

Therapie mit G-CSF

Prof. Dr. Hartmut Link
Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum
Kaiserslautern

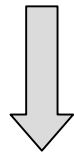
Febrile Neutropenie (FN)

- Einmalige orale Temperatur von $\geq 38,3$ °C oder
- Temperatur von $\geq 38,0$ C über ≥ 1 h
- Neutropenie definiert als Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/ μ l
 - oder
- <1000 Neutrophile/ μ l mit erwartetem Abfall unter 500 Neutrophile/ μ l

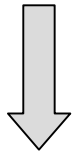
Potential short and long term effects of febrile neutropenia

Febrile Neutropenia

Short term effects¹

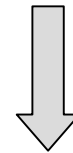


Infections

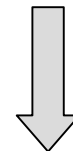


Hospitalisation

Long term effects²



Dose reduction /
Cycle delay



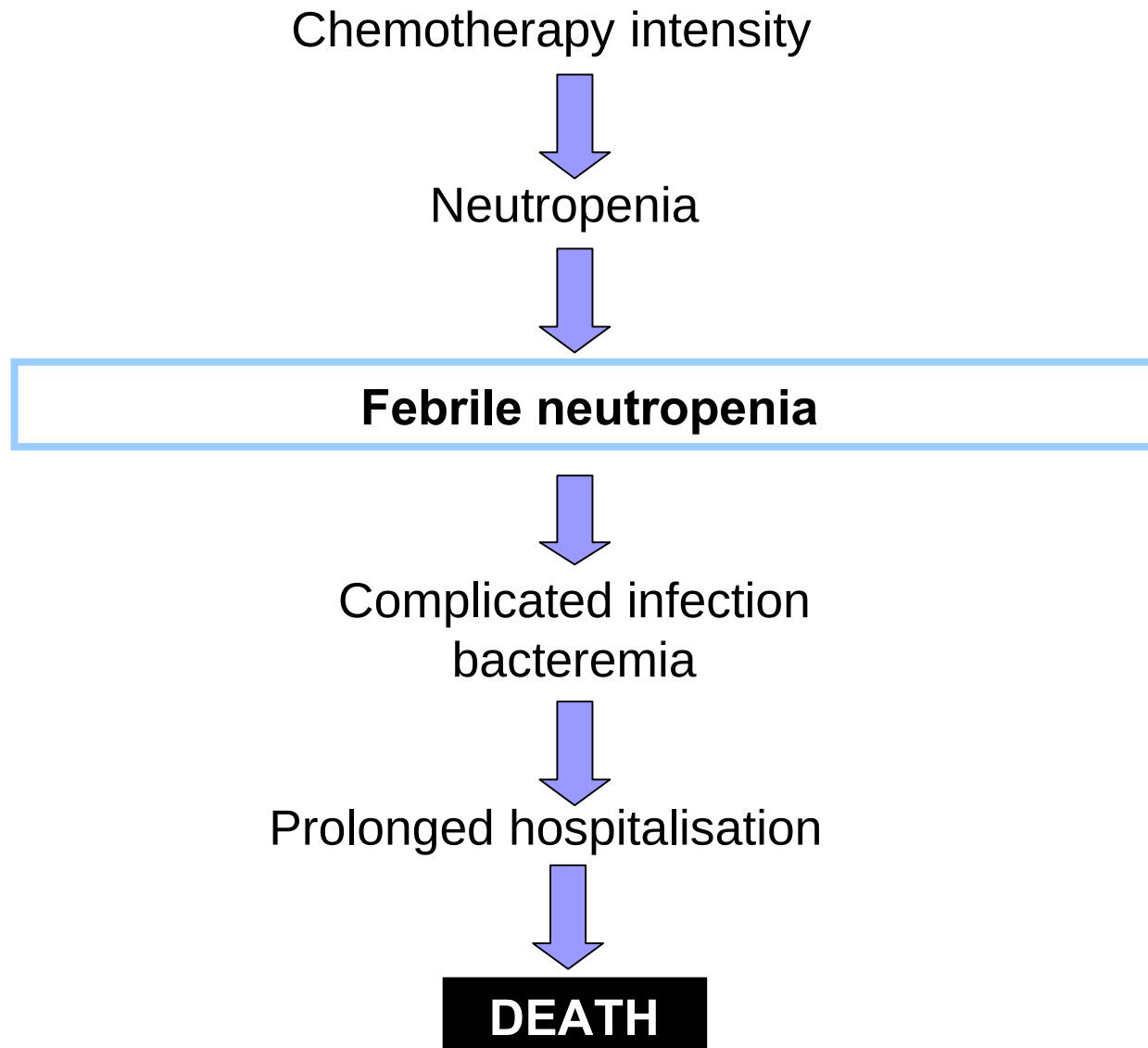
Reduced clinical
efficiency of
chemotherapy³

¹Kuderer NM, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22: Abstract 6049

