

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

Hämatologische Toxizitäten von CDK4/6 Inhibitoren

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Walter-Markwort, Stephanie Inga

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. D. Harkopf

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schittenhelm

Tag der Disputation: 14.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Der Zellzyklus	2
1.3	Wirkungsweise	3
1.4	Zulassungsstatus	5
1.5	Wirksamkeit	6
1.6	Nebenwirkungen	7
1.7	Klinisches Bild einer Neutropenie	7
1.8	Therapieüberwachung	9
1.9	Fragestellung der Doktorarbeit	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Einschlusskriterien	11
2.2	Datenerhebung mittels Redcap - Variablen und Skalierung	11
2.3	Ethik	16
2.4	Auswertung	16
2.5	Statistische Methoden und Software	17

3	Ergebnisse	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.2	Anzahl der Labore	26
3.3	Zeitliche Verteilung der Blutentnahmen	31
3.4	Anzahl beobachteter Labornebenwirkungen	33
3.4.1	Neutropenien	34
3.4.2	Leukopenien	38
3.4.3	Anämien	38
3.4.4	Transaminasenerhöhungen	42
4	Diskussion	45
4.1	Frequenz laborchemischer Nebenwirkungen	47
4.2	Überwachungsqualität verschiedener Überwachungsmethoden . .	48
4.2.1	Neutropenien	50
4.2.2	Leukopenien	51
4.2.3	Anämien	51
4.2.4	Transaminasenerhöhungen	52
4.2.5	Fazit	52
4.3	Limitationen	53
4.4	Schlussfolgerungen	55
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	57

Inhaltsverzeichnis	III
7 Erklärung zum Eigenanteil	62
8 Danksagung	63

Abbildungsverzeichnis

3.1	Verteilung der Therapielinien, in denen die CDK 4/6 Inhibition begonnen wurde.	24
3.2	Histogramme der Anzahl der dokumentierten Zyklen und Labore pro Patientin.	25
3.3	Anzahl der Patientinnen, von denen Labore vorliegen nach Überwachungsmethode und Zyklus.	27
3.4	Vergleich der Anzahl insgesamt dokumentierter Labore in den ersten drei Zyklen zwischen den unterschiedlichen Überwachungsmethoden.	28
3.5	Vergleich der Anzahl vollständiger Labore in den ersten drei Zyklen zwischen den unterschiedlichen Überwachungsmethoden.	29
3.6	Anzahl der Zyklen mit mindestens einem dokumentierten Labor nach Dauer der Therapie.	30
3.7	Anzahl der Labore pro Zyklus nach Übergang von der Fax&Phone in die oTSS Überwachung.	31
3.8	Zeitpunkt der Blutentnahmen nach Überwachungsmethode.	32
3.9	Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Neutropenie nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen.	34

3.10 Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Neutropenie nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.	35
3.11 Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Leukopenie nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen.	37
3.12 Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Leukopenie nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.	39
3.13 Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Anämie nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen.	40
3.14 Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Anämie nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.	41
3.15 Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Transaminasenerhöhung nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen. .	42
3.16 Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Transaminasenerhöhung nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.	44

Tabellenverzeichnis

1.1	Prozentuale Rate der Neutropenien und Leukopenien in klinischen Studien mit CDK 4/6 Inhibitoren.	7
2.1	Variablen der Stammdatentabelle.	12
2.2	Variablen der Therapielinientabelle.	13
2.3	Variablen der Labordaten.	15
2.4	Einteilung der Labornebenwirkungen nach CTCAE Version 5.	16
3.1	Patientencharakteristika.	18
3.2	Patientencharakteristika nach Überwachungsmethode.	21
3.3	Anteil der Patientinnen mit laborchemischen Nebenwirkungen.	33
3.4	Dokumentierte Fieberfälle nach Grad der Neutropenie und Überwachungsmethode.	36
4.1	Vergleich der Frequenz laborchemischer Nebenwirkungen in der aktuellen Kohorte mit publizierten Zulassungsstudien.	47

Abkürzungsverzeichnis

CDK zyclinabhängige Kinasen [cyclin dependent kinases]

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

EGFR epidermal growth factor receptor

ER Östrogenrezeptor [Estrogen receptor]

G-CSF Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor

HER2 human epidermal growth factor receptor 2

HR Hormonrezeptor

JAK Januskinase

KIS klinisches Informationssystem

MAPK Mitogen-activated protein kinase

mTOR mammalian target of rapamycin

NF- κ B nuclear factor kappa-light-chain- enhancer of activated B cells

OS Gesamtüberleben [overall survival]

PFS Progressionsfreies Überleben [progression-free survival]

PI3K Phosphatidylinositol 3-kinase

PR Progesteronrezeptor [progesterone receptor]

Rb Retinoblastom-Tumorsupressorprotein

STAT signal transducer and activator of transcription

oTSS orale Therapiesprechstunde

ZfKD Zentrums für Krebsregisterdaten

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist ein bösartiger, invasiv wachsender Tumor, der weltweit bei Frauen eine der häufigsten Todesursachen darstellt (Erdmann et al. 2021). Etwa jede achte Frau erkrankt in ihrem Leben an Brustkrebs (Erdmann et al. 2021). Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 63 Jahren (SEER 2021). Allein in Deutschland wurde im Jahr 2018 nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) bei fast 500.000 Menschen eine Krebserkrankung neu diagnostiziert (Erdmann et al. 2021). Rund 69.900 Neuerkrankungen entstanden durch Brustkrebs (Erdmann et al. 2021). Genetische Faktoren führen in 5 bis 10 % der Fälle zu einer Brustkrebserkrankung (Bray et al. 2018). Die nicht vererbbaaren Faktoren spielen jedoch eine übergeordnete Rolle bei der Entstehung des Mammakarzinoms (Bray et al. 2018). Zu den Risikofaktoren zählen eine frühe Menarche, eine spät einsetzende Menopause, Kinderlosigkeit sowie ein erhöhtes Alter bei der Geburt des ersten Kindes (Erdmann et al. 2021). Ein ebenso erhöhtes Risiko weisen Frauen mit Übergewicht, Bewegungsmangel, familiärer Häufung, stattgefundener Strahlentherapie und sehr dichtem Brustdrüsengewebe auf (Erdmann et al. 2021). Die Mortalität des Mammakarzinoms ist aufgrund von Fortschritten in der Behandlung in den letzten Jahren gesunken (Erdmann et al. 2021). Der häufigste Grund eines tumorbedingten Todes sind Metastasen

(Hagemeister et al. 1980). Immunhistochemisch weist das Mammakarzinom unterschiedliche Subtypen auf (Howlader et al. 2014). Die Einteilung dieser Subtypen wird anhand des Östrogenrezeptor [Estrogen receptor] (ER), Progesteronrezeptor [progesterone receptor] (PR) und human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-Status vorgenommen (Howlader et al. 2014). Zu den hormonrezeptorpositiven Subtypen zählt der Luminal A sowie der Luminal B Typ (Fragomeni et al. 2018). 80 % aller Mammakarzinome sind bei Erstdiagnose hormonrezeptorpositiv (Fragomeni et al. 2018).

1.2 Der Zellzyklus

Als Zellzyklus bezeichnet man die Mechanismen, die zwei kritische Schritte für die Zellteilung regulieren. Erstens die Verdopplung des Erbguts und zweitens die Verteilung des Erbguts auf die zwei Tochterzellen (Norbury und Nurse 1992). Der Zellzyklus kann grob in vier Phasen unterteilt werden (Matthews et al. 2022). In der Synthesephase wird das Erbgut verdoppelt, in der Gap-Phase-2 werden daraus resultierende Fehler korrigiert, in der Mitose-Phase wird das Erbgut auf zwei Tochterzellen aufgeteilt und die Zellteilung erfolgt (Matthews et al. 2022). Während der Gap-Phase-1 wird die Entscheidung getroffen, ob ein erneuter Zyklus durchlaufen wird oder die Zelle ruht. Die Übergänge zwischen den Zellzyklusphasen werden eng durch zyklinabhängige Kinasen (CDK) und dadurch vermittelte Phosphorylierung reguliert (Matthews et al. 2022). Onkogene Mutationen in Krebszellen führen dazu, dass Kontrollmechanismen in allen Schritten des Zellzyklus außer Kraft gesetzt werden und Zellen ohne Wachstumsreiz proliferieren sowie Kontrollpunkte trotz genetischer Schäden durchlaufen werden können (Sherr und Bartek 2017). Die große Bedeutung einer funktionierenden Zellzyklusregulation zeigt sich auch an dem Gen TP53,

welches das häufigste mutierte Gen in verschiedenen Krebsarten ist (Kandoth et al. 2013). Dieses Gen kodiert den wichtigen Transkriptionsfaktor p53, der bei DNA Schäden ein Fortschreiten des Zellzyklus verhindert (Kandoth et al. 2013). Aus diesem Grund sind Substanzen, die in die Zellzyklusregulation eingreifen, vielversprechende Krebsmedikamente (Sherr und Bartek 2017).

1.3 Wirkungsweise

Der Übergang von der G1- zur S-Phase wird durch den Zyklin D-CDK4/6-INK4-Riboblastom Weg gesteuert. (Murray 1994). Zyklin D1 ist ein Regulator der CDK und spielt eine Schlüsselrolle im Zellzyklus (Lukas et al. 1996). Es bindet und aktiviert CDK4/6, welche den Zellzyklus von der G1 zur S-Phase überführen, indem sie das Retinoblastom-Tumorsupressorprotein (Rb) phosphorylieren (Lange und Yee 2011). Bleibt eine Zelle in der G1-Phase stehen, kann sie sich nicht replizieren (Murray 1994). Zu den onkogenen Signalwegen, welche die Aktivität der Zyklin D-CDK4/6 Aktivität fördern, zählen Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), Mitogen-activated protein kinase (MAPK), wnt/b-catenin, Januskinase (JAK), signal transducer and activator of transcription (STAT), nuclear factor kappa-light-chain- enhancer of activated B cells (NF-κB) und Steroidhormon-Signalwege. Diese Wege laufen am Zyklin D-CDK4/6 Punkt zusammen (Lange und Yee 2011). Bei der vom Mammakarzinom hochregulierten östrogenabhängigen Zellteilung ist Zyklin D1 ebenfalls eine wichtige Zielstruktur (Lukas et al. 1996), denn im Gegensatz zum gesunden Brustgewebe exprimieren proliferierende Brustkrebszellen einen Östrogenrezeptor (Dalvai und Bystricky 2010). In diesen Zellen wird die Transkription von Zyklin D1 mRNA induziert, wodurch eine Progression des Zellzyklus hervorgerufen wird (Prall et al. 1998). Um dieser Zellproliferation entgegenzuwirken, kann eine Therapie

mit Östrogenantagonisten eingeleitet werden (Osborne und Schiff 2011). Die Inhibition von Östrogenrezeptoren blockiert Tumorzellen in der G0-/G1- und/oder G2-Phase, wodurch ein Wachstumsstopp und die Apoptose eingeleitet wird (Lange und Yee 2011).

Bei einer Therapieresistenz kann jedoch trotzdem die Expression von Zyklin D1 sowie die Phosphorylierung des Rbs festgestellt werden (Thangavel et al. 2011). Eine solche Resistenz entsteht durch Hochregulation und/oder eine Aktivierung von anderen zellzyklusregulierenden Signalwegen (Lange und Yee 2011). Der Verlust von Kontrollpunkten im Zellzyklus ist beim Brustkrebs und anderen Krebsformen ein wichtiges Merkmal (Malumbres und Barbacid 2001).

Einer dieser Checkpoints ist der Übergang von der G1- in die S-Phase (Malumbres und Barbacid 2001). Dieser wird durch die Zellzyklus-Kinase-Komplexe Zyklin E-CDK2 und Zyklin D-CDK4/6 reguliert, welche durch Phosphorylierung des Retinoblastoms den Zellzyklus fortschreiten lassen (Malumbres und Barbacid 2009; Hamilton und Infante 2016). In manchen Tumoren führt ein Verlust des Retinoblastom-Tumorsupressorprotein zu einem unkontrollierten Übergang in die S-Phase (Morgenbesser et al. 1994). In den meisten Fällen liegt das Retinoblastom-Tumorsupressorprotein jedoch vor und der Tumor weist eine Überexpression, Aktivitätserhöhung oder einen Verlust von Zyklin D-CDK4/6 Regulatoren auf, wodurch es zu einer vermehrten Zellproliferation kommt (Hamilton und Infante 2016). Eine Überexpression des Zyklin D Proteins ist beim Mammakarzinom in 50-70 % nachweisbar (Lundberg et al. 2019). Bei erhöhten Konzentrationen von Zyklin D kommt es zu einer vermehrten Aktivität von CDK4/6 (Malumbres und Barbacid 2009). Daher werden beim Mammakarzinom selektive Inhibitoren eingesetzt, die dieses Protein hemmen (Dalvai und Bystricky 2010). Diese Inhibitoren hemmen bei normalen Zellen nicht die CDK2 Aktivität, sodass die Zelle keine Einschränkung in ihrer Funktion oder Proliferation aufweist (Roberts et al. 2012). Daraus folgt, dass

selektive CDK Inhibitoren weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen als pan-CDK Inhibitoren (Roberts et al. 2012). Zurzeit gibt es drei zugelassene CDK4/6 Inhibitoren. Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib hemmen allesamt CDK 4 und CDK 6 sowie substanzspezifisch weitere CDKs (Hamilton und Infante 2016). CDK4/6 Inhibitoren führen zu einem Proliferationsstopp und einem Zellarrest (Hamilton und Infante 2016). Die Kombination einer endokrinen und einer zielgerichteten Therapie kann den Therapieeffekt erhöhen (Curigliano et al. 2016). Inhibitoren des CDK4/6-Rb Wegs agieren in der Kaskade dem Östrogenrezeptor nachgeschaltet (Curigliano et al. 2016). Daten zeigen, dass Tumorzellen mit einer Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie eine Aktivität des Zyklin D-CDK4/6-INK4-Rb aufweisen (Curigliano et al. 2016). Daher kann eine Therapie mit Angriffspunkt des D-CDK4/6-INK4-Rb eine bisherige endokrine Therapie verstärken (Curigliano et al. 2016).

1.4 Zulassungstatus

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind für eine Behandlung von Patientinnen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom zugelassen. Die Einnahme des CDK-Inhibitors ist jeweils in Kombination mit einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant vorgesehen (Hortobagyi et al. 2018; Finn et al. 2016; Turner et al. 2018; Johnston et al. 2019). In 60 % der Fälle kann bei einem HR-positiven Tumor eine Remission erzielt werden („S3-Leitlinie Mammakarzinom“ 2021).

1.5 Wirksamkeit

In der MONALEESA-3 Studie wurde ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 37,4 Monaten in der Ribociclib-Letrozol Gruppe und 28,1 Monaten in der Placebo-Letrozol Gruppe nachgewiesen (Slamon et al. 2021). Das mediane Gesamtüberleben [overall survival] (OS) lag in der Ribociclib Gruppe bei 53,7 Monaten und in der Placebo Gruppe bei 41,5 Monaten (Slamon et al. 2021). Ribociclib führte also sowohl zu einem signifikant längeren PFS als auch OS (Slamon et al. 2021).

In der PALOMA-3 Studie führte die Kombination aus Palbociclib mit Fulvestrant zu einer Verlängerung des PFS (Turner et al. 2018). Das PFS lag bei 11,2 Monaten in der Palbociclib-Fulvestrant Gruppe und bei 4,6 Monaten in der Placebo-Fulvestrant Gruppe (Turner et al. 2018). Bezüglich des OS ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied (Turner et al. 2018). In der Subgruppe mit HR⁺HER2⁻ Patientinnen, die bereits auf eine endokrine Therapie angesprochen haben, wurde jedoch ein längeres OS (34,9 Monate) in der Palbociclib-Fulvestrant beobachtet als Patientinnen aus der Placebo-Fulvestrant Gruppe (28,0 Monate) (Turner et al. 2018).

Beim später zugelassenen Abemaciclib konnte ebenso eine Verlängerung des PFS auf 28,2 Monate in der Abemaciclib-Aromataseinhibitor Gruppe im Vergleich mit 14,8 Monaten in der Placebo-Aromataseinhibitor Gruppe nachgewiesen werden (Johnston et al. 2019). In Kombination mit Fulvestrant wurde in der Subgruppe der Patientinnen, die unter antiendokriner Therapie progredient waren, eine Verlängerung des OS (46,7 vs. 37,3) unter Abemaciclib berichtet (Sledge et al. 2020).

Studie	Präparat	Neutropenien			Leukopenien			Anämien		
		Jede(%)	Grad 3(%)	Grad 4(%)	Jede(%)	Grad 3(%)	Grad 4(%)	Jede(%)	Grad 3(%)	Grad 4(%)
PALOMA-3 (Turner et al. 2018)	Palbociclib	84,1	58,0	11,6	60,0	37,4	0,9	31,6	4,3	0
MONALEESA-3 (Slamon et al. 2021)	Ribociclib	72,0	50,7	7,5	32,5	16,4	0,6	20,1	3,9	

Tabelle 1.1: Prozentuale Rate der Neutropenien und Leukopenien in klinischen Studien mit CDK 4/6 Inhibitoren.

1.6 Nebenwirkungen

Die Hauptnebenwirkungen von CDK 4/6 Inhibitoren sind Neutropenien und Leukopenien (Hortobagyi et al. 2016). Diese treten vor allem in den ersten 4 Wochen auf (Hortobagyi et al. 2016). Bei Palbociclib betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie ≥ 3 Grades 16 Tage und die mediane Dauer der Nebenwirkung 7 Tage (Thill und Schmidt 2018; Sammons et al. 2017).

