



Neutropenie und Granocyte®

Interne Fortbildung

Inhalt

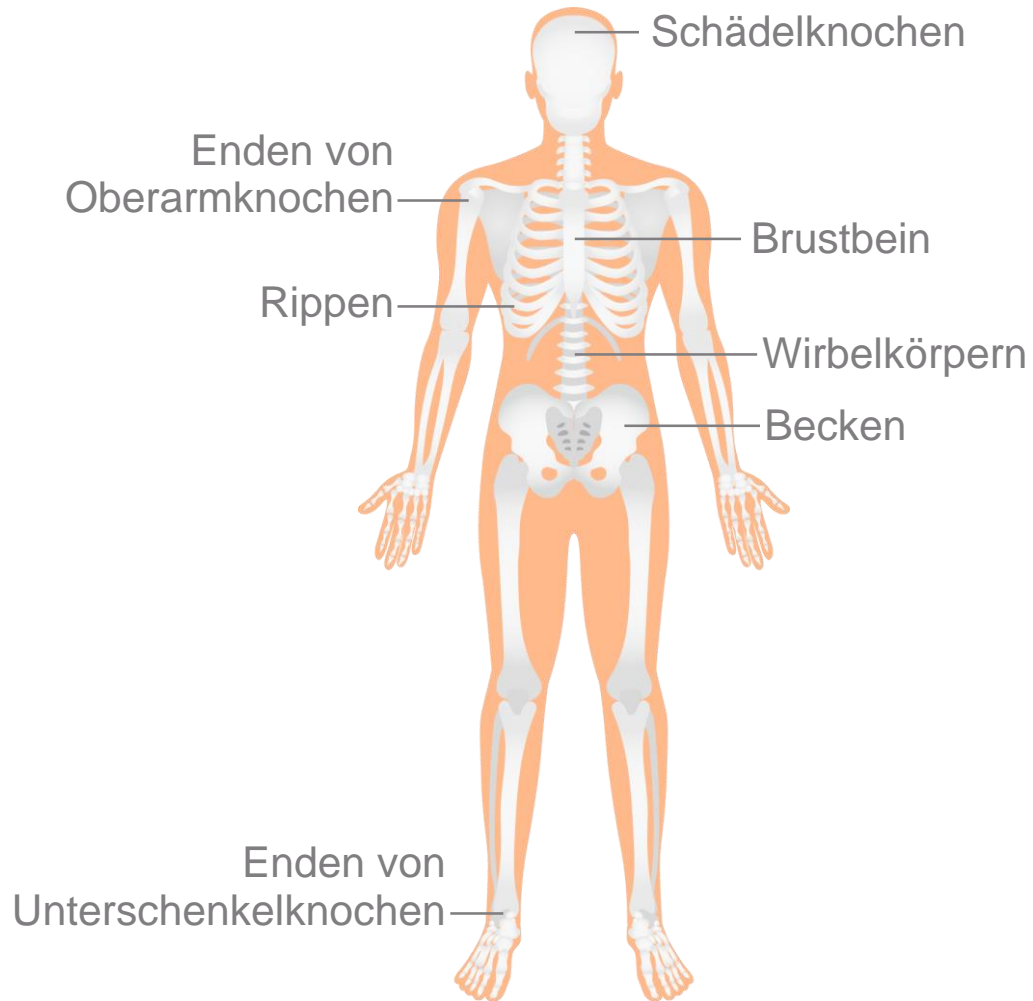
1. Blutbildung
2. Zytokine – Steuerung der Blutbildung
3. G-CSF als Beispiel für ein körpereigenes Zytokin
4. Rekombinante Proteine (rhu-G-CSF) als Arzneimittel
5. Chemotherapie induzierte Neutropenie (CiN)
6. Warum G-CSF Einsatz bei einer Chemotherapie?
7. Die klinische Anwendung von G-CSF bei der CiN
8. G-CSF-Einsatz im klinischen Alltag
9. Dosierung, Beginn und Dauer der G-CSF Gabe
10. Zusammenfassung

A laboratory scene with a blue tint. A gloved hand is pouring a red liquid from a test tube into a flask. In the background, there is a rack of test tubes containing red liquid. A large white number '01' is overlaid on the left side of the image.

01

Die
Blutbildung

Blutbildendes („rotes“) Knochenmark bei Erwachsenen



- Brustbein,
- Rippen,
- Schädelknochen,
- Wirbelkörpern,
- Becken,
- Enden von Oberarm- und Unterschenkelknochen

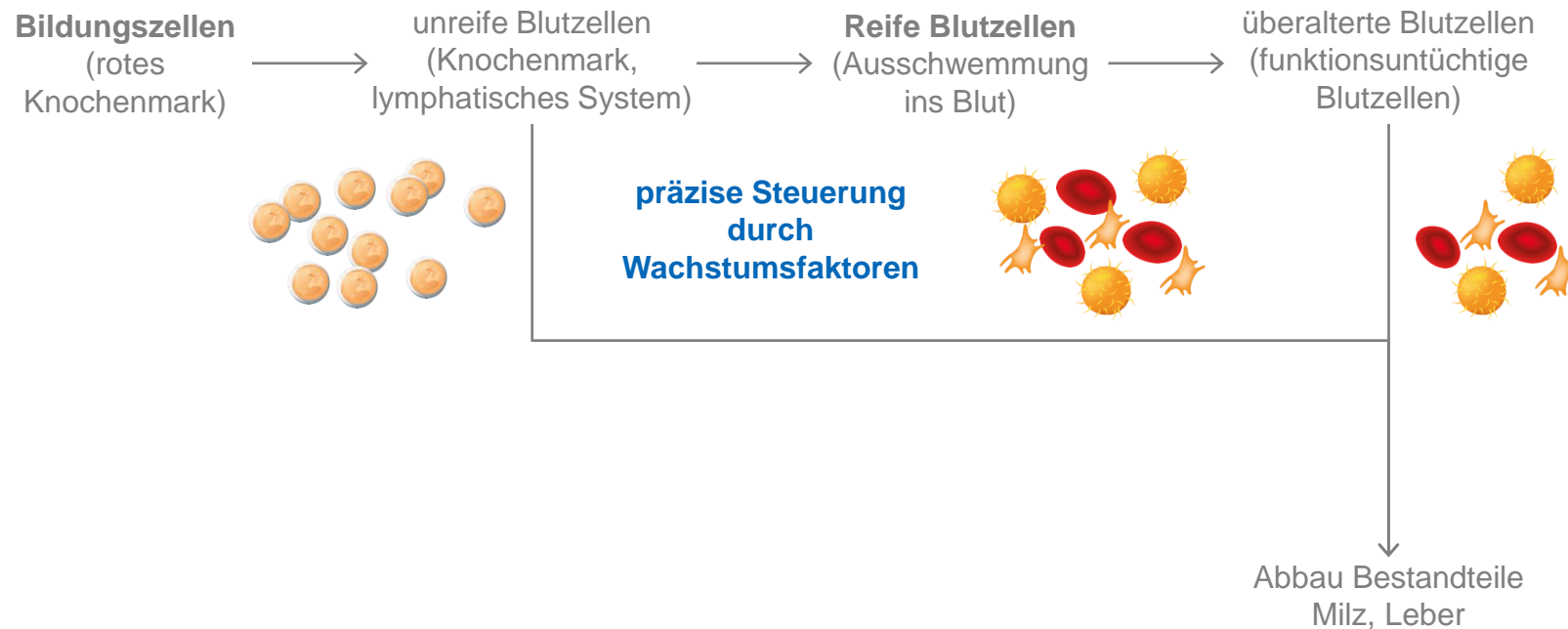
Ø 2,6 kg Knochenmark (≈4,6 % KG)

Etwa die Hälfte dieser Masse besteht aus rotem Knochenmark, der Rest hauptsächlich aus Fettmark.
Im Knochenmark befindet sich circa 10 % allen Blutes des Körpers.

Die Blutbildung – Ein dynamisches Gleichgewicht



Beim gesunden Menschen befindet sich der Auf- und Abbau der Blutzellen in einem dynamischen Gleichgewicht. Während des gesamten Lebens werden Blutzellen ständig neu gebildet.



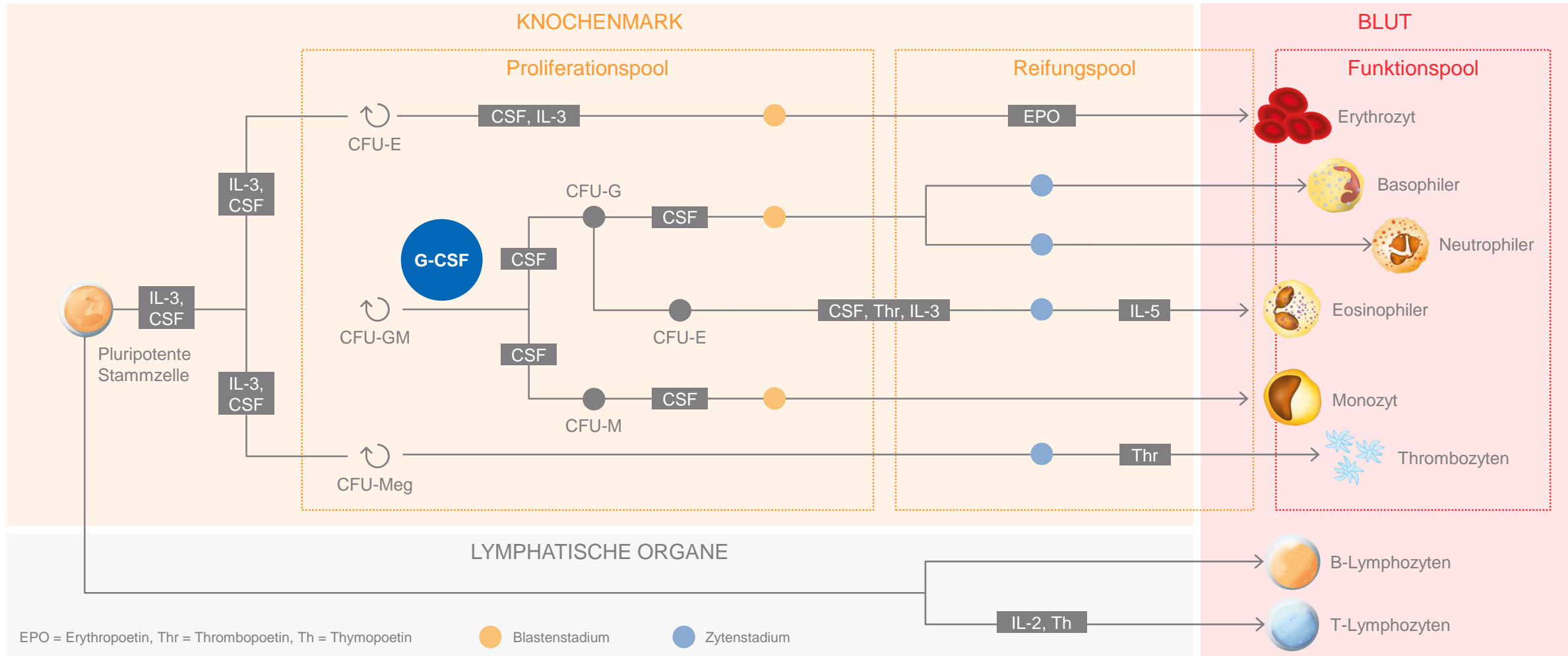
- Ständig werden große Mengen an Blutzellen verbraucht (2 Mio./Sek.).
- Deshalb muss der Körper fortlaufend für Nachschub sorgen.
- Neubildung pro Tag: etwa 1 Trillion (10^{18}) Blutzellen

02



Zytokine –
Steuerung der
Blutbildung

Zytokine regulieren die Proliferation und Differenzierung von Blutzellen



03

G-CSF als
Beispiel für ein
körpereigenes
Zytokin

G-CSF = Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor

Produktion und Wirkung von G-CSF



Produzenten

- Monozyten
- Makrophagen
- Fibroblasten
- Endothelzellen

Empfänger

Zellen mit G-CSF-Rezeptoren
+ GM-Progenitorzellen
+ Neutrophile
+ Monozyten

Wirkung

Proliferation

Zellreifung

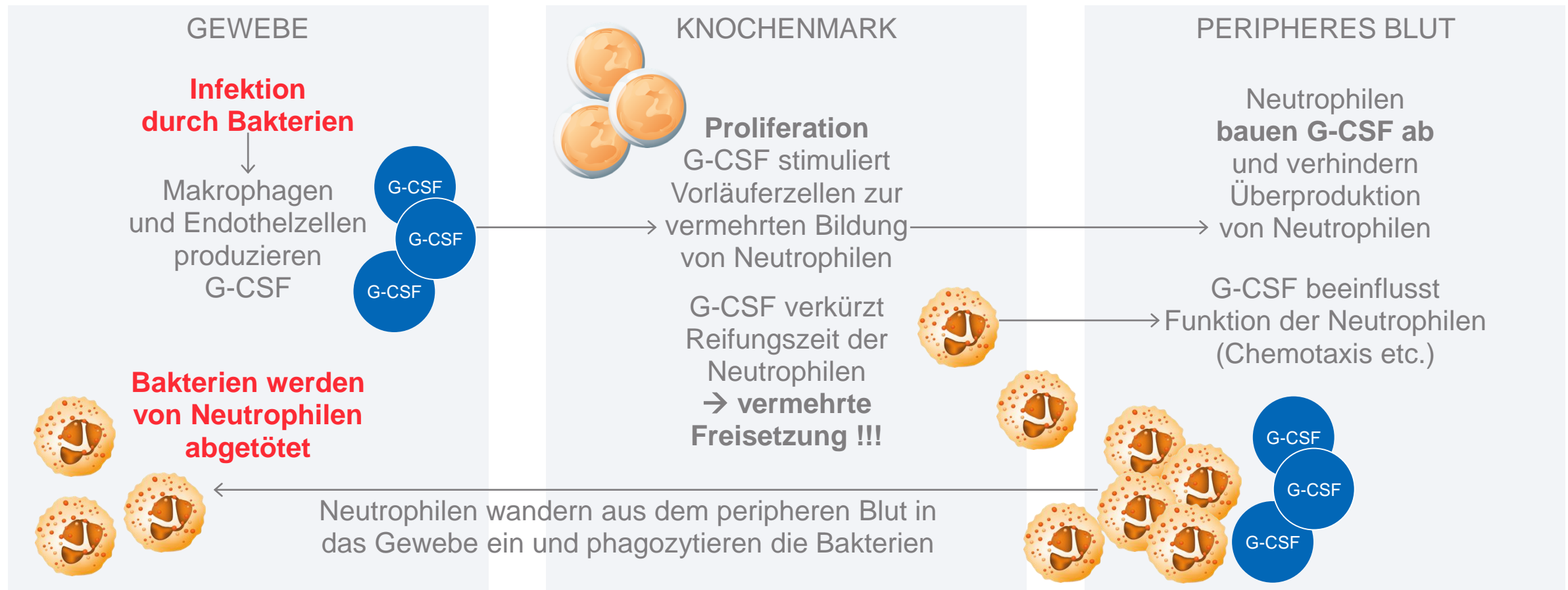
Aktivierung

Mobilisierung

! Besondere Bedeutung bei der Chemotherapie-induzierten Neutropenie (CiN)