²Leonard RCF, et al. *Br J Cancer* 2003;89:2062-2068

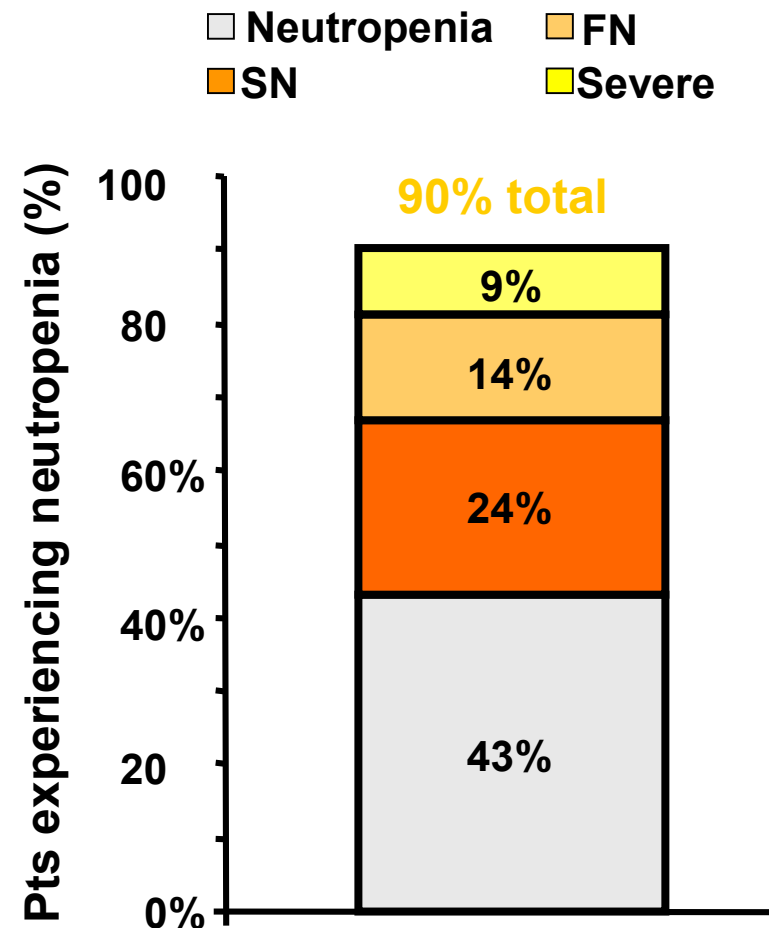
³Bonadonna G, et al. *N Engl J Med* 1995;332:901-906

The course of neutropenia and its complications



Incidence of chemotherapy-induced neutropenia in cancer patients

- Myelosuppression a major dose-limiting toxic effect of cancer chemotherapy
- Prospective, nationwide study of 2302 cancer patients
 - Patients enrolled before beginning chemotherapy
 - Mean 3 cycles completed
- Neutropenic outcomes
 - **Neutropenia: ANC nadir $< 10^9/L$**
 - **Severe neutropenia (SN): ANC nadir $< 0.5 \times 10^9/L$**
 - **Febrile neutropenia (FN): fever or infection, ANC nadir $< 10^9/L$**
 - **Severe FN: fever or infection, ANC nadir of $0.5 \times 10^9/L$**



Crawford J, et al. ASH 2004. Abstract 2210.

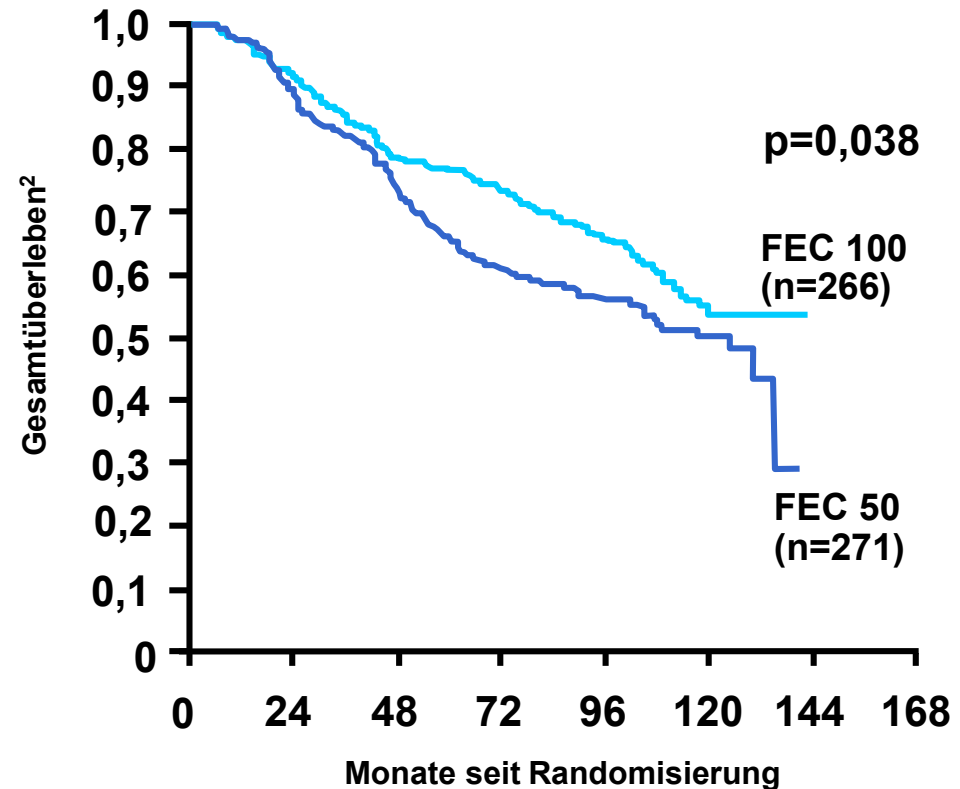
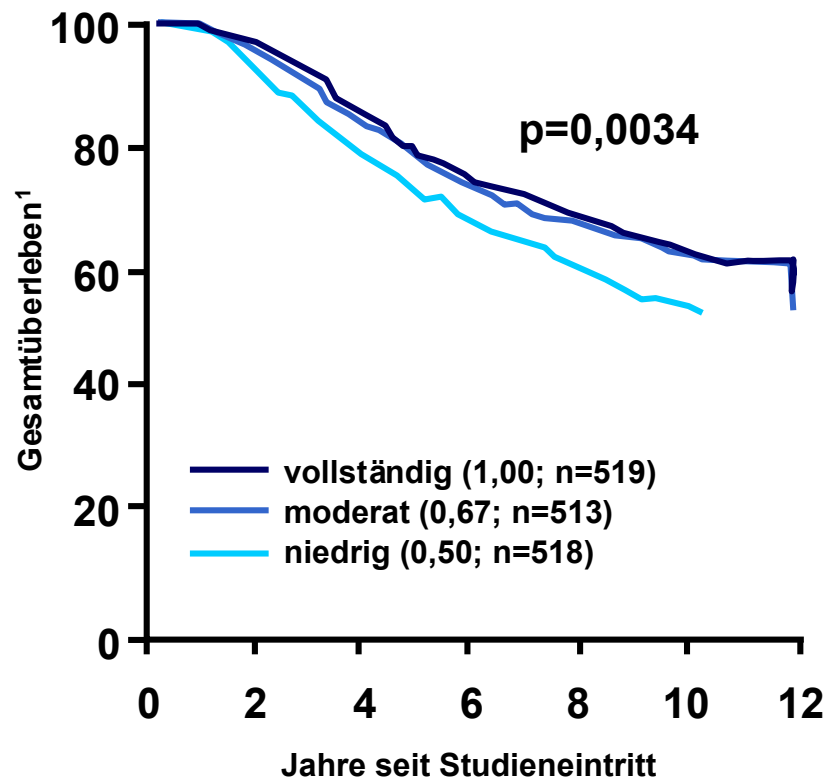
Verminderung des FN-Risikos - Verfügbare Optionen

