



Prophylaxe infektiöser Komplikationen durch Granulozyten-Kolonie- stimulierende Faktoren (G- CSF, Pegfilgrastim, Biosimi- lars)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

6.1.1 Indikation zur prophylaktischen Gabe Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren nach myelosuppressiver Chemotherapie

6.1.2 Zeitpunkt und Modalitäten des Einsatzes Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren nach myelosuppressiver Chemotherapie

9 Literatur

15 Anschriften der Verfasser

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

Prophylaxe infektiöser Komplikationen durch Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF, Pegfilgrastim, Biosimilars)

Stand: August 2014

Autoren: Jörg Janne Vehreschild, Angelika Böhme, Oliver A. Cornely, Christoph Kahl, Meinolf Karthaus, Karl-Anton Kreuzer, Georg Maschmeyer, Sabine Mousset, Manfred Ossendorf, Olaf Penack, Maria J. G. T. Vehreschild, Julia Bohlius
für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

1 Zusammenfassung

Febrile Neutropenie (FN) ist eine charakteristische Komplikation zytostatischer Therapie. Das Risiko ist abhängig von der Grunderkrankung, von der Zusammensetzung und Dosierung der Therapie, und von individuellen Faktoren. Das Risiko steigt mit der Tiefe und der Dauer der Neutropenie. Eine mögliche Strategie zur Reduktion des Risikos febriler Neutropenie ist die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF u.a.). Sie führt zu einer signifikanten Reduktion des Risikos febriler Neutropenie nach myelosuppressiver Chemotherapie für solide Tumore (FN-Risiko $\geq 20\%$), Hodgkin oder Non-Hodgkin Lymphomen (FN-Risiko $\geq 40\%$) und die Akute lymphatische Leukämie während der Induktions- und Konsolidierungstherapie (FN-Risiko $\geq 40\%$). Weitere Indikationen können sich bei individuellen Risikofaktoren ergeben. Bei entsprechender Indikation soll die Gabe frühzeitig nach Ende der Chemotherapie beginnen.

Die Leitlinie „Prophylaxe infektiöser Komplikationen mit Kolonie-stimulierenden Faktoren bei erwachsenen Patienten unter Chemotherapie“ wurde von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO) für die Diagnostik und Therapie dieser Patienten erstellt [1]. Grundlagen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke [2] und ein Konsensfindungsprozess. Dies ist die Kurzfassung dieser Empfehlungen.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Myelosuppression ist eine limitierende Nebenwirkung der zytostatischen Therapie maligner Tumore und hämatologischer Neoplasien. Patienten in Neutropenie haben ein erhöhtes Risiko für Fieber, Infektion, Sepsis und therapieassoziierte Mortalität. Strategien zur Reduktion des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos sind antimikrobielle Prophylaxe, frühe empirische antimikrobielle Therapie und die prophylaktische Gabe myeloischer Wachstumsfaktoren. Für die Identifikation von Risikopatienten, auch im Rahmen der Zulassungsstudien, wurde das Risiko für das Auftreten febriler Neutropenie klassifiziert, siehe [Tabelle 1](#). Die Nomenklatur hat sich in den letzten 15 Jahren gewandelt.

Tabelle 1: Klassifikation des Risikos febriler Neutropenie

| Risiko | hoch | Empfehlung |
|----------------------|-------------|--|
| hoch | ≥40% | Einsatz Kolonie-stimulierender Faktoren empfohlen |
| intermediär bis hoch | ≥20 <40% | Einsatz Kolonie-stimulierender Faktoren empfohlen |
| intermediär | <20% | Einsatz Kolonie-stimulierender Faktor bei Vorliegen individueller Risikofaktoren empfohlen |
| niedrig | <20% | Einsatz Kolonie-stimulierende Faktoren nicht empfohlen |

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Optionen zum prophylaktischen Einsatz von des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors G-CSF in Abhängigkeit von Grunderkrankung und Behandlungssituation sind in [Tabelle 2](#), die Daten zu Pegfilgrastim in [Tabelle 3](#), zu Biosimilars in [Tabelle 4](#), zu Zeitpunkt und Dosierung von G-CSF in [Tabelle 5](#), zu Zeitpunkt und Dosierung von Pegfilgrastim in [Tabelle 6](#) zusammengefasst. Die Empfehlungen und Indikationen beziehen sich auf erwachsene Patienten.