Die beobachteten Häufigkeiten der Zytopenien finden sich in Tabelle 1.1.

Weitere häufige Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Übelkeit, Alopezie, Durchfall und Arthralgien (Turner et al. 2018; Hortobagyi et al. 2018). Nebenwirkungen traten meistens früh auf und konnten durch die Patientenüberwachung und Unterbrechung oder Reduktion der Medikamentendosis wirksam behandelt werden (Hortobagyi et al. 2018). Die Mehrzahl der Patientinnen brauchte jedoch keine oder nur eine Dosisreduktion (Hortobagyi et al. 2018). Ein etablierter Biomarker, der die Wirksamkeit von CDK 4/6 Inhibitoren vorhersagen kann, wurde bisher noch nicht gefunden (Finn et al. 2015).

1.7 Klinisches Bild einer Neutropenie

Die meisten Krebspatienten entwickeln im Therapieverlauf eine Neutropenie (Lustberg 2012). Diese wird durch ein Routinelabor nachgewiesen (Lustberg 2012). Eine milde Neutropenie ist definiert durch eine absolute Anzahl der

neutrophile Granulozyten unter 1.500 Zellen/mm³ (Lustberg 2012). Eine moderate Neutropenie weist weniger als 1000 Zellen/mm³ auf und die schwere Neutropenie weniger als 500 Zellen/mm³ (Lustberg 2012). Patienten mit einer Neutropenie können, aber müssen keine spezifischen Symptome entwickeln. Fieber während einer Neutropenie kann oft das erste Anzeichen sein und wird als febrile Neutropenie bezeichnet (Lustberg 2012). Die febrile Neutropenie geht einher mit einer erhöhten Mortalität und wird als onkologischer Notfall eingestuft (Lustberg 2012). Vor allem eine Infektion mit gramnegativen Bakterien kann lebensbedrohlich sein (Lustberg 2012). Eine febrile Neutropenie ist definiert als einmalig gemessene orale Temperatur > 38,3 °C oder eine länger als 2 Stunden anhaltende orale Temperatur > 38 °C sowie eine absolute Granulozytenanzahl unter 500 Zellen/mm³ (Klastersky et al. 2016). Durch den medikamentösen Einfluss von CDK 4/6-Inhibitoren aufs Knochenmark, kommt es vermehrt zu Neutropenien Grad 3/4 (Thill und Schmidt 2018). CDK 4/6-Inhibitoren rufen einen Zellarrest hervor, durch den die Zellproliferation der hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks vermindert wird. Das Auftreten einer Neutropenie ist dadurch meistens innerhalb von 7 Tagen mittels Dosisreduktion oder Medikamentenpausierung behandelbar. Hierin liegt der große Unterschied zur Chemotherapie, bei der es auf Grund eines Zelltods zu langanhaltenden Nebenwirkungen kommt (Thill und Schmidt 2018). Eine antibakterielle Prophylaxe sollte beim Andauern einer Neutropenie vierten Grades über sieben Tagen begonnen werden (Cazzaniga et al. 2019; Lustberg 2012).

Bei einer Neutropenie Grad 3 ohne Fieber sollte eine Pausierung ggf. eine Dosisreduktion bei erneutem Auftreten vorgenommen werden (Cazzaniga et al. 2019). Sollte zusätzlich Fieber auftreten oder gar eine Neutropenie Grad 4 vorhanden sein, ist eine Pausierung sowie eine anschließende Dosisreduktion anzustreben (Cazzaniga et al. 2019).

1.8 Therapieüberwachung

Um die hämatologischen Nebenwirkungen während einer CDK4/6-Inhibitor Einnahme zu kontrollieren, ist eine regelmäßige Blutentnahme nötig (Ettl 2019). Die nötige Überwachung wird jedoch von der Annahme erschwert, dass eine orale Therapie mit weniger Komplikationen und Toxizitäten einhergeht als eine intravenöse Therapie (Batlle et al. 2004; O'Mahony et al. 2021). Diese Annahme ist sowohl unter Patienten als auch ärztlichem Fachpersonal ausserhalb der Onkologie verbreitet (O'Mahony et al. 2021). Des Weiteren ist die Compliance der Patienten sowie eine korrekte Medikamenteneinnahme in häuslicher Umgebung eine Herausforderung (O'Mahony et al. 2021). In einer Befragung von Mitgliedern der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der befragten Ärzte den Einsatz von qualifizierten Fachkräften im Rahmen einer oralen und subcutanen Tumorsprechstunde befürworten, um ein notwendiges Versorgungsangebot für die neu aufgetretenen Anforderungen zu schaffen (Kaiser et al. 2015).

Neben einer engmaschigen Überwachung des Patienten und ggf. Dosisanpassungen, ist das Patienten-Arzt-Gespräch von großer Bedeutung, um mögliche Missverständnisse aufzudecken (Thill und Schmidt 2018).

1.9 Fragestellung der Doktorarbeit

In der klinischen Erfahrung zeigt sich, dass ambulante Blutkontrollen häufig unzuverlässig und lückenhaft durchgeführt werden. Ob dadurch schwerwiegende Nebenwirkungen übersehen werden, wurde bisher nicht systematisch untersucht. In dieser Arbeit soll daher das Auftreten häufiger laborchemischer Nebenwirkungen, bei Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren, in der hausärztlichen

ambulanten Versorgung mit einer strukturierten oralen Therapiesprechstunde an der Universitätsfrauenklinik Tübingen verglichen werden. Insbesondere sollen die folgenden Fragestellungen genauer untersucht werden:

- Wie häufig treten Neutropenien, Leukopenien, Anämien und Transaminasenveränderungen in der ambulanten Therapie mit CDK 4/6-Inhibitoren bei Patientinnen der Frauenklinik Tübingen auf?
- Unterscheiden sich Überwachungsmethoden in der Überwachungsqualität?
- Gibt es einen Unterschied bezüglich der aufgezeichneten Nebenwirkungen abhängig von der Patientenüberwachung?

2. Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Es galten folgende Einschlusskriterien für die Studienpopulation:

- Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom
- HR positiv
- HER2 negativ
- Behandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (Ribociclib oder Palbociclib)

Es galten folgende Ausschlusskriterien für die Studienpopulation:

- Männliches Geschlecht

2.2 Datenerhebung mittels Redcap - Variablen und Skalierung

Die Patientendaten wurden aus den Krankenakten der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form) entnommen und anschließend pseudonymisiert in eine Datenbank (RedCap) eingetragen.

Tabelle 2.1: Variablen der Stammdatentabelle.

Variable	Skalierung	Level
Studienkennung	kontinuierlich	
Geburtsdatum	kontinuierlich	
Erstdiagnosedatum	kontinuierlich	
Tumorlokalisation	kategorial	rechts, links, beidseits
Aktueller hist. Subtyp	kategorial	IDC/NST, ILC, Other
Primär metastasiert	kategorial	Ja, Nein
lokal fortgeschritten	kategorial	Ja, Nein
Aktueller ER Status	kategorial	positiv, negativ
Aktueller PR Status	kategorial	positiv, negativ
HER2 IHC	ordinal	1, 2, 3
FISH Ergebnis	kategorial	positiv, negativ
Menopausenstatus	kategorial	Prämenopausal, Postmenopausal
Knochenmetastasen	kategorial	Ja, Nein
Lebermetastasen	kategorial	Ja, Nein
Lungenmetastasen	kategorial	Ja, Nein

Tabelle 2.1: Variablen der Stammdatentabelle. (Fortsetzung)

Variable	Skalierung	Level
Hirnmetastasen	kategorial	Ja, Nein
Lymphonodale Metastasen	kategorial	Ja, Nein
Sonstige Metastasen	kategorial	Ja, Nein
Anzahl Therapielinien	kontinuierlich	
Teilnahme an der TSS	kategorial	Ja, Nein
Datum Eintritt TSS	kontinuierlich	
Überwachungsmethode	kategorial	Nur Fax&Phone, Fax&Phone und orale Therapiesprechstunde, Nur orale Therapiesprechstunde, Studie

Tabelle 2.2: Variablen der Therapielinientabelle.

Variable	Skalierung	Level
Studienkennung	kontinuierlich	
Therapielinie	kontinuierlich	
Startdatum	kontinuierlich	
Enddatum	kontinuierlich	

Tabelle 2.2: Variablen der Therapielinientabelle. (Fortsetzung)

Variable	Skalierung	Level
CDK4/6 Inhibitoreinnahme	kategorial	Ja, Nein
Präparat	kategorial	Ribociclib, Palbociclib
Anzahl der CDK4/6 Inhibitor Zyklen	kontinuierlich	
Einnahmestart des CDK4/6 Inhibitors	kontinuierlich	
Abbruch des CDK4/6 Inhibitors	kategorial	Ja, Nein
Abbruchdatum	kontinuierlich	
Abbruchgrund	kategorial	NW, Tod, Wunsch der Pat., Progress, andere Med. Indikation
Progress	kategorial	Ja, Nein
Progressdatum	kontinuierlich	

Tabelle 2.3: Variablen der Labordaten.

Variable	Skalierung	Level
Studienkennung	kontinuierlich	
Therapielinie	kontinuierlich	
Zyklus	kontinuierlich	
Blutentnahmenummer	kontinuierlich	
Blutentnahmetag	kontinuierlich	
Datum	kontinuierlich	
Leukozyten	kontinuierlich	
Neutrophile	kontinuierlich	
Fieber	kategorial	Ja, Nein
HB	kontinuierlich	
Thrombozyten	kontinuierlich	
GPT/ALT	kontinuierlich	
GOT/AST	kontinuierlich	
Vollständig	kategorial	Ja, Nein
Grad der Neutropenie	ordinal	keine, Grad 1, Grad 2, Grad 3, Grad 4
Grad der Leukopenie	ordinal	keine, Grad 1, Grad 2, Grad 3, Grad 4
Grad der Anämie	ordinal	keine, Grad 1, Grad 2, Grad 3, Grad 4
Grad der Transaminasenerhöhung	ordinal	keine, Grad 1, Grad 2, Grad 3, Grad 4

Tabelle 2.4: Einteilung der Labornebenwirkungen nach CTCAE Version 5.

Nebenwirkung	Referenzwerte Zentrallabor UKT	CTCAE Grad 1	CTCAE Grad 2	CTCAE Grad 3	CTCAE Grad 4
Anämie	>12 [g/dl]	<12 - 10	<10 - 8	<8	lebensbedrohlich
Leukopenie	4100 - 11800 [Zellen/ μ l]	4100 - 3000	<3000 - 2000	<2000 - 1000	<1000
Neutropenie	2100 - 7700 [Zellen/ μ l]	2100 - 1500	<1500 - 1000	<1000 - 500	<500
GPT/GOT Erhöhung	<35 [U/l]	35-105	>105-175	>175-700	>700

Die erfassten Variablen, sowie ihre Ausprägungen finden sich in Tabellen 2.1 – 2.3. Labore wurden als vollständig gewertet, wenn mindestens ein Differenzialblutbild und GOT/AST oder GPT/ALT bestimmt wurden.

Labornebenwirkungen wurden nach CTCAE Version 5 graduiert (s. Tabelle 2.4, National Cancer Institute 2017).

Therapiezyklen wurden fortlaufend nummeriert unabhängig von der Überwachungsart.

2.3 Ethik

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität stimmte am 30.01.2018 der retrospektiven Studie mit der Nummer 052/2018BO2 zu. Im Rahmen dieser Studie sind keinerlei studienbedingte Untersuchungen an Patientinnen, Gewebe- oder Blutentnahmen durchgeführt worden.

2.4 Auswertung

Zunächst wurden die Patientencharakteristika der Gesamtkohorte und später die Charakteristika nach Überwachungsmethode tabellarisch sowie grafisch beschrieben. Es wurden drei verschiedene Überwachungsmethoden betrachtet. Hierunter fallen die Studie, Fax&Phone und oTSS. Da manche Patientinnen unter

fortlaufender Therapie die Überwachungsmethode gewechselt haben, werden diese in der Übersicht als eigenständige Gruppe Fax&Phone und oTSS geführt. Bei der Betrachtung der Überwachungsqualität wurden diese Patientinnen jeweils dort analysiert, wo sie im jeweiligen Zyklus überwacht wurden. Um einen einfacheren Vergleich zwischen den drei Überwachungsgruppen zu ermöglichen, wurden daher die Analysen teilweise auf die ersten drei Zyklen beschränkt. In diesem Fall wurden die Patientinnen ausgeschlossen, die innerhalb der ersten drei Zyklen die Überwachungsmethode gewechselt haben oder bei denen die dokumentierte Therapiedauer weniger als drei Zyklen betrug. CDK4/6 Inhibitoren werden regelhaft 21 Tage eingenommen und 7 Tage pausiert. Diese 28 tägige Folge wird als Zyklus bezeichnet und wurde unabhängig von der Überwachung fortlaufend gezählt. Bei Betrachtung der Laborabweichungen wurden Abweichungen pro Zyklus ausgewertet, wobei eine Abweichung maximal einmalig pro Zyklus gezählt wurde.

2.5 Statistische Methoden und Software

Die statistische Auswertung erfolgte softwarebasiert. Rote Strichen in den Abbildungen stellen den Median der beobachteten Werte dar. Assoziationen zwischen kategorialen Variablen wurden mittels χ^2 -Test untersucht, zwischen kategorialen und kontinuierlichen Variablen wurde mittels Wilcoxon-Test getestet. Korrelationen wurden mittels Persons Produkt-Moment-Korrelation beschrieben. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha < 0,05$ gewählt. Die Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware R mithilfe der tidyverse und markdown Pakete (R Core Team 2021; Wickham et al. 2019; Allaire et al. 2021).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 100 Patientinnen unter CDK4/6 Inhibition in die Datenbank eingeschlossen. Bei den dokumentierten Patientinnen wurde die CDK4/6 Inhibition zwischen 06.01.2016 und 16.12.2018 begonnen. Die Patientencharakteristika in der Gesamtkohorte finden sich in Tabelle 3.1. Teilt man die Patientinnen nach Überwachungsmethode, ergeben sich die in Tabelle 3.2 dargestellten Werte.

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika.

Charakteristik	N = 100
Alter	51 (44, 61)
Tumorlokalisation	
rechts	43 (43%)
links	47 (47%)
beidseits	10 (10%)
Aktueller hist. Subtyp	
IDC/NST	74 (80%)
ILC	16 (17%)
Other	2 (2.2%)
Primär metastasiert	
Ja	23 (23%)

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika. (Fortsetzung)

Charakteristik	N = 100
Nein	77 (77%)
lokal fortgeschritten	
Ja	6 (6.2%)
Nein	91 (94%)
Aktueller ER Status	
positiv	100 (100%)
negativ	0 (0%)
Aktueller PR Status	
positiv	78 (78%)
negativ	22 (22%)
HER2	
negativ	92 (100%)
Menopausenstatus	
Prämenopausal	36 (38%)
Postmenopausal	58 (62%)
Knochenmetastasen	
Ja	83 (83%)
Nein	17 (17%)
Lebermetastasen	
Ja	34 (34%)
Nein	66 (66%)
Lungenmetastasen	
Ja	37 (37%)
Nein	62 (63%)
Hirnmetastasen	
Ja	3 (3.0%)
Nein	96 (97%)
Lymphonodale Metastasen	
Ja	29 (29%)
Nein	71 (71%)
Sonstige Metastasen	
Ja	29 (29%)
Nein	71 (71%)

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika. (Fortsetzung)

Charakteristik	N = 100
Anzahl Therapielinien	3.00 (2.00, 5.00)
Teilnahme an der TSS	
Ja	46 (47%)
Nein	52 (53%)
Überwachungsmethode	
Nur Fax&Phone	30 (30%)
Fax&Phone und orale Therapiesprechstunde	19 (19%)
Nur orale Therapiesprechstunde	25 (25%)
Studie	26 (26%)

Kategoriale Variablen sind als n (%) verzeichnet,
kontinuierliche Variablen als Median (1.-, 3. Quartile).

Tabelle 3.2: Patientencharakteristika nach Überwachungsmethode.

