

G-CSF Prophylaxe in der Behandlung des metastasierten Bronchuskarzinoms

Update 2018

Grundlagen

Der Granulocyten-Stimulierende-Faktor (G-CSF) kann

- zu einer höheren Sicherheit hämatotoxischer Chemotherapien (CHT) beitragen
- das Risiko einer febrilen Neutropenie reduzieren

Leitfaden – Schritt für Schritt

1. Definition der febrilen Neutropenie (FN)

Fieber einmalig > 38,5 °C	ODER	Fieber über mind. 1 Stunde > 38,0 °C
	UND	
ANC < 0,5 G/l	ODER	WBC < 1 G/l

- Die FN ist durch eine stark erniedrigte ANC (Absolute Neutrophil Count) sowie Fieber gekennzeichnet.
- Die FN ist durch ein stark erniedrigtes WBC (White Blood Cells) sowie Fieber gekennzeichnet.
- Die FN ist eine schwere Komplikation zytotoxischer Chemotherapien.
- Sie kann lebensbedrohliche bakterielle Infektionen zur Folge haben.

Merke: Die Stellungnahme bezieht sich stets auf die FN und nicht auf afebrile Neutropenien, auch wenn diese häufig eine Vorstufe der FN darstellen!

2. Individuelle Risiko Evaluation

Einschätzung des individuellen Risikos für FN basiert auf Abwägung von:

A) Patientenspezifischen Risikofaktoren

B) Behandlungsspezifischen Risikofaktoren

ad A) Patientenspezifische Risikofaktoren

- Alter über 65 Jahre
- Vorangegangene Febrile Neutropenie

Neben diesen beiden Risikofaktoren (hohe wissenschaftliche Evidenz) nimmt das Expertenkomitee folgende patientenspezifische Risikofaktoren an:

- Schlechter Allgemein- oder Ernährungszustand
- Fortgeschrittenes Krankheitsstadium
- Komorbiditäten
 - COPD
 - Diabetes mellitus
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Lebererkrankungen
 - Nierenerkrankungen
 - Immunschwäche

ad B) Behandlungsspezifische Risikofaktoren

Die nachfolgenden Listen bezeichnen das FN Risiko von in Österreich gebräuchlichen CHT-Schemata (soweit durch wissenschaftliche Evidenz abgesichert).

Merke: *Die vorhandenen Daten bilden selektionierte Patientengruppen ab und können nicht jeden individuellen Patienten repräsentieren!*

FN Risiko < 10 %	FN Risiko 10-20 %	FN Risiko > 20 %
------------------	-------------------	------------------

Nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom

Therapieschema	FN Risiko (%)
Carboplatin (AUC 6) – Docetaxel (75 mg/m ²)	26
Carboplatin – Vinorelbine	10-20
Cisplatin (80-100 mg/m ²) – Vinorelbine (25-30 mg/m ²)	1-18
Cisplatin (75 mg/m ²) – Docetaxel (75 mg/m ²)	5-11
Docetaxel (75 mg/m ²) – Ramucirumab (10 mg/kg KG)	16
Docetaxel mono (75 mg/m ² d1,d21)	12,5
Docetaxel (75 mg/m ²) – Nintedanib (200 mg 2x1 p.o)	7,4
Carboplatin (AUC 5) – Gemcitabine (1250 mg/m ² d1, d8)	1-3
Carboplatin (AUC 5) – Pemetrexed (500 mg/m ²)	1,9
Carboplatin (AUC 5) – Pemetrexed (500 mg/m ²) – Bevacizumab (15 mg/m ²)	0,2
Carboplatin (AUC 5/6) – Paclitaxel (175-200 mg/m ²)	1-9
Carboplatin (AUC 5/6) – Paclitaxel (175-200 mg/m ²) – Bevacizumab (15 mg/m ²)	4,1-5,2
Cisplatin (75-100 mg/m ²) – Gemcitabine (1250 mg/m ²)	1-7
Vinorelbine (erste drei Gaben 60 mg/m ² /Woche gefolgt von 80 mg/m ² /Woche)	2,8
Pemetrexed (500 mg/m ²)	1,9
Cisplatin (75 mg/m ²) – Pemetrexed (500 mg/m ²)	1,3
Gemcitabine (1250 mg/m ² d1, d8)	< 10
EGFR TKIs (Afatinib 40 mg 1x tgl. p.o., Erlotinib 150 mg 1x tgl. p.o., Gefitinib 250 mg 1x tgl. p.o., Osimertinib 80 mg 1x tgl. p.o.) – kontinuierliche Einnahme	< 10
ALK Inhibitoren (Alectinib 600 mg 2x tgl. p.o., Ceritinib 750 mg 1x tgl. p.o., Crizotinib 250 mg 2x tgl. p.o.) – kontinuierliche Einnahme	< 10
Dabrafenib (150 mg 2x tgl. p.o.) – Trametinib (2mg 1x tgl. p.o.) – kontinuierliche Einnahme	< 10
Immunonkologika Monotherapie (Atezolizumab 1200 mg i.v. alle 3 Wochen, Nivolumab 3mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen, Pembrolizumab a) 1st line 200 mg i.v. alle 3 Wochen b) 2 nd line 2 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen)	< 10