- Reduktion der Dosisintensität
 - Reduktion der Dosis
 - Zyklusverschiebung
 - Regime mit geringerer Intensität
 - Therapieabbruch
- Prophylaktische Antibiotika-Gabe
- Prophylaktische Gabe von Granulozyten-stimulierenden Faktoren (G-CSF)

Bedeutung der Dosisintensität

Retrospektive Studien: Gesamtüberleben

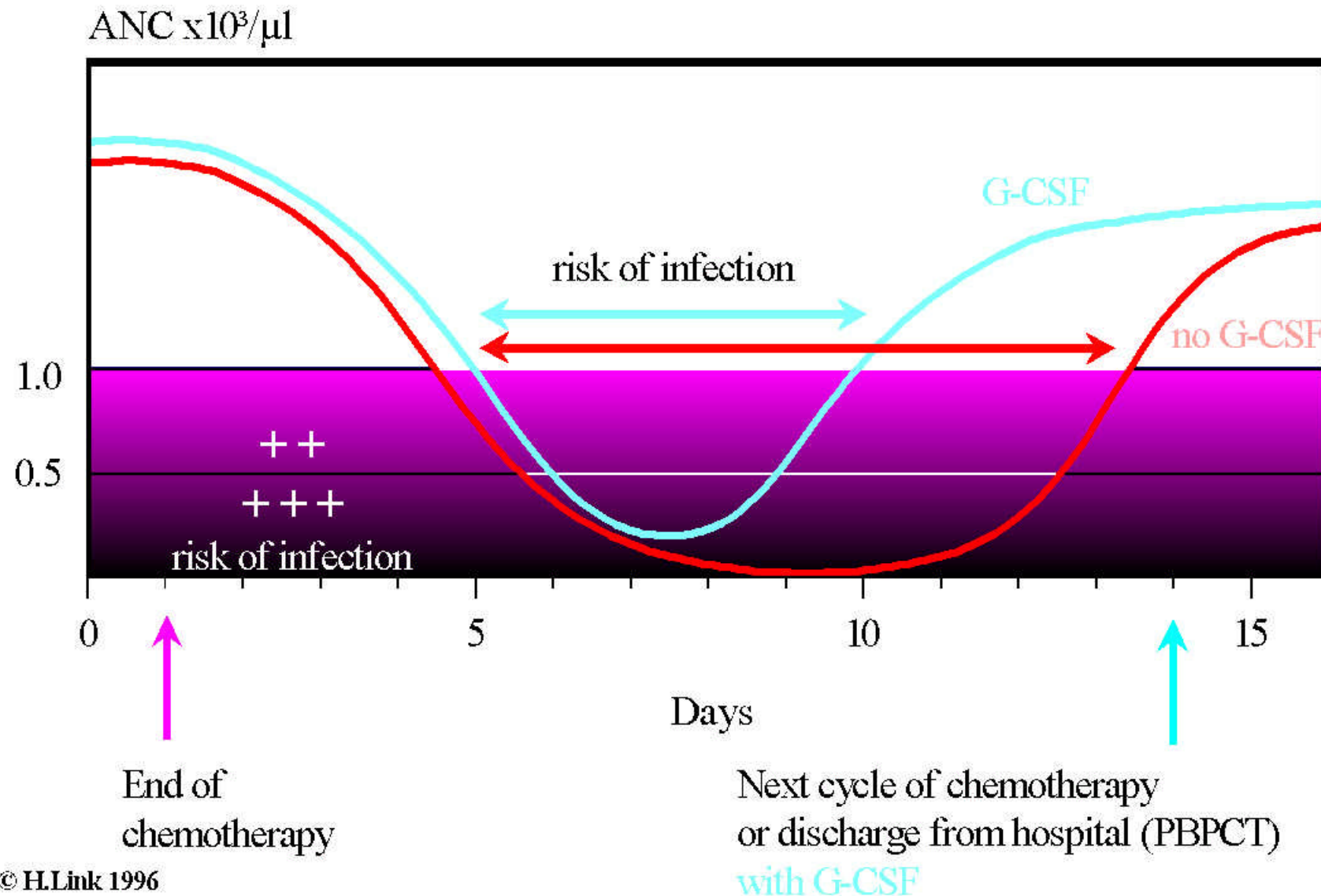
Brustkrebs im Frühstadium (ESBC)



