

Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren bei der Chemotherapie älterer Tumorpatienten

F. Honecker, Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Innere Medizin II, Otfried-Müller-Str. 10,
72076 Tübingen, Telefax 07071/293177, e-mail: friedemann.honecker@med.uni-tuebingen.de

Durch Chemotherapie verursachte Neutropenie und Anämie gehen mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher und bedingen bei älteren Patienten oftmals schlechtere Gesamtergebnisse der Therapie als bei jüngeren Patienten mit vergleichbaren Erkrankungen. Die auch bei älteren Patienten klinisch gesicherte Wirksamkeit hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Erythropoietin haben in den letzten Jahren das Spektrum supportiver Maßnahmen erweitert. In randomisierten Studien konnten der positive Effekt des Einsatzes von G-CSF auf die Schwere und Dauer der Neutropenie sowie das Auftreten schwerer Infektionen bei älteren Patienten, die CHOP-Chemotherapie oder ein vergleichbar intensives Protokoll erhalten hatten, nachgewiesen werden. Auch für Erythropoietin liegen Daten vor, die die Sicherheit und Wirksamkeit der Substanz bei älteren Patienten nicht nur hinsichtlich Anhebung des Hämoglobinwerts und Reduktion der Häufigkeit von Bluttransfusionen, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität belegen. Somit konnte durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren bei älteren Patienten bei bislang allerdings fehlendem Nachweis eines Effektes auf das Gesamtüberleben eine deutliche Reduktion chemotherapiebedingter Nebenwirkungen erzielt werden. Hieraus resultiert die Empfehlung, bei Patienten >70 Jahren begleitend zu einer CHOP-Chemotherapie oder Therapieprotokollen vergleichbarer Dosisintensität primär prophylaktisch G-CSF einzusetzen und den Hämoglobinwert ≥ 12 g/dl zu halten.

Chemotherapie-assoziierte Toxizität bei älteren Patienten

Unter Chemotherapie wird bei älteren Patienten eine steigende Inzidenz von Toxizitäten beobachtet: Schleimhauttoxizität (Mukositis und Diarrhöe), Kardiotoxizität, Neurotoxizität, Myelosuppression und schwere Infektionen treten häufiger auf als bei jüngeren Patienten. Hierfür werden als Ursache verschiedene Mechanismen diskutiert: 1. Abnahme des Stammzell-Pools, aus dem eine Regeneration insbesondere schnell proliferierender Gewebe erfolgt; 2. reduzierte Verstoffwechslung und Ausscheidung zytotoxischer Substanzen; 3. verringerte Reparaturmechanismen nach Zellschädigung; 4. kritische Reduktion des funktionellen Gewebes mit der Folge, dass weitere Zellschädigung zu Organversagen führen kann. Auch Veränderungen im hämatopoetischen Mikroenvironment des Knochenmarkstromas mit Dysregulation von Zyto- und Chemokinen wurden als Ursache für eine im Alter gehäuft beobachtete relative Knochenmarksinsuffizienz diskutiert. Diese unter normalen Bedingungen zumeist latente Störung manifestiert sich unter Stressbedingungen wie Chemotherapie, da eine adäquate Gegenregulation ausbleibt. Dieser Mechanismus kann durch exogene Zufuhr von

Wachstumsfaktoren überwunden werden, wie die Untersuchungen von Shank und Balducci demonstrieren, die beim Einsatz rekombinanter Wachstumsfaktoren (GM-CSF, G-CSF, M-CSF und Erythropoetin) eine bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbare Effektivität dieser Zytokine fanden [4].

Hämatologische Funktion und Chemotherapie

Mit der AML und dem aggressiven NHL sollen im folgenden beispielhaft zwei im Alter gehäuft auftretende Neoplasien hinsichtlich der Inzidenz und Bedeutung der therapieassoziierten Neutropenie eingehender untersucht werden.