Charakteristik	Nur Fax&Phone, N = 30	Fax&Phone und orale Therapiesprechstunde, N = 19	Nur orale Therapiesprechstunde, N = 25	Studie, N = 26
Alter	50 (41, 62)	54 (45, 65)	55 (47, 61)	51 (47, 55)
Tumorlokalisation				
rechts	12 (40%)	8 (42%)	12 (48%)	11 (42%)
links	14 (47%)	8 (42%)	13 (52%)	12 (46%)
beidseits	4 (13%)	3 (16%)	0 (0%)	3 (12%)
Aktueller hist. Subtyp				
IDC/NST	19 (70%)	16 (89%)	19 (86%)	20 (80%)
ILC	7 (26%)	2 (11%)	2 (9.1%)	5 (20%)
Other	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (4.5%)	0 (0%)
Primär metastasiert				
Ja	9 (30%)	5 (26%)	4 (16%)	5 (19%)
Nein	21 (70%)	14 (74%)	21 (84%)	21 (81%)
lokal fortgeschritten				
Ja	4 (13%)	2 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Nein	26 (87%)	17 (89%)	23 (100%)	25 (100%)
Aktueller ER Status				
positiv	30 (100%)	19 (100%)	25 (100%)	26 (100%)
negativ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Aktueller PR Status				

Tabelle 3.2: Patientencharakteristika nach Überwachungsmethode. (Fortsetzung)

Charakteristik	Nur Fax&Phone, N = 30	Fax&Phone und orale Therapiesprechstunde, N = 19	Nur orale Therapiesprechstunde, N = 25	Studie, N = 26
positiv	26 (87%)	14 (74%)	19 (76%)	19 (73%)
negativ	4 (13%)	5 (26%)	6 (24%)	7 (27%)
HER2				
negativ	29 (100%)	16 (100%)	23 (100%)	24 (100%)
Menopausenstatus				
Prämenopausal	13 (45%)	8 (42%)	7 (32%)	8 (33%)
Postmenopausal	16 (55%)	11 (58%)	15 (68%)	16 (67%)
Knochenmetastasen				
Ja	25 (83%)	17 (89%)	20 (80%)	21 (81%)
Nein	5 (17%)	2 (11%)	5 (20%)	5 (19%)
Lebermetastasen				
Ja	12 (40%)	5 (26%)	9 (36%)	8 (31%)
Nein	18 (60%)	14 (74%)	16 (64%)	18 (69%)
Lungenmetastasen				
Ja	14 (47%)	8 (42%)	9 (38%)	6 (23%)
Nein	16 (53%)	11 (58%)	15 (62%)	20 (77%)
Hirnmetastasen				
Ja	1 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)
Nein	29 (97%)	19 (100%)	24 (100%)	24 (92%)

Tabelle 3.2: Patientencharakteristika nach Überwachungsmethode. (Fortsetzung)

Charakteristik	Nur Fax&Phone, N = 30	Fax&Phone und orale Therapiesprechstunde, N = 19	Nur orale Therapiesprechstunde, N = 25	Studie, N = 26
Lymphonodale Metastasen				
Ja	11 (37%)	3 (16%)	8 (32%)	7 (27%)
Nein	19 (63%)	16 (84%)	17 (68%)	19 (73%)
Sonstige Metastasen				
Ja	11 (37%)	3 (16%)	9 (36%)	6 (23%)
Nein	19 (63%)	16 (84%)	16 (64%)	20 (77%)
Anzahl Therapielinien	4.00 (3.00, 6.00)	2.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 3.50)	3.00 (2.00, 4.00)

Kategoriale Variablen sind als n (%) verzeichnet, kontinuierliche Variablen als Median (1.-, 3. Quartile).

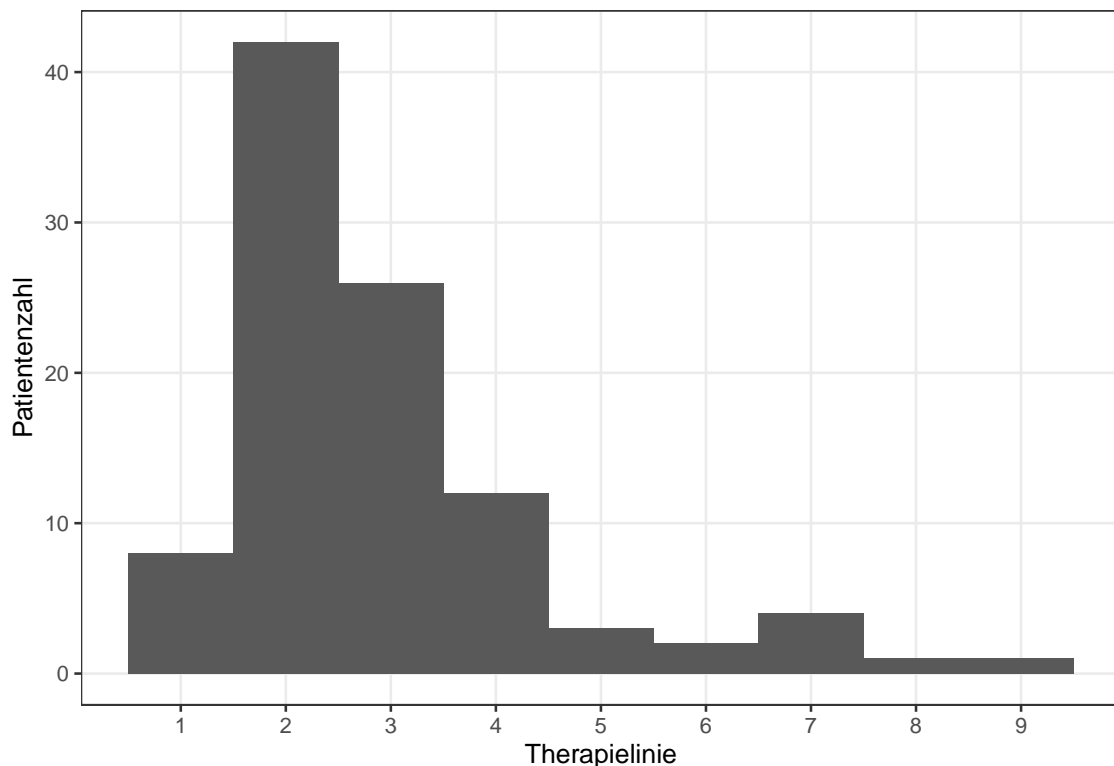


Abbildung 3.1: Verteilung der Therapielinien, in denen die CDK 4/6 Inhibition begonnen wurde.

Am häufigsten wurde die CDK4/6 Inhibition in Therapielinie 2 begonnen (s. Abbildung 3.1).

Im Median wurde die CDK4/6 Inhibition über 19 Monate eingenommen.

Bei 79 Patientinnen wurde mit Palbociclib begonnen, 21 starteten mit Ribociclib. 40 Patientinnen erfuhren unter CDK4/6 Inhibition einen Tumorprogress.

Insgesamt wurden 1246 Labore dokumentiert. Im Median waren es 10 Labore, verteilt auf 7 Zyklen pro Patientin. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 3.2 dargestellt.

377 Labore wurden im Rahmen von klinischen Studien erhoben, 312 mal wurde das Blut in der orale Therapiesprechstunde (oTSS) abgenommen und 557 Labore wurden mittels Fax übermittelt. Patientinnen aus der Kohorte Fax&Phone und

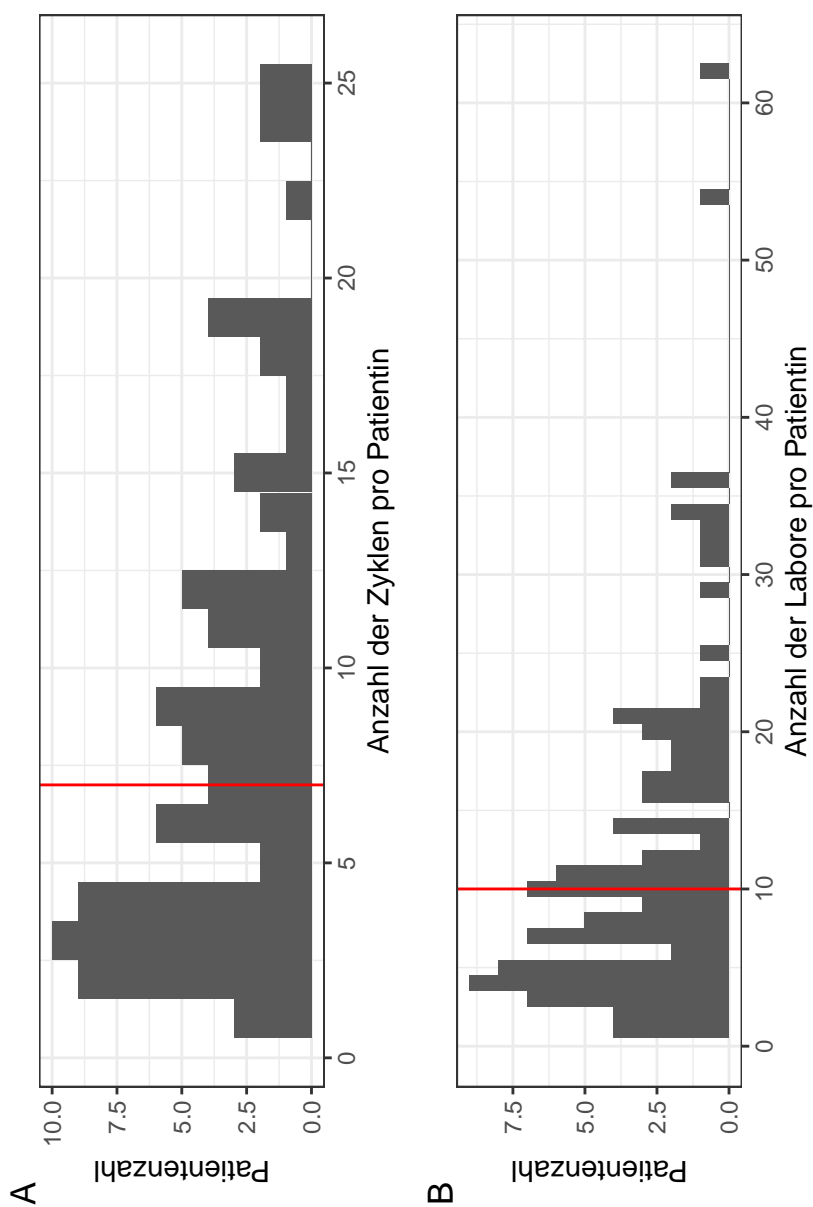


Abbildung 3.2: Histogramme der Anzahl der dokumentierten Zyklen (A) und Labore (B) pro Patientin. In rot ist der Median eingezeichnet.

orale oTSS werden im Folgenden in der Gruppe geführt, in welcher sie in dem jeweiligen Zyklus überwacht wurden.

Ausschließlich in den ersten drei Zyklen wurden in allen drei Überwachungsgruppen mehr als 15 Patientinnen verzeichnet (Abbildung 3.3). Um einen einfacheren Vergleich zwischen den drei Überwachungsgruppen zu ermöglichen, wurden daher die kommenden Analysen teilweise auf die ersten drei Zyklen beschränkt. In diesem Fall wurden die Patientinnen ausgeschlossen, die innerhalb der ersten drei Zyklen die Überwachungsmethode gewechselt haben oder bei denen die dokumentierte Therapiedauer weniger als drei Zyklen betrug.

3.2 Anzahl der Labore

Im Vergleich der Anzahl dokumentierter Labore in den ersten drei Zyklen weist die Studiengruppe signifikant mehr Blutentnahmen auf als die oTSS ($p = 0,019$, Abbildung 3.4). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Studiengruppe und Fax & Phone Gruppe sowie zwischen oTSS und Fax & Phone Gruppe ($p = 0,447$ & $p = 0,339$).

Betrachtet man ausschließlich die vollständigen Labore (s. Definition in Abschnitt 2.2), unterscheiden sich die Studie und oTSS nicht ($p = 0,620$, Abbildung 3.5). In der Fax & Phone Überwachung wurden deutlich weniger vollständige Labore als in den anderen beiden Überwachungsmethoden dokumentiert ($p = 0,002$ und $<0,001$).

Über den gesamten Therapiezeitraum hinweg zeigt sich, dass in der Studien und oTSS Überwachung eine starke Korrelation zwischen Anzahl der Zyklen mit einem Labor und der Therapiedauer besteht (Abbildung 3.6). In der Fax & Phone Gruppe zeigt sich hingegen nur eine schwächere Korrelation. Diese Beobachtung

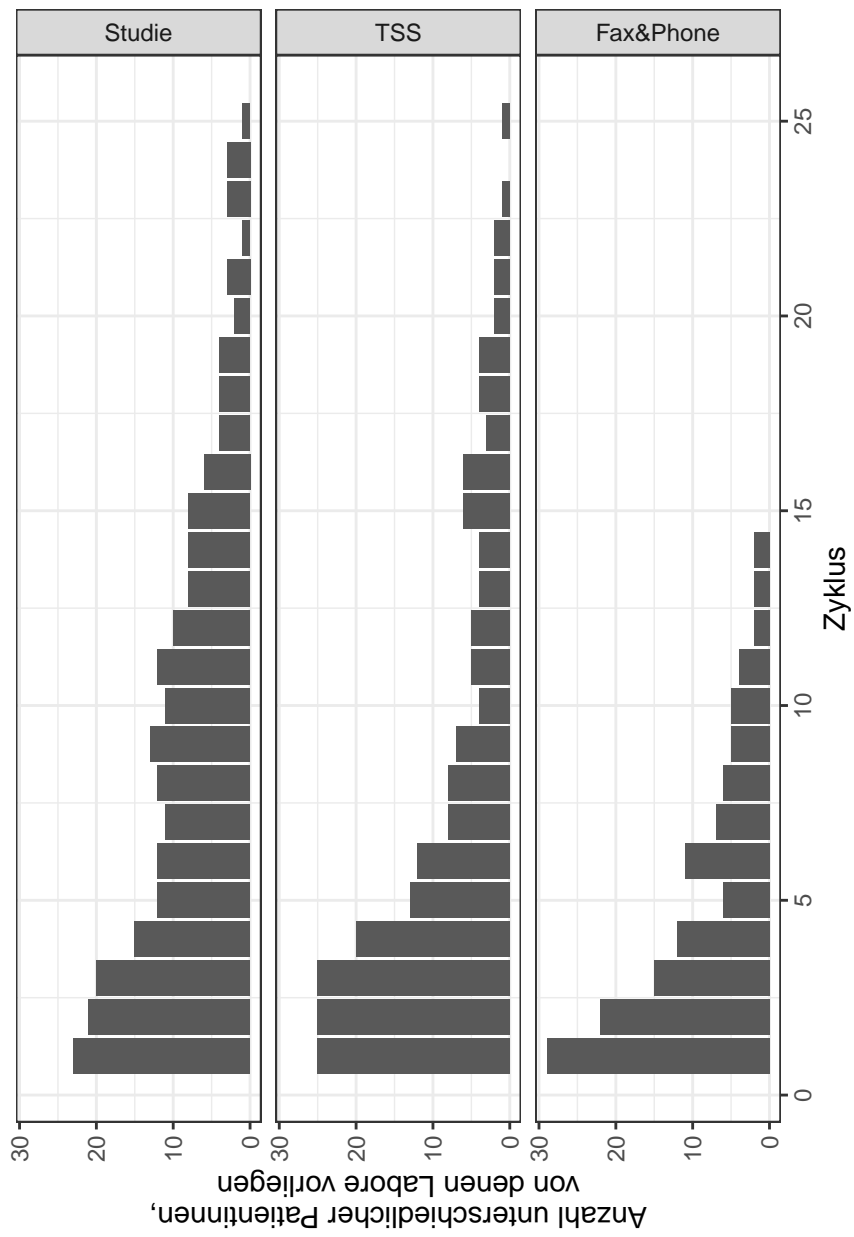


Abbildung 3.3: Anzahl der Patientinnen, von denen Labore vorliegen nach Überwachungsmethode und Zyklus.

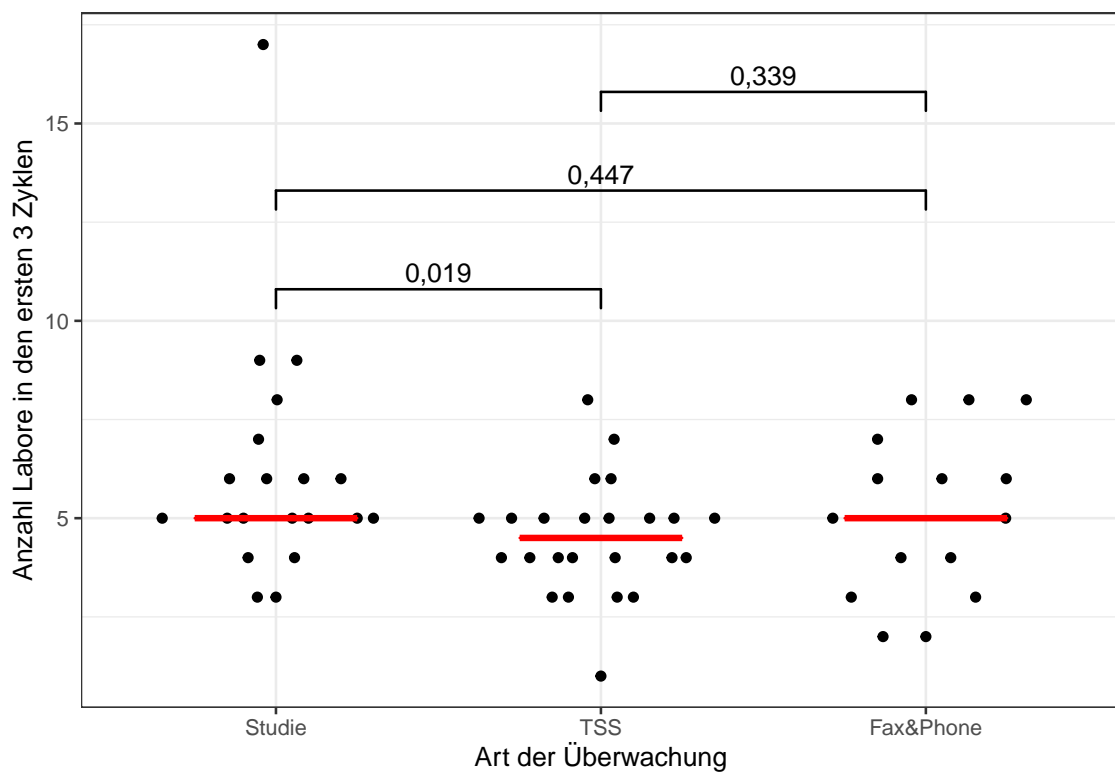


Abbildung 3.4: Vergleich der Anzahl insgesamt dokumentierter Labore in den ersten drei Zyklen zwischen den unterschiedlichen Überwachungsmethoden.

