

SPOG 2003 FN

Risikobeurteilung und risikoadaptierte Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit Fieber in Neutropenie

Roland A. Ammann, Bern

Einleitung

In der Schweiz werden jährlich rund 200 Kinder und Jugendliche wegen einer Neoplasie abgeklärt und behandelt. Rund drei Viertel von ihnen benötigen, evtl. in Kombination mit Radiotherapie oder Chirurgie, eine Chemotherapie. Fieber in schwerer Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) ist die häufigste potenziell lebensgefährliche Komplikation der Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen¹⁾. Knapp die Hälfte aller Kinder und Jugendlichen unter Chemotherapie müssen mindestens einmal wegen Fieber in Neutropenie hospitalisiert werden²⁾. Die Einführung einer sofortigen empirischen intravenösen Breitpektrum-Antibiotikatherapie hat die Letalität dieser Komplikation, die früher bei gramnegativen invasiven bakteriellen Infektionen bis 80% betrug, drastisch gesenkt auf heute rund 1% nach konventioneller, nicht myeloablativer Chemotherapie¹⁾. Die notfallmässige Hospitalisation mit der oben erwähnten Antibiotikatherapie und weiteren supportiven Massnahmen nach Bedarf ist deshalb seit Jahrzehnten der etablierte Goldstandard der Therapie von Fieber in Neutropenie bei Kindern und Jugendlichen.

Aktuell offene Fragen

Risikoadaptierte Behandlung

Seit einigen Jahren versuchen verschiedene Studiengruppen, die Therapie bei Fieber in Neutropenie auch an das konkrete Risiko des individuellen Patienten zu adaptieren. Mit Risiko ist hier die Wahrscheinlichkeit einer schweren Infektion, z.B. Bakteriämie, Sepsis, Pneumonie, gemeint. Es besteht ein Expertenkonsens, dass alle Kinder und Jugendlichen mit Fieber in Neutropenie – auch diejenigen mit vermutlich niedrigem Risiko einer schweren bakteriellen Infektion – initial mit intravenösen Antibiotika behandelt werden sollen^{1),3)}, dies zur Vermeidung bzw. adäquaten Behandlung einer sich eventuell entwickelnden Sepsis, vor allem durch gramnegative Erreger und insbesondere *Pseudomonas* ssp. Daneben ist die Strategie der frü-

hen Spitalentlassung mit oder ohne Weiterführung der Antibiotikatherapie bei günstigem Verlauf (early discharge) wissenschaftlich gut begründet^{3), 4), 5)}. Sie wird auch breit klinisch angewandt, meist nach rund drei Tagen Hospitalisation mit intravenöser Antibiotikatherapie.

Hingegen besteht in der pädiatrischen Onkologie Uneinigkeit darüber, ob die orale, ambulant verabreichte Antibiotikatherapie im Anschluss an eine initiale intravenöse Antibiotikagabe und einige Stunden stationärer Überwachung (sequential approach) bei Fieber und Neutropenie mit niedrigem Komplikationsrisiko angewandt werden darf. Bisher wurden zu dieser Frage drei randomisierte kontrollierte Einzelzenterstudien in Houston, USA⁶⁾, São Paulo, Brasilien⁷⁾, und Buenos Aires, Argentinien⁸⁾. Sie alle kamen zum Schluss, dass keine signifikanten Unterschiede betreffend Mortalität (überall 0%) und Therapieeffizienz bestehen zwischen der Fortführung der intravenösen Antibiotikatherapie im Spital und dem Wechsel auf ambulant verabreichte orale Antibiotika. Gestützt auf diese Resultate, kommen zwei aktuelle Übersichtsarbeiten zum Schluss, dass Kinder mit Fieber in Neutropenie und niedrigem Risiko für Komplikationen nach kurz dauernder intravenöser stationärer Initialbehandlung mit genügender Sicherheit ambulant⁵⁾ beziehungsweise ambulant und mit oralen Antibiotika³⁾ behandelt werden können. Die drei erwähnten Studien weisen jedoch einzelne methodologische Mängel auf, welche die Generalisierbarkeit ihrer Resultate einschränken⁹⁾. Deshalb kommen Hughes et al.⁴⁾ in den IDSA-Guidelines zur abschliessenden Einschätzung, dass heute zu wenig Daten zur Verfügung stehen, um in dieser Situation eine empirische orale Antibiotikatherapie bei Kindern zu empfehlen. Auch Alexander et al.¹⁾ stellen fest, dass der Wechsel von stationär verabreichter intravenöser zu ambulanter oraler Antibiotikatherapie innert 24 Stunden für Kinder mit Fieber in Neutropenie und niedrigem Risiko zuerst im Rahmen von sorgfältig kontrollierten Studien evaluiert werden

soll, bevor dieses Vorgehen eventuell zum neuen Behandlungsstandard erklärt werden kann.