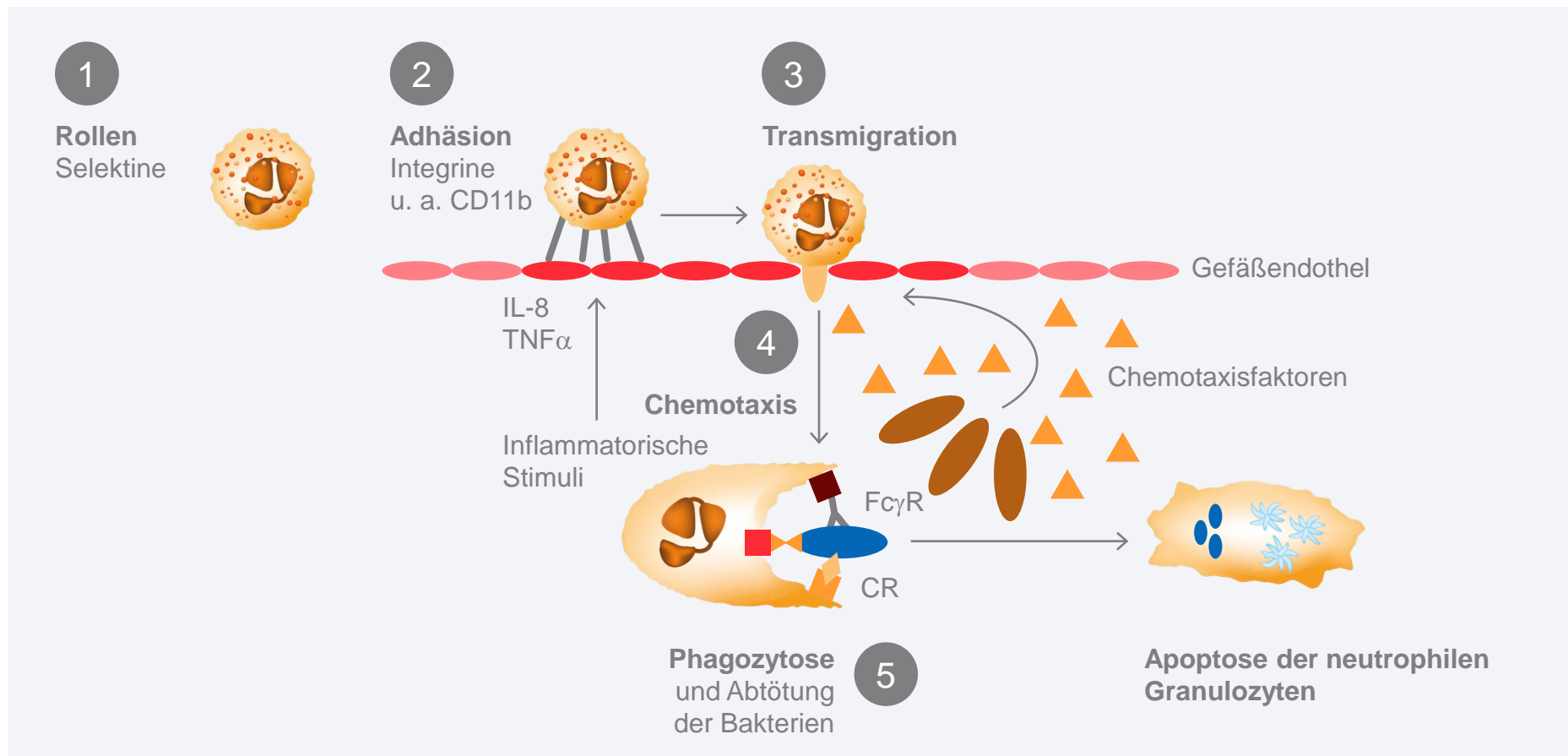
Funktionen und Feedback-Mechanismus bei G-CSF

G-CSF ist selbstreguliert durch Abbau über Neutrophile



Neutrophilenfunktion bei der Infektabwehr (Neutrophilenqualität)

Aktivierung von neutrophilen Granulozyten – Neutrophilen-5-Kampf



04

Rekombinante
Proteine
(rhuG-CSF)
als Arzneimittel

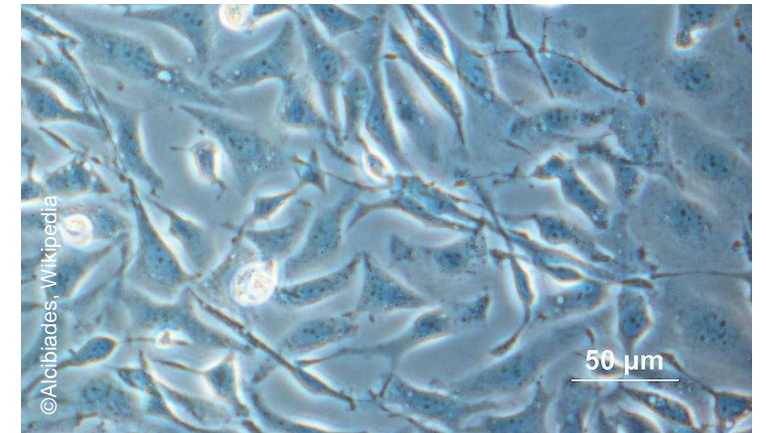
Das Arzneimittel Granocyte®

Humanidentischer G-CSF



Granocyte®^{1,2}

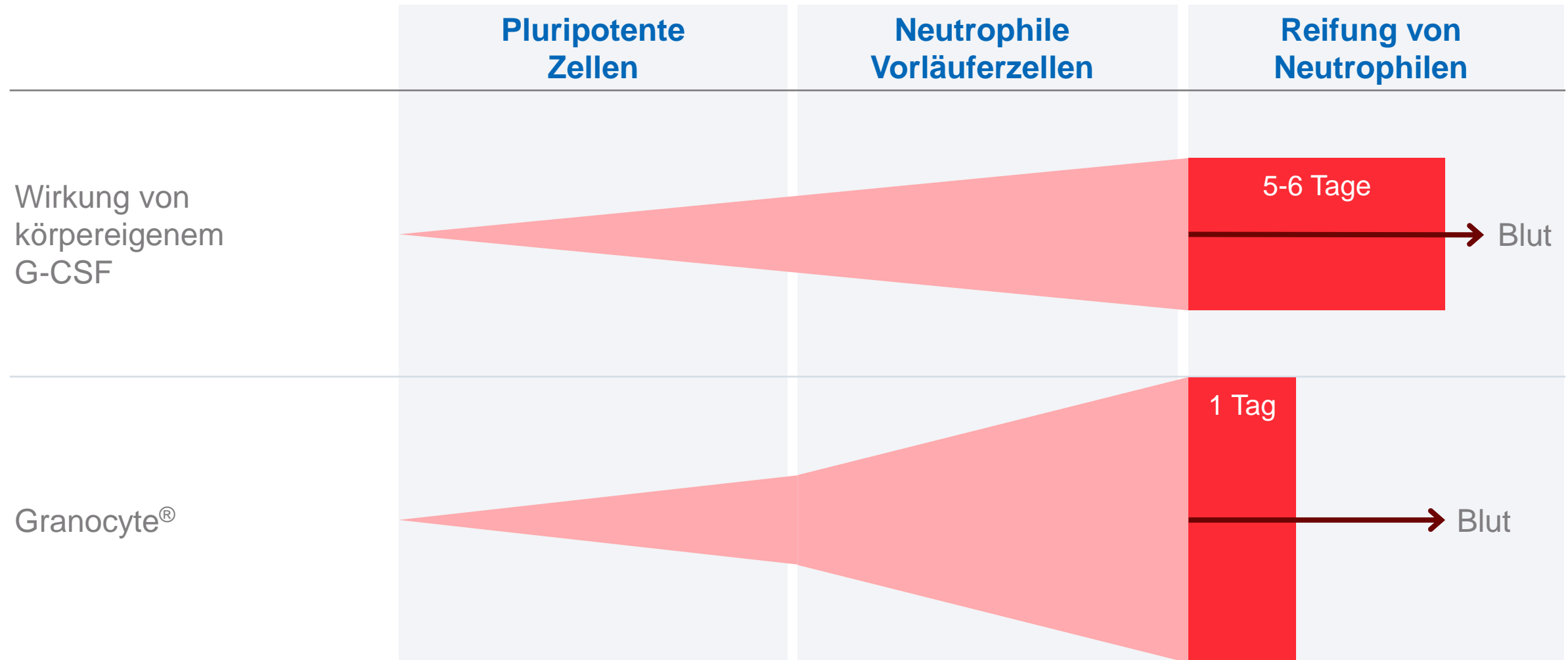
- Herstellung in Säugetierzellen (CHO-Zellen, chinese hamster ovary)
- Wirkstoff: Lenograstim (rHuG-CSF)
- einziges humanidentisches G-CSF-Präparat
- neugebildete Neutrophile voll funktionsfähig



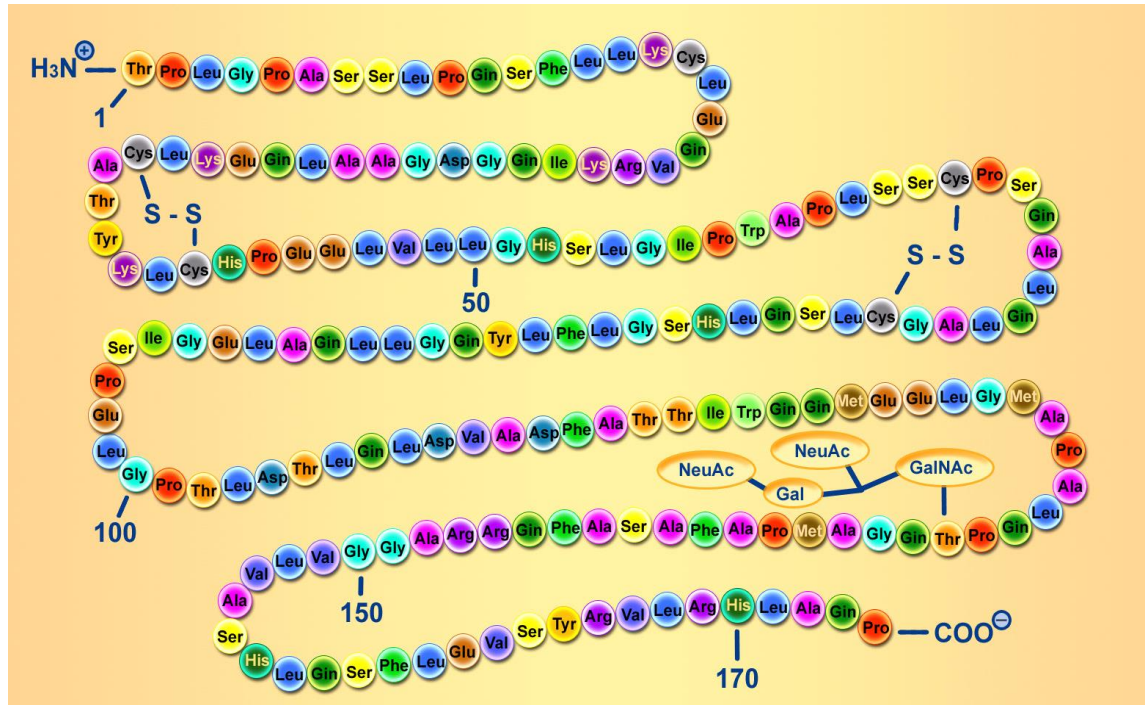
¹ Fachinformation Granocyte®, Stand August 2020

² Dingermann, T: Gentechnik Biotechnik, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, Seite 447ff, 1999

Wirkung von körpereigenem G-CSF oder Granocyte® auf das Knochenmark



Aminosäuresequenz von körpereigenem G-CSF und Granocyte®



- Molekulargewicht: ca. 20.000 Da
- 174 Aminosäuren
- 2 Disulfidbrücken
- O-glykosyliert (Zuckermolekül) an Threonin 133 (etwa 4 % des Molekulargewichts)



VORTEILE DER GLYKOSYLIERUNG

Glykosylierung von G-CSF ist wichtig

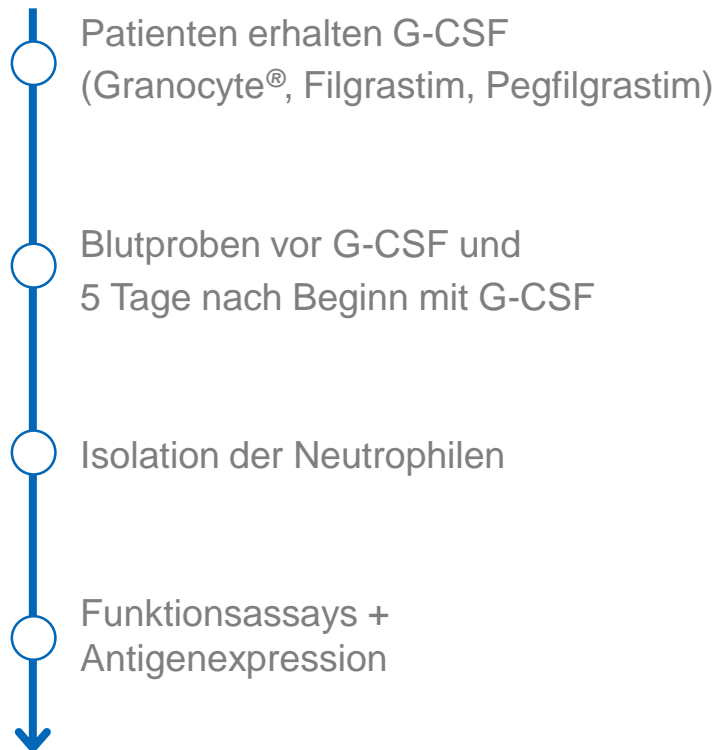
- höhere spezifische Aktivität (Rezeptorbindung ↑)
- Protein stabiler im Serum (Schutz vor Proteolyse und Aggregation)
- Die gebildeten Neutrophilen sind physiologisch aktiver bzw. entsprechen denen unter körpereigenem G-CSF gebildeten Neutrophilen (Ribeiro et al.)