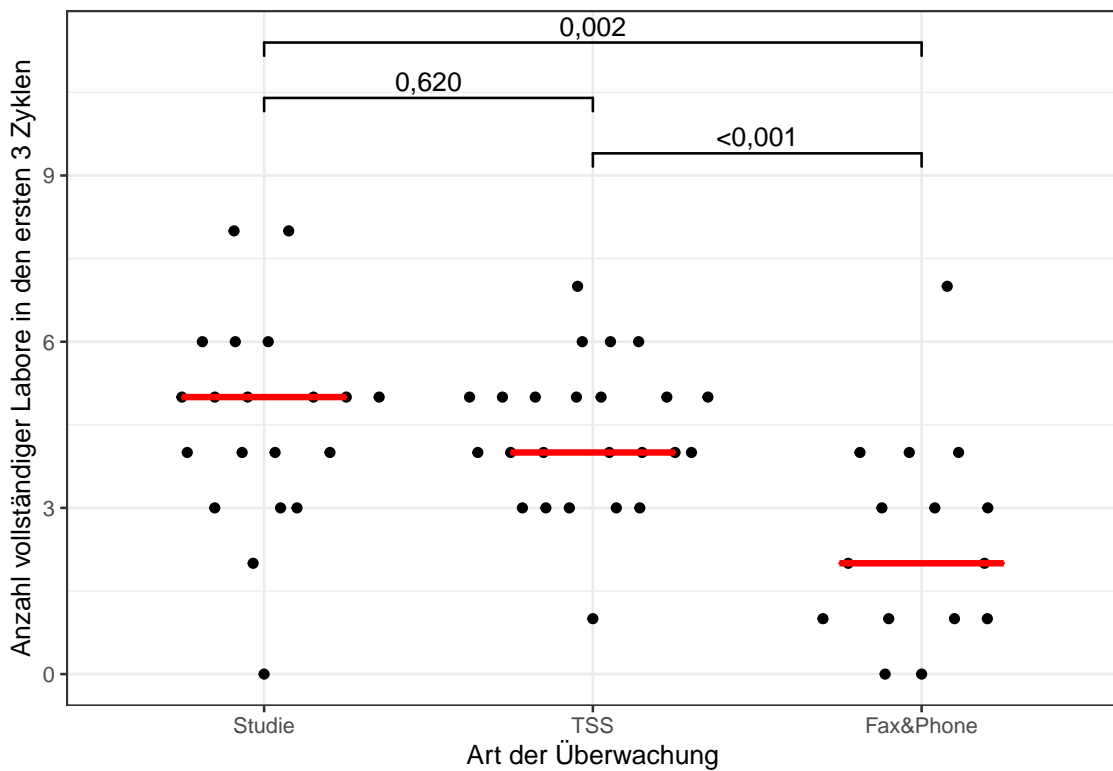


Abbildung 3.5: Vergleich der Anzahl vollständiger Labore in den ersten drei Zyklen zwischen den unterschiedlichen Überwachungsmethoden.

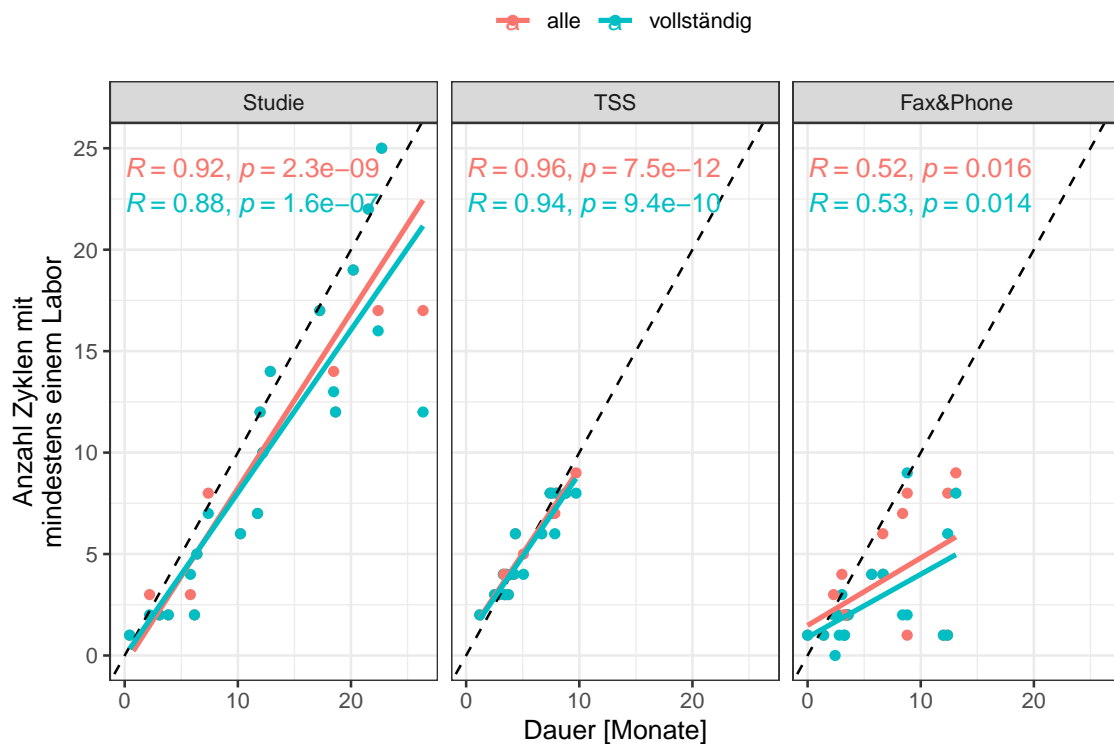


Abbildung 3.6: Anzahl der Zyklen mit mindestens einem dokumentierten Labor nach Dauer der Therapie. Die gestrichelte Linie stellt eine perfekte Korrelation von mindestens einem Labor pro Monat/Zyklus dar. Basierend auf den beobachteten Daten stellen die soliden Linien den über ein lineares Regressionsmodell ermittelten Zusammenhang zwischen Labor und Zykluszahl dar.

ist unabhängig davon, ob alle verzeichneten Laborkontrollen oder nur vollständige begutachtet werden.

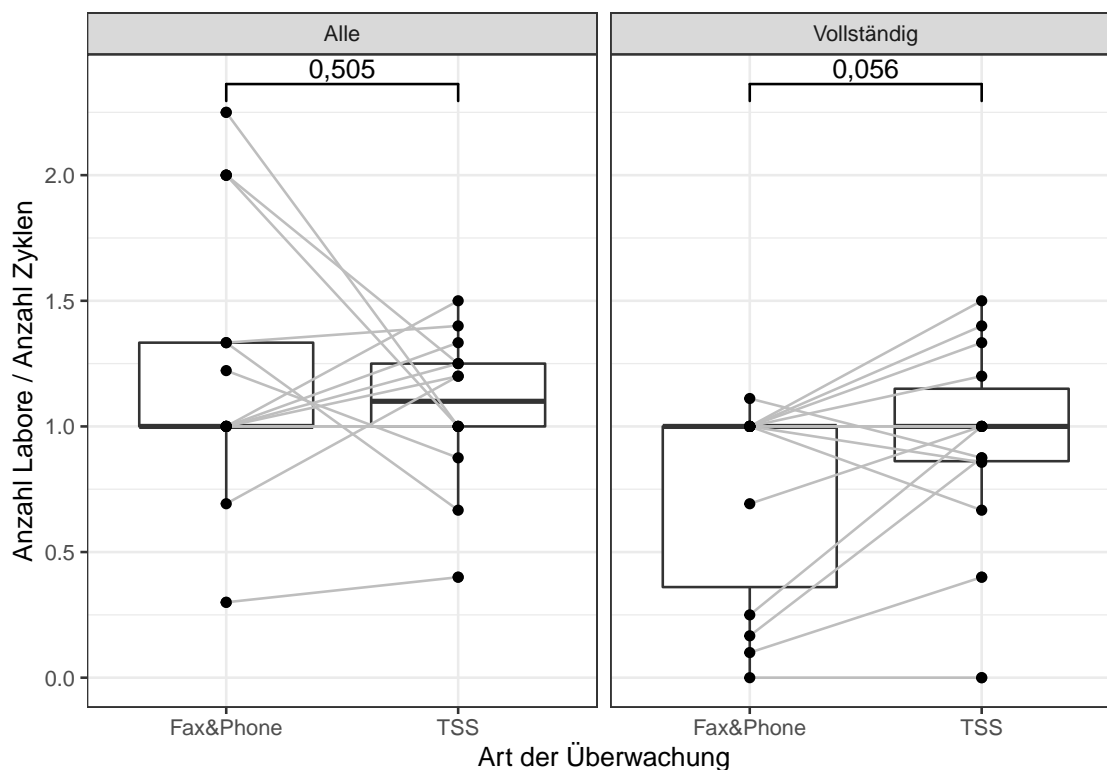


Abbildung 3.7: Anzahl der Labore pro Zyklus nach Übergang von der Fax&Phone in die oTSS Überwachung.

Mit Übergang in die orale Therapiesprechstunde streut die Anzahl der Labore pro Zyklus weniger als noch in der Fax & Phone Überwachung. Die Anzahl vollständiger Labore pro Zyklus steigt mit dem Übergang an (Abbildung 3.7). Dies ist statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,056$).

3.3 Zeitliche Verteilung der Blutentnahmen

In allen drei Gruppen erfolgte die Blutentnahme am häufigsten am ersten Zyklustag. In der Fax & Phone Gruppe wurde diese Diagnostik jedoch

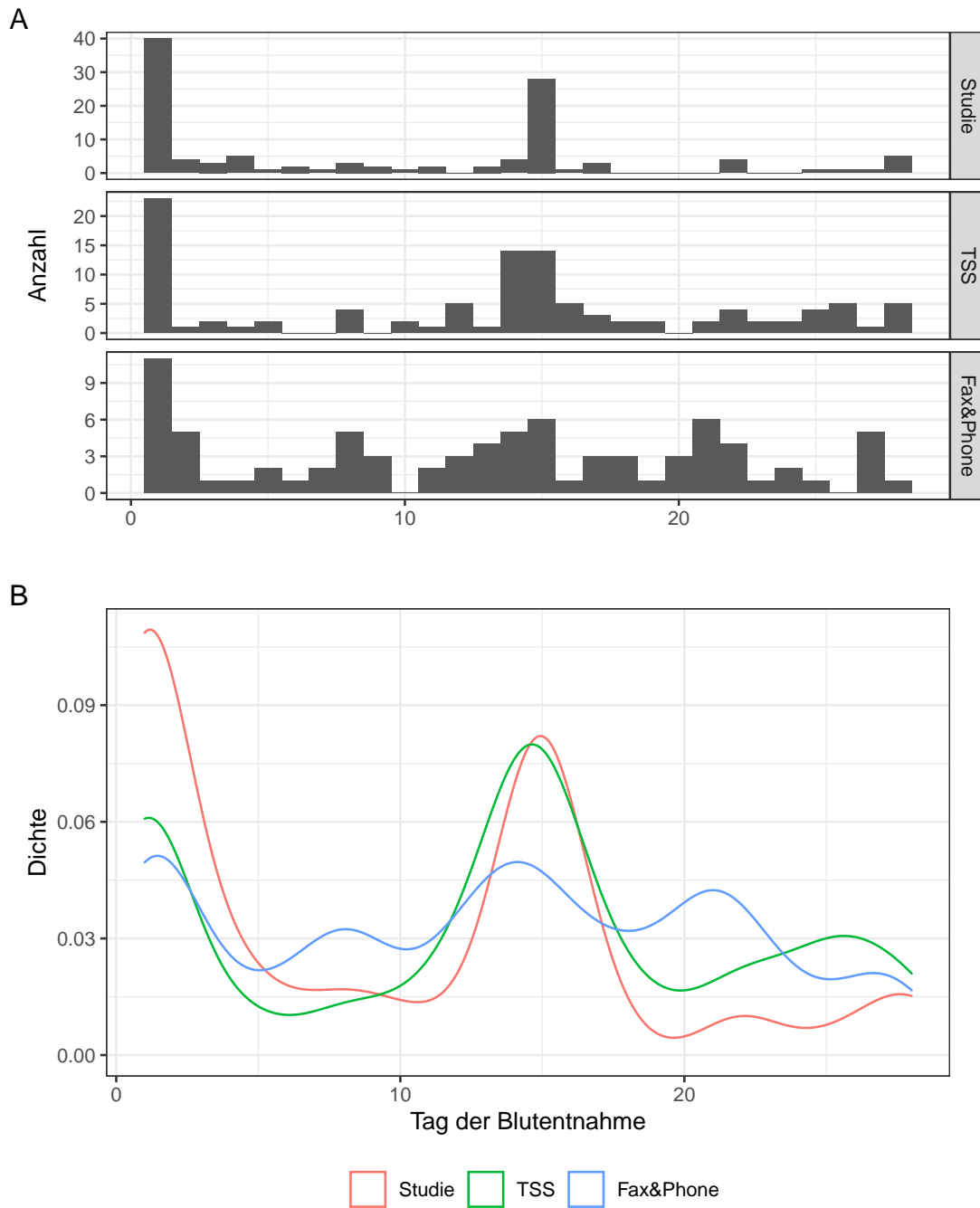


Abbildung 3.8: Zeitpunkt der Blutentnahmen nach Überwachungsmethode. Dargestellt in (A) als Histogramme und in (B) als Dichteverteilung.

Tabelle 3.3: Anteil der Patientinnen mit laborchemischen Nebenwirkungen.

Nebenwirkung	Jeder Grad	Grad 3	Grad 4	Ribociclib jeder Grad	Ribociclib Grad 3	Ribociclib Grad 4	Palbociclib jeder Grad	Palbociclib Grad 3	Palbociclib Grad 4
Neutropenie	92 / 100 (92%)	40 / 100 (40%)	7 / 100 (7%)	19 / 21 (90%)	9 / 21 (43%)	1 / 21 (5%)	73 / 79 (92%)	31 / 79 (39%)	6 / 79 (8%)
Leukopenie	91 / 100 (91%)	28 / 100 (28%)	1 / 100 (1%)	19 / 21 (90%)	6 / 21 (29%)	0 / 21 (0%)	72 / 79 (91%)	22 / 79 (28%)	1 / 79 (1%)
Anämie	77 / 100 (77%)	4 / 100 (4%)	0 / 100 (0%)	14 / 21 (67%)	0 / 21 (0%)	0 / 21 (0%)	63 / 79 (80%)	4 / 79 (5%)	0 / 79 (0%)
Transaminasenerhöhung	47 / 100 (47%)	6 / 100 (6%)	2 / 100 (2%)	13 / 21 (62%)	4 / 21 (19%)	1 / 21 (5%)	34 / 79 (43%)	2 / 79 (3%)	1 / 79 (1%)

teilweise am zweiten Tag durchgeführt. Des Weiteren ist ersichtlich, dass in der Studiengruppe und der oTSS bei vielen Patientinnen erneut am 14. oder 15. Tag Blut abgenommen wurde. In der Fax & Phone Gruppe kristallisieren sich nicht diese zwei Zeitpunkte heraus, sondern eher eine stärkere Streuung über den gesamten Zyklus (Abbildung 3.8).

Dies zeigt sich noch offensichtlicher in den unterschiedlichen Dichtefunktionen (Abbildung 3.8B). Es wird grafisch veranschaulicht, in welchen Bereichen sich die Werte am dichtesten ansiedeln. Dabei wird ersichtlich, dass die Studien und oTSS eine Blutentnahme am 14. und 15. Tag häufiger aufweisen, als die Fax & Phone Gruppe.

3.4 Anzahl beobachteter Labornebenwirkungen

Im vorliegenden Kollektiv wurden in > 90 % der Fälle Neutropenien und Leukopenien jeden Grades beobachtet (Tabelle 3.3). Anämien waren mit 77 / 100 (77%) Fällen und Transaminasenerhöhungen mit 47 / 100 (47%) Fällen deutlich seltener.

Bei dritt und viertgradigen Nebenwirkungen zeigt sich eine ähnliche Verteilung mit vielen Neutropenien und Leukopenien und selteneren Anämien und Transaminasenerhöhungen.

Zwischen den Präparaten bestehen keine großen Unterschiede.