Risikobeurteilung

Teilweise beruht das Fehlen einer Antwort auf die Frage der risikoadaptierten Behandlung darauf, dass es in der pädiatrischen Onkologie auch die Antwort auf die Frage der Risikobeurteilung bei Fieber in Neutropenie fehlt: Es gibt keine international anerkannte und validierte Methode, das Komplikationsrisiko von pädiatrischen Episoden von Fieber in Neutropenie zu beurteilen. Dies im Gegensatz zur Erwachsenenonkologie, wo die Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC, www.mascc.org) einen klinischen Risikoindex erarbeitet hat, der das Komplikationsrisiko bei erwachsenen Patienten mit Fieber in Neutropenie mit einer guten Sensitivität und Spezifität erfasst¹⁰⁾. Dieser Index, der multizentrisch und multinational entwickelt und validiert wurde, ist jedoch nicht auf Kinder und Jugendliche mit Fieber in Neutropenie übertragbar, da beispielsweise «Alter unter 60 Jahren» und «Abwesenheit einer chronisch obstruktiven Pneumopathie» zu den relevanten Kriterien gehören⁹⁾. In der Kinderonkologie gibt es zu dieser Fragestellung einige monozentrische Studien, jedoch keine multizentrischen oder gar multinationalen Studien⁵⁾. Die verschiedenen, aus diesen Einzelstudien resultierenden Risikoscores und -kriterien widersprechen sich teilweise. Der kleinste gemeinsame Nenner, die Kombination von gutem Allgemeinzustand sich bereits erholender Knochenmarkfunktion und die Abwesenheit einer Komorbidität, ist zur Definition einer Episode von Fieber in Neutropenie mit niedrigem Risiko einer schweren Infektion nicht sicher ausreichend^{3), 5), 9)}. Für pädiatrisch onkologische Patienten mit Fieber in Neutropenie ist somit keine Methode international etabliert und ausreichend validiert, die das Risiko einer schweren Infektion anhand von den innert weniger Stunden verfügbaren Informationen aus Klinik und Hilfsuntersuchungen vorhersagen könnte.

Die SPOG 2003 FN-Studie

Innerhalb der Schweizerischen Pädiatrischen Onkologiegruppe (SPOG) wurde im Verlauf des Jahres 2003 ein Forschungsprotokoll zu diesen beiden Fragen bei Fieber in Neutropenie (FN) entwickelt. Die Patientenrekrutierung für die multizentrisch aus-

gelegte prospektive SPOG 2003 FN-Studie hat seit Januar 2004 in den Kinderonkologiezentren Basel, Bern und Zürich begonnen. Weitere Zentren innerhalb der Schweiz werden folgen, die Studie dauert voraussichtlich bis 2008. Die ursprünglich nur national ausgelegte Studie wurde im Verlauf des Jahres 2004 so adaptiert, dass sie zur schnelleren Erreichung der Studienziele und zur besseren Generalisierbarkeit ihrer Resultate international erweitert werden konnte: Seit November 2004 nimmt das Zentrum für pädiatrische Onkologie am Universitätsklinikum Bonn an der Studie teil. Weitere Zentren in Deutschland und in den Niederlanden planen ebenfalls eine Teilnahme.

Selbstverständlich sind die Bewilligungen durch die lokalen und nationalen Ethikbehörden (in der Schweiz: Institutionelle Ethikkommission sofern vorhanden, kantonale Ethikkommission, Swissmedic) Voraussetzung zur Teilnahme einzelner Kinderonkologiezentren. Bedingung zur Studienteilnahme der einzelnen Patienten ist die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern und evtl. der Patienten selber, nach ausführlicher Information (written informed consent).

Beobachtender Studienteil: Risikobeurteilung

Der rein beobachtende, nicht interventionelle Studienteil erfasst alle zwischen einem und 18 Jahre alten Kind und Jugendlichen, die sich an einem der teilnehmenden Zentren mit Fieber in Neutropenie vorstellen. (Patienten, die nach Hochdosistherapie [myeloablative Therapie] mit Transplantation autologer oder allogener hämatologischer Stammzellen Fieber in Neutropenie bekommen, sind allerdings ausgeschlossen, da diese Patienten gemäss heutigem Kenntnisstand immer ein hohes Risiko von Komplikationen haben.) Das Ziel dieses rein beobachtenden Studienteils ist es, Zusammenhänge zwischen den notfallmässig und innerhalb der ersten maximal 22 Stunden verfügbaren Informationen einerseits (aus Anamnese, Status, routinemässig durchgeführten Hilfsuntersuchungen wie Blutbild und C-reaktivem Protein sowie kurzfristigem klinischen Verlauf), und dem Ergebnis der Episode von Fieber in Neutropenie andererseits zu suchen (z.B. Verlauf ohne oder mit infektiologischen Komplikationen, Notwendigkeit des Wechsels der antibiotischen Behandlung, lebensbedrohliche Komplikationen). Aus diesen Zusammenhängen soll schliesslich ein mög-