AML

Zur Therapie der AML liegen Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien bei älteren Patienten mit und ohne Unterstützung durch die Wachstumsfaktoren G-CSF oder GM-CSF vor. Übereinstimmend fand sich in allen Untersuchungen bei Einsatz von Wachstumsfaktoren eine signifikant verkürzte Neutropeniephase und zum Teil eine Reduktion der infektiösen Komplikationen in der Neutropenie. Die Hoffnung, durch Wachstumsfaktoren die Remissionsdauer signifikant verlängern oder das Gesamtüberleben verbessern zu können, wurde jedoch enttäuscht [2]. In keiner Untersuchung wurde eine Stimulation blastärer Zellen durch Wachstumsfaktoren und konsekutiv schlechtere Therapieergebnisse beobachtet. Schon seit einiger Zeit wird im Rahmen der ASCO-Guidelines (Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie) zum Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren auf den möglicherweise positiven Effekt des prophylaktischen Einsatzes von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren bei älteren Patienten (>55 Jahre) mit AML unter myeloablativer Chemotherapie hingewiesen. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren ausserhalb von Studien ist bei älteren Patienten mit AML von Faktoren wie Intensität und Intention (kurativ oder palliativ) der Chemotherapie abhängig und im jeweiligen Einzelfall durch den behandelnden Arzt zu prüfen. Der Verzicht auf den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren im Rahmen einer Induktionstherapie der AML mit einem Standardinduktionsprotokoll bei über 55-jährigen Patienten stellt keine Fehlbehandlung dar und führt nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu einer Verschlechterung des leukämiefreien oder des Gesamtüberlebens.

NHL

Zur Chemotherapie bei älteren Patienten mit aggressiven Lymphomen liegen ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen vor. Ältere Lymphompatienten unter CHOP oder einem vergleichbaren anthrazyklinhaltigen Chemotherapieregime weisen ein etwa 50-prozentiges Risiko für eine Neutropenie Grad 3 oder 4 auf. In 5-15% (in einer älteren Studie sogar bis 30%) versterben ältere Patienten unter intensiver Chemotherapie bei aggressivem NHL an therapiebedingter Toxizität. Schwere Infektionen in Neutropenie stellen hierbei die häufigste Todesursache dar. Bedeutsam ist, dass ca. 60% der frühen Todesfälle im 1. Zyklus auftreten. Der positive Effekt einer supportiven Therapie mit G-CSF bei älteren Patienten mit hochmalignen Lymphomen auf die Dauer der

Myelosuppression und die Rate infektiöser Komplikationen konnte in mehreren Studien gezeigt werden [1], [5]. Hieraus resultiert die Empfehlung, nach einer CHOP-Chemotherapie oder einem ähnlich intensiven Protokoll bei Patienten >70 Jahren hämatopoetische Wachstumsfaktoren primär prophylaktisch einzusetzen.

Anämie bei älteren Tumorpatienten

In jüngerer Zeit hat die chemotherapieassoziierte Anämie sowohl als subjektiv empfundene wie auch objektiv bedeutsame Nebenwirkung mehr Aufmerksamkeit erhalten. Da das Blut das einzige Verteilungskompartiment pharmakologischer Substanzen darstellt, das kurzfristig beeinflusst werden kann, ist die ursächliche Abklärung und Behebung einer Anämie unter Chemotherapie von besonderer Bedeutung. Zudem wurde bei Anämie eine verminderte Resistenz gegenüber physischen Stresssituationen und eine erhöhte Komplikationsrate, beispielsweise für postoperative Infektionen oder für die Inzidenz deliranter Zustände, gefunden. Darüberhinaus korreliert die Schwere der Anämie mit der Fatiguesymptomatik. Bei älteren Patienten mit eingeschränkten Reserven kann dies besonders schnell zu einem Verlust funktioneller Unabhängigkeit führen.

Wachstumsfaktoren zur Anämiebehandlung bei älteren Patienten

Mit Epoetin alfa und Epoetin beta stehen zwei rekombinante humane Erythropoietinpräparate zur Behandlung oder Vorbeugung einer Anämie unter Chemotherapie zur Verfügung. Eine Therapie mit Erythropoietin hat bei Patienten >70 Jahren eine jüngeren Patienten vergleichbare Effektivität und Sicherheit. Eine Verbesserung der Lebensqualität nach Behebung einer Anämie mittels Erythropoietin stellte sich in einer Untersuchung sogar unabhängig vom Ansprechen auf die antitumorale Therapie ein. Es profitieren jedoch nicht alle Patienten von einer Erythropoietingabe: bei ca. 60-70% der Patienten ist nach 8 Wochen ein Ansprechen im Sinne eines Hämoglobinanstiegs um >2g/dl und Transfusionsunabhängigkeit zu beobachten. Somit ist bei ca. 30-40% der Patienten auch unter Erythropoietingabe keine Besserung der Anämie zu erwarten.