¹Budman et al. J Natl Cancer Inst 1998;90:1205–1211

²Bonnetterre et al. J Clin Oncol 2005;23:2686–2693

Relationship between neutropenia and risk of infections



Prevention of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia by Prophylactic Antibiotics Plus or Minus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Small-Cell Lung Cancer

1st cycle	Antibiotics n = 85	Antibiotics + G-CSF n = 90	
Febrile Neutropenia, Patients	20 (24%)	9 (10%)	p=0,01
Nadir of neutrophils	120/ μ l	430/ μ l	p<0,01
Days with neutropenia < 500/ μ l	7	4	p=0,01

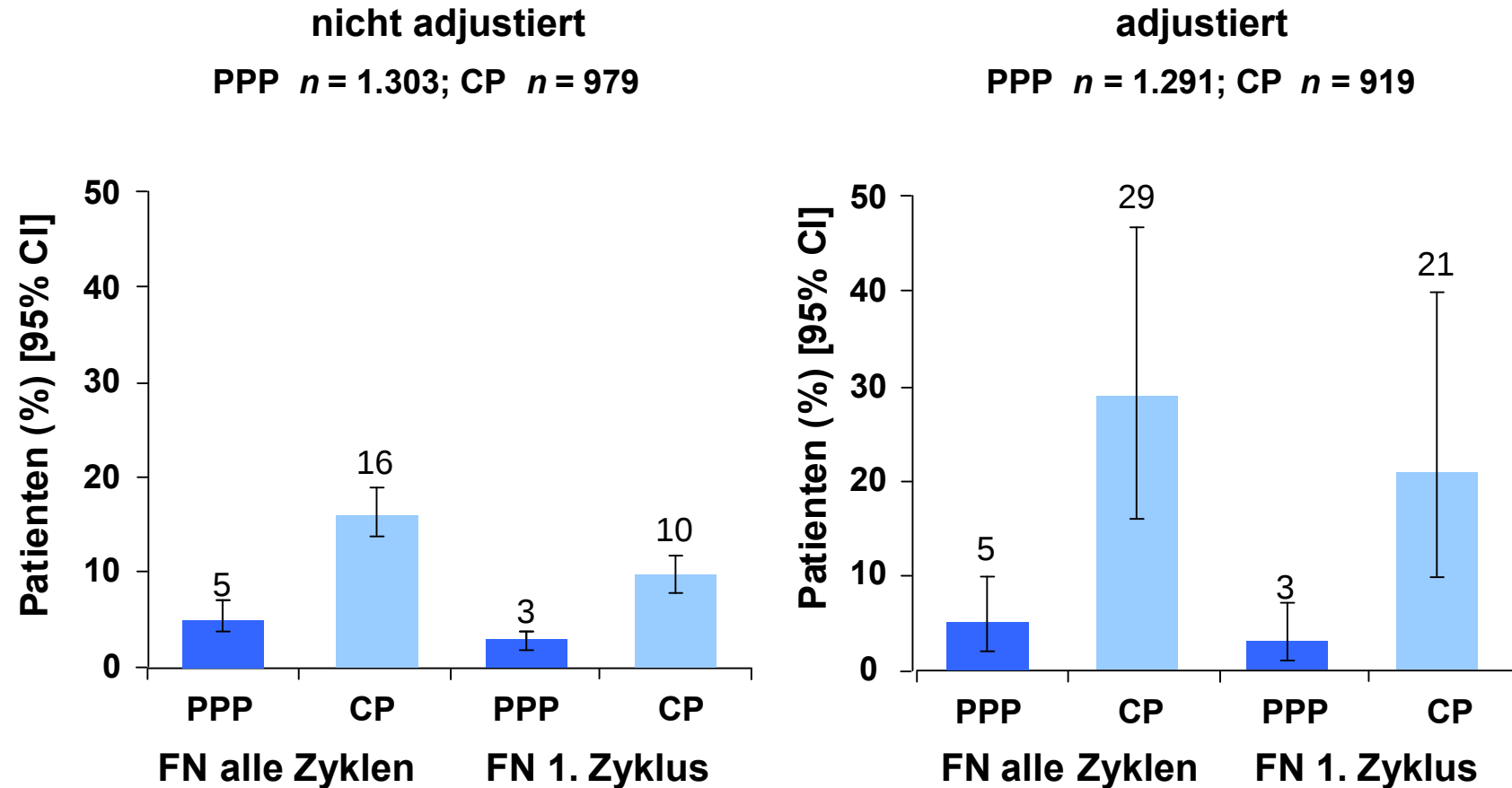
Johanna N. Timmer-Bonte et al.
Journal of Clinical Oncology, 23, 2005: pp. 7974-7984

NeuCuP - Neulasta® vs. übliches Neutropeniemanagement

Eine integrierte Analyse, die die Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim (Neulasta®) mit dem üblichen Neutropenie-Management bei Brustkrebs-Patientinnen vergleicht.

von Minckwitz et al. *Eur J Cancer*, 2009 45(4): 608-617.

Anteil an Patienten mit FN - alle Zyklen und 1. Zyklus



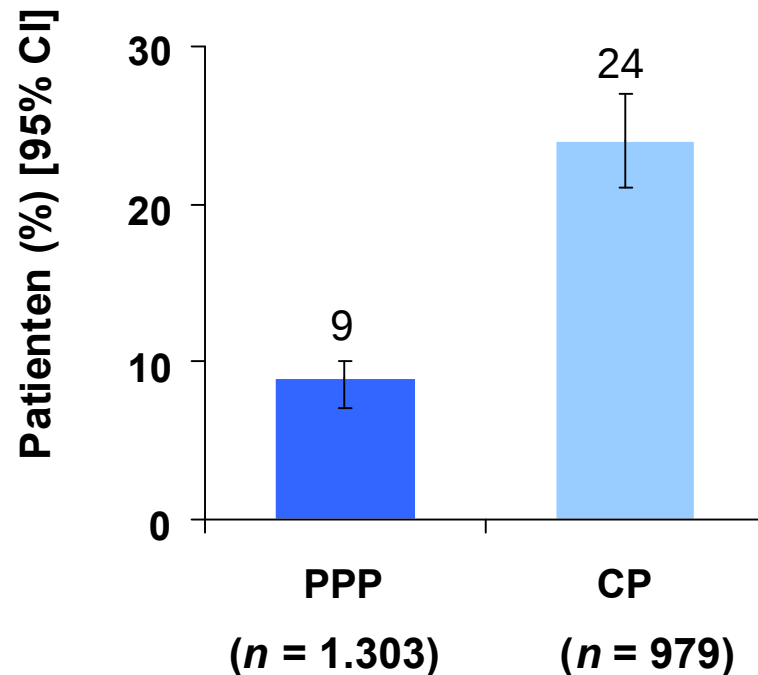
Links: Nicht adjustierte Daten wurden durch deskriptive Analyse des integrierten Datenpools erhalten.

Rechts: Daten adjustiert nach Studie, Alter der Patienten und Krankheitsstadium

PPP führte zu weniger Dosisreduzierungen und Dosisverschiebungen

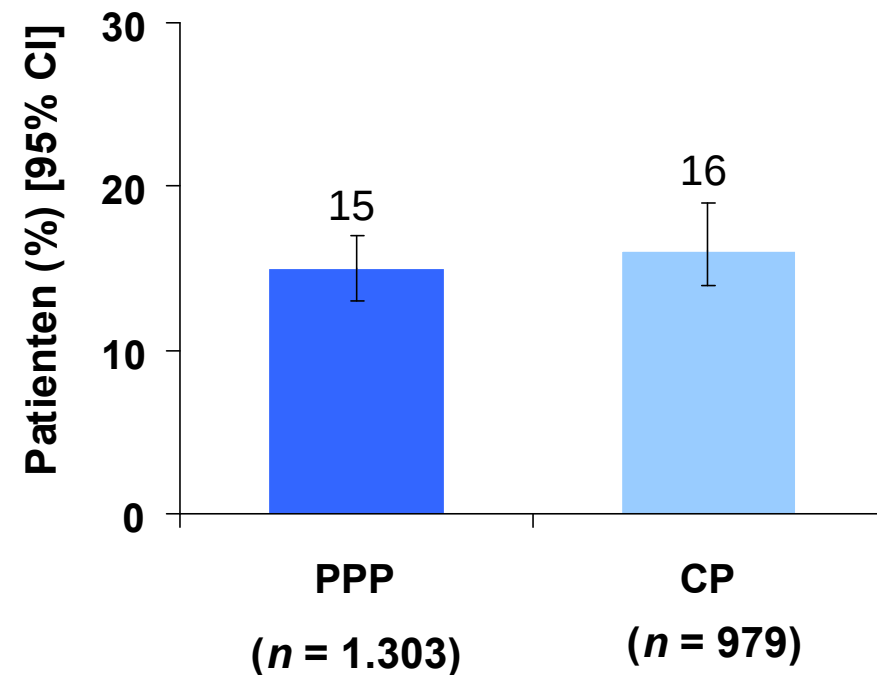
Dosisreduktionen $\geq 15\%$

OR = 0,57; $p = 0,027$



Zyklusverzögerungen > 3 Tage

OR = 0,946; $p = 0,6839$



Nicht adjustierte Daten

von Minckwitz et al. *Eur J Cancer*, 2009 45(4): 608-617.

Prof. Dr. Hartmut Link

VOLUME 25 • NUMBER 21 • JULY 20 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