6.1.1 Indikation zur prophylaktischen Gabe Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren nach myelosuppressiver Chemotherapie

Evidenzstärke und Empfehlungen zur Indikation von G-CSF sind in [Tabelle 2](#), von Pegfilgrastim in [Tabelle 3](#), von Biosimilars in [Tabelle 4](#) zusammengestellt.

Tabelle 2: Indikationen zum prophylaktischen Einsatz von G-CSF

| Therapiesituation | Erwartete Rate febriler Neutropenie | Empfehlung und Evidenz [2] | Kommentar |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Solide Tumoren (SCLC, Sarkome, u. a.) | ≥20% | A-I | |
| Mammakarzinom, kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom | <20% | B-I | nicht empfohlen |
| Hodgkin Lymphom Non-Hodgkin Lymphom | ≥40% ≥40% | A-III A-II | |
| Hodgkin Lymphom Non-Hodgkin Lymphom | ≥20 <40% ≥20 <40% | B-II B-III | |
| MDS, palliative Chemotherapie | ≥20% | D-II | nicht empfohlen |
| ALL Induktion, Konsolidierung | ≥40% | A-II | |
| ALL Erhaltung | unterschiedlich | C-III | nicht empfohlen |
| AML Induktion, Konsolidierung | ≥40% | C-I/II | nicht empfohlen |
| AML Induktion, ältere Patienten | ≥40% | C-I | nicht empfohlen |
| Andere Malignome und/oder andere Risikokonstellationen | unterschiedlich | B-III | nach Risikofaktoren |

Tabelle 3: Indikationen von Pegfilgrastim

| Therapiesituation | Erwartete Rate febriler Neutropenie | Empfehlung und Evidenz [2] | Kommentar |
|--|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Solide Tumore (Mammakarzinom u. a.) | ≥20% | A-I | |
| Maligne Lymphome | ≥20% | B-II | |
| andere Malignome und/oder andere Risikokonstellationen | unterschiedlich | B-III | nach Risikofaktoren |

Tabelle 4: Indikation von Biosimilars

| Therapiesituation | Substanz | Erwartete Rate febriler Neutropenie | Empfehlung und Evidenz [2] | Kommentar |
|--|----------|-------------------------------------|----------------------------|---|
| Unterschiedliche Malignome (Lymphome, Mammakarzinom, Lungenkarzinom) | XM02 | ≥20% | A-I | Evidenzgrad für Nicht-unterlegenheit |

6.1.2 Zeitpunkt und Modalitäten des Einsatzes Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren nach myelosuppressiver Chemotherapie

Evidenzstärke und Empfehlungen zum Zeitpunkt und Modalitäten des Einsatzes von G-CSF sind in [Tabelle 5](#), von Pegfilgrastim in [Tabelle 6](#) zusammengestellt.

Tabelle 5: Zeitpunkt für den Einsatz von G-CSF

| Grundkrankheit und Therapiesituation | Zeitpunkt | Empfehlung und Evidenz [2] |
|--|---|----------------------------|
| Solide Tumore | früher Einsatz nach Chemotherapie | A-I |
| Solide Tumore | Einsatz erst bei Beginn der Neutropenie | C-II |
| Maligne Lymphome | früher Einsatz nach Chemotherapie | A-I |
| Akute lymphatische Leukämie, Induktion oder Konsolidierung | früher Einsatz nach Chemotherapie | A-II |
| Akute lymphatische Leukämie, Induktion oder Konsolidierung | Einsatz erst bei Beginn der Neutropenie | C-II |
| Akute myeloische Leukämie, Induktion, ältere Patienten | Einsatz 7 Tage nach Chemotherapie | C-II |
| Febrile Neutropenie nach Chemotherapie | Einsatz in den darauffolgenden Zyklen | B-III |