Funktionelle Aktivität der Neutrophilen



Vergleich von glykosyliertem G-CSF (Granocyte®) mit nicht-glykosyliertem G-CSF

Methode



Ergebnisse

Chemotaxis

- nach Granocyte® physiologisch
- nach Filgrastim signifikant reduziert
- nach Pegfilgrastim reduziert (nicht signifikant)

Antigenexpression

- reiferer Phänotyp der Neutrophilen nach Granocyte® (Unterschiede bei CD11b, CD14, CD 16)

Superoxidproduktion

- (zur Abtötung der Bakterien)
- keine Unterschiede

Fazit

Neutrophile zeigen nach in-vivo – Priming mit glykosyliertem G-CSF eine:

- höhere Funktionalität und einen
- reiferen Phänotyp

als nach Priming mit nicht-glykosyliertem G-CSF



Gentechnologisch hergestellte G-CSF als Arzneimittel

Marktübersicht



Neupogen

- + Filgrastim (rmet-G-CSF)
- + E.coli
- + kein Zuckerrest
- + N30 und N48

Neupogen Biosimilars

6 Präparate



Granocyte

- + Lenograstim (rhu-G-CSF)
- + CHO-Zellen
- + Zucker am Thr133 (humanidentisch)
- + G13 und G34



Neulasta

- + PEG-Filgrastim (rmet-G-CSF)
- + E.coli
- + kein Zuckerrest
- + 6 mg = 20 x N30

Lonquex Neulasta Biosimilars

3 Präparate

Gentechnologisch hergestellte G-CSF als Arzneimittel

Produkteigenschaften



	Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim	Filgrastim	Lenograstim (Granocyte®)
spezifische Aktivität		100.000 IE/µg	127.760 IE/µg
Wirkstoff/Spritze	6 mg = 600 Mio. E	300 µg = 30 Mio. E 480 µg = 48 Mio. E	105 µg = 13 Mio. E 263 µg = 34 Mio. E
Wirkdauer	PegFil: 10-14 d Lipeg: >14 d	1d	1d
Lagerung	2-8°C	2-8°C	2-30°C
Darreichungsform/ Packungsgrößen	N1	N30: N2 N48: N2	G13: N1 + N2 G34: N1 + N2

Vorteile von Granocyte® für die klinische Anwendung



Keine Kühlkette notwendig!

Granocyte® kann bei Raumtemperatur (2-30°C) für 30 Monate gelagert werden.

Hohe spezifische Aktivität

Dosierung 1 Ampulle G34

Die **Morphologie und Chemotaxis** der Neutrophilen sind unter Granocyte® unverändert.

Zugelassene Indikationen von Granocyte®



**Verkürzung der
chemotherapie-induzierten
Neutropenie (CiN)**

Dosierung

150 µg/m² KOF täglich



**Verkürzung der
Neutropeniedauer
nach KMT**

Dosierung

150 µg/m² KOF täglich



**Mobilisierung von
Blutstammzellen in
das periphere Blut**

**Dosierung bei autologer
Mobilisierung**

150 µg/m² KOF/d

**Dosierung bei gesunden
Spendern**

10 µg/kg KG/d



05

Chemotherapie
induzierte
Neutropenie (CiN)

Nebenwirkungen einer Chemotherapie



Gesunde teilungsaktive Zellen werden angegriffen, z. B.

- Haarzellen (→ Alopezie)
- Hautzellen
- Schleimhäute (→ Mucositis/Durchfall)
- Zellen im Knochenmark



- Neutropenie
- Thrombozytopenie
- Anämie

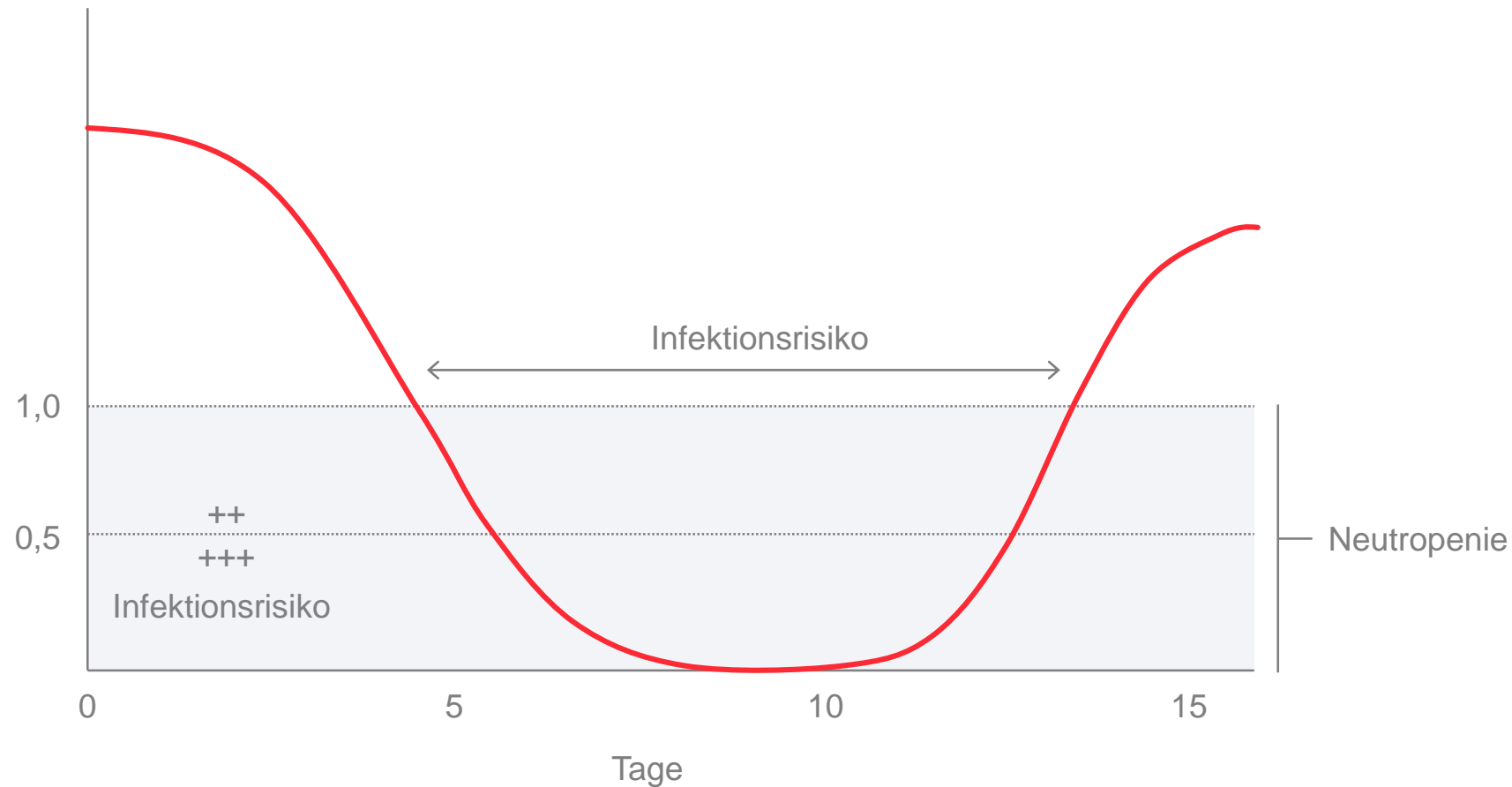


Risikofaktor für lebensbedrohliche Infektionen

Neutrophilenverlauf nach Chemotherapie



NEUTROPHILE $\times 10^3/\mu\text{L}$



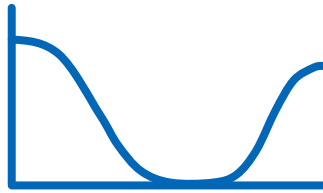
- wenige Neutrophile = erhöhtes Infektionsrisiko
- Dauer und Tiefe sind entscheidend

Neutropenie



Definition der Grad 4 Neutropenie

absolute Granulocytenzahl (ANC)
<500/ μ l (rechnen!)



Febrile Neutropenie

gleichzeitig Fieber ($\geq 38,3$ °C)
und Neutropenie



Nadir

bei den meisten
Therapieschemata
7.-10. Tag post CHT

Schweregrade der Neutropenie



ANZ X 10⁹/L



<2,0
Grad 1
leicht



<1,5
Grad 2
moderat



<1,0
Grad 3
schwer



<0,5
Grad 4
lebensbedrohlich

ANZ = absolute Neutrophilenzahl

Common Toxicity Criteria for Adverse Effects – Version 3.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999. Elektronisches Dokument verfügbar unter: <http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html>

Weitere mögliche Zeichen und Symptome einer febrilen Neutropenie

Schwindel- oder Schwächegefühl

Brennen beim Harnlassen

Kopfschmerzen

Schmerzen

Kurzatmigkeit

Durchfall

Schüttelfrost

Mundschleimhautentzündung



Fieber $\geq 38,3^{\circ}$

Was bedeutet FN als Komplikation der Chemotherapie für die Patienten?



**FN ist ein Notfall,
der sofortiger
ärztlicher Hilfe
bedarf.**

Die betroffenen Patienten müssen oft wieder ins Krankenhaus

- Diagnostik
- Gabe von i.v.-Antibiotika
- andauernde Hospitalisierung
- Änderung der geplanten Chemotherapie

Konsequenzen einer febrilen Neutropenie



01

FN macht Patienten empfänglicher für schwere Infektionen, erfordert Krankenhausaufenthalte und die Verabreichung von i.v. Breitband-Antibiotika¹

02

Patienten, die aufgrund einer FN hospitalisiert wurden, haben ein Gesamtmortalitäts-Risiko von 9.5%²

→ das Mortalitätsrisiko steigt in Gegenwart von mehr als einer Komorbidität auf $\geq 21.4\%$ ²

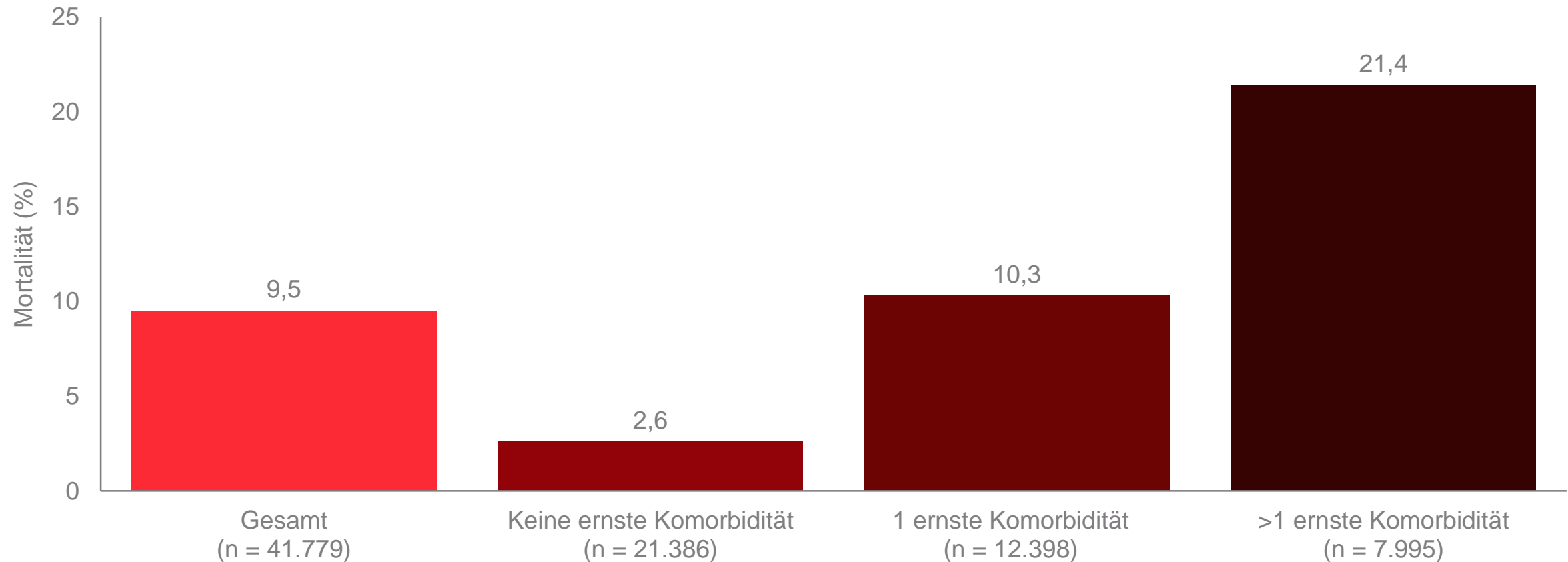
¹ Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Clin Infect Dis 2002;34:730-751.

² Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Cancer 2006;106:2258-2266.

Febrile Neutropenie und Mortalität



MORTALITÄT NACH STATIONÄRER AUFNAHME WEGEN FN (1995-2000)



Kuderer NM, et al. Cancer. 2006;106:2258-2266.