3.4.1 Neutropenien

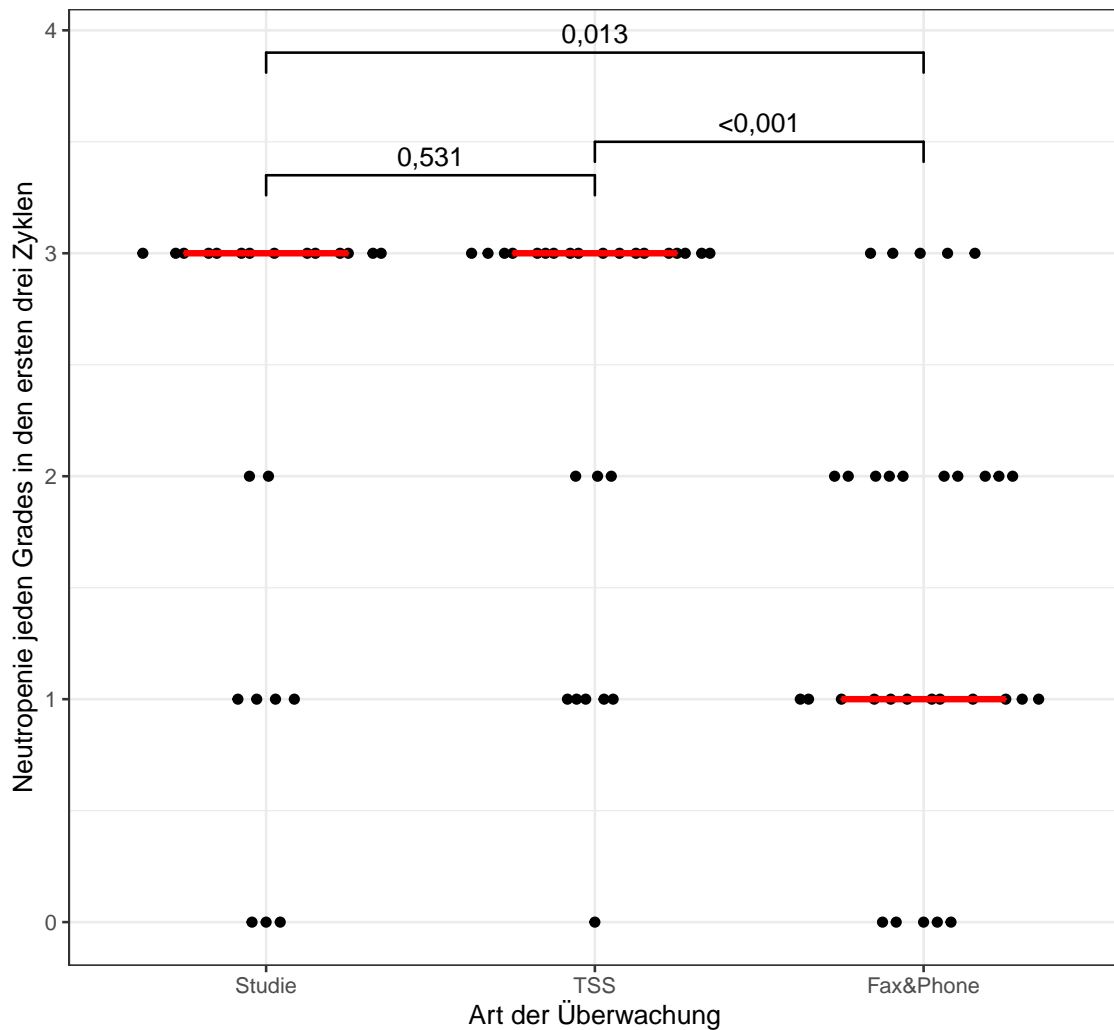


Abbildung 3.9: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Neutropenie nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen.

Zwischen der Studiengruppe und der oralen Therapiesprechstunde zeigt sich im Vergleich der Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Neutropenie in den ersten drei Therapiezyklen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,531$). Werden diese zwei Gruppen jeweils mit der Fax & Phone Gruppe verglichen, so zeigt sich beides Mal ein signifikanter Unterschied ($p = 0,013$ und $<0,001$, Abbildung 3.9).

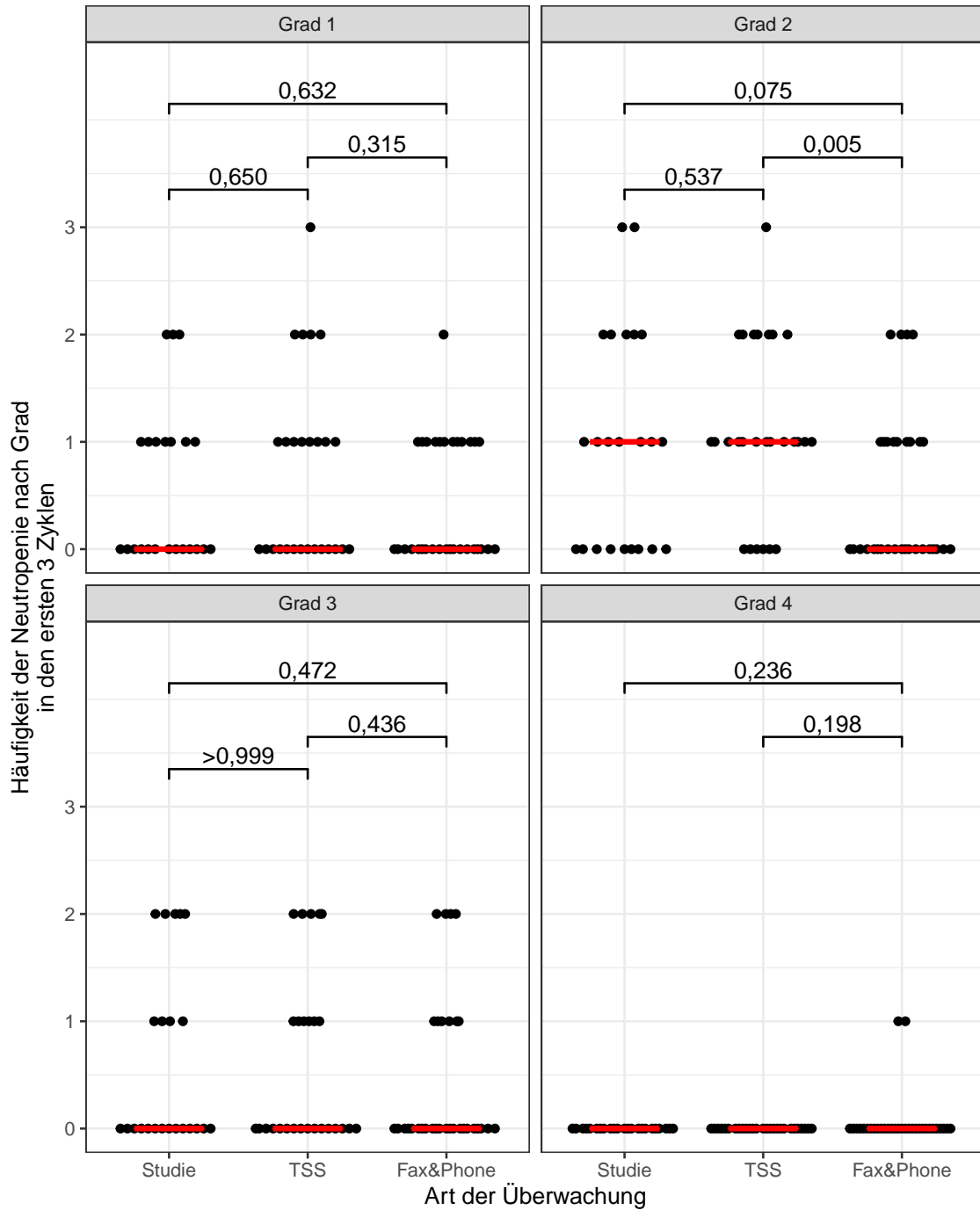


Abbildung 3.10: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Neutropenie nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.

Beim Vergleich vom Schweregrad einer Neutropenie in den ersten drei Zyklen ist nur bei Betrachtung der Neutropenie zweiten Grades zwischen der oralen Therapiesprechstunde und der Fax & Phone Gruppe ein signifikanter Unterschied vorhanden ($p = 0,005$, Abbildung 3.10). Bei Betrachtung der Neutropeniegrade eins bis drei ist zu sehen, dass die Studiengruppe und die TSS Gruppe öfter zweitgradige Neutropenien in den ersten drei Zyklen erkennen als die Fax & Phone Gruppe. Nur in der Fax & Phone Gruppe wurde bei zwei Patientinnen eine Neutropenie vierten Grades dokumentiert.

Insgesamt wurde in fünf Fällen Fieber in der elektronischen Patientenakte dokumentiert (Tabelle 3.4). Drei davon gingen mit einer Neutropenie einher. Drei Fieberfälle waren in der Studienüberwachung und zwei in der Fax & Phone Überwachung.

Tabelle 3.4: Dokumentierte Fieberfälle nach Grad der Neutropenie und Überwachungsmethode.

	Überwachungsmethode		
	Studie	TSS	Fax&Phone
Grad der Neutropenie			
keine	2	0	0
Grad 1	0	0	1
Grad 2	0	0	1
Grad 3	1	0	0
Grad 4	0	0	0

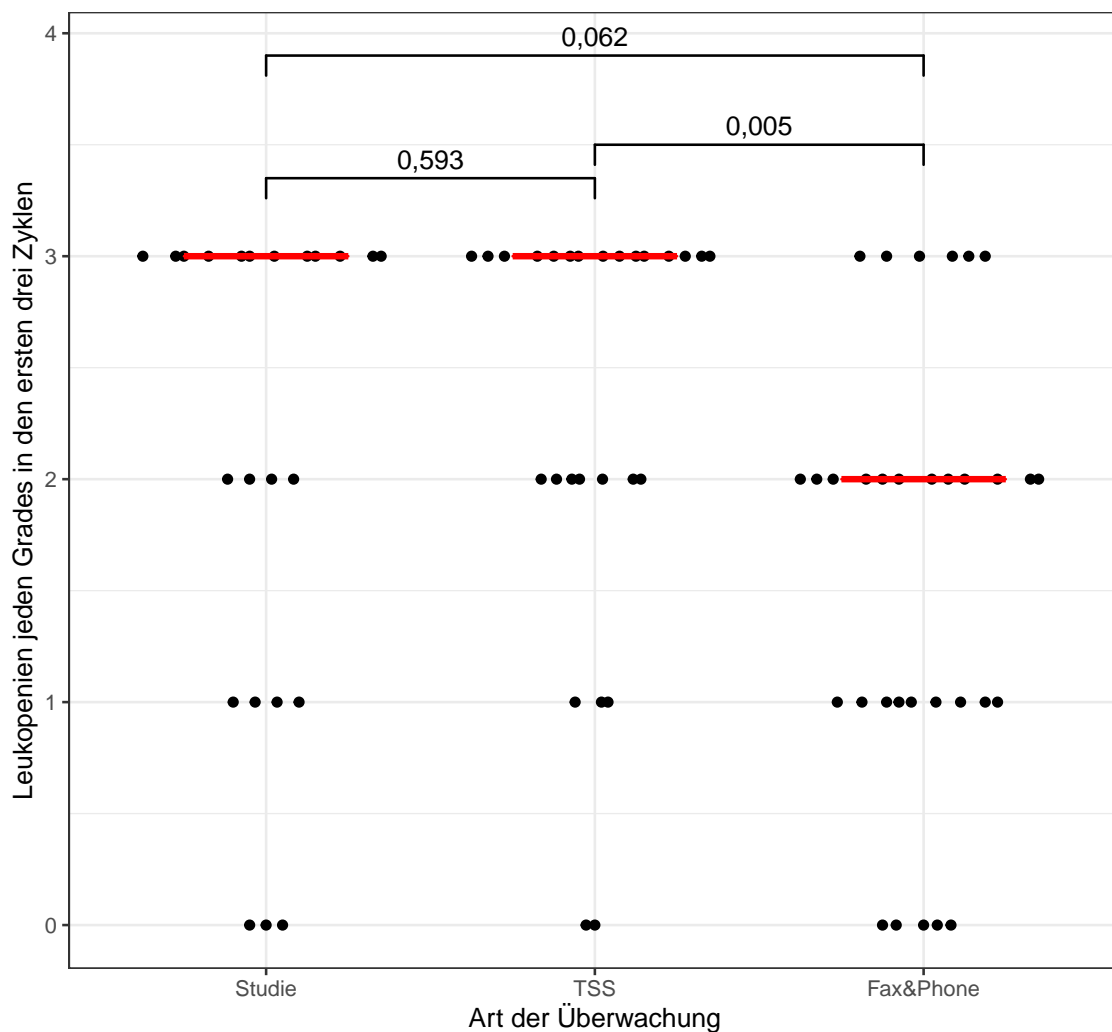


Abbildung 3.11: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Leukopenie nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen.

3.4.2 Leukopenien

In der Abbildung 3.11 ist zu sehen, dass in der Studiengruppe sowie in der TSS Gruppe über die Hälfte der Patientinnen jeweils einen Zyklus mit Leukopenie in den ersten drei Therapiezyklen aufweist. In der Fax & Phone Gruppe ist die Verteilung deutlich stärker gestreut und sind im Median weniger Zyklen mit Leukopenie dokumentiert. Daher ist ein signifikanter Unterschied zwischen der TSS Gruppe und der Fax & Phone Gruppe ersichtlich ($p = 0,005$, Abbildung 3.11). Zwischen der Studiengruppe und der Fax & Phone Gruppe liegt ein statistisch nicht signifikanter Unterschied vor ($p = 0,062$, Abbildung 3.11).

Beim Vergleich des Leukopeniegrades und der Häufigkeit in den ersten drei Zyklen zeigt sich nur bei zweitgradigen Leukopenien ein signifikanter Unterschied zwischen der TSS Gruppe und der Fax & Phone Gruppe ($p = 0,012$). Vereinzelt traten Leukopenien dritten Grades in allen Überwachungsgruppen auf, hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied unter den einzelnen Überwachungsgruppen. Eine Leukopenie vierten Grades trat nur einmalig in der TSS Gruppe auf.

3.4.3 Anämien

In der Abbildung 3.13 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Überwachungsgruppen bezüglich Anämien jeden Grades. Im Median zeigen die Studien sowie die Fax & Phone Gruppe einen Zyklus mit Anämie innerhalb der ersten drei Zyklen. Die TSS Gruppe weist im Median zwei Zyklen mit dokumentierter Anämie auf.

Die grafische Darstellung der Anämiehäufigkeit nach Grad in den ersten drei Zyklen zeigt, dass eine höhergradige Anämie (Grad 3/4) nur vereinzelt oder gar

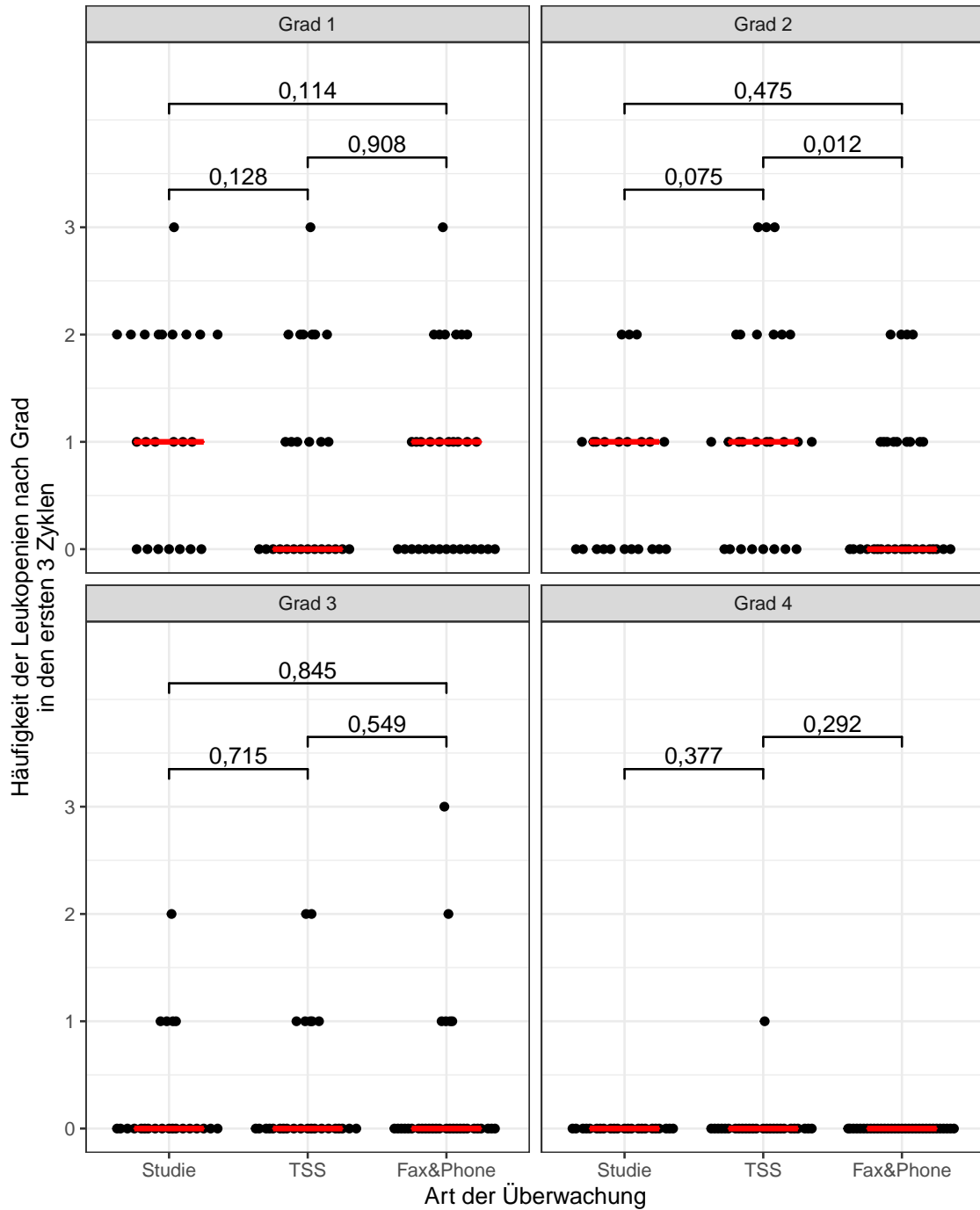


Abbildung 3.12: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Leukopenie nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.