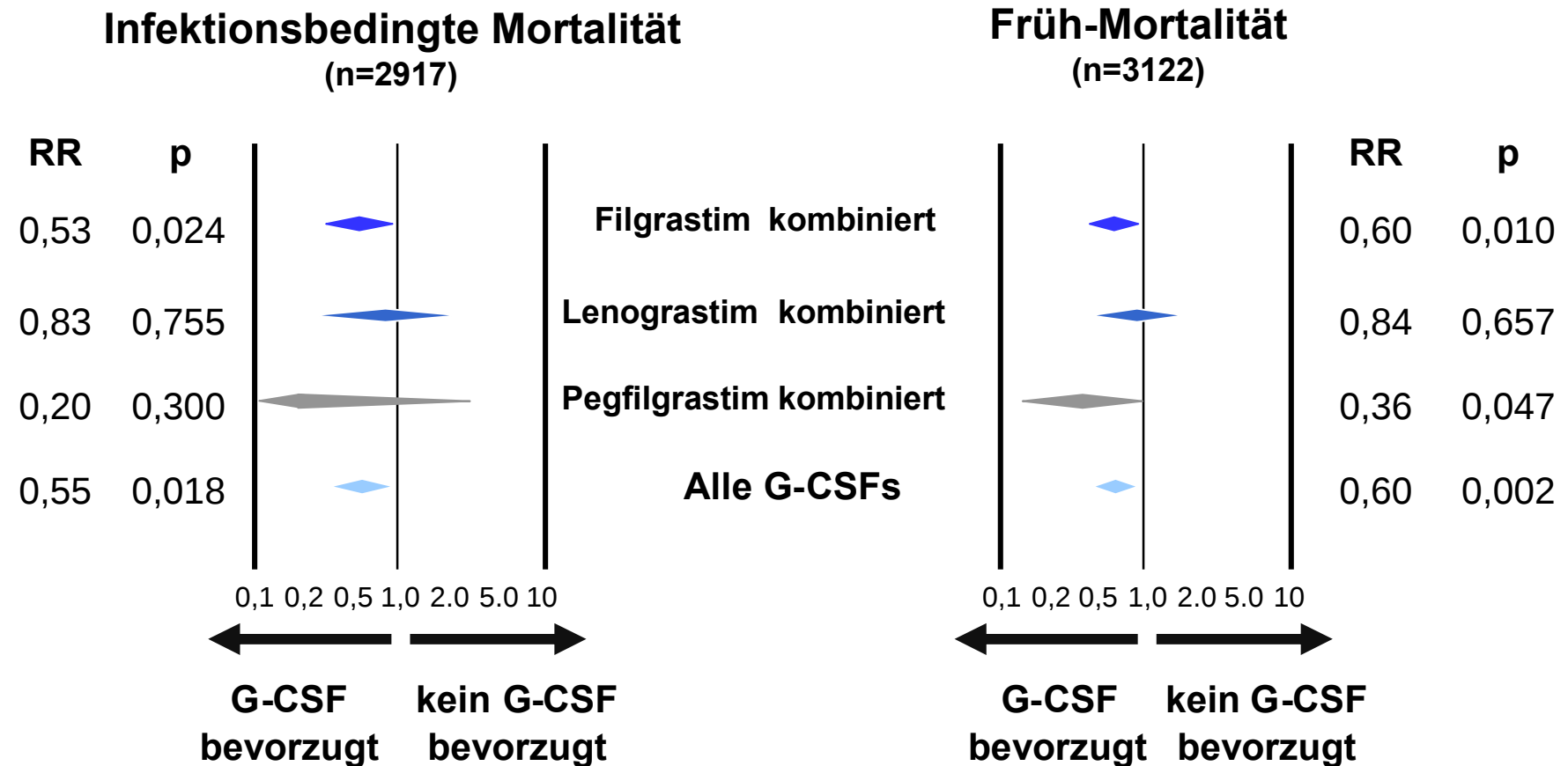
REVIEW ARTICLE

Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy:
A Systematic Review

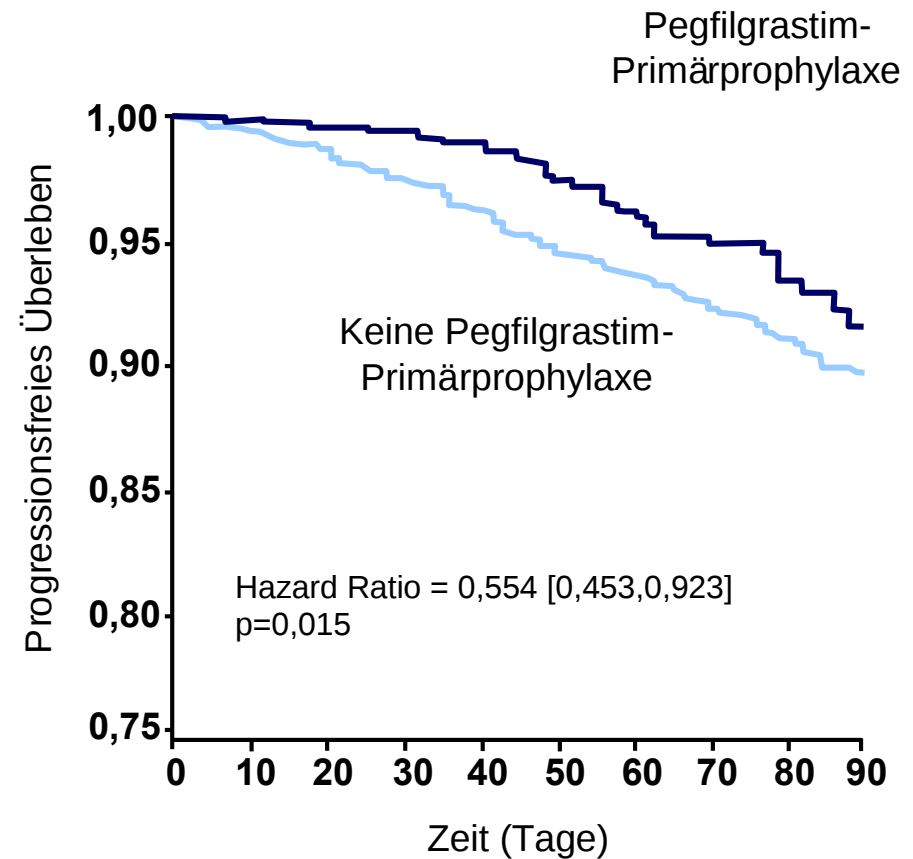
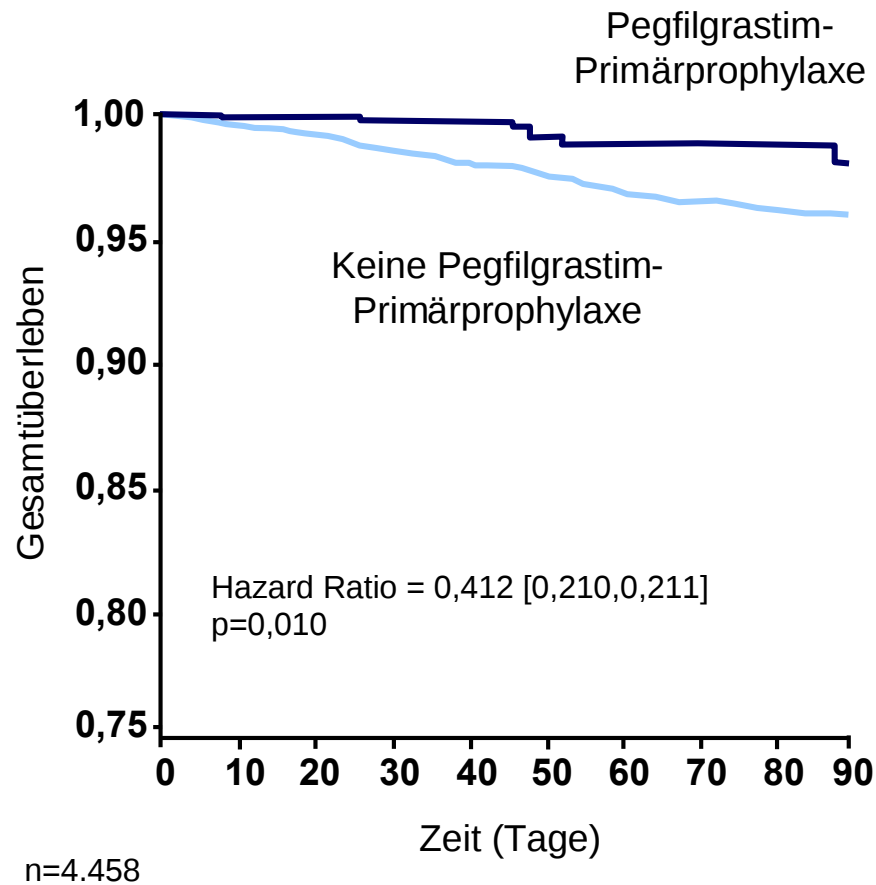
Nicole M. Kuderer, David C. Dale, Jeffrey Crawford, and Gary H. Lyman