Febrile Neutropenie

Die Konsequenzen



41.779 Patienten mit febriler Neutropenie (ANC <500, Temp. >38,0°)

Mortalität

Solide Tumoren: 8%

Dauer des stationären Aufenthalts

Solide Tumoren: 8 Tage

Kosten

Solide Tumoren: \$13.354



06

**Neutropene
Komplikationen**
Warum G-CSF-
Einsatz bei einer
Chemotherapie?

Verminderung des FN-Risikos

Verfügbare Optionen



01

**prophylaktische Gabe von
Granulozyten-stimulierenden
Faktoren (G-CSF)**

02

prophylaktische Antibiotika-Gabe

03

**Reduktion der Dosisintensität
der CHT:**

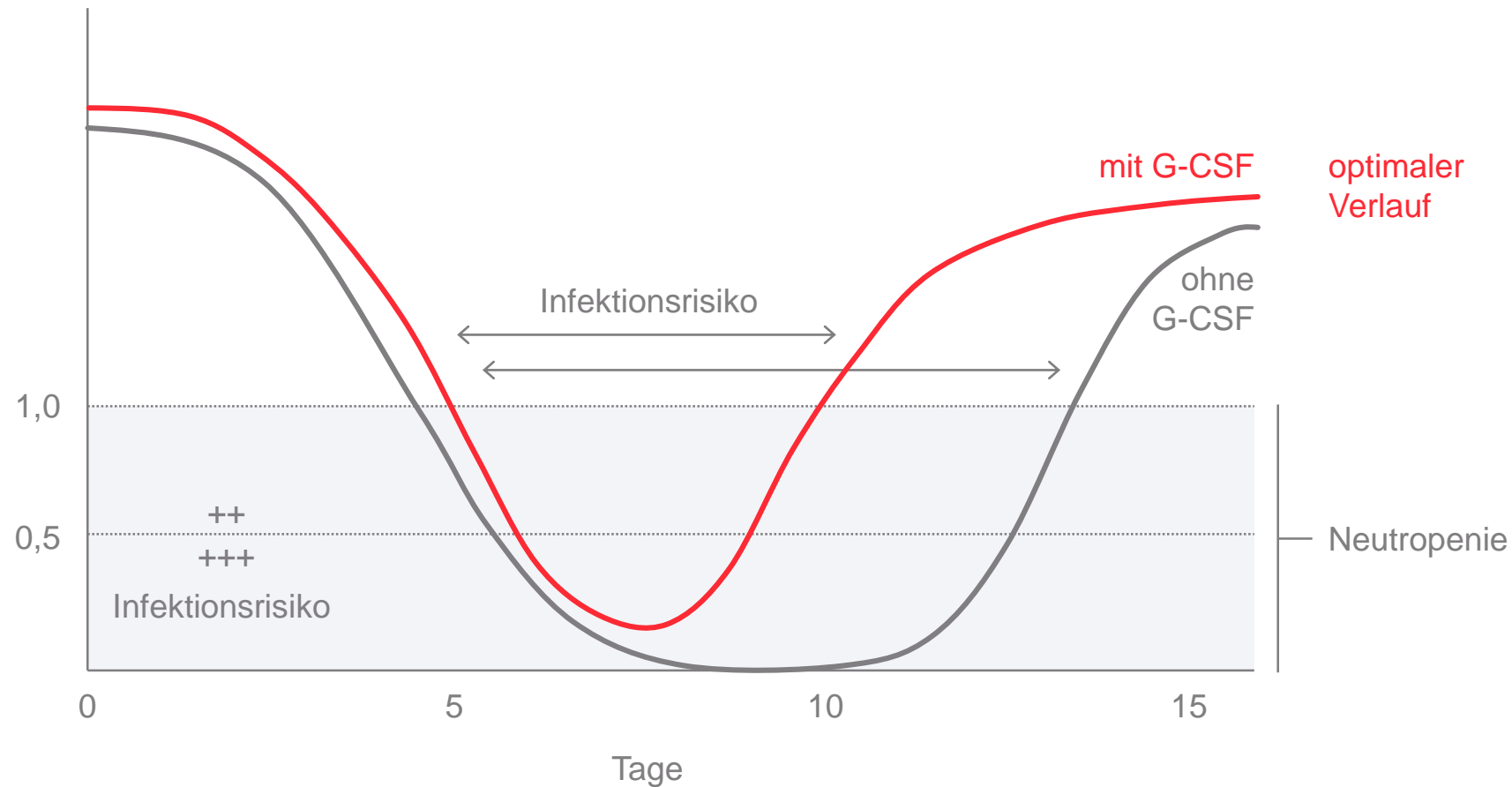
- Reduktion der Dosis
- Zyklusverschiebung
- Regime mit geringerer Intensität
- Therapieabbruch

Rationale für die G-CSF Gabe bei der CiN



Beeinflussung des Neutrophilenverlaufs durch G-CSF-Gabe

NEUTROPHILE $\times 10^3/\mu\text{L}$



Granocyte reduziert die Schwere und die Dauer der Neutropenie und damit das Infektionsrisiko

07

Die klinische
Anwendung von
G-CSF bei der
CiN

G-CSF-Guidelines/Richtlinien



Empfehlungen zum Einsatz von myeloischen Wachstumsfaktoren

01

ASCO-Richtlinien¹,
updated 2006

02

NCCN-Richtlinien²
2/2005, updated 1/2007
und 2011

03

EORTC-Richtlinien³,
2006 und Update 2010

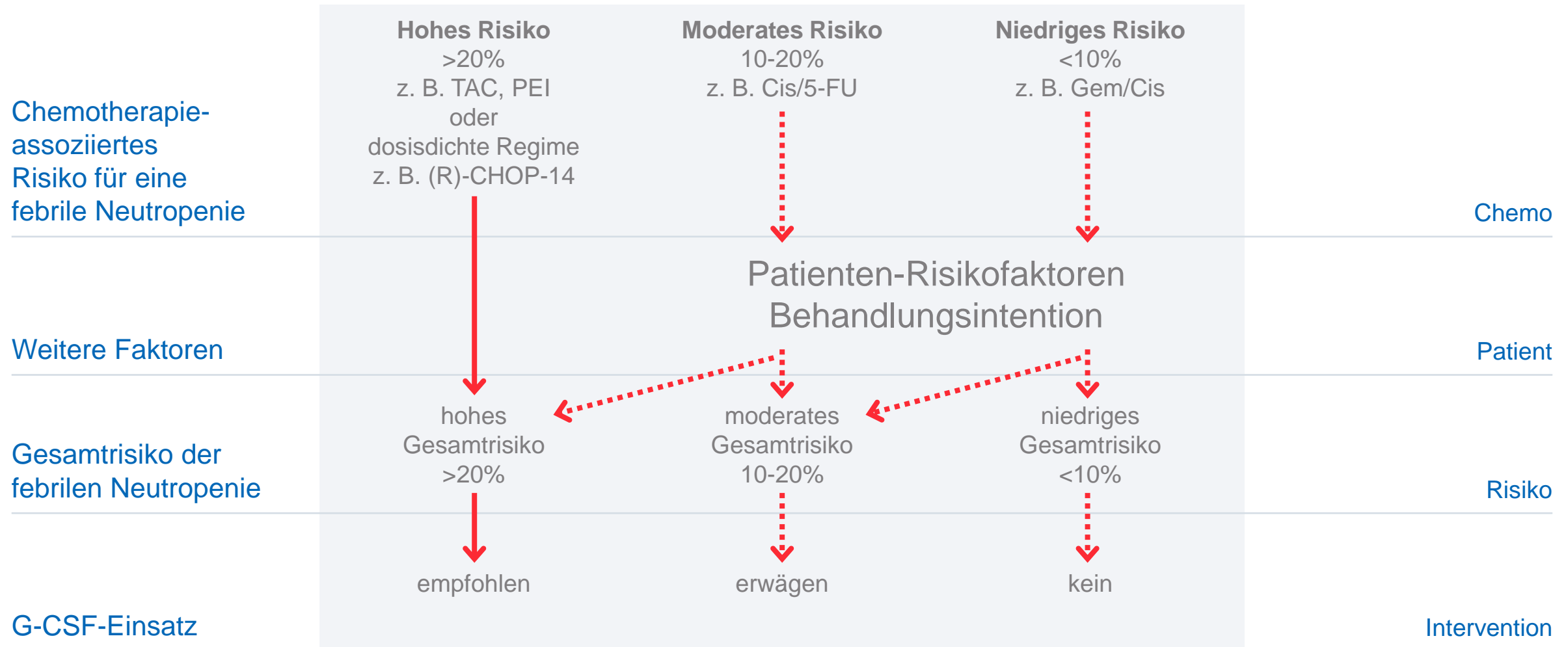
04

S3-Leitlinie der DKG
2017

1. Smith T. et al. (2006): JCO Vol. 24, No. 19
2. Crawford J. et al. (2005): JNCCN Vol. 3, No. 4
3. Aapro M.S. et al. (2006): Eur. J. Cancer, Oct 42 (15)
4. Leitlinienprogramm Onko November 2016; AWMF-Registernummer: 032/054OL

Algorithmus zum G-CSF-Einsatz

Risikoerhebung vor jedem Zyklus



Individuelle Risikofaktoren



Individuelle Risikofaktoren erhöhen das Gesamtrisiko für eine febrile Neutropenie

- relevant bei FN-Risiko von 10-20% durch Chemotherapie
- Risikofaktoren können Gesamtrisiko für FN auf >20% erhöhen = Primärprophylaxe mit G-CSF

Patientenbezogen

- Alter (>65 Jahre)
- weibliches Geschlecht
- schlechter Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2)
- schlechter Ernährungszustand
- verminderte Immunfunktion

Begleiterkrankung

- chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- kardiovaskuläre Erkrankung
- Lebererkrankung
- Diabetes mellitus
- niedriger Hämoglobin-Ausgangswert
- Autoimmunerkrankung
- Niereninsuffizienz

Tumorbezogen

- Knochenmarkbeteiligung
- fortgeschrittenes Stadium
- erhöhte LDH
- Vorherige Chemo-und / oder Strahlentherapie



08

G-CSF-Einsatz im
klinischen Alltag

Begriffsdefinition



1a. Primäre G-CSF- Prophylaxe mit Granocyte®



1b. Individuelle Primäre G-CSF- Prophylaxe mit Granocyte®



1b. Individuelle Primäre G-CSF-Prophylaxe
G-CSF nach dem **ersten** oder einem **späteren** Chemotherapiezyklus, jedoch ohne Auftreten einer Komplikation

Individuelle Risikofaktoren für eine FN

- Alter >65 Jahre
- schlechter AZ
- offene Wunden oder aktive Infektionen
- fortgeschrittene Erkrankung
- umfangreiche Vortherapie

2. Sekundäre G-CSF- Prophylaxe mit Granocyte®



Empfohlen für Patienten, die

- eine neutropene Komplikation in einem vorherigen Chemotherapiezyklus erlitten haben.
- keine primäre prophylaktische G-CSF Gabe erhalten haben.
- eine Dosisreduktion das Therapieziel gefährden würde.

Begriffsdefinition



3. Therapeutische Gabe von Granocyte®



- **keine** routinemäßige G-CSF-Gabe bei Patienten mit einer **afebriler** Neutropenie
- **keine** routinemäßige G-CSF Gabe als adjuvante Behandlung zusätzlich zu Antibiotika bei Patienten mit Fieber und Neutropenie
→ außer bei Risikopatienten

Risikofaktoren

- lange (>10 Tage) oder schwere (<100 Neutrophile/ μ l) Neutropenie
- Alter 65 Jahre
- unkontrollierte Primärerkrankung
- Pneumonie
- niedriger Blutdruck oder Zeichen einer Multiorgan-Fehlfunktion (Sepsis-Syndrom)
- invasive Pilzinfektion
- stationär erworbene febrile Neutropenie

Prophylaxe der CIN mit Granocyte®



Granocyte® zur Prophylaxe neutropener Komplikationen (q2w, q3w, q4w)

Beginn

Tag 4-6 des Chemotherapiezyklus

Dauer

ø5-6 Tage

Ende

bei Erreichen der Normwerte, rechtzeitig vor nächster CT

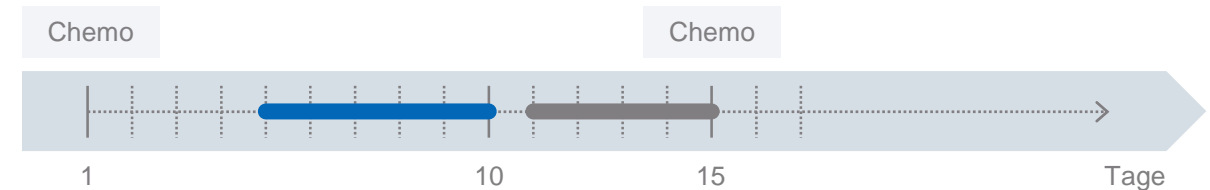
Dosierung

1 Spritze Granocyte® 34 Mio IE/ml/Tag

3-wöchiges Schema



2-wöchiges Schema



1-wöchiges Schema



Chemo mit Zytostatikagabe am Tag 1 + 8



08

Primär prophylaktische G-CSF Gabe

Individuelle primär prophylaktische G-CSF Gabe

Interventionelle G-CSF Gabe

Sekundär prophylaktische G-CSF Gabe

Neutropenie Management am Beispiel der FLOT Studie

Patientenprofil/-charakteristik



Pat.-ID – Tanja R.

Alter	44 Jahre
Größe/Gewicht	1,72 m/68 kg
Tumorerkrankung	primäres Mammakarzinom
Stadium	T2N1 triple negative (ER-/PgR-/HER-2-)
Therapieziel/-Intension	adjuvante Chemotherapie nach OP
	4x EC → 4x P
Chemotherapie-Regime*	(E) Epirubicin 90 mg/m ² d1 (C) Cyclophosphamid 600 mg/m ² d1 (P) Paclitaxel 175 mg/m ² d1
Behandlung	ambulant
Intervalle/-Ablauf	14 Tage
G-CSF Support	ja: dosisdichte Chemotherapie
Komorbiditäten	keine

* Del Mastro, L., et al., Lancet, 2015. 385(9980): p. 1863-72

Behandlungsoption

Primär prophylaktische G-CSF Gabe

Aktuell

Chemotherapie im 2 Wochen
Abstand geplant

Ereignis

ausreichende Leukozyten Erholung
ohne Support unwahrscheinlich

Konsequenz

Therapie von Beginn an mit
primärer G-CSF Prophylaxe geplant

Ziel

Durchführung der Chemotherapie in
geplanter Dosis und Zeitintervallen



08

Primär prophylaktische G-CSF Gabe

Individuelle primär prophylaktische G-CSF Gabe

Interventionelle G-CSF Gabe

Sekundär prophylaktische G-CSF Gabe

Neutropenie Management am Beispiel der FLOT Studie

Patientenprofil/-charakteristik



Pat.-ID – Werner M.