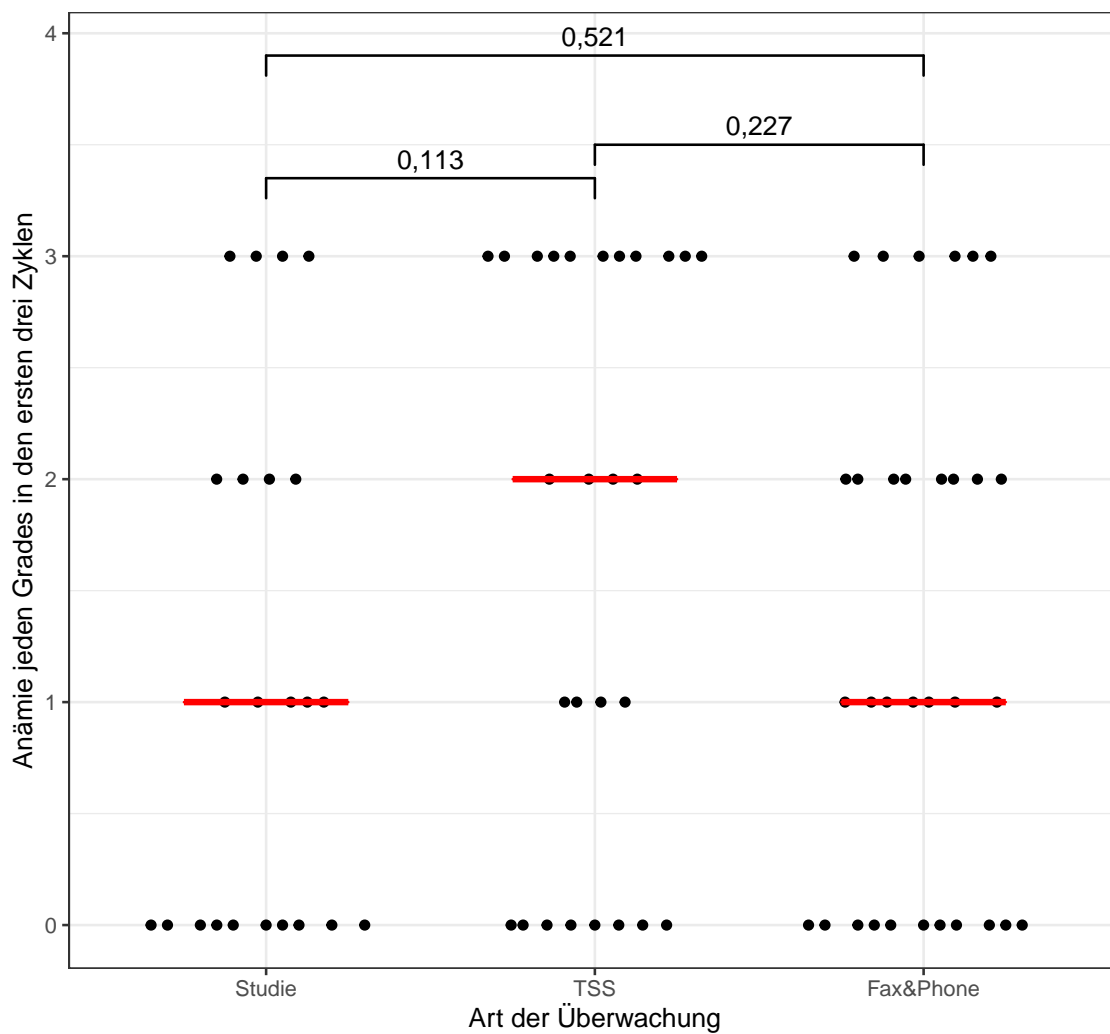


Abbildung 3.13: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Anämie nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen.

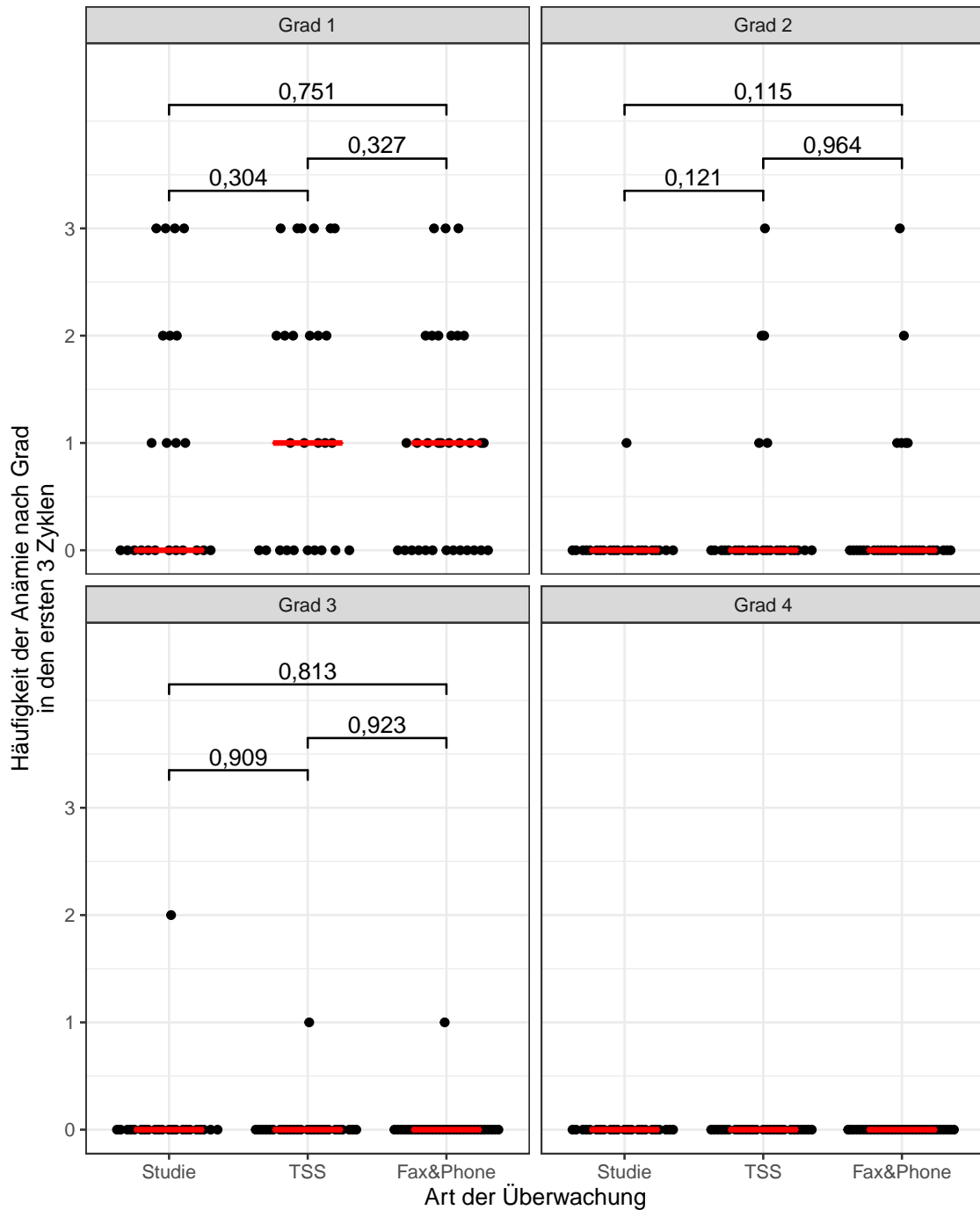


Abbildung 3.14: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Anämie nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.

nicht auftritt (Abbildung 3.14). Erstgradige Anämien hingegen finden sich in allen drei Überwachungsgruppen häufig. Daher ergibt sich zwischen den einzelnen Gruppen und den einzelnen Anämiegraden auch kein signifikanter Unterschied.

3.4.4 Transaminasenerhöhungen

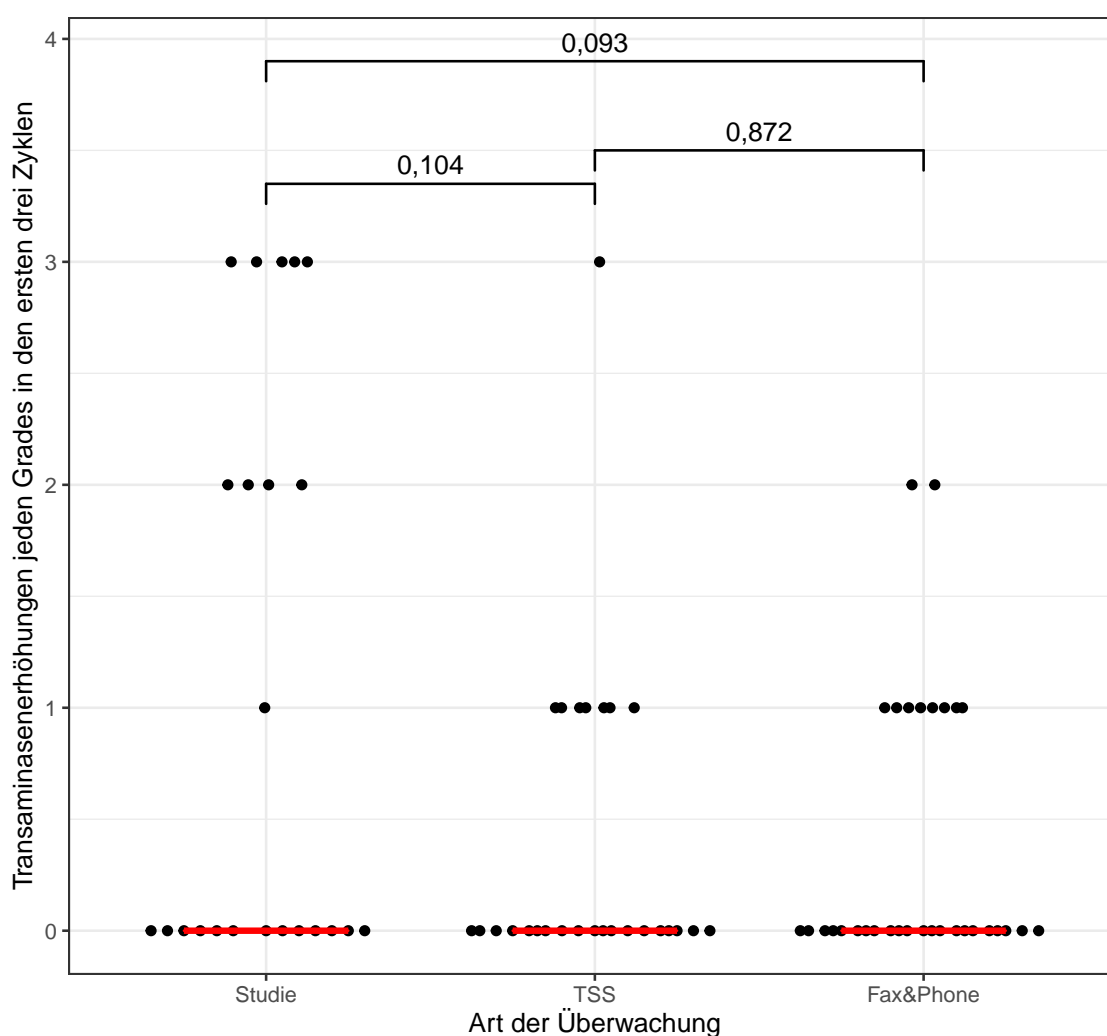


Abbildung 3.15: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Transaminasenerhöhung nach Überwachungsmethode in den ersten drei Therapiezyklen.

In der Abbildung 3.15 sind Zyklen mit Transaminasenerhöhungen jeden Grades

in den ersten drei Zyklen dargestellt. Die insgesamt seltenen Transaminasenerhöhungen unterscheiden sich nicht zwischen den Überwachungsmodi (p jeweils $> 0,05$).

Die genauere Auflösung der Nebenwirkungsgrade zeigt einzig bei erstgradigen Transaminasenerhöhungen einen signifikanten Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Fax & Phone Überwachung ($p = 0,036$).

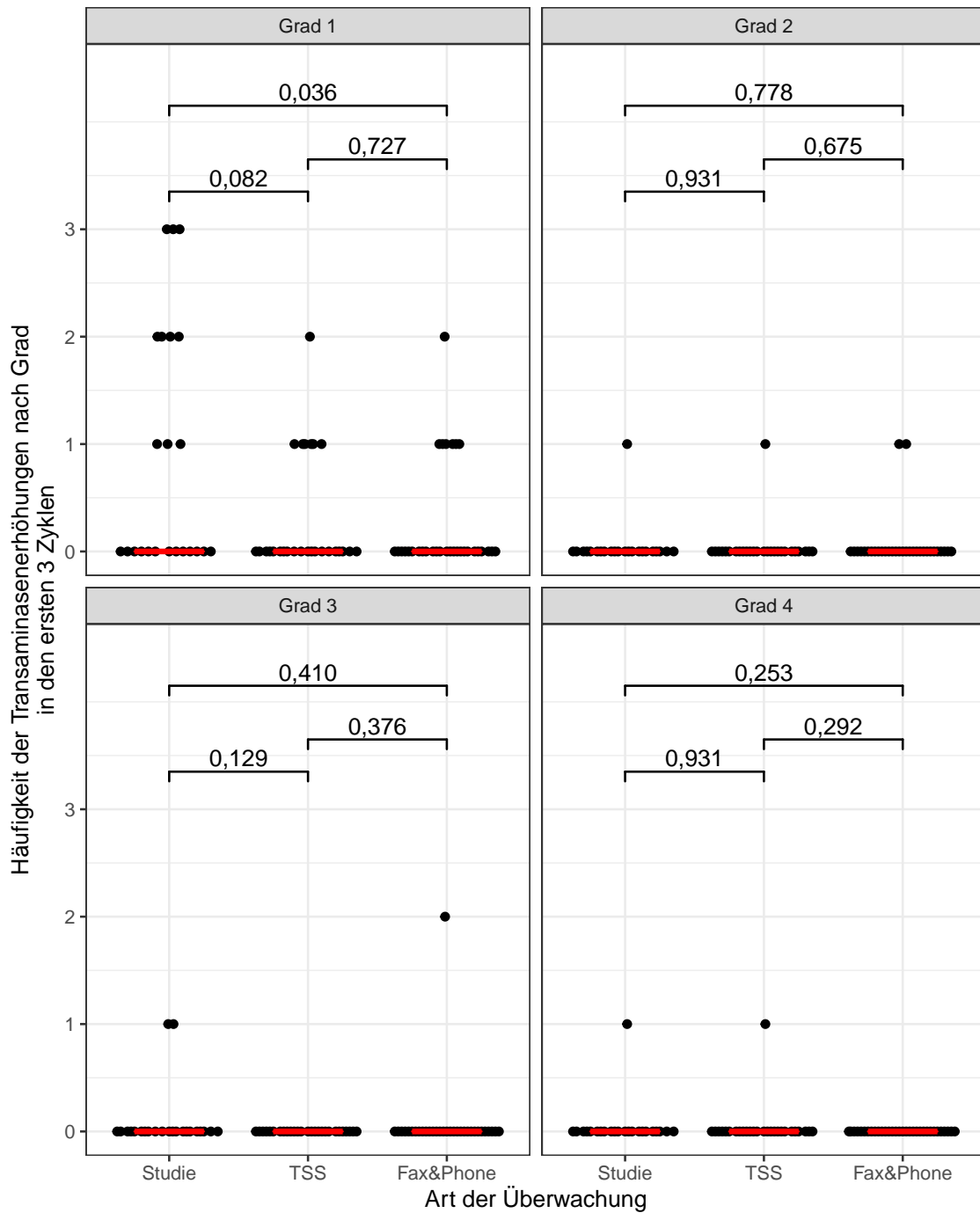


Abbildung 3.16: Anzahl an Zyklen mit dokumentierter Transaminasenerhöhung nach Schweregrad in den verschiedenen Überwachungsmethoden in den ersten drei Therapiezyklen.

4. Diskussion

Brustkrebs ist weltweit für etwa 30 % der Krebserkrankungen bei Frauen verantwortlich und eine der häufigsten Todesursachen (Bray et al. 2018; Loibl et al. 2021). 80 % der Brustkrebserkrankungen weisen einen positiven Hormonrezeptorstatus auf (Fragomeni et al. 2018). Vor Einführung der CDK4/6 Inhibitoren wurde bei metastasierten HR⁺ Mammakarzinomen als Erstlinientherapie eine antiendokrine Therapie und aufgrund des Nebenwirkungsprofils erst beim Nichtansprechen eine zytostatische Therapie empfohlen (Kreienberg et al. 2013). Mit Einführung der CDK4/6 Inhibitoren wurde eine zielgerichtete und weniger toxische Alternative zur Chemotherapie verfügbar. Durch CDK4/6 Inhibition kann das PFS und teilweise auch das OS verbessert werden (Turner et al. 2018; Slamon et al. 2021). In der aktuellen Leitlinie ist daher die CDK4/6 Inhibition als Erstlinientherapie für das HR-positive, HER2-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom vorgesehen („S3-Leitlinie Mammakarzinom“ 2021). Allerdings ist bekannt, dass Studienpopulationen aufgrund restriktiver Ein- und Ausschlusskriterien die Zielpopulation des untersuchten Medikaments häufig inadäquat abbilden und Patienten mit höherem Risiko aufgrund ihres Alters oder Nebenerkrankungen ausschließen, weshalb im klinischen Alltag ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen als in den Zulassungsstudien vermutet werden kann (Kennedy-Martin et al. 2015). In einer Analyse von Daten aus der Routineversorgung

griechischer Patienten waren die Nebenwirkungsraten jedoch ähnlich zu den in Zulassungsstudien beschriebenen (Fountzilias et al. 2020).