Meta-Analyse von randomisiert-kontrollierten Studien

Relatives Risiko von infektionsbedingter und früher Mortalität



Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim zeigte eine verbesserte Gesamtfrühmortalität und PFS



Leitlinien

ASCO	American Society of Clinical Oncology
EORTC	European Society of Research and Treatment of Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
DKG ASORS	Deutsche Krebsgesellschaft, AG Supportivmaßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation, Sozialmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

ASCO: Smith TJ et al. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205

EORTC: Aapro MS et al. *Eur J Cancer* 42: 2433-53, 2006

NCCN. Myeloid growth factors v1.2008; <http://www.nccn.org>. Last accessed Sept.30, 2008

DKG - ASORS: H.Link et al. www.onkosupport.de

DGHO: Engelhardt, M et al. Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (HGF) 2008; www.DGHO.de

ASCO-Empfehlungen 2006

- Konsens zur hohen klinischen Relevanz von FN
- Die aktuellen Empfehlungen beruhen allein auf klinischen Daten
- Berücksichtigung neuer klinischer Daten zu G-CSF und Pegfilgrastim bei moderat myelotoxischer Chemotherapie
- **Absenken der Schwelle für die Primärprophylaxe mit G-CSF von einem FN-Risiko von >40% auf $\geq 20\%$**
- Vor jedem Zyklus Evaluation von:
 - Chemotherapie-assoziiertes FN-Risiko
 - Patientenspezifische Risikofaktoren
 - Behandlungsziel

G-CSF-Leitlinien: Kerninhalte

Inhalte	EORTC ¹	ASCO ²	NCCN ³	ASORS ⁵ DGHO ⁴
Primärprophylaxe mit G-CSF ab FN-Risiko von 20%	✓	✓	✓	✓
Chemotherapie-assoziiertes FN-Risiko	✓	✓	✓	✓
Patienten-spezifische Risikofaktoren	✓	✓	✓	✓
Dosisdichte Chemotherapie	✓	✓	✓	✓
Sekundärprophylaxe	X*	✓	✓	✓
Therapeutischer Einsatz	✓	✓	X	✓
Einhaltung der RDI** der Chemotherapie	✓	✓	✓	✓
Konventioneller G-CSF	✓	✓	✓	✓
Pegfilgrastim	✓	✓	✓	✓

*Ein vorhergehendes FN-Ereignis ist ein Risikofaktor für FN

**RDI = Relative Dosisintensität

1Aapro MS et al. European Journal of Cancer. 2006;42:2433-2453;

2Smith TJ, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3187-3205;

3Crawford J, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. V1.2009.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

4Engelhardt, M et al. Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (HGF); DGHO, 11/ 2008: <http://www.dgho.de>