Tabelle 6: Zeitpunkt und Dosierung von Pegfilgrastim

| Grundkrankheit und Therapiesituation | Zeitpunkt | Empfehlung und Evidenz [2] | Kommentar |
|---|--|----------------------------|------------------------|
| Mammakarzinom | Gewichtsadaptierte Dosierung | B-II | nicht empfohlen |
| Mammakarzinom | Einsatz ab Tag 2 nach Chemotherapie | A-I | |
| NHL, Mammakarzinom und andere Malignome, ältere Patienten | Einsatz im ersten Zyklus, nicht warten bis zur ersten febrilen Episode | A-I | |
| NHL, ältere Patienten | Einsatz ab Tag 4 | B-II | |

9 Literatur

1. Vehreschild JJ et al.: Prophylaxis of infectious complications with colonystimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy—evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol ePub March 14, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu035](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu035)
2. Maschmeyer G et al.: [Infektionen in der Hämatologie und Onkologie](#), 2014

15 Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Jörg Janne Vehreschild

Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Klinik I für Innere Medizin
AG Kohorten in der Infektionsforschung
Herderstr. 52-54
50931 Köln
Tel: 0221 478-86973
Fax: 0221 478-1422546
joerg-janne.vehreschild@uk-koeln.de

PD Dr. med. Angelika Böhme

ONKOLOGIKUM
Frankfurt am Museumsufer
Gartenstr. 134
60596 Frankfurt
Tel: 069 9686407-20
Fax: 069 9686407-10
angelika.boehme@onkologikum-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely

Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Med.
Zentrum für Klinische Studien
Infektiologie-Hämatologie-Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-6494
Fax: 0221 478-3611
oliver.cornely@zks-koeln.de

PD Dr. med. habil. Christoph Kahl

Klinikum Magdeburg gGmbH
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Birkenallee 34
39130 Magdeburg
Tel: 0391 791-5601
Fax: 0391 791-5603
christoph.kahl@klinikum-magdeburg.de

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus

Klinikum Neuperlach
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Oskar-Maria-Graf-Ring 51
81737 München
Tel: 089 6794-2651
Fax: 089 6794-2448
meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de

Prof. Dr. med. Karl-Anton Kreuzer

Klinikum der Universität zu Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-97626
karl-anton.kreuzer@uni-koeln.de

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer

Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam
Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Palliativmedizin
Charlottenstr. 72
14467 Potsdam
Tel: 0331 2416001
Fax: 0331 2416000
gmaschmeyer@klinikumebv.de

Dr. Sabine Mousset

Dr. med. Manfred Ossendorf

Klinikum Darmstadt -
Zentrum für Labormedizin
Grafenstr. 9
64283 Darmstadt
Tel: 06151 107-6300
Fax: 06151 107-6399
manfred.ossendorf@mail.klinikum-darmstadt.de

PD Dr. med. Olaf Penack

Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 14: Tumormedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: 030 450653192
Fax: 030 450553914
olaf.penack@charite.de

PD Dr. med. Maria J. G. T. Vehreschild

Universitätsklinik Köln
Klinik I für Innere Medizin
Studienzentrum m. S. Infektiologie II
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-6494
Fax: 0221 478-3611
maria.vehreschild@ctuc.de

Dr. Julia Bohlius

Universität Bern

Institut für Sozial- und

Präventivmedizin

Finkenhubelweg 11

CH-3012 Bern

Tel: 0041 31 631 3508

jbohlius@ispm.unibe.ch

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen