

O4 Stimulation der Granulopoese mit G-CSF

04.1 Einleitung

Viele Therapieprotokolle können nur dann die erforderliche relative Dosisintensität, d. h. die geplante erforderliche Menge an Zytostatika in einem definierten Zeitintervall, erreichen, wenn die Neutropenie und febrile Neutropenie vermieden bzw. in einem klinisch akzeptablen Bereich gehalten werden können [14]. Dies gilt insbesondere für dosisdichte Protokolle mit kurzen Intervallen zwischen den Therapiezyklen und gesteigerter Dosisintensität [2, 12].

04.2 Definition

Wichtigster Hinweis auf eine Infektion bei neutropenischen Patienten ist das Auftreten von Fieber (febrile Neutropenie: FN). Eine febrile Neutropenie ist nach den Leitlinien des NCCN [3] und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO (AGIHO) [7] folgendermaßen definiert: Durch eine erhöhte orale Temperatur ($\geq 38^\circ\text{C}$) bei gleichzeitig erniedrigter Granulozyten-Konzentration ($< 500/\mu\text{l}$ bzw. $< 1000/\mu\text{l}$, wenn ein Absinken auf Werte unter $500/\mu\text{l}$ in den folgenden 48 Stunden absehbar ist). Fieber im Rahmen einer Chemotherapie-assoziierten Neutropenie ist in über 95 % der Fälle auf eine Infektion zurückzuführen. Dennoch lässt sich bei 50–70 % der Patienten keine Erreger nachweisen. Der sofortige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika ist daher erforderlich, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. um sofort und effektiv zu behandeln [7, 8, 9, 13] (siehe auch Abschnitt Infektionen bei Neutropenie).

04.3 Risikofaktoren

Zu den wichtigsten Determinanten des FN-Risikos gehören der Chemotherapie-Typ sowie die Dosisintensität. Kombinations-Chemotherapien erhöhen das Risiko im Vergleich zu Monotherapien, ebenso die Therapie mit stark myelotoxischen oder schleimhauttoxischen Zytostatika. Als signifikante Prädiktoren für schwere bzw. febrile Neutropenien wurden hochdosiertes Cyclophosphamid sowie hochdosierte Anthrazykline (beim frühen Mammakarzinom) beschrieben [3].

Eine Übersicht über häufig eingesetzte Regime mit hohem ($> 20\%$) bzw. intermediärem ($10\text{--}20\%$) oder geringem ($< 10\%$) FN-Risiko gibt Tabelle 1.

Neben dem Chemotherapie-Typ beeinflussen patienten- bzw. tumorbezogene Faktoren das FN-Risiko (Tabelle 2).

04.4 Therapiestrategien

Wann ist bei Chemotherapie eine Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF indiziert?

Die aktuellen NCCN-, ASCO- bzw. EORTC-Leitlinien empfehlen, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie $\geq 20\%$ einzusetzen, basierend auf randomisierten Studien. Diese Studien zeigen hinsichtlich der Rate febriler Neutropenien und der Rate tödlicher Infektionen, dass Patienten mit einem FN-Risiko zwischen 20 % und 40 % von G-CSF signifikant profitieren [4, 5, 6, 11, 15].

Wird eine Chemotherapie geplant, die ein moderates FN-Risiko ($10\text{--}20\%$) induziert, empfehlen NCCN, ASCO und EORTC, vor jedem Chemotherapie-Zyklus das individuelle FN-

Tabelle 1. Häufig eingesetzte Regime mit hohem (> 20 %), moderatem (10–20 %) oder geringem (< 10 %) FN-Risiko in Studien 1 [1, 14].

Tumor	FN-Risiko [%]	Regime
Mammakarzinom	> 20	AC → Docetaxel; Doxorubicin/Docetaxel; Doxorubicin/Paclitaxel; TAC
	10–20	AC; EC; Docetaxel; FE120C (q4 Wochen); CEF
	< 10	CMF
Kleinzelliges Lungenkarzinom	> 20	ACEt; Topotecan; IC Et
	10–20	Etoposid/Carboplatin; Topotecan/Cisplatin
	< 10	Paclitaxel/Carboplatin
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	> 20	Docetaxel/Carboplatin; Etoposid/Cisplatin
	10–20	Paclitaxel/Cisplatin; Docetaxel/Cisplatin; Vinorelbin/Cisplatin
	< 10	Paclitaxel/Carboplatin; Gemcitabin/Cisplatin
Non-Hodgkin-Lymphom	> 20	CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) DHAP (Cisplatin, HD-AraC, Dexamethason)
	35	R-CHOP (Rituximab-CHOP)
Ovarialkarzinom	> 20	Docetaxel; Paclitaxel
	10–20	Topotecan
	< 10	Paclitaxel/Carboplatin
Kolonkarzinom	10–20	5-FU/Folinsäure FOLFIRI (Folinsäure/5-FU/Irinotecan)
	< 10	FOLFOX (Folinsäure/5-FU/Oxaliplatin)

¹ Sämtliche Zahlenangaben zur febrilen Neutropenie sind den Originalpublikationen entnommen und müssen auf die Zytostatika-Dosierungen der jeweiligen Chemotherapieprotokolle bezogen werden.

A: Doxorubicin, C: Cyclophosphamid, E: Epirubicin, Etoposid, F: 5-Fluorouracil, I: Ifosfamid, M: Methotrexat, T: Docetaxel

Gesamtrisiko zu beurteilen und dabei patienten- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen (Tabelle 2).

Die individuelle Entscheidung zur G-CSF-Prophylaxe sollte getroffen werden wie in Abbildung 1 vorgeschlagen.

Empfehlungen für G-CSF bei definierten Patientengruppen mit Neutropenie

Sekundärprophylaxe

Eine Sekundärprophylaxe (nach Auftreten neutropenischer Komplikationen in einem vorhergehenden Zyklus ohne Primärprophylaxe) wird empfohlen, sofern eine Dosisreduktion der Chemotherapie die Prognose verschlechtern würde [14].

Behandlung bei afebriler Neutropenie

Für die routinemäßige Behandlung der afebrilen Neutropenie gibt es keine Daten, die eine Empfehlung rechtfertigen würden [14].

Behandlung febriler Patienten mit Neutropenie

G-CSF sollte bei FN nicht routinemäßig zusätzlich zu Antibiotika eingesetzt werden. G-CSF ist aber bei Patienten indiziert, die nicht auf eine adäquate Antibiotikabehandlung ansprechen oder eine lebensbedrohliche Infektion entwickeln [1]. Nach den ASCO-Empfehlungen [14] sollte G-CSF auch bei Patienten mit einem hohen Risiko infektionsassoziierter Komplikationen bzw. ungünstigen prognostischen Faktoren – z. B. prolongierte (> 10 Tage)

Tabelle 2. Risikofaktoren der febrilen Neutropenie [3, 10].

Chemotherapiebezogene Risikofaktoren

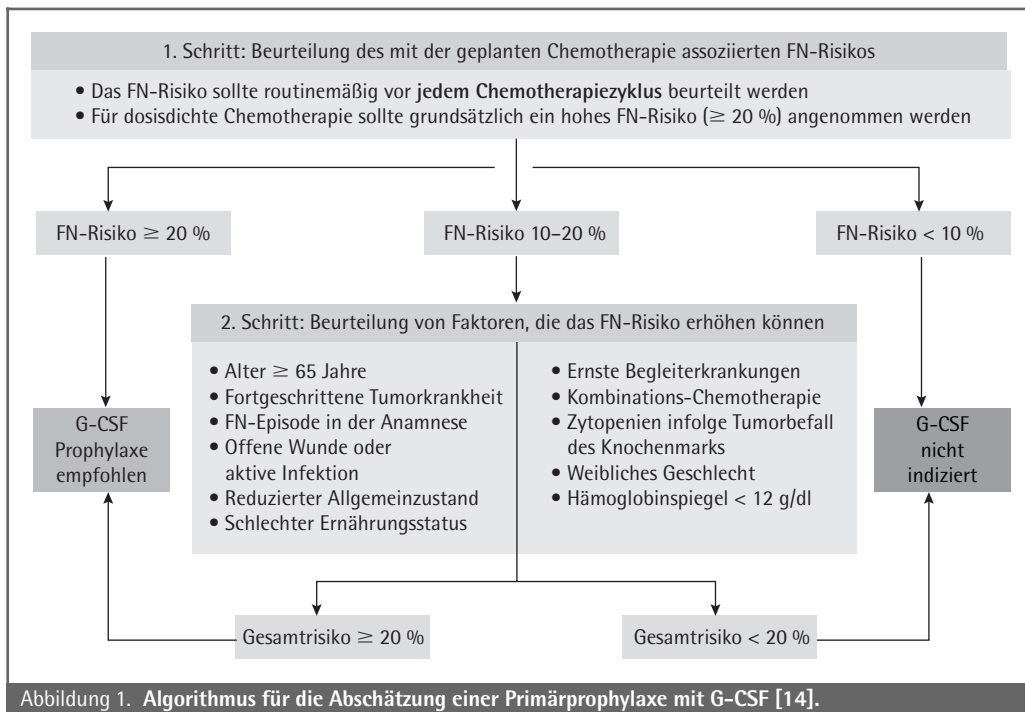
- Chemotherapie-Typ
- Schwere Neutropenie unter vergleichbarer Chemotherapie in der Anamnese
- > 80 % der geplanten relativen Dosisintensität
- Vorbestehende Neutropenie (< 1000/ μ l) oder Lymphozytopenie
- Vorausgegangene extensive (ausgedehnte) Chemotherapie
- Gleichzeitige oder vorherige Strahlenbehandlung mit Beteiligung des Knochenmarks

