung der Knochenmarkfunktion, indem man prophylaktisch G-CSF verabreicht.

Während des praktischen Teils dieser Diplomarbeit erfolgte die Datenerhebung an einem öffentlichen Spital der Stadt Wien. Mit Hilfe dieser Daten, die statistisch ausgewertet wurden, wurde analysiert wie mit der Nebenwirkung Neutropenie im Klinikalltag umgegangen wird, aber auch welche Rolle die prophylaktische Verabreichung von G-CSF spielt.

Für die statistische Auswertung wurden 262 Patienten herangezogen, wovon 65 Patienten mit einem der 10 häufigsten Protokolle behandelt wurden. 23 Patienten entwickelten eine Neutropenie, das sind 35,6%. Ob eine Neutropenie aufgetreten ist, wurde anhand von ANC-Werten festgestellt. Wenn keine ANC-Werte vorhanden waren, wurden stattdessen die Leukozyten-Werte herangezogen.

Bei einem Patient wurde eine febrile Neutropenie nachgewiesen, sein Aufenthalt im Spital dauerte 10 Tage, neben Fieber über 38,3° waren auch Infektionen aufgetreten.

Es zeigte sich, dass von den 65 Patienten G-CSF prophylaktisch an 11 (17%) verabreicht wurde, 15 % bekamen Pegfilgrastim, während 2% Filgrastim erhielten.

Von den 14 Zyklen, die mit G-CSF unterstützt wurden, ist in 5 Fällen eine Neutropenie aufgetreten.

Alle Patienten, die eines der 10 häufigsten Chemotherapieschemata bekommen haben, wurden auch individuell auf eine Neutropenie hin untersucht. Bei den Schemata Gemcitabine Mono 1000-1250 mg/m<sup>2</sup>, Xelox Capecitabin/Oxaliplatin und AC wurden häufiger Neutropenien festgestellt als bei den Schemata Bevacizumab Folfiri und Bevacizumab Xelox.

Den meisten Patienten wurde Pegfilgrastim verabreicht. Wie die Ergebnisse gezeigt haben, kann die Prophylaxe nicht mit Sicherheit vor einer Neutropenie schützen. Das beweist die Tatsache, dass bei mehr als einem Drittel der Zyklen eine Neutropenie aufgetreten ist, obwohl eine Prophylaxe mit G-CSF durchgeführt worden war.

Die evaluierten Daten dieser Diplomarbeit zeigen die Relevanz und Häufigkeit einer der schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Chemotherapie, nämlich der Neutropenie und Möglichkeiten gegen diese zu ergreifen mit dem Focus auf die vor allem prophylaktische Gabe von myeloiden Wachstumsfaktoren.

Anhand der erfassten Daten wurde ein Vergleich zwischen klinischen Studien und klinischer Praxis ermöglicht, sowie Einblicke gewährt, auf welche Art und Weise mit dieser Problematik umgegangen wird.

## 6. Literaturverzeichnis

Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC and Zielinski C (2006) EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with Lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 42: 2433-2453

Biganzoli, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, Gamucci T, Twelves C, Fargeot P, Epelbaum R, Lohrisch C and Piccart MJ (2002) Doxorubicin and Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial *J Clin Oncol* 20: 3114-3121

Bruhn H, Fölsch U, Kneba M, Löffler H (2004) *Onkologische Therapie ,Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren mit diagnostischen Hinweisen ,*Verlag bei Schattauer S.89,93

Bunn PA, Crowley JJ, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, Livingston R (1995) Chemoradiotherapy With or Without Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulation Factor in a Prospective Phase III Randomised Study of the Southwest Oncology Group ; *J Clin Oncol* 13:1632-1641

Burriss HA, Moore MJ, Anderson J, Green MR, Rothenberg ML, Madiano MR, Cripps MC, Parteno RK, Storniolo AM, Tarasoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephen CD and Hoff DD (1997) Improves in Survival and Clinical Benefit With Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Advanced Pancreas Cancer: A Randomised Trial *J Clin Oncol* 15:2403-2413

Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figuer A, Grossman J, Sawada N, Schöffski P, Sobrero A, Van Cutsem E and Diaz-Rubio E (2004) Xelox(Capecitabine Plus Oxaliplatin): Active First-Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 22:2084-2091

Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L.(2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21(8) 1431-9.

Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, Kris M, Grous J, Picozi V, Rausch G, Smith R, Gradishar W, Yahanda A, Vicent M, Stewart M, Glaspy J (1991) Reduction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor of Fever and Neutropenia induced by Chemotherapy in Patients with Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 325:164-70

Dale DC (2002) Colony-Stimulating Factors for the Management of Neutropenia in Cancer Patients. *Drugs* 62 (Suppl. 1): 1-15

Fortner BV, Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Houts AC (2007) Symptom Burden for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with First-Line FOLFOX or FOLFIRI with or without Bevacizumab in the Community Setting *Supportive Cancer Therapy* 4: 233-240

Ginsberg RJ, Chris MG, Armstrong JG: Cancer of the lung, in DeVita VT, Hellman S, Rosenbert SA (eds) (1993) *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed 4 ) Philadelphia, PA, JB Lippincott, pp 673-723

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis FD, Pawel J, Gatzemeier U, Chang Yao Tsao T, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn P (2004) Randomised Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel In Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1598-1597

Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L (2003) Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 21(6): 976-83

Huges WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL and Young LS (2002) Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 34: 730-751

Jones SE, Savin MA, Holmes FA, Joyce A, O'Shaughnessy, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Donald AR, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG and Asmar L (2006) Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1998) Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 48:6-29

Lange-Lindberg AM, Velasco-Garrido M, Busse R (2006) *Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankung* 1. Auflage DIMDI S.10

Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellenr O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M and Auner HW (2003) Antimicrobial therapy of unexpected fever in neutropenic patients. *Ann Hematol* 82 ( Suppl.2): 105-117

Lyman GH and Shayne M (2007) Granulocyte colony-stimulating factors: finding the right indication. *Curr Opin Oncol* 19:299-307

Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, Fischer B, Atkins JN, Fehrenbacher L, Raich PC, Yothers G, Soran A, Wolmark N (2003) Paclitaxel following doxorubicin, and cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : Results from NSABP B-28 *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:4 abstr 12

Möbus VJ, Untch M, Du Bois A, Lueck HJ, Thomssen C, Kuhn WC, Kurbacher, Nitz U, Kreienberg R, Jackisch C (2004) Dose-dense sequential Chemotherapy with Epirubicin E, Paclitaxel T and cyclophosphamide C (ETC) superior to conventional dosed chemotherapy in high risk breast cancer patients. First results of an AGO-trial. *J Clin Oncol* 22,14S 2004:513

Neidhart JA, Gochnour D, Roach RW et al (1984) :A comparative trial of mitoxantrone and doxorubicin in patients with minimally pretreated breast cancer. *Semin Oncol (suppl1)* 11:11-14

Reinacher-Schick, ASCO 2008, Abstract 403

Ringel I, Horwitz SB (1991) Studies with RP 56976 (Taxotere): A semisynthetic analogue of Taxol *J Natl Cancer Inst* 83:288-291

Sakar B, Gumus M, Basaran M, Argon A, Ustuner Z, Ustaoglu, Saglam S, Guney N, Tenekeci AN, Aykan NF (2007) XELOX Followed by Xeliri or the Reverse Requence in Advanced Colorectal Cancer. *Oncology* 73:298-304

Sandler A.B, Nemunaitis J, Denham C, Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, Mattson K, Manegold Ch, Palmer MC, Gregor A, Nguyen B, Niyikiza C, Einhorn LH (2000) Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 18:122-130

Schmitt G, Döker R, Pape H (1999) *Onkologie systemisch: Diagnostik und interdisziplinäre Therapie maligner Tumoren*. 1. Auflage, Uni-med Verlag, S. 40

Simpson D, Plosker GL, (2007) Paclitaxel as adjuvant or neoadjuvant therapy in early Breast cancer. *Drugs* 64 (16): 1839-47

Spencer CM, Faulds D (1994) Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs* 48(5): 794-847

Vasey PA, Gordon CJ, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, James P, Hay A, Kaye SB (2004) Phase III Randomised Trial of Docetaxel –Carboplatin Versus Paclitaxel-Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96:1682-91

Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes EP, Steger M, Nelson-Taylor T, Vincent M, Rogers R, Atkinson EN and Kavanagh JJ (2000) Docetaxel for Patients with Paclitaxel –Resistant Müllerian Carcinoma. *J Clin Oncol* 18:2733-2739

Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, Neumann TA, Schwartzberg LS (2005) First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol* 23:1178-1184

### **Internetseiten :**

Beckman (2009) Brustkrebs-Chemotherapie in DKG (Deutscher Krebsgesellschaft)

Download : 25.2.2009

[http://www.krebsgesellschaft.de/pat\\_ka\\_brustkrebs\\_therapie\\_chemotherapie,107724.html](http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_brustkrebs_therapie_chemotherapie,107724.html)

Busse Birgit (2009) Chemotherapie Toxizität (Überblick): Wissenschaftlicher

Hintergrund in Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin

Download 28.2.2009.

<http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=2929>

Hiller B, Mossadegh-Mörsch N, Hagmann R (2009) Durchführung: Wie läuft eine Chemotherapie in Krebsinformationsdienst KID

<http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/behandlung/chemotherapie-durchfuehrung.php>



Kresser 2009 Durchführung einer Chemotherapie in Onmeda, Download: 26.2.2009  
[http:// www.onmeda.de/behandlung/behandlungen/chemotherapie.html?p=3](http://www.onmeda.de/behandlung/behandlungen/chemotherapie.html?p=3)

National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services: Common toxicity criteria, version 2.0. 1999. Available at:  
<http://ctep.info.nih.gov> (accessed July 17, 2003)

# 1. Anhang

## Protokoll AC: Doxorubicin/Cyclophosphamid

Zyklus 1 ( 5 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Doxorubicinhydrochlorid	60 mg pro m <sup>2</sup>	Bolus	i.v. über 10 min.
Cyclophosphamid	600 mg pro m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v. über 30 min.

## Protokoll Bevacizumab/Folfiri

Zyklus 1

Tag 1			
Bevacizumab	5 mg pro kg	100ml NaCl 0,9%	i.v.über 1Std+30 min
Irinotecanhydrochlorid	180mg pro m <sup>2</sup>	500ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
Calciumfolinat	400mg pro m <sup>2</sup>	250ml NaCl 0,9%	i.v.über 2 Std
5-Fluorouracil	400mg pro m <sup>2</sup>	Bolus	i.v.über 5 min.
5-Fluorouracil	2400mg pro m <sup>2</sup>	105ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Tg+22Std

Zyklus 2

Tag 1			
Bevacizumab	5mg pro kg	100ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	180mg pro m <sup>2</sup>	500ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
Calciumfolinat	400mg pro m <sup>2</sup>	250ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
5-Fluorouracil	400mg pro m <sup>2</sup>	Bolus	i.v.über 1 Std
5-Fluorouracil	2400mg pro m <sup>2</sup>	105ml NaCl 0,9%	i.v.über 1Tg+22 std

Zyklus 3 (3 Wiederholungen im Abstand von 14 Tagen)

Tag 1			
Bevacizumab	5mg pro kg	100ml NaCl 0,9%	i.v.über 30 min.
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	180mg pro m <sup>2</sup>	500ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
Calciumfolinat	400mg pro m <sup>2</sup>	250ml NaCl 0,9%	i.v.über 2 Std
5-Fluorouracil	400mg pro m <sup>2</sup>	Bolus	i.v.über 5 min.
5-Fluorouracil	2400mh pro m <sup>2</sup>	105 NaCl 0,9%	i.v.über 1 Tg+22Std

## Protokoll Bevacizumab/Xeliri

Zyklus 1

Tag 1			
Bevacizumab	7,5 mg pro kg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std+30 min
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	250mg/kg	500ml NaCl 0,9%	i.v.über 1Std+30
Tag 2			
Capecitabine	1000mg pro kg		p.o.
Capecitabine	1000mg pro kg		p.o.

Zyklus 2

Tag 1			
Bevacizumab	7,5 mg pro kg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	250mg/kg	500ml NaCl 0,9%	i.v.über 1Std+30 min
Tag 2			
Capecitabine	1000mg pro kg		p.o.
Capecitabine	1000mg pro kg		p.o.

Zyklus 3 (2 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Bevacizumab	7,5 mg pro kg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	250mg/kg	500ml NaCl 0,9%	i.v.über 1Std+30 min
Tag 2			
Capecitabine	1000mg pro kg		p.o.
Capecitabine	1000mg pro kg		p.o.

## Protokoll Bevacizumab/Xelox

### Zyklus 1

Tag 1			
Capecitabine	1000mg pro m <sup>2</sup>		p.o.
Capecitabine	1000mg pro m <sup>2</sup>		p.o
Bevacizumab	7,5mg pro kg	100ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std+30 min
Oxaliplatin	130mg pro m <sup>2</sup>	500ml Glucose 5%	i.v.über 2 Std

### Zyklus 2

Tag 1			
Capecitabine	1000mg pro m <sup>2</sup>		p.o.
Capecitabine	1000mg pro m <sup>2</sup>		p.o
Bevacizumab	7,5mg pro kg	100ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std
Oxaliplatin	130mg pro m <sup>2</sup>	500ml Glucose 5%	i.v.über 2 Std

Zyklus 3 ( 5 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Capecitabine	1000mg pro m <sup>2</sup>		p.o.
Capecitabine	1000mg pro m <sup>2</sup>		p.o
Bevacizumab	7,5mg pro kg	100ml NaCl 0,9%	i.v.über über 30 min
Oxaliplatin	130mg pro m <sup>2</sup>	500ml Glucose 5%	i.v.über 2 Std

### **Protokoll Cisplatin Mono 100mg/m<sup>2</sup> 3-wöchentlich**

Zyklus 1 (2 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Cisplatin	100mg pro m <sup>2</sup>	1000ml NaCl 0,9%	i.v.über 2 Std

## **Protokoll Docetaxel Mono 100 mg/m<sup>2</sup>**

Zyklus 1 ( 6 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Docetaxel	100 mg pro m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.über 1 Std

## **Protokoll Gemcitabine Mono 1000-1250 mg/m<sup>2</sup>**

Zyklus 1 ( 2 Wiederholungen im Abstand von 28 Tagen)

Tag 1,Tag 8,Tag 15			
Gemcitabine	1250mg pro m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v. 30 min

## **Protokoll Paclitaxel 175/Carboplatin**

Zyklus 1 (5 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Paclitaxel	175mg pro m <sup>2</sup>	500ml NaCl 0,9%	i.v.über 3 Std
Carboplatin	5mg pro ml/min	500ml Glucose 5%	i.v.über 30 min

## Protokoll Pemetrexed Mono

Zyklus 1 (3 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Pemetrexed	500mg pro m <sup>2</sup>	100ml NaCl 0,9%	i.v. über 10 min.

## Protokoll Xelox Capecitabin/Oxaliplatin

Zyklus 1 ( 5 Wiederholung im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Oxaliplatin	130 mg pro m	500ml Glucose%	i.v. über 2 Std
Capecitabine	1000mg pro m		p.o.
Capecitabine	1000mg pro m		p.o.



Sanja Zivkovic

Persönliche Angabe:

- e-mail:sanja\_zw@hotmail.com
- Geburtsdatum:14.10.1983.
- Staatsbürgerschaft : Bosnien
- Familienstand: ledig

Schulbildung:

1990-1998-Grundschule,Banja Luka,Bosnien

1998-2002 Gymnasium

Juni 2002 - Matura mit Auszeichnung bestanden

Universitätsstudium:

2003 Pharmazie Studium Hauptuniversität Wien

Berufserfahrungen:

---

1996-2002 -Volonteur beim Roten Kreuz in Banja Luka

Hobbies : Schwimmen , Lesen, Wandern ,

Besondere Kenntnisse:

Sprache: Deutsch, Serbokroatisch, Englisch- in Wort und Schrift

Spanisch , Slowenisch, Mazedonisch, Bulgarisch-verständigungsfähig

Führerschein: B

EDV: MS-office , Excel, Internet

Mitglied beim Roten Kreuz in Banja Luka