



Hintergrund

Die orale Mukositis (OM) ist eine stark die Patienten belastende Nebenwirkung einer intensiven Chemotherapie.¹⁻³

Für den Keratinozytenwachstumsfaktor Palifermin konnte wiederholt gezeigt werden, dass er die Inzidenz und Dauer der OM signifikant verkürzen kann.^{1,2}

Dieses stellt die erste, prospektiv-randomisierte Studie zur Klärung des Stellenwertes von Palifermin bei der Hochdosischemotherapie mit BEAM (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) und autologer Stammzelltransplantation (SZT) dar.

Ziele und Endpunkte

1. Paliferminwirksamkeit:

• **Primärer Endpunkt:** Inzidenz und Dauer der OM Grad 3-4

• **Sek. Endpunkte:**

- Inzidenz und Dauer der OM Grad 1-4, Grad 2-4
- Inzidenz und Dauer der Supportivtherapie:
 - Opioidtherapie und Totale parenterale Ernährung
 - Febrile Neutropenie (Leukozyten <1000/µl + Temperatur >38,5°C)
 - Dauer bis zum Leuko- bzw. Thrombozytenengraftment
 - Dauer Krankenhausaufenthalt
 - Progressions-freies- (PFS) und Gesamt-Überleben (OS)



2. Bestimmung potentieller Risikofaktoren für eine OM nach BEAM

3. Vergleich mit weltweit durchgeführten Palifermin - Studien

Abb. 3. Inzidenz orale Mukositis: per-protocol Gruppe

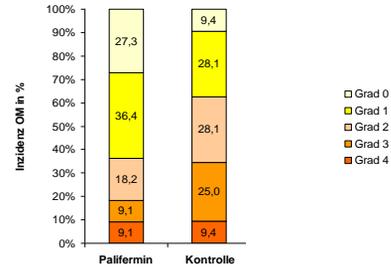


Tabelle 2. Inzidenz und Dauer orale Mukositis G 1-4, 2-4 und 3-4

	per protocol Gruppe (n=54)		
	Palifermin n=22 (100%)	Kontrolle n=32 (100%)	p-Wert
OM Grad 1-4			
Inzidenz	73%	91%	0,1363
Mediane Dauer, d	4	7	0,0165
OM Grad 2-4			
Inzidenz	36%	63%	0,0958
Mediane Dauer, d	0	6	0,0323
OM Grad 3-4			
Inzidenz	18%	34%	0,2302
Mediane Dauer, d	0	0	0,1772

→ Dauer Grad 1-4 + 2-4 OM signifikant durch Palifermin!: Verkürzung um 3 bzw. 6d

Tabelle 3. Inzidenz und Dauer sekundärer Endpunkte

	per-protocol Gruppe (n=54)		
	Palifermin n=22	Kontrolle n=32	p-Wert
Opioidtherapie			
Inzidenz	41%	63%	0,1665
Med. Dauer, d	0	4	0,2344
Totale parenterale Ernährung			
Inzidenz	46%	75%	0,0441
Med. Dauer, d	0	7	0,0778
Febrile Neutropenie			
Inzidenz	23%	34%	0,5451
Med. Dauer, d	0	0	0,3254
Remission nach Tx			
Responder (CR, PR)	86%	81%	
Non-Responder (SD, PD)	14%	19%	0,7195
Med. Dauer bis Engraftment, d			
Leukozyten	11	10	0,2458
Thrombozyten	11	12	0,9297
Med. Dauer KH-Aufenthalt, d	15	15	0,7418

→ Senkung Inzidenz und Dauer sek. Parameter durch Palifermin
 → P zeigte Ø Einfluss auf Engraftment, Response, Dauer Kh-aufenthalt post PBSZT

Tabelle 4. Nebenwirkungen im Paliferminarm nach Häufigkeit und CTC-Grad

Art der Nebenwirkung	Häufigkeit, n (%)	Max. CTC-Grad
Erythem / Exanthem	10 (91%)	2
Pruritus	6 (55%)	1
Generalisiertes Ödem	1 (9%)	2
Hitzegefühl	1 (9%)	3
Schwellung Zunge /Mundschleimhaut	6 (55%)	2
Geschmacksstörungen	4 (36%)	1

→ Palifermin ist für die meisten Patienten gut verträglich

Tabelle 5. Risikofaktoren für das Auftreten einer oralen Mukositis

Risikofaktor	Odds Ratio	p-Wert
Orale Mukositis Grad 2-4		
CD34+ <5,4x10 ⁶ / kg KG	6,5	0,0025
Weibliches Geschlecht	4,4	0,0141
Orale Mukositis Grad 3-4		
CD34+ <5,4x10 ⁶ / kg KG	7,0	0,0046
Vorherige OM	12,3	0,0038