Alter	70 Jahre
Größe/Gewicht	1,74 m/54 kg
Tumorerkrankung	kleinzelliges Bronchial-Ca. (SCLC)
Stadium (Stadium nach AJCC)	Stadium IIIA
Therapieziel/-Intension	palliativ
	6 x
Chemotherapie*	(C) Carboplatin 300 mg/m ² Tag 1 i.v. (E) Etoposid 100 mg/m ² Tag 1-3 i.v.
Behandlung	ambulant
Intervalle/-Ablauf	21 Tage
G-CSF Support	nein
Komorbiditäten	Nierenfunktion: Kreatinin >1,6 mg/dL Tumorkachexie Reduzierter AZ (ECOG = 2)

* Kosmidis PA. et al. Semin Oncol. 1994; 21:23-30 – Leukopenie Gr.III-IV: 17%. FN:11%

Behandlungsoption

Individuelle primär prophylaktische G-CSF Gabe

Aktuell

Chemotherapie-Regime hat ein mittleres Risiko für FN Ereignis

Ereignis

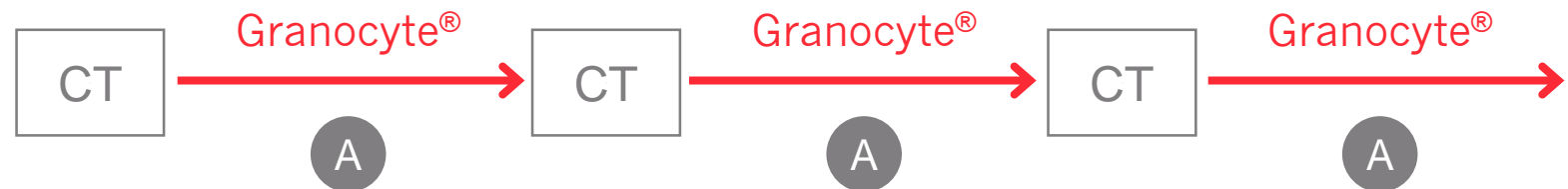
eindeutige Risikofaktoren: Alter >65 J. AZ reduziert; Kachexie

Konsequenz

alle CT-Zyklen von Beginn an mit G-CSF Unterstützung gegeben

Ziel

Vermeidung schwerer infektiöser Komplikationen in der Neutropenie



- A**
1. alle Chemotherapie-Zyklen werden von Beginn an durch die prophylaktische G-CSF Gabe unterstützt.
 2. **G-CSF Gabe:** bei dieser CT: von Tag 6 bis 10 (max.12)

Febrile neutropenia outcome by age group and planned G-CSF strategy

	All N	CC N (% of all)	High N (% of all)
Population			
N = 254	254	230 (91%)	172 (75%)
At least 1 FN (N)	38	38	31
(% of pop.)	15%	17%	18%
Age + G-CSF			
PPG & <65 (N)	23	0	0
At least 1 FN (N)	0		
(% of PPG & <65)	0%		
PPG & ≥65 (N)	28	27	12
At least 1 FN (N)	2	2	0
(% of PPG & ≥65)	7%	7%	
No PPG & <65 (N)	196	196	154
At least 1 FN (N)	34	34	29
(% of no PPG & <65)	17%	17%	19%
No PPG ≥65 (N)	7	7	6
At least 1 FN (N)	2	2	2
(% of no PPG & ≥65)	29%	29%	33%



Das Alter der Patienten ist ein sehr wichtiger FN-Risikofaktor.

CC = Classical chemotherapy; High = High risk of febrile neutropenia; FN = Febrile neutropenia; G-CSF = Granulocyte-Colony Stimulating Factor; PPG = Primary Prophylaxis with G-CSF

Neutropenia management in patients receiving myelosuppressive polychemotherapy for early breast cancer in Belgium: BRONS study results
Acta Clinica Belgica – <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1563735>

08

Primär prophylaktische G-CSF Gabe

Individuelle primär prophylaktische G-CSF Gabe

Interventionelle G-CSF Gabe

Sekundär prophylaktische G-CSF Gabe

Neutropenie Management am Beispiel der FLOT Studie

Patientenprofil/-charakteristik



Pat.-ID – Karin S.

Alter	56 Jahre
Größe/Gewicht	1,64 m/70 kg
Tumorerkrankung	diffuses großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL)
Stadium	Ann-Arbor Kl.: III
Therapieziel/-Intension	Vollremission/kurativ
Chemotherapie-Regime	6-8 x R-CHOP
	(R) Rituximab: 375 mg/m ² iv. (C) Cyclophosphamid: 750 mg/m ² iv. (H) Doxorubicin: 50 mg/m ² iv. (O) Vincristine: 1,4 mg/m ² iv. (P) Prednisolon: 40 mg/m ² oral d1-5
Behandlung	ambulant
Intervalle/-Ablauf	21 Tage
G-CSF Support	nein
Komorbiditäten	Bluthochdruck/Diabetes M.

Klinische Situation



Aktuell

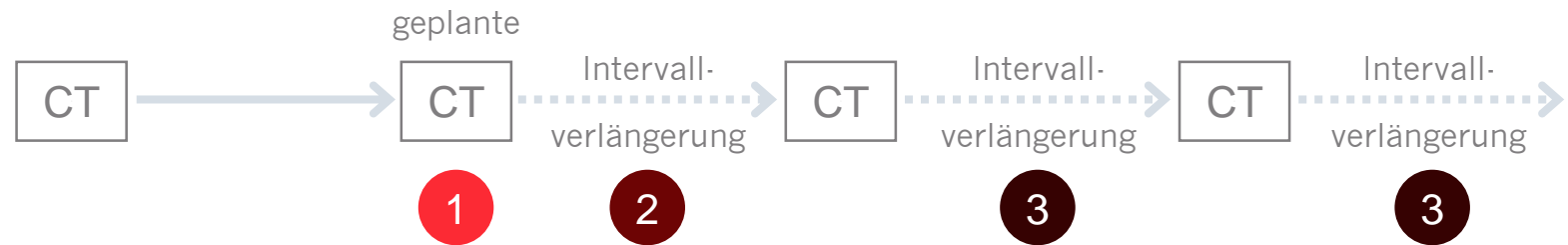
Patientin kommt zum zweiten Chemotherapie-Zyklus

Ereignis

Blutbildkontrolle am Morgen ergibt einen ANC von 800/ml

Konsequenz

CT kann nicht wie geplant gegeben werden



- 1 zu geringe Neutrophilenzahl, um den nächste Chemotherapie-Zyklus geben zu können
- 2 mit der Gabe muss so lange gewartet werden, bis wieder ausreichend Neutrophile vorliegen
- 3 bei Beibehaltung der Dosis ist von weiteren Zyklusverschiebungen auszugehen

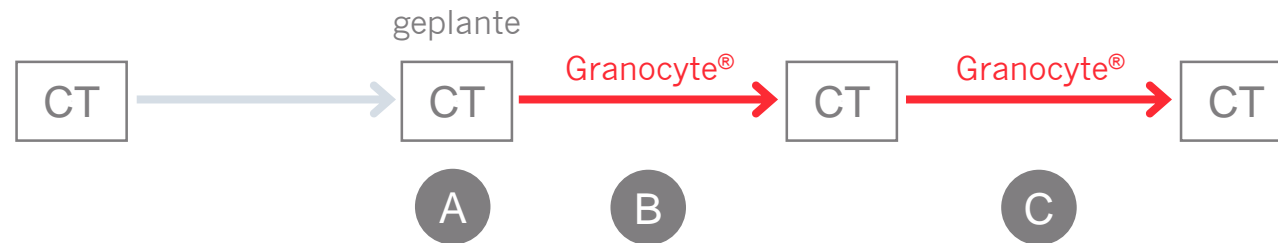
Behandlungsoption

Interventionelle G-CSF Gabe



Ziel

Beibehalten der Dosisintensität für eine gute (beste) Prognose!



- A** am Tag der geplanten Chemotherapie wird G-CSF zur schnelleren Neutrophilen Erholung gegeben
- B** Interventionelle G-CSF Gabe i.d.R. 3-4 Tage je 1x G34/Tag
- C** Die Dosis der Chemotherapie wird beibehalten und alle weiteren Zyklen mit G-CSF Gabe unterstützt

G-CSF Gabe: bei dieser CT: von Tag 7 bis 12

08

Primär prophylaktische G-CSF Gabe

Individuelle primär prophylaktische G-CSF Gabe

Interventionelle G-CSF Gabe

Sekundär prophylaktische G-CSF Gabe

Neutropenie Management am Beispiel der FLOT Studie

Patientenprofil/-charakteristik



Pat.-ID – Karl G.

Alter	66 Jahre
Größe/Gewicht	1,78 m/78 kg
Tumorerkrankung	nicht-kleinzelliges Bronchial-Ca.(NSCLC)
Stadium (Stadium nach UICC 8)	Stadium IIA
Therapieziel/-Intension	Vermeidung Fernmetastasen/kurativ
Adjuvante Chemotherapie nach erfolgter OP	4x (C) Cisplatin 100 mg/m ² Tag 1 (V) Vinorelbin 30 mg/m ² Tag 1, 8, 15 und 22
Behandlung	ambulant
Intervalle/-Ablauf	28 Tage
G-CSF Support	nein
Komorbiditäten	keine (Nieren ok!*)

* Alternative bei eingeschränkter Nierenfunktion: Carboplatin AUC 6 Tag 1
Kelly K. et al. J Clin Oncol. 2001;19:3210-18 – Neutropenie Grad III: 27%/Grad IV: 49%

Klinische Situation



Aktuell

ein Chemotherapie-Zyklus wurde verabreicht

Ereignis

Febrile Neutropenie (FN) mit Antibiotika Gabe

Konsequenz

CT soll fortgesetzt werden. Erneutes FN Ereignis wahrscheinlich



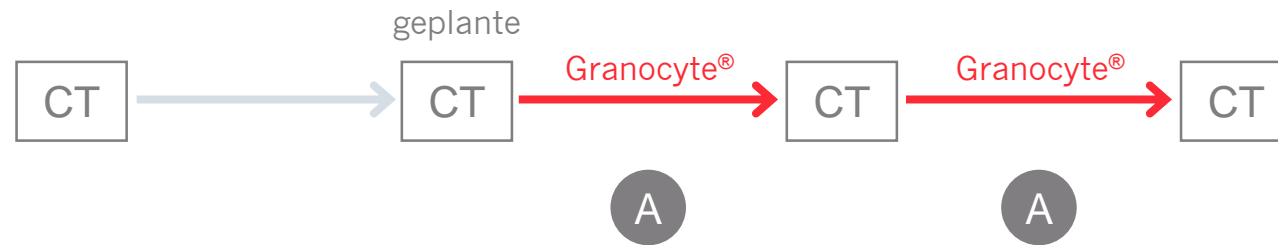
- 1 Ereignis:** Febrile Neutropenie (FN)
Antibiotika Gabe nötig
- 2** bei Beibehaltung von Dosis und Intervall der CT sind erneute FN Ereignisse wahrscheinlich

Behandlungsoption

Sekundär prophylaktische G-CSF Gabe

Ziel

Vermeidung weiterer febriler Neutropenien!



A alle weiteren Chemotherapie-Zyklen werden durch die prophylaktische G-CSF Gabe unterstützt

G-CSF Gabe: bei dieser CT: von Tag 3-5, Tag 10-12; Tag 17-19 und Tag 24-26Tag

Primäre/individuell primäre/sekundäre Prophylaxe der CIN mit G-CSF/Granocyte®



Bedeutung für die Patienten ist unterschiedlich

Primäre Prophylaxe

- G-CSF ist fester, geplanter Therapiebestandteil
- Patient kennt G-CSF ab dem 1. Zyklus
- „normal“, wenig hinterfragt
- dennoch: Erklärung erhöht die Compliance/Adhärenz; Abgrenzung Chemotherapie – Supportivum (unterstützendes, Nebenwirkungen reduzierendes Arzneimittel)

Individuelle primäre Prophylaxe

- G-CSF kommt im Verlauf der Therapie dazu (Patient hatte keine Komplikation)
- Patient ist eventuell verunsichert
- Erklärung zu G-CSF-Wirkung hilfreich, Betonung des Prophylaxegedankens (Verhinderung von Infektionen, KH-Einweisungen)

Sekundäre Prophylaxe

- Patient hatte Komplikation
- Patient „sieht“ Notwendigkeit der G-CSF-Gabe
- Erläuterungen geben Sicherheit

08

Primär prophylaktische G-CSF Gabe

Individuelle primär prophylaktische G-CSF Gabe

Interventionelle G-CSF Gabe

Sekundär prophylaktische G-CSF Gabe

Neutropenie Management am Beispiel der FLOT Studie

Neutropenie Management am Beispiel der FLOT Studie



**Management von Neutropenie und Leukopenie mittels G-CSF
bei Patienten mit operablen gastroösophagealen Tumoren
unter Therapie mit FLOT oder ECF/ECX – Krankenhaus
Nordwest Kriterien**

Claudia Pauligk und Salah-Eddin Al-Batran

Krankenhaus Nordwest, Institut für Klinisch-Onkologische Forschung, UCT-University Cancer Center, Frankfurt am Main



FLOT-4 Studie

Patientenprofil/-charakteristik



Pat.-ID – Jörg S.