Patientenbezogene Risikofaktoren

- Alter > 65 Jahre
- Weibliches Geschlecht
- Reduzierter Allgemeinzustand (ECOG \geq 2 Eastern Cooperative Oncology Group)
- Schlechter Ernährungsstatus
- Eingeschränkte Immunfunktion

Mit erhöhtem Infektionsrisiko assoziierte Risikofaktoren

- Offene Wunde
- Aktive Infektion
- Komorbidität
- Chronische obstruktive Lungenerkrankung
- Kardiovaskuläre Krankheit
- Erkrankungen der Leber (erhöhtes Bilirubin, erhöhte alkalische Phosphatase)
- Diabetes mellitus
- Niedriger Hämoglobinspiegel bei Diagnose



oder ausgeprägte (< 100/µl) Neutropenie, Alter > 65 Jahre, unkontrollierte Tumorkrankheit, Pneumonie, Hypotonie, Sepsis oder stationäre Behandlung – in Betracht gezogen werden.

G-CSF: Dosierungen und Therapiedauer

Folgende Dosierungen werden laut Zulassungstexten empfohlen (Präparate in alphabetischer Reihenfolge).

- Filgrastim: 5 µg/kg Körpergewicht pro Tag s.c. oder i.v., innerhalb von 1–3 Tagen nach Chemotherapie
- Lenograstim: 150 µg/m² Körperoberfläche pro Tag s.c. oder i.v. innerhalb von 1–3 Tagen nach Chemotherapie
- Pegfilgrastim: zirka 24 Stunden nach Chemotherapie eine einmalige Dosis von 6 mg s.c. pro Zyklus

Literatur

- 1 Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heinen VC, Walewski J, Weber DJ, Zielinski C, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party (2006) EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 42: 2433–2453 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&listuids=16750358&queryhl=4&itool=pubmedocsum>
- 2 Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21: 1431–1439. PM:12668651
- 3 Crawford J (2006) National Comprehensive Cancer Network; NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2007; Myeloid Growth Factors <http://www.nccn.org/>
- 4 Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ (2003) A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 14: 29–35. PM:12488289
- 5 Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wicnitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC (2002) Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 727–731. PM:11821454
- 6 Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 25: 3158–3167 <http://jco.ascpubs.org/cgi/content/abstract/25/21/3158>
- 7 Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW (2003) Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2): 105–117. PM:13680173
- 8 Link H, Buchheidt D, Maschmeyer G, Böhme A, Mahlberg R, Mousset S, Ostermann H, Penack O, Silling G, Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) dDGFHuOeVD, Sektion Infektionen in der Hämatologie und Onkologie dP-E-GfCeVP, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaß-

- nahmen in der Onkologie dDKeVA, Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMyKG) (2006) Infektionen bei Neutropenie – Diagnostik und Therapie 2006 – Empfehlungen für die Praxis.
<http://www.dgho-infektionen.de/agiho/content/e2735/e15599/e15742/indexger.html>
- 9 Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D, for the study group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (1994) Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 69: 231–243. PM: 7948312
 - 10 Lyman GH (2005) Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw* 3: 557–571. PM:16038646
 - 11 Martin M, Lluch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodriguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez-Chacon C, Roset M, Anton A, Isla D, del Prado PM, Iglesias L, Zaluski J, Arcusa A, Lopez-Vega JM, Munoz M, Mel JR (2006) Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 17: 1205–1212. PM:16766587
 - 12 Moebus V, Lueck HJ, Thomssen C, Kuhn W, Kurbacher C, Nitz U, Kreienberg R, Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Huober J, du Bois A (2006) Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (ETC) in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients (4 + LN). Mature results of an AGO-trial. San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstract 43
<http://www.sabcs.org/EnduringMaterials/Index.asp#abstracts>
 - 13 Schiel X, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Cornely OA, Buchheidt D, Wilhelm M, Silling G, Helmerking M, Hiddemann W, Ostermann H, Hentrich M (2006) A Prospective, Randomized Multicenter Trial of the Empirical Addition of Antifungal Therapy for Febrile Neutropenic Cancer Patients: Results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection* 34: 118–126
 - 14 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC (2006) Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24:3187–3205
<http://www.jco.org/cgi/content/abstract/24/19/3187>
 - 15 Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, Neumann TA, Schwartzberg LS (2005) First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 23: 1178–1184. PM:15718314

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO).

Autoren: Hartmut Link, Kaiserslautern

Leitlinienkoordinator: Petra Feyrer, Berlin

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DDG, DEGRO, DGHO, DGCh, DGGG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGU, DGVC, DGVS, GPOH
- ADO, AGO, AIO, AOP, ARO, ASORS, CAO, KOK, NOA, PSO