Orale Tumorthérapien vermeiden nicht nur Komplikationen einer intravenösen Medikamentenverabreichung, sondern erhalten zusätzlich die Lebensqualität der Patientinnen (Batlle et al. 2004). In einer Studie von Liu et al. gaben 90 % der Probanden an, eine orale Therapie zu bevorzugen, weil dadurch die Anzahl der Krankenhausbesuche reduziert, Ängste verringert und Alltagsaktivitäten ermöglicht werden. Diese Entwicklung hin zu einer ambulanten, häufig oralen zielgerichteten Therapie findet sich nicht nur beim Mammakarzinom, sondern auch anderen häufigen Neoplasien wie dem Bronchialkarzinom (EGFR Inhibitoren), dem Melanom (BRAF/MEK Inhibitoren), oder verschiedenen hämatologischen Neoplasien (z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren oder Proteasom-inhibitoren).

Laborkontrollen unter adjuvanter Tumorthérapie werden aus Gründen der Umsetzbarkeit häufig in die hausärztliche Versorgung verlegt. Erfahrungsgemäß resultiert daraus in einem Teil der Patientinnen eine unzureichende laborchemische Kontrolle. Als alternatives Überwachungsmodell gibt es in der Universitätsfrauenklinik eine orale Therapiesprechstunde. Als Goldstandard kann hier die Überwachung im Rahmen einer klinischen Studie gelten.

Ziel dieser Arbeit war es, die laborchemischen Nebenwirkungsraten im unselektionierten Tübinger Patientenkollektiv zu beschreiben. Weiterhin sollte die Überwachungsgüte der unterschiedlichen Überwachungsmodi miteinander verglichen werden. Da die beobachteten Patientinnen zwischen 06.01.2016 und 16.12.2018 die CDK4/6 Inhibition begannen, wurde keine Patientin unter Abemaciclib eingeschlossen, dass erst 2019 nach Bewertung durch den gemeinsamen Bundesausschuss breitere Anwendung finden konnte.

Tabelle 4.1: Vergleich der Frequenz laborchemischer Nebenwirkungen in der aktuellen Kohorte mit publizierten Zulassungsstudien.

	Palbociclib (Turner et al. 2018)	Ribociclib (Slamon et al. 2021)	Tübingen	Tübingen Ribociclib	Tübingen Palbociclib
Neutropenien					
Any Grade	84,1	72,0	92	90,5	92,4
Grade 3	58,0	50,7	40	42,9	39,2
Grade 4	11,6	7,5	7	4,8	7,6
Leukopenien					
Any Grade	60,0	32,5	91	90,5	91,1
Grade 3	37,4	16,4	28	28,6	27,8
Grade 4	0,9	0,6	1	0	1,3
Anämien					
Any Grade	31,6	20,1	77	66,7	79,7
Grade 3	4,3	3,9	4	0	5,1
Grade 4	0	0	0	0	0

4.1 Frequenz laborchemischer Nebenwirkungen

Die in der aktuellen Kohorte beobachteten Nebenwirkungsraten werden in Tabelle 4.1 den Werten aus den jeweiligen Zulassungsstudien gegenübergestellt. Neutropenien traten in den Zulassungsstudien in über 70 % der Fälle auf (Turner et al. 2018; Slamon et al. 2021). In der aktuellen Kohorte tritt diese häufigste Nebenwirkung noch häufiger (in über 90 % der Fälle) auf. Allerdings sind drittgradige Neutropenien seltener als in den Zulassungsstudien und viertgradige Neutropenien gleich häufig, sodass die überproportionale Zahl der Neutropenien eher geringgradig sind. Auch Leukopenien treten in der Datenkohorte in über 90 % der Fälle auf. In der PALOMA-3 Studie traten dagegen nur in 60 % der Fälle eine Leukopenie auf und in der MONALEESA-3 Studie sogar nur in 30 % (Turner et al. 2018; Slamon et al. 2021). Ein ähnliches Bild ist bei den Amämien zu erkennen. Die Tübinger Kohorte hat bei dieser Nebenwirkung eine Frequenz von 77%.

In der MONALEESA-3 Studiengruppe trat dagegen nur in ca. 20 % und die PALOMA Studiengruppe in ungefähr 30 % der Fälle eine Amämie auf (Turner et al. 2018; Slamon et al. 2021). Wie schon bei den Neutropenien ist dieses

Mehr an Leukopenien und Anämien vor allem aufgrund von geringgradigen Befunden festzustellen. Es zeigen sich also bei allen drei hämatologischen Nebenwirkungen ein häufigeres Auftreten vor allem geringen Grades als in den Zulassungsstudien. Diese Beobachtung stimmt nicht mit einer griechischen Arbeit überein, in der Toxizitäten deutlich seltener waren (Fountzilias et al. 2020). Auch Olazagasti et al. berichten Neutropenieraten um 60 %, wobei dies einen Querschnitt an Tag 28 dargestellt und 19 % der Patientinnen mit einer reduzierten Dosis starteten (Olazagasti et al. 2021). Eine häufige Erklärung für höhere Nebenwirkungsraten ist die oben beschriebene Tendenz, jüngere Patienten mit weniger Nebenerkrankungen in Zulassungsstudien aufzunehmen (Kennedy-Martin et al. 2015). Das Alter der Patientinnen war in Tübingen mit 51 Jahren jedoch nicht höher als in den Zulassungsstudien und eine gepoolte Analyse der Daten der Zulassungsstudien zeigt ähnliche Neutropenieraten in unterschiedlichen Altersgruppen (Howie et al. 2019). Allerdings nimmt die Häufigkeit von Blutbildveränderungen wie Anämien mit dem Alter allgemein zu (Patel 2008). Über die Komorbiditäten kann keine Aussage gemacht werden, da diese nicht strukturiert erfasst wurden. Aufgrund der inkonsistenten Darstellung der Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien ist ein direkter Vergleich der Transaminasenerhöhungen ebenso nicht möglich.

4.2 Überwachungsqualität verschiedener Überwachungsmethoden

Als Qualitätsindikator wurden bei der Datenerhebung die Anzahl an Laboren, deren Vollständigkeit sowie die Blutentnahmetage betrachtet. Abbildung 3.4 zeigt, dass die Studiengruppe und Fax & Phone Gruppe im Median mehr Labore aufweisen als die oTSS. Betrachtet man nur die Anzahl der vollständigen Labore

in den ersten drei Zyklen (Abbildung 3.5), so fällt auf, dass die Studiengruppe und die oTSS signifikant mehr vollständige Labore beinhalten als die Fax & Phone Gruppe. Wird die Anzahl der Zyklen mit mindestens einem Labor mit der Therapiedauer verglichen (Abbildung 3.6), so zeigt sich in der Studiengruppe und der oTSS eine starke Korrelation, in der Fax & Phone Gruppe hingegen nur eine moderate. Dies suggeriert, dass in den beiden erstgenannten Überwachungsmodi die Therapieüberwachung streng befolgt wurde, während in der Fax & Phone Gruppe unzuverlässiger kontrolliert wurde. Diese Schlussfolgerung kann sowohl zu vollständigen als auch zu unvollständigen Laboren angestellt werden. In der Fax & Phone Gruppe werden also häufiger unvollständige Labore bestimmt und ist die Adhärenz zur empfohlenen Überwachung geringer. Dass diese Differenz nicht durch individuelle Unterschiede hervorgerufen wird, sondern einen strukturellen Unterschied darstellt, wird durch die Zunahme vollständiger Laborentnahmen nach Übergang von der Fax & Phone Gruppe in die oTSS verdeutlicht (vgl. Abbildung 3.7). Die Anzahl der Blutentnahmen pro Zyklus bleibt im Median gleich, jedoch nimmt die Vollständigkeit dieser deutlich zu. Weiterhin fällt auf, dass die Streuung der Blutentnahmeanzahl pro Zyklus mit Übergang in eine strukturierte Überwachung via oTSS abnimmt.

Um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, spielt auch der Zeitpunkt der Blutentnahme innerhalb des Zyklus eine Rolle. Wie in Abbildung 3.8 ersichtlich ist, erfolgt in der Studiengruppe und der oTSS eine Überwachung in Übereinstimmung mit den allgemeinen Empfehlungen vornehmlich an Zyklustagen 1 und 14/15 (Ettl 2019). In der Fax & Phone Gruppe hingegen sind die Blutentnahmetage weniger fokussiert über den gesamten Zyklus verstreut.

Die laborchemische Überwachung von Patientinnen unter CDK 4/6 Inhibition ist in der Fax&Phone Gruppe folglich seltener vollständig und zeitliche Empfehlungen

zur Blutentnahme im Zyklus werden häufig nicht eingehalten. Neben einem strukturellen Unterschied in der Überwachung kommt als Erklärung für diese Feststellung auch eine fehlerhafte beziehungsweise unvollständige Weiterleitung der Befunde infrage. Allerdings sind die Patientinnen in der Studiengruppe und in der oTSS stärker an ihr onkologisches Zentrum gebunden, was eine höhere Compliance auslösen kann. Ähnliches haben auch Partridge et al. in der Compliance bei ambulanter oraler Tamoxifeneinnahme beobachtet, wo die Adhärenz/Compliance mit zunehmender Therapiedauer sinkt. In der Studie selber verringerte sich die Adhärenz innerhalb von vier Jahren von 87 % auf 50 % (Partridge et al. 2003). Des Weiteren sind die Folgetermine/Patienten-Arzt Gespräche bei einer oralen Tumortherapie weitaus zeitversetzter als bei einer intravenösen Therapie. Patientinnen mit einer oralen Tumortherapie werden in der Regel alle 4 Wochen zur Verschreibung eines neuen Rezepts einbestellt. In Gegensatz dazu werden intravenöse Therapien im Abstand von 1 - 3 Wochen verabreicht. Daher werden Patientinnen mit einer intravenösen Therapie in kürzeren Zeitabständen vom onkologischen Team gesehen und mögliche Therapieanpassungen können schneller durchgeführt werden (Shields et al. 2015).

4.2.1 Neutropenien

Es wurden die aufgetretenen Neutropenien, Leukopenien, Anämien und Transaminasenänderungen innerhalb der drei Überwachungsgruppen miteinander verglichen. Neutropenien jeden Grades wurden in den ersten drei Zyklen in der Studiengruppe und der oTSS signifikant häufiger dokumentiert als in der Fax & Phone Gruppe (Abbildung 3.9). Wobei sich zwischen der oTSS und der Fax & Phone Gruppe ein größerer Unterschied zeigte als zwischen der Studiengruppe und der Fax & Phone Gruppe. Es fällt auch auf, dass die Streuung in der

Studiengruppe stärker als in der oTSS ist.

Es kann spekuliert werden, dass dies wiederum ist ein mögliches Resultat des allgemeinen Gesundheitsstatus der Patientinnen ist. Falls die Patientinnen in der oTSS grundlegend mehr oder schwerwiegendere Vorerkrankungen aufweisen, so wäre eine Häufung der Nebenwirkung in dieser Gruppe denkbar. Betrachtet man das Auftreten der Neutropenien nach Grad, so zeigt sich einzig bei zweitgradigen Neutropenien ein signifikanter Unterschied zwischen der oTSS und der Fax & Phone Gruppe (Abbildung 3.10). Fieber in Neutropenie wurde insgesamt nur fünfmalig dokumentiert (Tabelle 3.4). Aufgrund der geringen Fallzahl sind hier keine weiteren Vergleiche möglich.

4.2.2 Leukopenien

Bei der Betrachtung der Leukopenien jeden Grades innerhalb der ersten drei Zyklen ist ausschließlich zwischen der oTSS und der Fax & Phone Gruppe ein signifikanter Unterschied vorhanden (Abbildung 3.11). Im Vergleich der Studiengruppe mit der Fax & Phone Gruppe liegt kein signifikanter Unterschied vor. Dies ist möglicherweise erneut auf die vermehrte Streuung in der Studiengruppe zurückzuführen. Ebenfalls ist nur bei zweitgradigen Leukopenien innerhalb der ersten drei Zyklen ein signifikanter Unterschied zwischen der oTSS und der Fax & Phone Gruppe ersichtlich (Abbildung 3.12).

4.2.3 Anämien

Die Anämien jeden Grades in den ersten drei Zyklen weist unter den einzelnen Überwachungsgruppen keinen signifikanten Unterschied auf (Abbildung 3.13). Obwohl die oTSS im Median mehr Anämien als die beiden anderen Gruppen beinhaltet, ist die Streuung in dieser Gruppe so stark, dass sich statistisch

kein Unterschied zu den anderen Überwachungsgruppen ergibt (Abbildung 3.13). Auch beim Vergleich der Anämien in Abhängigkeit des Schweregrades ist unter den jeweiligen Überwachungsgruppen kein signifikanter Unterschied vorhanden (Abbildung 3.14). Erst- und zweitgradige Anämien treten in allen drei Gruppen selten auf. Höhergradige Anämien kommen in allen drei Gruppen nur als Einzelfall vor.

4.2.4 Transaminasenerhöhungen

Die Transaminasenerhöhungen sind gemäß Zulassungsstudien die seltenste der hier betrachteten Nebenwirkungen (Turner et al. 2018; Slamon et al. 2021). Unsere Daten bestätigen diese Beobachtung. Transaminasenerhöhungen jeden Grades treten in den ersten drei Zyklen selten und in den unterschiedlichen Überwachungsmodi nicht signifikant unterschiedlich auf (Abbildung 3.15). Bei Betrachtung der Ausprägung zeigt sich, dass Transaminasenerhöhungen eher geringgradig sind, und höhergradige Nebenwirkungen nur in Einzelfällen beobachtet wurden (Abbildung 3.16).

4.2.5 Fazit

Während in Neutropenien und Leukopenien in der oTSS mindestens so häufig wie in der Studienüberwachung detektiert wurden, war die Detektion in der Fax & Phone Gruppe seltener. Da sich die Patientinnen in der oTSS und der Fax & Phone Gruppe in den Charakteristika nicht stark unterscheiden (Tabelle 3.2), wäre anzunehmen, dass auch das Auftreten von Nebenwirkungen in den Gruppen gleich sein sollte. Dass in der oTSS mehr Neutropenien und Leukopenien dokumentiert wurden, suggeriert daher, dass die Überwachungsqualität in dieser Gruppe besser ist und die Nebenwirkungen in der Fax & Phone Gruppe

häufiger übersehen werden. Bei den selteneren Anämien und Transaminasenerhöhungen zeigte sich kein solcher Unterschied, wobei zu mutmaßen ist, dass die Gruppengröße nicht ausreichend ist, um einen Unterschied signifikant nachzuweisen. Ein Vergleich mit weiterer Literatur ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich, da keine vergleichbare Studie ermittelt werden konnte.

Die Überwachung in der oTSS unterscheidet sich von der Studienüberwachung nicht signifikant und im Nachweis von Neutropenien und Leukopenien ist sie der Fax & Phone Überwachung überlegen.

4.3 Limitationen

In der vorliegenden Kohorte sind die Patientencharakteristika wie Histologie, Metastasierung oder Therapielinie in der die CDK4/6 Inhibition begonnen wurde, ungleich verteilt. Dies ist durch die retrospektive Natur der Auswertung bedingt. Tendenziell hatten die Patientinnen mit Überwachung in der Fax&Phone Gruppe beispielsweise aufgrund der im Median höheren Therapielinie ein höheres Risiko Nebenwirkungen zu entwickeln. Gegenteilig fanden sich in den Daten jedoch eher seltener Nebenwirkungen, was der Überwachungsqualität attribuiert werden könnte. Limitationen der aktuellen Arbeit ergeben sich vor allem aus der Datenverarbeitung im klinischen Informationssystem (KIS). Da zugefaxte Labore vom ärztlichen Personal abgezeichnet und dann eingescannt werden, kann nicht nachvollzogen werden, ob externe Labore nicht an die Universitäts Frauenklinik Tübingen gefaxt wurden, oder die Dokumente möglicherweise nicht zuverlässig in die entsprechende Patientenakte eingeordnet wurden. Weiterhin ist denkbar, dass unauffällige Befunde vom Hausarzt begutachtet und nicht weitergeleitet wurden. Die Aufbewahrung der Dokumente erfolgte teilweise in Papierform und digital. Wobei es innerhalb der digitalisierten Akten im KIS keine

eindeutige Struktur gab. Es lagen nur selten Ordnernamen vor, die nach Datum oder Diagnostik unterteilt wurden. Ebenso konnten die meisten Dateinamen keinen kurzen Überblick zur beinhalteten Information verschaffen. Daher musste jede Datei in den einzelnen Ordnern begutachtet werden. Dies kann nicht nur dazu geführt haben, dass ein Dokument übersehen wurde, sondern auch ein Grund sein, dass möglicherweise weniger Labore aus der Fax & Phone Gruppe ausgewertet werden konnten. Diese Art der Überwachung könnte daher eine bessere Betreuung darstellen, als die Daten es suggerieren.

Die unübersichtliche Datenverwaltung lag aber nicht nur bei den Laboren vor, sondern auch bei der Aufzeichnung von vegetativen Nebenwirkungen und Arztbriefen. Auf Grund dessen konnten nicht genügend Daten erhoben werden, um häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall oder Fatigue auszuwerten. Auch beim Fieber wurde vermutlich vielfach lückenhaft dokumentiert.

Des Weiteren ist die Patientenzahl ($N = 100$) im Vergleich zu den Zulassungsstudien ($N > 500$) eher gering. Die Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Überwachungsgruppen ist annähernd gleich (vgl. Tabelle 3.1), jedoch würde eine höhere Kohortengruppe ein breiteres Patientinnenbild widerspiegeln und insbesondere bei selteneren Nebenwirkungen, statistisch fundiertere Aussagen zu lassen.

Klinisch ist der hier beschriebene Endpunkt der Neutropenien von geringer Relevanz, solange keine Konsequenzen daraus erfolgen. Allerdings war dieser Surrogatmarker für das Risiko des Auftretens infektiöser Komplikationen und klinischer Interventionen im Rahmen der aktuellen retrospektiven Erfassung am besten dokumentiert. Andere Parameter wie Fieber in Neutropenie oder Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) Gabe sind zu selten dokumentiert, um bei der aktuell auswertbaren Fallzahl sinnvolle Vergleiche zuzulassen.

4.4 Schlussfolgerungen

Aufgrund des häufigeren Nachweises von hämatologischen Nebenwirkungen in der oTSS, sollte Patientinnen unter CDK 4/6 Inhibition die Teilnahme an dieser angeboten werden. So kann das Risiko minimiert werden, potenziell bedrohliche Nebenwirkungen zu übersehen und die Patientinnen können enger geführt werden. Nicht bei allen Patientinnen wird dies, auch aufgrund des logistischen Aufwands beispielsweise bei langen Anfahrtswegen, möglich sein. Hier können digitale Ansätze, wie beispielsweise in der CAPRI Studie beschrieben, hilfreich sein. Dort konnte durch den Einsatz einer von Krankenschwestern geführten Kommunikation via App oder Website die Betreuung der Patienten so weit verbessert werden, dass relative Dosisdichte, Dauer der Hospitalisierung und die Anzahl an \geq drittgradigen Nebenwirkungen gesenkt werden, während das subjektive Therapieerleben der Patienten verbessert wurde (Mir et al. 2022). Bei Patientinnen, die über eine Fax & Phone Überwachung betreut werden, ist die Kommunikation mit dem Hausarzt ein wichtiger Baustein. Es muss klar definiert sein, welche Laborwerte zu welchem Zeitpunkt bestimmt werden müssen. Weiterhin kann darauf verwiesen werden, dass bei Verwendung von Kennnummer 32012 die Kosten für die Laboruntersuchungen bei der Berechnung des Wirtschaftlichkeitsbonus unberücksichtigt bleiben (Bundesvereinigung 2018).

5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 100 Patientinnen erhoben und ausgewertet, die eine Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren erhielten. Die Nebenwirkungsrate lag in der aktuellen Tübinger Kohorte höher als in der Literatur beschrieben. Der Grund hierfür geht aus den aktuellen Daten nicht hervor; über eine größere Anzahl an Nebenerkrankungen als in den Studienpopulationen kann gemutmaßt werden. Im Vergleich unterschiedlicher Überwachungsmodi zeigte sich schon im aktuellen kleinen Kollektiv ein Unterschied in der Detektion von Nebenwirkung zwischen einer strukturierten oralen Therapiesprechstunde in der Universitätsfrauenklinik und der Standardüberwachung über die hausärztliche Versorgung. Weitere Forschung zur optimalen Patientenführung und Überwachung ist nötig, um die aktuellen medikamentösen Therapiemöglichkeiten maximal auszuschöpfen.

6. Literaturverzeichnis

- Allaire, JJ et al. (2021). *Rmarkdown: Dynamic Documents for r*. manual.
- Battle, Jaime Feliu et al. (Aug. 2004). „Oral Chemotherapy: Potential Benefits and Limitations“. In: *Rev Oncol* 6.6, S. 335–340. DOI: 10.1007/BF02710062.
- Bray, Freddie et al. (Nov. 2018). „Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.“ In: *CA: a cancer journal for clinicians* 68.6, S. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492. pmid: 30207593.
- Bundesvereinigung, Kassenärztliche, Hrsg. (Juli 2018). *Wirtschaftlichkeitsbonus: Übersicht Der Kennnummern*.
- Cazzaniga, Marina Elena et al. (1. Aug. 2019). „Management of Toxicities Associated with Targeted Therapies for HR-positive Metastatic Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach Is the Key to Success“. In: *Breast Cancer Res Treat* 176.3, S. 483–494. DOI: 10.1007/s10549-019-05261-5.
- Curigliano, G. et al. (Aug. 2016). „Ribociclib plus Letrozole in Early Breast Cancer: A Presurgical, Window-of-Opportunity Study“. In: *The Breast* 28, S. 191–198. DOI: 10.1016/j.breast.2016.06.008.
- Dalvai, Mathieu und Kerstin Bystricky (8. Juni 2010). „Cell Cycle and Anti-Estrogen Effects Synergize to Regulate Cell Proliferation and ER Target Gene Expression“. In: *PLoS ONE* 5.6. Hrsg. von Alexander Swarbrick, e11011. DOI: 10.1371/journal.pone.0011011.
- Erdmann, Friederike et al. (30. Nov. 2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Robert Koch-Institut. DOI: 10.25646/8353.
- Ettl, Johannes (2019). „Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors“. In: *Breast Care* 14.2, S. 86–92. DOI: 10.1159/000499534.
- Finn, Richard S et al. (Jan. 2015). „The Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Palbociclib in Combination with Letrozole versus Letrozole Alone as First-Line Treatment of Oestrogen Receptor-Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A Randomised Phase 2 Study“. In: *The Lancet Oncology* 16.1, S. 25–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.

- Finn, Richard S. et al. (17. Nov. 2016). „Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer“. In: *N Engl J Med* 375.20, S. 1925–1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
- Fountzilias, Elena et al. (17. Aug. 2020). „Real-World Clinical Outcome and Toxicity Data and Economic Aspects in Patients with Advanced Breast Cancer Treated with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Combined with Endocrine Therapy: The Experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group“. In: *ESMO Open* 5.4, e000774. DOI: 10.1136/esmooopen-2020-000774. pmid: 32817060.
- Fragomeni, Simona Maria, Andrew Sciallis und Jacqueline S. Jeruss (Jan. 2018). „Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer“. In: *Surg Oncol Clin N Am* 27.1, S. 95–120. DOI: 10.1016/j.soc.2017.08.005. pmid: 29132568.
- Hagemester, F. B. et al. (1. Juli 1980). „Causes of Death in Breast Cancer: A Clinicopathologic Study“. In: *Cancer* 46.1, S. 162–167. DOI: 10.1002/1097-0142(19800701)46:1<162::aid-cnrc2820460127>3.0.co;2-b. pmid: 7388758.
- Hamilton, Erika und Jeffrey R. Infante (Apr. 2016). „Targeting CDK4/6 in Patients with Cancer.“ In: *Cancer treatment reviews* 45, S. 129–38. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.002. pmid: 27017286.
- Hortobagyi, G. N. et al. (1. Juli 2018). „Updated Results from MONALEESA-2, a Phase III Trial of First-Line Ribociclib plus Letrozole versus Placebo plus Letrozole in Hormone Receptor-Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer“. In: *Ann Oncol* 29.7, S. 1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155. pmid: 29718092.
- Hortobagyi, Gabriel N. et al. (2016). „Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer.“ In: *The New England journal of medicine* 375.18, S. 1738–1748. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709. pmid: 27717303.
- Howie, Lynn J. et al. (20. Dez. 2019). „Outcomes of Older Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis“. In: *JCO* 37.36, S. 3475–3483. DOI: 10.1200/JCO.18.02217.
- Howlader, Nadia et al. (Mai 2014). „US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status“. In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106.5. DOI: 10.1093/jnci/dju055.
- Institute, National Cancer, Hrsg. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.
- Johnston, Stephen et al. (17. Jan. 2019). „MONARCH 3 Final PFS: A Randomized Study of Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast

- Cancer“. In: *npj Breast Cancer* 5.1 (1), S. 1–8. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.
- Kaiser, F. et al. (Dez. 2015). „Sprechstunde für orale Tumorthherapie ein neues Leistungsangebot in der Versorgung von Krebspatienten“. In: *Onkologe* 21.12, S. 1189–1192. DOI: 10.1007/s00761-015-3086-y.
- Kandoth, Cyriac et al. (Okt. 2013). „Mutational Landscape and Significance across 12 Major Cancer Types“. In: *Nature* 502.7471 (7471), S. 333–339. DOI: 10.1038/nature12634.
- Kennedy-Martin, Tessa et al. (3. Nov. 2015). „A Literature Review on the Representativeness of Randomized Controlled Trial Samples and Implications for the External Validity of Trial Results“. In: *Trials* 16.1, S. 495. DOI: 10.1186/s13063-015-1023-4.
- Klastersky, J. et al. (Sep. 2016). „Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines“. In: *Annals of Oncology* 27, S. v111–v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
- Kreienberg, R. et al. (16. Sep. 2013). „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“. In: *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 10.03, S. 164–192. DOI: 10.1055/s-0033-1355476.
- Lange, Carol A und Douglas Yee (Aug. 2011). „Killing the Second Messenger: Targeting Loss of Cell Cycle Control in Endocrine-Resistant Breast Cancer“. In: *Endocrine-Related Cancer* 18.4, S. C19–C24. DOI: 10.1530/ERC-11-0112.
- Liu, G et al. (Jan. 1997). „Patient Preferences for Oral versus Intravenous Palliative Chemotherapy.“ In: *JCO* 15.1, S. 110–115. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.110.
- Loibl, Sibylle et al. (Mai 2021). „Breast Cancer“. In: *The Lancet* 397.10286, S. 1750–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
- Lukas, J, J Bartkova und J Bartek (Dez. 1996). „Convergence of Mitogenic Signalling Cascades from Diverse Classes of Receptors at the Cyclin D-cyclin-dependent Kinase-pRb-controlled G1 Checkpoint“. In: *Mol Cell Biol* 16.12, S. 6917–6925. DOI: 10.1128/MCB.16.12.6917.
- Lundberg, Arian et al. (28. Feb. 2019). „The Long-Term Prognostic and Predictive Capacity of Cyclin D1 Gene Amplification in 2305 Breast Tumours“. In: *Breast Cancer Research* 21.1, S. 34. DOI: 10.1186/s13058-019-1121-4.
- Lustberg, Maryam B. (Dez. 2012). „Management of Neutropenia in Cancer Patients“. In: *Clin Adv Hematol Oncol* 10.12, S. 825–826. pmid: 23271355.
- Malumbres, Marcos und Mariano Barbacid (Dez. 2001). „To Cycle or Not to Cycle: A Critical Decision in Cancer“. In: *Nat Rev Cancer* 1.3, S. 222–231. DOI: 10.1038/35106065.
- (März 2009). „Cell Cycle, CDKs and Cancer: A Changing Paradigm“. In: *Nat Rev Cancer* 9.3, S. 153–166. DOI: 10.1038/nrc2602.

- Matthews, Helen K., Cosetta Bertoli und Robertus A. M. de Bruin (Jan. 2022). „Cell Cycle Control in Cancer“. In: *Nat Rev Mol Cell Biol* 23.1, S. 74–88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
- Mir, Olivier et al. (Juni 2022). „Digital Remote Monitoring plus Usual Care versus Usual Care in Patients Treated with Oral Anticancer Agents: The Randomized Phase 3 CAPRI Trial“. In: *Nat Med* 28.6, S. 1224–1231. DOI: 10.1038/s41591-022-01788-1.
- Morgenbesser, Sharon D. et al. (Sep. 1994). „P53-Dependent Apoptosis Produced by Rb-deficiency in the Developing Mouse Lens“. In: *Nature* 371.6492, S. 72–74. DOI: 10.1038/371072a0.
- Murray, Andrew (Dez. 1994). „Cell Cycle Checkpoints“. In: *Current Opinion in Cell Biology* 6.6, S. 872–876. DOI: 10.1016/0955-0674(94)90059-0.
- Norbury, Chris und Paul Nurse (Juni 1992). „ANIMAL CELL CYCLES AND THEIR CONTROL“. In: *Annu. Rev. Biochem.* 61.1, S. 441–468. DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.002301.
- O'Mahony, Cian, Kevin D. Murphy und Stephen Byrne (Okt. 2021). „A Mixed Methods Analysis of the Monitoring of Oral Anti-Cancer Therapies“. In: *European Journal of Oncology Nursing* 54, S. 102026. DOI: 10.1016/j.ejon.2021.102026.
- Olazagasti, Coral et al. (19. Okt. 2021). „A Deep Dive into CDK4/6 Inhibitors: Evaluating Real World Toxicities and Treatment Paradigms in the Elderly Population“. In: *J Oncol Pharm Pract*, S. 10781552211050106. DOI: 10.1177/10781552211050106. pmid: 34665067.
- Osborne, C. Kent und Rachel Schiff (2011). „Mechanism of Endocrine Resistance in Breast Cancer“. In: *Annual review of medicine* 62, S. 233. DOI: 10.1146/annurev-med-070909-182917. pmid: 20887199.
- Partridge, Ann H. et al. (15. Feb. 2003). „Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen Therapy in Women With Primary Breast Cancer“. In: *JCO* 21.4, S. 602–606. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.071.
- Patel, Kushang V. (Okt. 2008). „Epidemiology of Anemia in Older Adults“. In: *Semin Hematol* 45.4, S. 210–217. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.006. pmid: 18809090.
- Prall, O. W., E. M. Rogan und R. L. Sutherland (Apr. 1998). „Estrogen Regulation of Cell Cycle Progression in Breast Cancer Cells“. In: *J Steroid Biochem Mol Biol* 65.1-6, S. 169–174. DOI: 10.1016/s0960-0760(98)00021-1. pmid: 9699870.
- R Core Team (2021). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. manual. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.
- Roberts, Patrick J. et al. (21. März 2012). „Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Cancer Therapy“. In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 104.6, S. 476–487. DOI: 10.1093/jnci/djs002.
- „S3-Leitlinie Mammakarzinom“ (2021). In: S. 467.

- Sammons, Sarah L., Donna L. Topping und Kimberly L. Blackwell (Sep. 2017). „HR+, HER2– Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles“. In: *Current Cancer Drug Targets* 17.7, S. 637. DOI: 10.2174/1568009617666170330120452. pmid: 28359238.
- SEER (2021). *Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts*. SEER. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (besucht am 02. 12. 2021).
- Sherr, Charles J. und Jiri Bartek (6. März 2017). „Cell Cycle–Targeted Cancer Therapies“. In: *Annu. Rev. Cancer Biol.* 1.1, S. 41–57. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-040716-075628.
- Shields, Jenna L., Becky Englert und Vida A. Passero (Jan. 2015). „Dispensing and Monitoring Oral Anticancer Therapy“. In: *Fed Pract* 32 (Suppl 1), 38S–41S. pmid: 30766093.
- Slamon, D.J. et al. (Aug. 2021). „Ribociclib plus Fulvestrant for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer in the Phase III Randomized MONALEESA-3 Trial: Updated Overall Survival“. In: *Annals of Oncology* 32.8, S. 1015–1024. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353.
- Sledge Jr, George W. et al. (1. Jan. 2020). „The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial“. In: *JAMA Oncology* 6.1, S. 116–124. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- Thangavel, C. et al. (28. Apr. 2011). „Therapeutically Activating RB: Reestablishing Cell Cycle Control in Endocrine Therapy-Resistant Breast Cancer“. In: *Endocrine Related Cancer* 18.3, S. 333–345. DOI: 10.1530/ERC-10-0262.
- Thill, Marc und Marcus Schmidt (Jan. 2018). „Management of Adverse Events during Cyclin-Dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitor-Based Treatment in Breast Cancer“. In: *Ther Adv Med Oncol* 10, S. 175883591879332. DOI: 10.1177/1758835918793326.
- Turner, Nicholas C. et al. (15. Nov. 2018). „Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer“. In: *N Engl J Med* 379.20, S. 1926–1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.
- Wickham, Hadley et al. (2019). „Welcome to the tidyverse“. In: *Journal of Open Source Software* 4.43, S. 1686. DOI: 10.21105/joss.01686.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Hartkopf durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. Hartkopf.

Die retrospektive Studie wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Eine Einführung in RedCap wurde von Herrn Dr. André Koch durchgeführt.

Technische Hilfestellung bei der Erstellung der RedCap Datenbank erfolgte durch die studentische Hilfskraft Herrn Marcel Grube.

Die statistische Auswertung erfolgte in Absprache mit Herrn Professor Dr. Hartkopf.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Herrn Professor Dr. Hartkopf) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30.05.2023

8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle zunächst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Hartkopf für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Zeit bedanken. Der regelmäßige Austausch sowie die allzeitige Erreichbarkeit waren eine große Hilfe.

Darüber hinaus gilt mein ganz besonderer Dank meinem Ehemann, der mich liebevoll unterstützt und begleitet. Ohne den Rückhalt und die stetige Motivation wäre diese Arbeit nicht entstanden.