Alter	61 Jahre
Größe/Gewicht	1,72 m/72 kg
Tumorerkrankung	resektables Adenokarzinom des Magens
Stadium	UICC Stadium: II A
Therapieziel/-Intension	kurativ-perioperativ/Tumorverkleinerung
Chemotherapie-Regime	4x FLOT – Op – 4x FLOT (F) 5-FU 2600 mg/m ² d1 (L) Leukovorin 200 mg/m ² d1 (O) Oxaliplatin 85 mg/m ² d1 (T) Docetaxel 50 mg/m ² d1
Behandlung	ambulant
Intervalle/-Ablauf	14 Tage
G-CSF Support	nicht primär
Komorbiditäten	keine

FLOT-4 Studie

Vorgabe G-CSF Management laut Studienprotokoll

1 Bei Auftreten von:

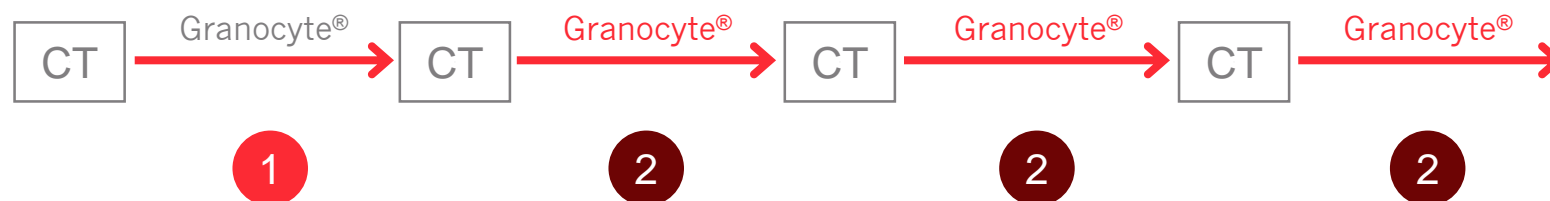
- Febrile Neutropenie
- Infektion in Neutropenie
- NCI-CTC Grad 4 Neutropenie (ANC <500/ml)
- Verschiebung CT-Zyklus um >3Tage

Sofortmaßnahme:

Therapeutische Lenograstim Gabe
Lenograstim an Tag 6-8 o. 6-10

2 Weiterer G-CSF Einsatz:

Sekundär prophylaktische G-CSF Gabe. Alle weiteren CT Zyklen werden mit Lenograstim unterstützt.



Ergebnisse	FLOT (N = 144)	ECF/ECX (N = 150)
Neutropenie G3/4	35 %	49 %
Febrile Neutropenie	8 %	3 %
mind. 1x G-CSF	38 %	19 %
G-CSF Gaben insgesamt	131	81
mediane Dauer G-CSF	3 Tage (min./max. 1-8)	
keine G3/4 Neutropenie im Folgezyklus nach G-CSF Gabe	74 % aller Pat.	

FLOT-4 Studie

Schlussfolgerung



Die Chemotherapie-Schemata ECF/ECX und FLOT sind mit einer relevanten Rate Grad 3/4 Neutropenie assoziiert.

Eine Fortsetzung der Chemotherapie kann bei solchen Patienten durch einen kurzzeitigen Einsatz von G-CSF (Tag 6-8 o. 6-10) gemäß der im Krankenhaus Nordwest definierten Kriterien erreicht werden.

Eine Besserung von G 3/4 Neutropenie auf Grad 0, 1 oder 2 im Folgezyklus konnte bei 74,2 % der Patienten durch die Gabe von G-CSF erreicht werden.

Eine Auswertung von insgesamt 716 Patienten ist geplant.



09

**Prophylaxe
mit G-CSF**
Dosierung
Beginn
Dauer

09

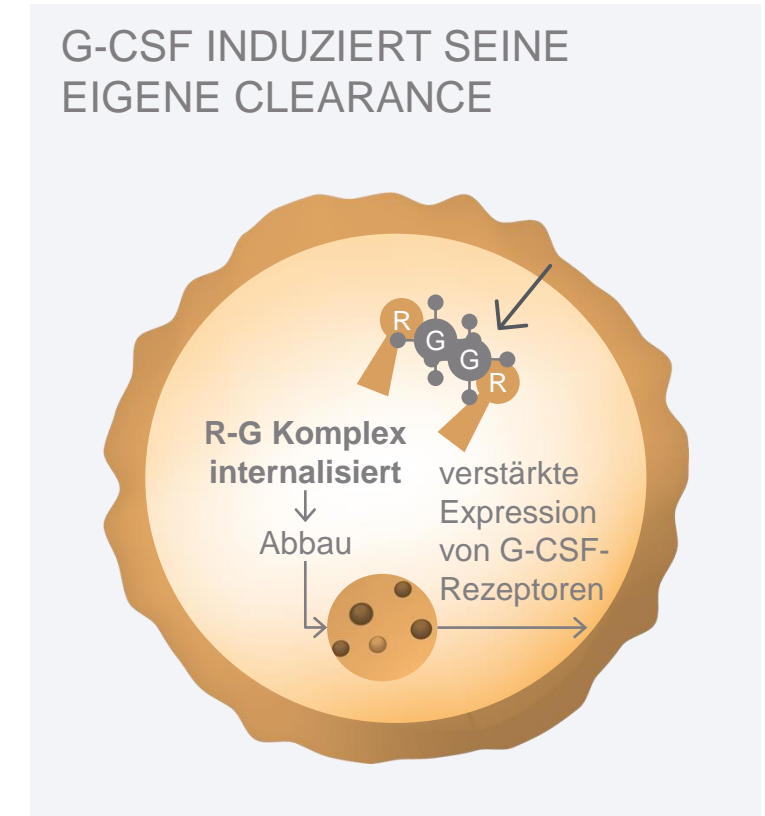
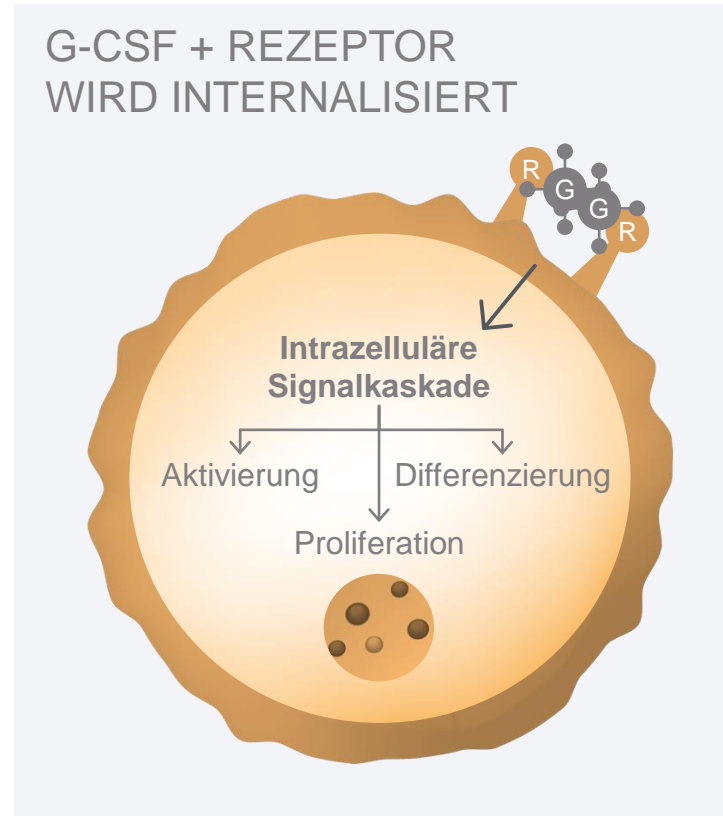
**G-CSF-Dosierung bei der CiN:
Ist eine Ampulle Granocyte 34 pro Tag ausreichend?**

Beginn der G-CSF Gabe

Dauer der G-CSF Gabe

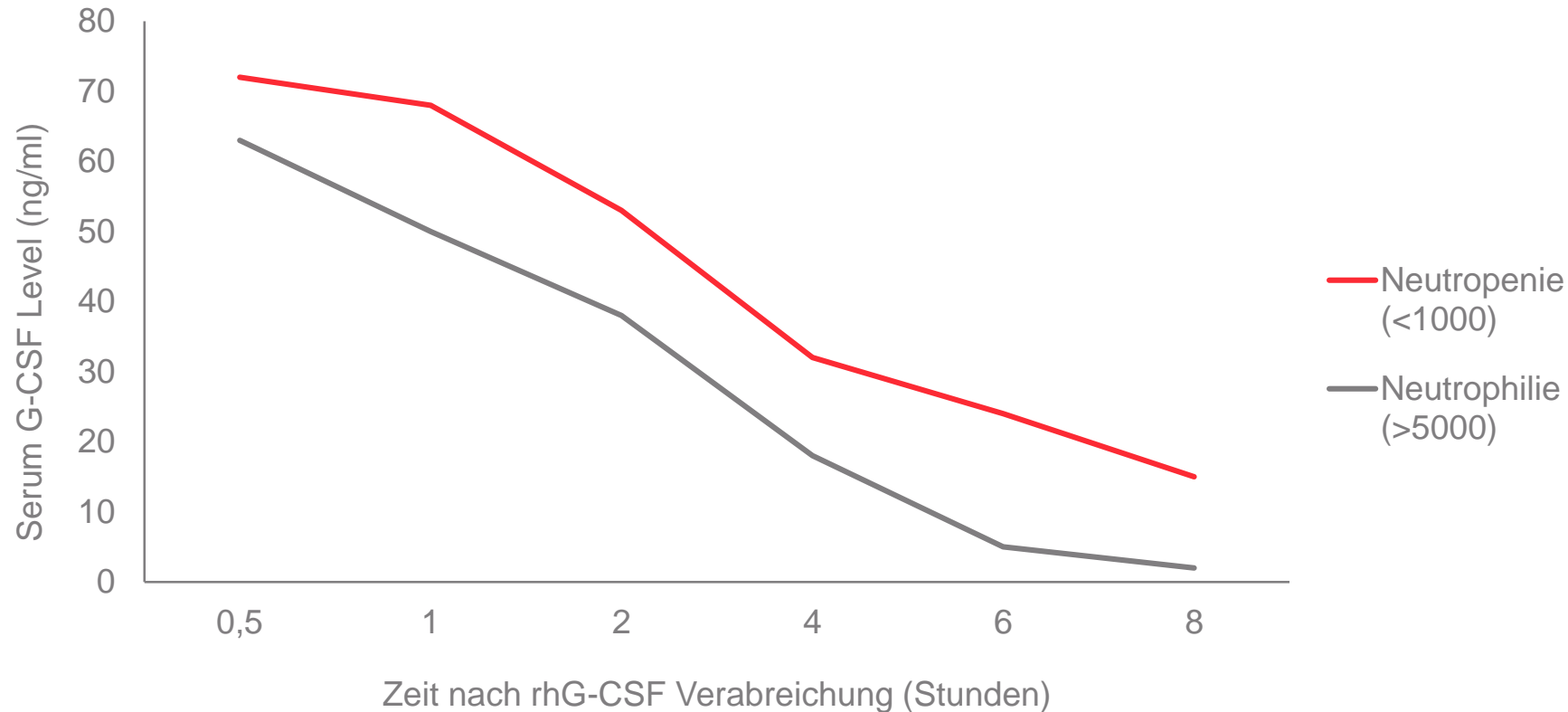
G-CSF

Rezeptorbindung und Internalisierung



❗ **Fazit: Eine kurze Serumeliminationszeit bedeutet eine höhere Rezeptorbindung**

G-CSF-Halbwertszeit hängt von Neutrophilenzahl ab



Serum-Konzentration von rhG-CSF nach iv Gabe von 5µg G-CSF/kg KM gemessen bei unter 1000/µl - (Neutropenie) bzw. über 5000/µl - (Neutrophilie) Neutrophilen



- Je höher die Neutrophilenzahl, desto schneller der G-CSF-Abbau.
- Mehr G-CSF hat in der Neutropenie keinen zusätzlichen Effekt.

Dosierung



Fazit

1 Ampulle Granocyte® 34/Tag
ist die ausreichende Dosierung
in der CiN



Bestätigt durch

Offizielle Empfehlung der DKG
Zahlreiche Studien

1 Granocyte® Fachinformation (Stand Nov. 2001): bis 1,8 m² KOF

2 Link et al.; Der Onkologe; 2001; 7: 1329-1341

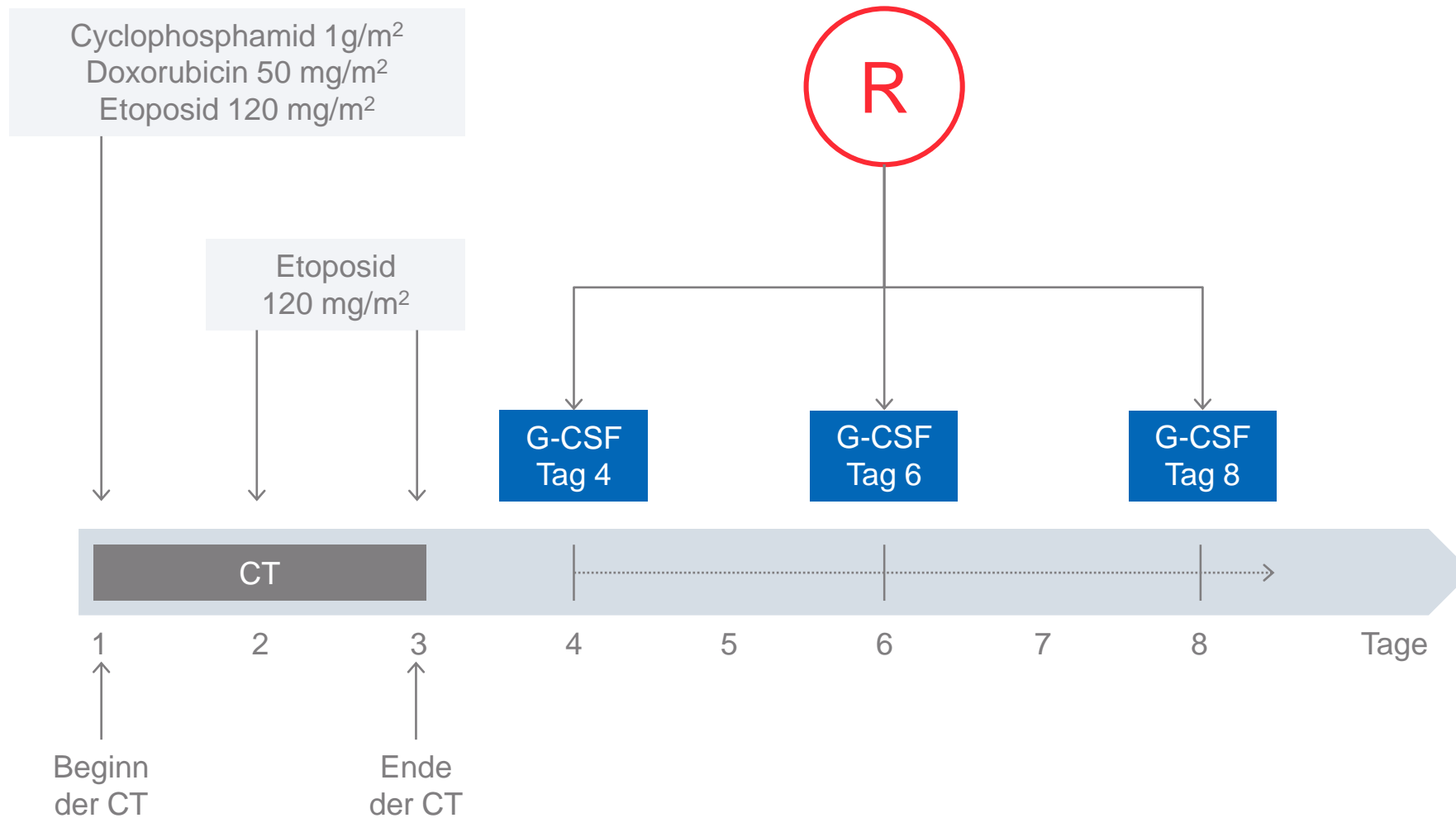
09

G-CSF-Dosierung bei der CiN:
Ist eine Ampulle Granocyte 34 pro Tag ausreichend?