Abb. 4. PFS (A) und OS (B) in Kontroll- vs. Palifermingruppe (PP-Gruppe)

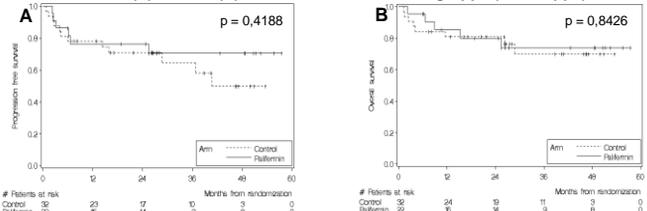


Abb. 1. Palifermingabe vor und nach BEAM-Konditionierung

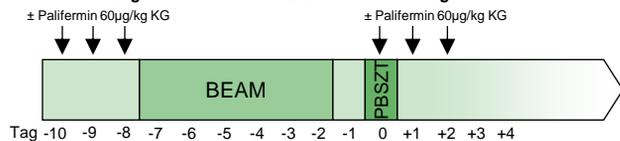
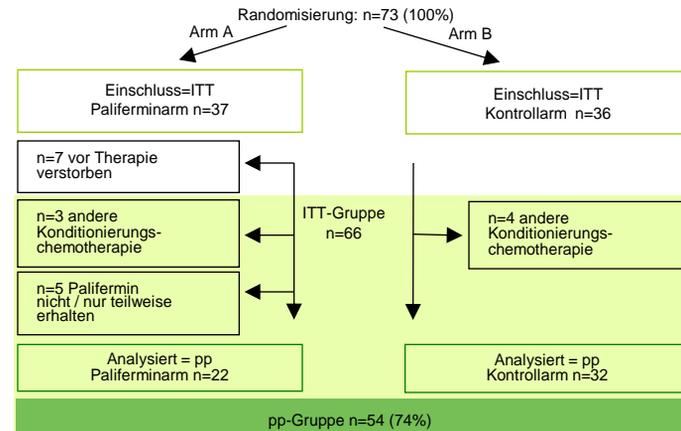


Abb. 2. Patienteneinschluss in randomisierten Palifermin- vs. Kontrollarm



Ergebnisse

Tabelle 1. Patientencharakteristika (ITT-Gruppe, n=66)

Charakteristika	Paliferminarm n=30 (100%)	Kontrollarm n=36 (100%)	p-Wert
Männlich	57%	61%	0,8035
Weiblich	43%	39%	
Med. Alter (Jahren; range)	50 ± 14 (22-71)	55 ± 11 (22-73)	0,3183
Med. Karnofsky Performance Status	80% (50-100)	80% (50-100)	0,2574
Mediane Anzahl Vorzyklen	7	8	0,3675
Responder (CR+PR)	77%	75%	1,000
Non-Responder (SD+PD)	23%	25%	
Mediane # infundierter CD34+-Zellen (x10 ⁶ /kg KG)	5,8	5,2	0,3059
DLBCL	33,3%	41,7%	
FL, MCL	26,7%	30,6%	
Hodgkin-Lymphom	16,7%	13,9%	
T-NHL	13,3%	11,1%	
B-ALL, Burkitt-Lymphom	10,0%	5,6%	

Zusammenfassung

- Palifermin zeigt mukoprotektive Wirkung bei BEAM-Konditionierung: Inzidenz und Dauer der Grad 1-4, 2-4 und 3-4 oralen Mukositis werden ↓ (Abb.3 + Tab. 2).
- Palifermin führt zur geringeren Inzidenz bzw. Dauer sekundärer Endpunkte, welche für die Dauer der parenteralen Ernährung signifikant war (Tab. 3).
- Als Risikofaktor für das Auftreten einer Grad 2-4 und 3-4 oralen Mukositis zeigte sich konsistent eine geringere CD34+-Zellzahl (<5,4x10⁶/kg KG, Tab. 5).

• Medikamenten-Mehrkosten durch Palifermin: ~4800€ / Patient; zudem 2 zusätzliche Krankenhaustage für die Paliferminbehandlung (d [-10] - [-8])
 → Kosten-Nutzen Abwägung UKF: Palifermin erscheint bei BEAM-konditionierten Patienten verzichtbar; eine ausreichend retransfundierte CD34+-Zellzahl >5,4x10⁶/kgKG ist aber für die Risikominimierung einer Grad 2-4 und 3-4 oralen Mukositis relevant.