Vor Beginn einer Therapie mit Erythropoietin ist ein Mangel an Vitamin B₁₂, Folsäure oder Eisen auszuschließen und unter Therapie auf eine ausreichende Zufuhr dieser Substanzen zu achten. Als Dosierung werden 150-200 IE/kg Körpergewicht oder 10.000 IE subcutan dreimal wöchentlich empfohlen. Sollte sich nach 4 Wochen kein ausreichender Effekt der Therapie einstellen (Hämoglobinanstieg <1g/dl oder Retikulozyten <40.000/μl), so ist eine Verdopplung der Erythropoietindosis zu erwägen. Ist nach 8 Wochen kein adäquater Hämoglobinanstieg zu verzeichnen, sollte die Therapie eingestellt werden.

Die Vorteile der Stimulation der Blutbildung durch Erythropoietin gegenüber Bluttransfusionen sind eine Reduktion beziehungsweise Vermeidung transfusionsbedingter Komplikationen wie potentieller Fehltransfusionen, allergischer Reaktionen, Infektionen oder Beeinträchtigungen des Immunsystems. Desweiteren ist ein physiologischer, kontinuierlicher Anstieg des Hämoglobingehalts durch Bildung von Erythrozyten mit normaler Lebenserwartung statt eines kurzfristigen, mit Volumenbelastung

verbundenen Anstiegs und konsekutiven Abfalls bis zur nächsten Transfusion besonders bei älteren Patienten vorteilhaft. Wird der zur Senkung des Anämierisikos notwendige Kostenaufwand für Erythropoietin dem von transfundierten Erythrozytenkonzentraten gegenübergestellt, so muss neben transfusions-assoziierten Risiken auch die größere Unabhängigkeit des Patienten gesehen werden, wenn er sich ambulant selbst mit einem Zytokin versorgen kann. Pharmakoökonomische Untersuchungen halten deshalb den frühzeitigen Einsatz von Zytokinen gerade auch bei älteren Patienten bei der Berücksichtigung sämtlicher Kosten für volkswirtschaftlich kosteneffektiv sowie hinsichtlich der Wahrung der Selbständigkeit und Lebensqualität für sinnvoll [3].

Schlussfolgerung

Der Alterungsprozess geht mit einer interindividuell unterschiedlichen Abnahme der physiologischen, kognitiven und funktionellen Reserven einher. Dieser Prozess betrifft die Kompensations- und Regenerationskapazität vieler Organsysteme ebenso wie die Widerstandsfähigkeit gegenüber körperlichen, emotionalen und sozio-ökonomischen Belastungen. Bei älteren Patienten kann eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit der Hämatopoese eine verstärkte Myelosuppression nach Chemotherapie verursachen. Der Einsatz hämatopoietischer Wachstumsfaktoren wie G-CSF und Erythropoietin hat bei älteren Patienten eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit wie bei jüngeren Patienten gezeigt und kann zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität unter Chemotherapie beitragen. Zudem sind positive Auswirkungen auf eine Verbesserung der Lebensqualität belegt. Hoffnungen auf eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate älterer Tumorpatienten durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren haben sich jedoch bislang nicht bestätigt.

Reference List

1. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al. The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. *Leuk Lymphoma* 1996;22:483-493
2. Bolam S, Hamblin T. Colony-stimulating factors in the treatment of older patients with acute myelogenous leukaemia. *Drug-Aging* 1999;15: 451-460
3. Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL, et al. Erythropoietin reduces anemia and transfusions - A randomized trial with or without erythropoietin during chemotherapy. *Cancer* 1999;86:1362-1367
4. Shank-WA J, Balducci L. Recombinant hemopoietic growth factors: comparative hemopoietic response in younger and older subjects. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:151-154
5. Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A, et al. Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: First-line VNCOP-B regimen experience on 350 patients. *Blood* 1999;94:33-38