Beginn der G-CSF Gabe

Dauer der G-CSF Gabe

Wegweisende Studie zum optimalen Beginn der G-CSF Gabe



ACE-Chemotherapie beim SCLC

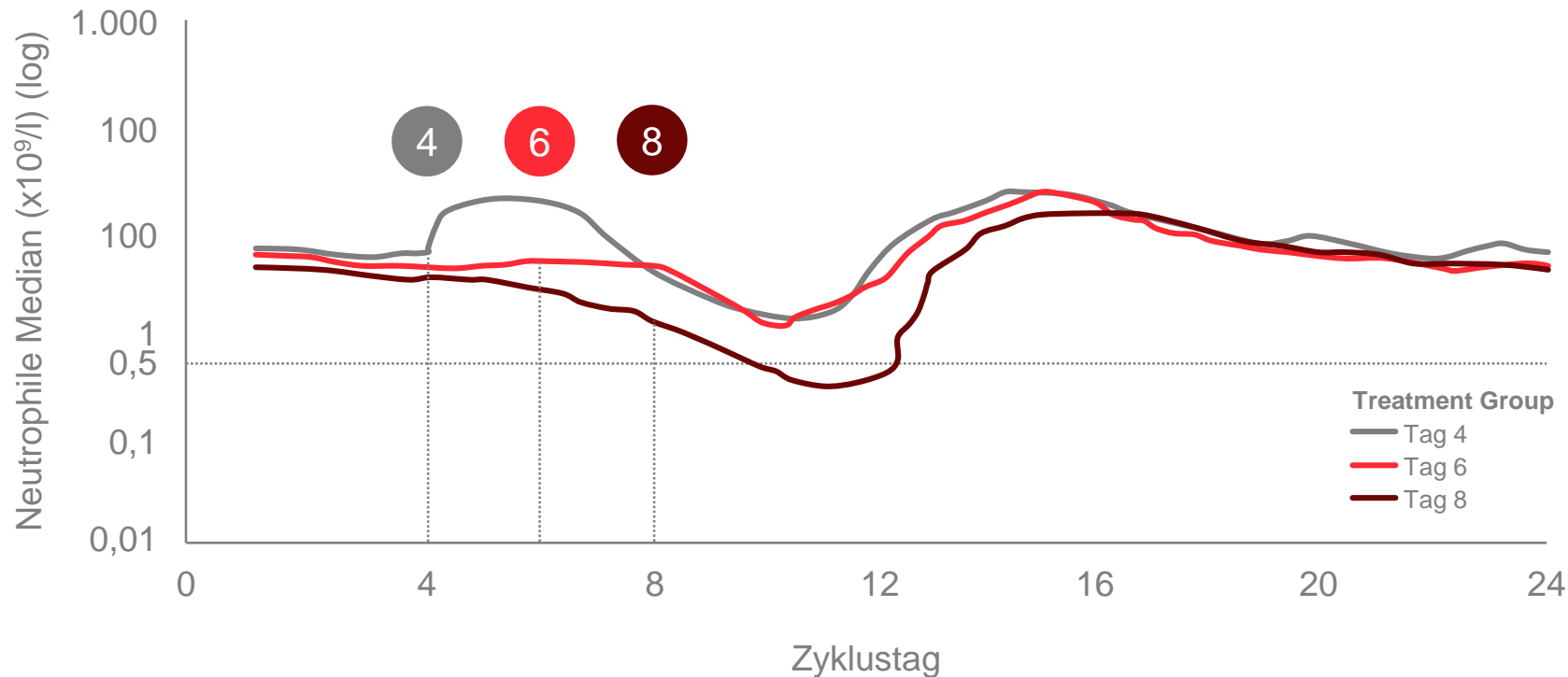
Crawford, Ann Oncol 8, 1117-1124, 1997

Beginn der G-CSF-Prophylaxe



Ergebnis

- G-CSF-Beginn an Tag 4 oder an Tag 6: kein Unterschied in Bezug auf Neutropenie
- G-CSF-Beginn an Tag 8: ab Zyklus 2 stärkere Neutropenie



4 (Zu-)Frühe G-CSF-Gabe Tag 4

Ausschwemmen der im KM vorhandenen neutrophilen Granulozyten über den Normwert ohne zusätzlichen Nutzen

6 G-CSF Tag 6

- Ausnutzen des KM Pools neutrophiler Granulozyten
- rechtzeitige Stimulation der neutrophilen Vorläuferzellen



Resultat

Der optimale Startpunkt der G-CSF Gabe liegt zwischen **Tag 4-6** nach Beginn der CT.

09

G-CSF-Dosierung bei der CiN:
Ist eine Ampulle Granocyte 34 pro Tag ausreichen?

Beginn der G-CSF Gabe

Dauer der G-CSF Gabe

Dauer der G-CSF Gabe



Nach Fachinformation

Granocyte sollte so lange gegeben werden, bis der erwartete Nadir durchschritten ist und die Neutrophilenwerte wieder stabil im Normbereich liegen.



Praktische Umsetzung

Normwert von 2000 Neutrophilen/ μ l (Toxizität WHO Grad 0) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.



Quellen

Zum Beispiel publizierte Daten oder Studien:

FEC	q3w d5-10
FEC → Doc.	q3w d5-10
CMF	q4w d6-13 (d8 aussetzen)
TAC	q3w d4-10 oder d5-10
R-CHOP	q3w d4-10 oder d5-10

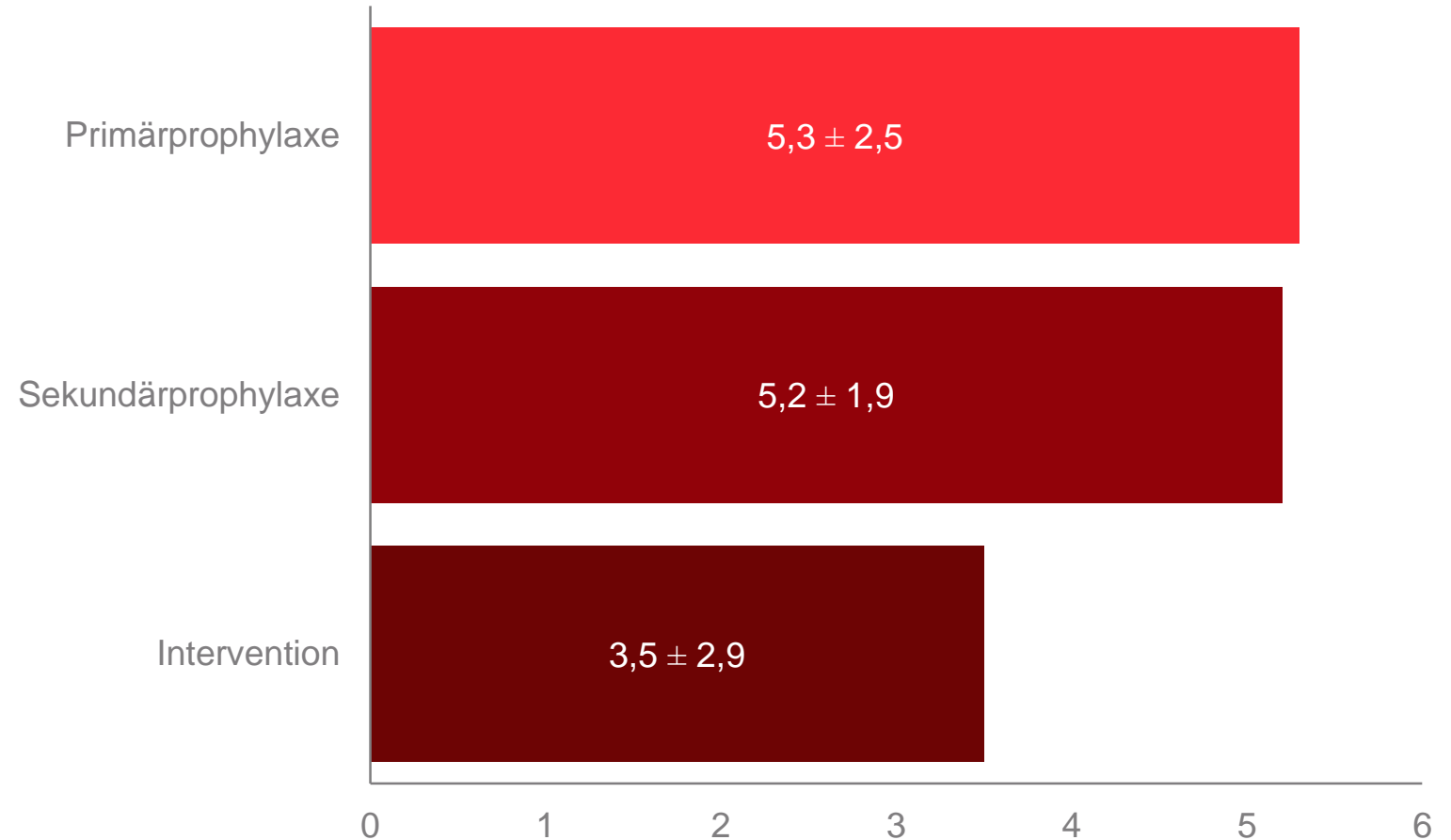
Dauer der G-CSF-Gabe



Einsatz von Lenograstim (Granocyte®) in der täglichen Routine

527 Patienten

- 214 Mammakarzinom
- 148 NHL



Schröder et al., Poster P520 DGHO 2009 und Onkologie 2009; 32(suppl 4) S. 142; Iomedico-Daten

Beginn – Dauer – Ende der G-CSF-Gabe



Granocyte® zur Prophylaxe neutropener Komplikationen (q2w, q3w, q4w)

Beginn

Tag 4-6 des Chemotherapiezyklus

Dauer

Ø5-6 Tage

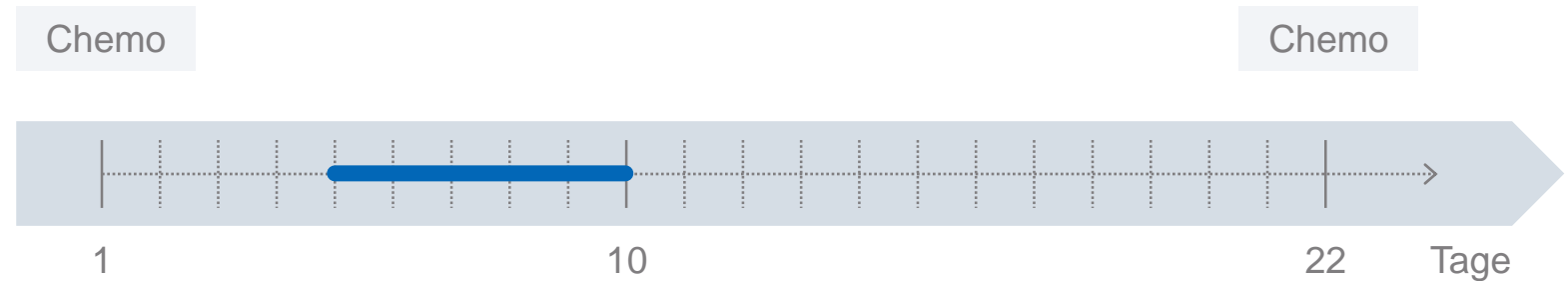
Ende

bei Erreichen der Normwerte, rechtzeitig vor nächster Chemo

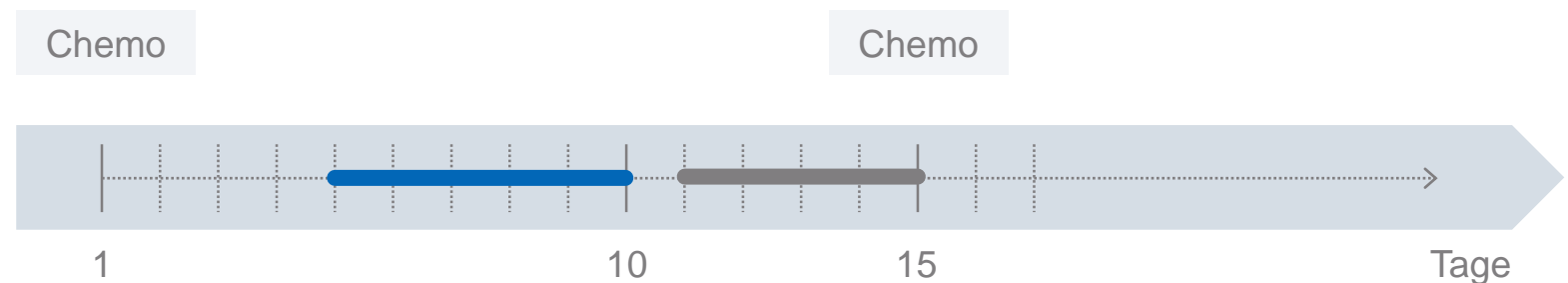
Dosierung

1 Spritze Granocyte® 34 Mio IE/Tag

3-wöchiges Schema



2-wöchiges Schema



Ende der G-CSF-Gabe



01

nach Erreichen stabiler
Neutrophilenwerte im
Normbereich nach
Durchschreiten des Nadirs