Kleinzelliges Bronchuskarzinom

Chemotherapieschema	FN Risiko (%)
ACE (Doxorubicin 40-50 mg/m ² – Cyclophosphamid 1000 mg/m ² – Etoposid 100-200 mg/m ²)	24-57
Topotecan mono (1,5 mg/m ² d1-5,21)	28
Carboplatin (AUC 5) – Etoposid (100 mg/m ² d1-3)	10-20
CAV (Cyclophosphamid 750-1000 mg/m ² – Doxorubicin 40 mg/m ² – Vincristin 1 mg/m ²)	14-16
Cisplatin (80 mg/m ²) – Etoposid (120 mg/m ² d1-3)	10,4

3. Einsatz von G-CSF beim Bronchuskarzinom

a) Prophylaxe mit G-CSF

Prophylaxe mit G-CSF	
FN Risiko < 10 %	Prophylaxe mit G-CSF generell nicht empfohlen
FN Risiko 10-20 %	Individuelle Abwägung der G-CSF Prophylaxe
FN Risiko > 20 %	Prophylaxe mit G-CSF empfohlen

- > 20 % FN Risiko: Prophylaktische Gabe von G-CSF in Verbindung mit CHT generell indiziert (internationale Empfehlung).
- 10-20 %: Abwägung des individuellen FN Risikos in Zusammenschau des CHT-Plan UND patientenbezogener Risikofaktoren.
- < 10 %: G-CSF generell NICHT empfohlen. G-CSF im Einzelfall erwägen, wenn patientenspezifische Faktoren für ein deutlich erhöhtes Risiko sprechen.

Merke: Das individuelle Risiko einer FN muss vor jedem CHT-Zyklus re-evaluiert werden!

Merke: Während einer Radiotherapie, besonders bei Bestrahlung des Mediastinums: G-CSF nicht empfohlen.

b) Sekundärprophylaxe mit G-CSF

G-CSF als supportive Therapie, wenn von einer nach Schema dosierten CHT ein Überlebensvorteil zu erwarten ist; andernfalls Therapiemodifikation vorziehen.

c) Therapie mit G-CSF

Afebrile Neutropenie

Die Anwendung von G-CSF wird nicht zur routinemäßigen Therapie afebriler Neutropenien empfohlen!

Febrile Neutropenie

Die Anwendung von G-CSF kann zur Therapie der febrilen Neutropenie zusätzlich zu Standard of Care Maßnahmen erwogen werden.

Dies gilt besonders, wenn ein hohes Risiko für schwerwiegende Folgen besteht:

- Alter über 65 Jahre
- Profunde Neutropenie mit ANC < 0,1 G/l
- Sepsis
- Hospitalisierung vor bzw. bei Beginn des Fiebers

4. Anwendung von G-CSF beim Bronchuskarzinom

Es werden kurzwirksame und langwirksame G-CSF Präparate unterschieden:

Kurzwirksame Filgrastime	s.c. Injektion
	Frühestens 24 Stunden nach Anwendung einer CHT für maximal 14 Tage

Merke: Die Anwendung soll über den zu erwartenden Nadir der Neutrophilenzahl hinaus, bzw. bis die Neutrophilenzahl wieder normale Werte erreicht hat, erfolgen.

Langwirksame Filgrastime	Selbstregulierender Clearance-Mechanismus
	s.c. Fertigspritze zu 6 mg
	Einmalig pro Chemotherapiezyklus

Merke: Die vorausgegangene Anwendung von langwirksamen Filagrastimen schließt eine therapeutische Gabe von kurzwirksamem Filgastrim aus.

Mögliche Nebenwirkungen

- Knochen- und Muskelschmerzen (Linderung durch NSAR)
- Dysurie
- Lungeninfiltrate
- Lokalreaktionen an den Einstichstellen

Allgemeine Information

Diese Pocket Card fokussiert den Einsatz von G-CSF bei Patienten mit Bronchuskarzinom und soll bei der Abschätzung der Indikation helfen. Sie wurde auf Basis wissenschaftlicher Evidenz zusammengestellt, die Inhalte orientieren sich an internationalen Konsensuspapieren. Es bleibt für jeden Anwender zu beachten, dass Inhalte und Daten wissenschaftlicher Studien auf selektionierte Patientenkollektive bezogen sind. Dieser Ratgeber kann den verantwortlichen Arzt bei der Risikoevaluation einer FN unterstützen, ersetzt aber keinesfalls eine individuelle Zusammenschau und Entscheidung auf Basis der eigenen Einschätzung. Dies gilt ganz besonders, wenn andere, hier nicht erwähnte Faktoren für G-CSF sprechen. Die Empfehlungen entbinden den verantwortlichen Arzt nicht davon, die notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen.

Literatur / Weitere Informationen unter:

Leitlinie „Hämatopoetische Wachstumsfaktoren“ der DGHO –
www.dgho-oncopedia.de

Leitlinie „Lungenkarzinom, kleinzellig“ der DGHO –
www.dgho-oncopedia.de

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2017 –
www.nccn.com

Impressum

Medieninhaber: Österreichische Gesellschaft für Pneumologie
(ÖGP)

Aktualisiert im Februar 2018 durch den Arbeitskreis Pneumolo-
gische Onkologie (Arns, Hochmair, Wass)

*Verwendete Personenbezeichnungen verstehen sich geschlechts-
neutral und wurden lediglich zur besseren Lesbarkeit in der
männlichen Form angeführt.*