5 H.Link, www.onkosupport.de

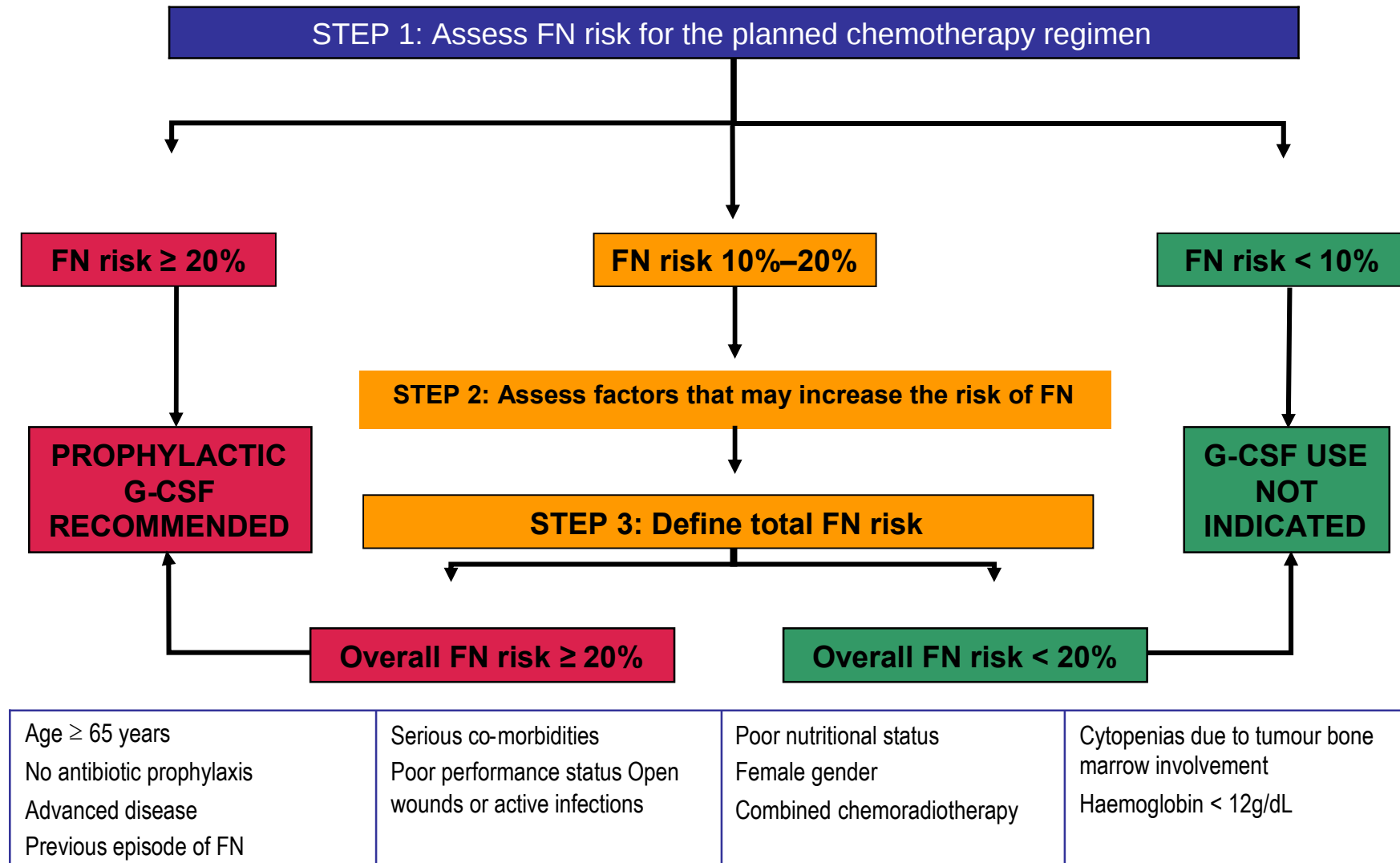
DKG-ASORS, DGHO-Leitlinien 2008: Primärprophylaxe

- Wenn das Risiko einer Infektion bzw. einer febrilen Neutropenie $\geq 20\%$ beträgt (**Empfehlungsgrad A**)
- Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen
- Patienten ≥ 65 Jahren, die eine Chemotherapie in kurativer Intention erhalten (**Empfehlungsgrad B**)
- Bei mittlerem Risiko für eine FN (10-20%), wenn patientenspezifische Risikofaktoren vorliegen (**Empfehlungsgrad A**)
- Keine routinemäßige G-CSF-Gabe bei niedrigem FN-Risiko ($<10\%$) (**Empfehlungsgrad A**)
- Bei dosisdichter Therapie, wenn eine Verbesserung des Überlebens durch diese Therapie nachgewiesen ist (**Empfehlungsgrad A**)

DGHO: Sekundärprophylaxe

- G-CSF-Gabe im folgenden Zyklus
 - nach Fieber in der neutropenischen Phase im zuvor durchgeführten Chemotherapiezyklus
 - wenn die Erhaltung der Dosisintensität sowie die zeitgerechte Gabe der Chemotherapie für den Behandlungserfolg entscheidend ist
(Empfehlungsgrad B)

EORTC and ASCO G-CSF Guideline-Based FN Risk Assessment



Aapro MS et al. Eur J Cancer 42: 2433-53, 2006, Smith TJ, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3187-3205

Chemotherapy-associated risk of febrile neutropenia in lung cancer

Disease	Chemotherapy regimen	FN-Category
SCLC	ACE	>20%
SCLC	Topotecan	>20%
SCLC	ICE	>20%
NSCLC	Etoposide / Cisplatin	>20%
NSCLC	Docetaxel / Carboplatin	>20%
SCLC	Etoposide / Carboplatin	10-20%
NSCLC	Paclitaxel / Cisplatin	10-20%
NSCLC	Gemcitabine / Docetaxel	10-20%
NSCLC	Vinorelbine / Cisplatin	10-20%

NCCN Practice Guidelines 1.2008; Aapro, M. Eur.J.Cancer,42,2006, 2433-2453

Zusammenfassung: Rationale für die G-CSF Therapie

- Reduktion der febrilen Neutropenie
- Weniger Mortalität durch febrile Neutropenie
- Weniger Morbidität durch febrile Neutropenie
- Einhalten der Dosisintensität der Chemotherapie
- Kosteneffektivität
- Erhaltung der Lebensqualität bei Krebstherapie