02

Neutrophilenwerte über dem
Normbereich bringen keinen
zusätzlichen Nutzen

03

im Durchschnitt kann die Gabe
von täglichem G-CSF nach 5-6
Tagen beendet werden



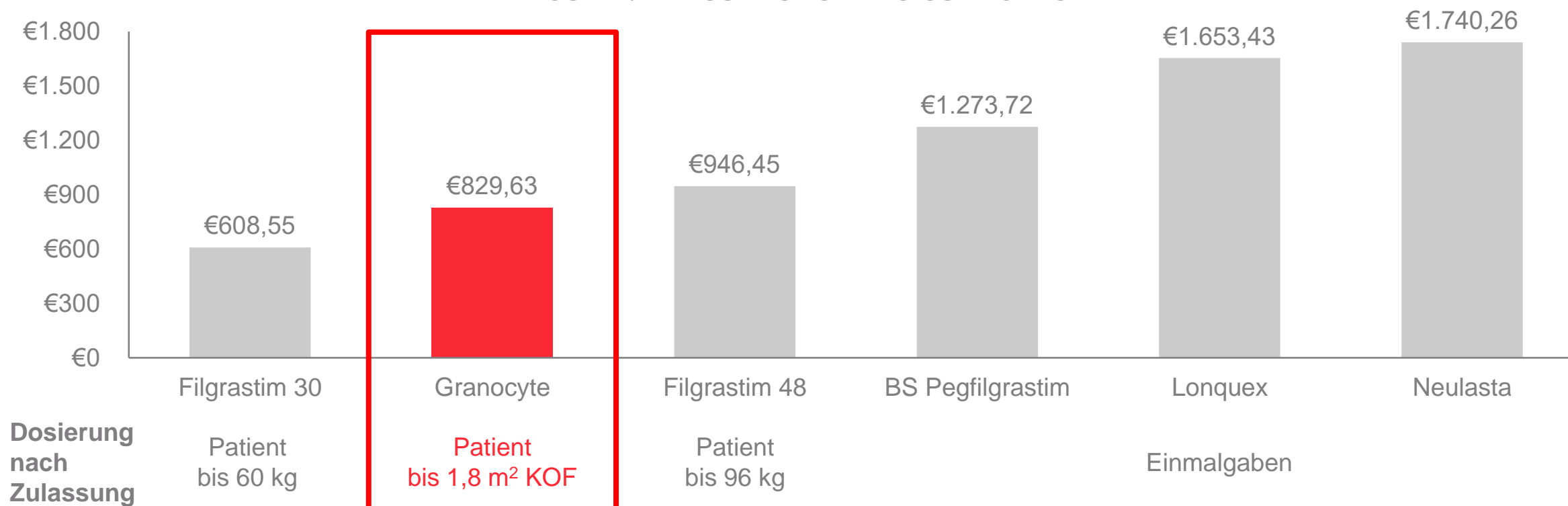
10

Zusammen-
fassung

G-CSF Kostenvergleich, Lauer-Taxe, inkl. 19% MWST



KOSTEN/ZYKLUS TÄGLICHER G-CSF = 5 TAGE



Granocyte® 34 Mio IE/ml ist bei Verordnung **im Rahmen der Zulassung** der kostengünstigste G-CSF in der ambulanten Versorgung für einen Durchschnittspatienten

Zusammenfassung Granocyte®



Glykosylierter G-CSF

- Der einzige humanidentische G-CSF
- Höhere spezifische Aktivität
- Neutrophilenfunktion physiologisch
- Infektionsreduktion in klinischen Studien belegt
- Lagerung bei Raumtemperatur
- Als N1 und N2 verfügbar

Klinischer Einsatz

- Beginn z. Bsp. an Tag 5; G-CSF von Tag 5-10
- Ø 5-6 Tage
- Ende: nach Erreichen normaler Neutrophilenwerte ($\geq 2000/\mu\text{l}$)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.



Granocyte® 13/34 Millionen IE/ml

Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: Lenograstim (rHuG-CSF) produziert mittels rekombinanter DNA-Technologie in den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Granocyte® 13 Mio. IE/ml: 1 Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 13,4 Mio. IE (äquivalent zu 105 Mikrogramm pro ml nach Rekonstitution) Lenograstim. Granocyte® 34 Mio. IE/ml: 1 Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 33,6 Mio. IE (äquivalent zu 263 Mikrogramm pro ml nach Rekonstitution) Lenograstim. Sonstige Bestandteile: Arginin, Phenylalanin, Methionin, Mannitol (E 421), Polysorbat 20, verdünnte Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung). Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Bestandteile von denen bekannt ist, dass sie eine nachweisbare Wirkung oder Effekt haben: Phenylalanin. Anwendungsgebiete: Granocyte® ist für Erwachsene, Heranwachsende und Kinder, die älter als 2 Jahre sind, indiziert: Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die sich einer myeloablativen Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation unterziehen und ein erhöhtes Risiko andauernder schwerer Neutropenien aufweisen. Zur Verkürzung der Dauer schwerwiegender Neutropenien und Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen bei Patienten, die sich einer Behandlung mit einem üblichen, zytotoxischen Chemotherapieschema, das mit einer erheblichen Inzidenz an neutropenischem Fieber verknüpft ist, unterziehen. Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut, sowohl für Patienten als auch für gesunde Spender. Gegenanzeigen: Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Bestandteile. Keine Anwendung, um die Dosis einer zytotoxischen Chemotherapie über allgemein akzeptierte Dosierungen und Dosierungsschemata hinaus zu steigern, da das Arzneimittel die Myelotoxizität, nicht aber die allgemeine Toxizität zytotoxischer Medikamente vermindern könnte. Keine gleichzeitige zytotoxische Chemotherapie. Keine Anwendung bei Patienten mit malignen myeloischen Erkrankungen, die keine neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie (AML) aufweisen, bei neu diagnostizierter AML im Alter unter 55 Jahren und/oder bei guter Zytogenetik, z.B. t(8;21), t(15;17) und inv(16). Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Die Sicherheit und Wirksamkeit der Gabe von Granocyte® bei Patienten mit Myelodysplasie, sekundärer akuter myeloischer Leukämie oder chronischer myeloischer Leukämie sind nicht belegt. Deshalb darf es in diesen Indikationen nicht eingesetzt werden. Bei prämaligen myeloischen Zuständen nur mit Vorsicht einsetzen. Es wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer sekundären myeloischen Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms im Zusammenhang mit CSFs (koloniestimulierende Faktoren) bei Kindern mit ALL berichtet. Ein vergleichbares Risiko wurde durch eine systematische Durchsicht von 25 kontrollierten randomisierten klinischen Prüfungen bei 12804 erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren oder Lymphomen ermittelt, einem Risiko, das jedoch keine nachteilige Auswirkung auf Langzeitfolgen bei diesen erwachsenen Patienten zeigt. Deshalb sollte Granocyte® bei Kindern, insbesondere bei Kindern mit einer günstigen Langzeitprognose, nur nach sorgfältiger Abwägung zwischen dem unmittelbaren Nutzen und den Langzeitrissen eingesetzt werden. Angesichts des mit einer schweren Leukozytose verknüpften potentiellen Risikos sollten die Leukozytenzahlen während der Therapie mit Granocyte® regelmäßig überprüft werden. In seltenen Fällen wurden pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonie berichtet. Das Auftreten pulmonaler Symptome oder Anzeichen wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Anzeichen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen einer Schocklunge (ARDS) sein. Bei Patienten und gesunden Spendern wurden nach der Zulassung von Granocyte® Fälle von pulmonalen Nebenwirkungen (Hämoptysie, pulmonale Hämorrhagie, pulmonale Infiltrate, Dyspnoe und Hypoxie) berichtet. Im Falle von vermuteten oder bestätigten pulmonalen Nebenwirkungen sollte der Abbruch der Therapie mit Granocyte® erwogen und eine angemessene medizinische Versorgung sichergestellt werden. Das Auftreten eines Kapillarlecksyndroms wurde nach der Behandlung mit G-CSF berichtet und ist durch Hypotonie, Hypalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration gekennzeichnet. Lenograstim sollte abgesetzt werden, wenn Patienten die Symptome eines Kapillarlecksyndroms entwickeln. Die Anwendung von Lenograstim bei Patienten mit einem Sichelzellenanämiemerkmals oder einer Sichelzellenanämie kann potentiell eine Sichelzellkrise hervorrufen. Deswegen sollten Ärzte bei der Verschreibung von Granocyte für Patienten mit einem Sichelzellenanämiemerkmals oder einer Sichelzellenanämie besonders vorsichtig sein. Eine Glomerulonephritis wurde bei Patienten und Spendern berichtet, denen Lenograstim verabreicht wurde. Das Auftreten einer Glomerulonephritis klang im Allgemeinen nach einer Dosisreduktion oder der Absetzung von G-CSF ab. Eine Überwachung des Urinstatus wird empfohlen. Das Auftreten einer Aortitis wurde sowohl bei gesunden Spendern als auch bei Krebspatienten nach Verabreichung von G-CSF berichtet und ist durch Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z.B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen) gekennzeichnet. In den meisten Fällen wurde eine Aortitis mittels CT diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF wieder ab. Bei konventioneller Chemotherapie wird die Behandlung mit Granocyte® 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie nicht empfohlen. Die Sicherheit in Verbindung mit antineoplastischen Wirkstoffen, die sich durch kumulative Knochenmarktoxizität oder überwiegend gegen megakaryopoetische Reihe gerichtete Toxizität auszeichnen (Nitrosoureastoff, Mitomycin), ist nicht belegt. Die Anwendung könnte sogar insbesondere die gegen Thrombozyten gerichtete Toxizität verstärken. Bei gesunden Spendern über 60 Jahren Wirksamkeit und Sicherheit nicht geprüft, daher nicht empfohlen. Aufgrund lokaler Vorschriften und aus Mangel an Studien sollten Kinder als Spender nicht berücksichtigt werden. Es wurden transiente zytogenetische Veränderungen bei gesunden Spendern nach Gabe von G-CSF beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Langzeitbeobachtungen zur Sicherheit der Spender werden fortlaufend durchgeführt. Dennoch kann die Möglichkeit der Stimulation eines malignen myeloischen Klon nicht ausgeschlossen werden. Zur weiteren Beobachtung der Langzeitsicherheit der Spender wird deshalb die systematische Dokumentation der Spenderdaten und die Nachbeobachtung für mindestens 10 Jahre empfohlen. Schwangerschaft: Sicherheit nicht belegt. Tierversuche zeigten eine schädliche Wirkung im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität. Das mögliche Risiko beim Menschen ist unbekannt. Stillzeit: Anwendung nicht empfohlen, da nicht bekannt, ob Granocyte® in die menschliche Muttermilch übergeht. Nebenwirkungen: Das Sicherheitsprofil bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen ist vergleichbar. Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation zeigte sich in doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien bei Patienten unter Granocyte® ein niedrigerer Mittelwert der Thrombozytenzahl im Vergleich zu Patienten unter Plazebo. Damit war keine Zunahme unerwünschter Ereignisse im Hinblick auf Blutverlust verbunden. Bei peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation und Chemotherapie-induzierter Neutropenie traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit gleicher Häufigkeit bei Granocyte® und Plazebo-Patienten auf. Diese entsprachen denen, die normalerweise bei Konditionierungstherapien auftreten und denen, die bei den Krebspatienten beobachtet werden, die eine Chemotherapie erhalten. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren infektiös/entzündliche Erkrankungen der Mundhöhle, Sepsis und Infektion, Fieber, Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Ausschlag, Alopezie, Kopfschmerzen und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems. Bei der Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei gesunden Spendern traten die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen vorübergehend auf und waren leicht bis mäßig: Schmerzen, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Kraftlosigkeit, Fieber, Kopfschmerzen und Übelkeit, Erhöhungen der Spiegel von ALAT, ASAT, alkalischer Phosphatase und LDH. Apherese-bedingte Thrombozytopenie und Leukozytose wurden in 42% beziehungsweise in 24% der Spender beobachtet. Häufige, aber im Allgemeinen asymptomatische Fälle einer Splenomegalie und sehr seltene Fälle einer Milzruptur wurden beobachtet. In seltenen Fällen wurden pulmonale Nebenwirkungen wie Dyspnoe, Hypoxie oder Hämoptysie berichtet, einschließlich der sehr selten auftretenden akuten respiratorischen Insuffizienz (ARDS). Das Kapillarlecksyndrom kann bei zu später Behandlung lebensbedrohlich sein. Nach Markteinführung wurde es nach der Anwendung von G-CSF gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) berichtet, meist bei Krebspatienten, die mit einer Chemotherapie behandelt werden. Gelegentliches Auftreten von Hämoptysie wurde beobachtet. Nach Markteinführung trat in bisher nicht bekannter Häufigkeit eine Glomerulonephritis auf. Das Auftreten einer Aortitis wurde sowohl bei gesunden Spendern als auch bei Krebspatienten nach Verabreichung von G-CSF berichtet und klang nach Absetzen von G-CSF wieder ab. Allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden sehr selten nach der ersten subkutanen Gabe von Lenograstim berichtet. Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen: Sehr häufig: Erhöhung LDH, Leukozytose, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen, Asthenie, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Erhöhung ASAT/ALAT und alkalischer Phosphatase. Häufig: Splenomegalie, Abdominalschmerz, Schmerz und lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Selten: Lungenödem, interstitielle Pneumonie, pulmonale Infiltrate, pulmonale Fibrose und Hämorrhagie. Sehr selten: Milzruptur (sowohl bei gesunden Spendern als auch bei Patienten), Kutane Vasculitiden, Sweet's Syndrom, Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Lyell's Syndrom, allergische Reaktion und anaphylaktischer Schock. Stand: August 2020 Pharmazeutischer Unternehmer: Chugai Pharma Germany GmbH, 60528 Frankfurt am Main, Telefon: (069) 663000-0, Telefax: (069) 663000-50 • www.chugaipharma.de • Weitere Informationen: Siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.