lichst einfaches, jedoch trotzdem zuverlässiges, also sensitives und spezifisches Instrument (z.B. Risikoscore oder Entscheidungsbaum) konstruiert werden, um das Risiko von Komplikationen bei Fieber in Neutropenie auch in der pädiatrischen Onkologie anhand der in der Notfallsituation oder der innert weniger als einem Tag verfügbaren Informationen vorhersagen zu können. Die Behandlung der Patienten, die nicht zusätzlich am interventionellen Teil der Studie teilnehmen, wird vom zuständigen pädiatrischen Onkologen festgelegt und ist nicht von der Studie vorgegeben.

Interventioneller Studienteil: Risikoadaptierte Behandlung

Alle Patienten des beobachtenden Studienteils, die gemäss dem heutigem Stand des Wissens ein niedriges Risiko für schwere Infektionen haben, können zusätzlich am interventionellen Teil der Studie teilnehmen. Auch sie werden initial hospitalisiert und intravenös antibiotisch behandelt. Die Wahl dieses Antibiotikums trifft wieder der behandelnde pädiatrische Onkologe aufgrund der konkreten klinischen Situation und des lokalen Keimspektrums samt Resistenzen. Falls nach 8 bis 22 Stunden klinischer Beobachtung weiterhin alle recht eng (also vorsichtig) gefassten Kriterien einer Episode mit niedrigem Komplikationsrisiko erfüllt sind, folgt ein Randomisationsentscheid zur weiteren Behandlung: Die auf den konventionellen Behandlungsarm randomisierten Patienten bleiben weiter hospitalisiert und erhalten unverändert die intravenöse Antibiotikatherapie. Die auf den alternativen Behandlungsarm randomisierten Patienten werden nach Hause entlassen und erhalten oral Ciprofloxacin und Amoxicillin in mittlerer bis hoher Dosierung, welche zusammen ein sehr breites Keimspektrum insbesondere auch im gramnegativen Bereich, abdecken. (Dass Ciprofloxacin, welches offiziell für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen ist, im Gegensatz zu Tiermodellen beim Menschen keine Schäden am wachsenden Skelett verursacht, ist aufgrund der Erfahrung von mehr als 10 000 Therapiezyklen in dieser Altersgruppe erwiesen.) Diese ambulanten Patienten werden, analog zur Visite am Krankenbett, täglich in der Poliklinik des Kinder-Onkologiezentrums oder durch den Kinderarzt kurz kontrolliert. Beim Auftreten von Problemen können sie sich selbstverständlich rund um die Uhr melden. Die Minimalvorschriften der Studie für klinische und la-

bormässige Kontrollen sowie für die relevanten Entscheidungsschritte wie Wechsel und Stopp der Antibiotikatherapie, Entlassung, Rehospitalisation sind durch die Studie vorgegeben und für die beiden Behandlungsarme identisch.

Das primäre Ziel dieses interventionellen Studienteils ist es, aufzuzeigen, ob der alternative Behandlungsarm mit dem Wechsel auf ambulant verabreichte orale Antibiotika bezüglich Effizienz (Episode ohne Komplikation, kein Wechsel der Antibiotika notwendig) und Sicherheit (keine lebensbedrohliche Komplikation) nicht schlechter ist als die Weiterführung der stationären intravenösen Antibiotikatherapie im konventionellen Behandlungsarm. Ein Kostenvergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen ist eines der sekundären Ziele. Es ist geplant, insgesamt 360 Episoden von Fieber in Neutropenie bei Kindern und Jugendlichen in diesen Studienteil einzuschliessen. Jedoch sind nach jeweils 90 Episoden Zwischenauswertungen geplant, welche bei bereits eindeutigen Resultaten einen früheren Abschluss der Studie erlauben würden.

Für weitere Auskünfte zum Thema und zur vorgestellten Studie steht der Autor gerne zur Verfügung.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Roland A. Ammann
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Medizinische Universitäts-Kinderklinik
Inselspital
3010 Bern
Tel. 031 632 93 72
roland.ammann@insel.ch

Referenzen

siehe französischer Text.