

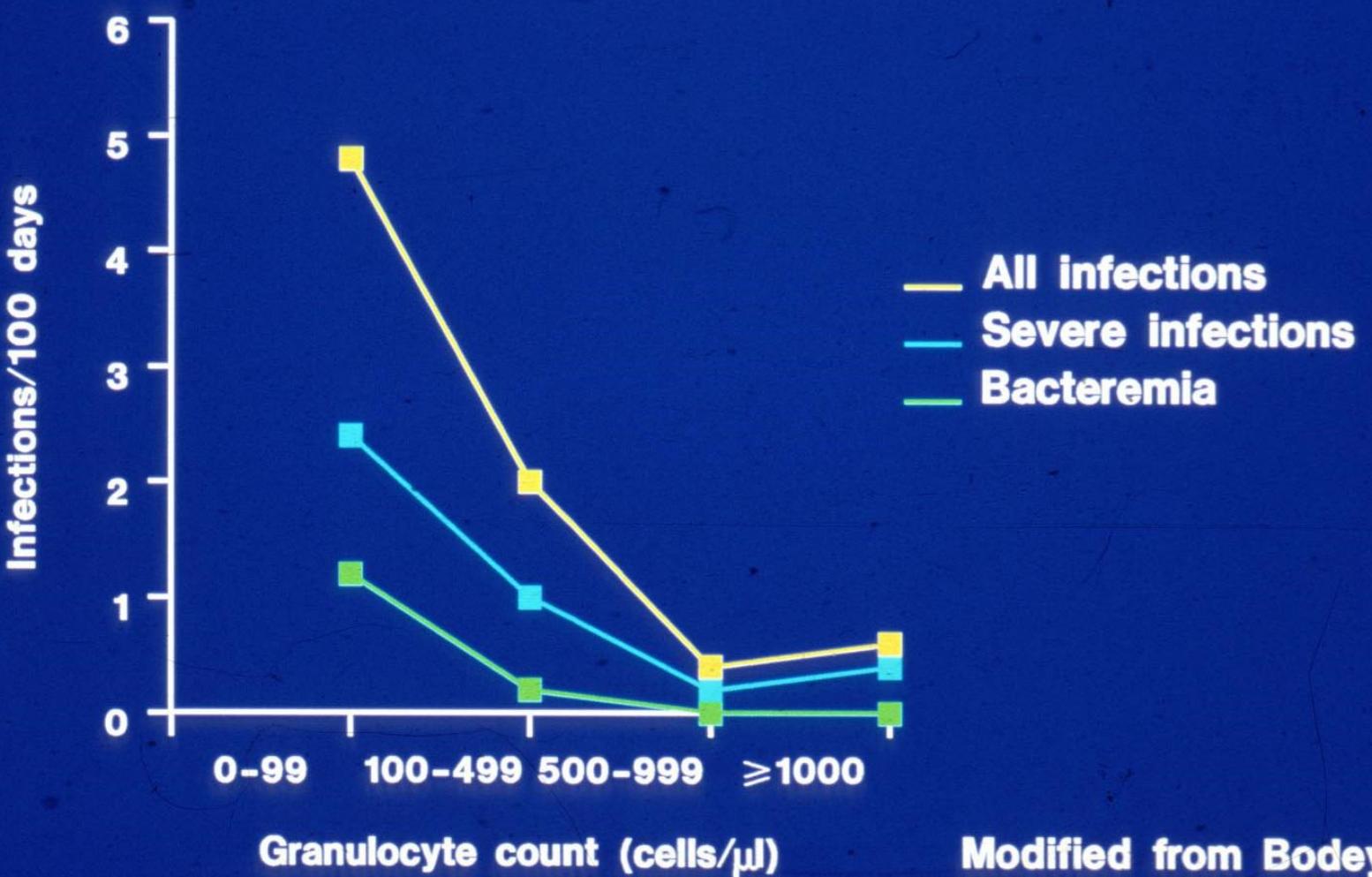


# Risiko der Neutropenie und febrilen Neutropenie Klassifikation von Therapieprotokollen und FN-Risiko App

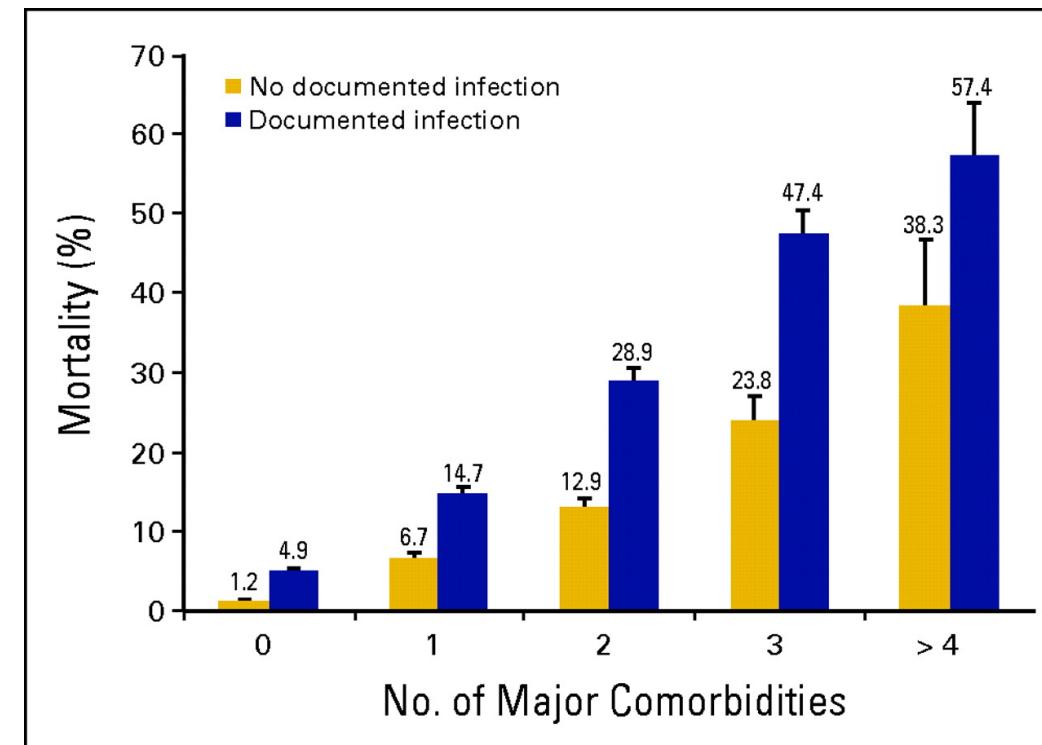
Hartmut Link, Kaiserslautern  
16.3.2019

# INCIDENCE OF INFECTION DURING INDUCTION THERAPY

## *Acute non-lymphocytic leukemia*



# Risk of mortality among patients with cancer hospitalized with febrile neutropenia



Lyman GH, Rolston KVI. JOP 2010;6:149–152

©2010 by American Society of Clinical Oncology

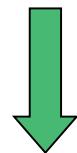
JOURNAL OF ONCOLOGY PRACTICE

*Based on the reported number of major associated comorbidities and infectious complications, including Gram-negative or Gram-positive sepsis, invasive aspergillosis or candidiasis, pneumonia, hypotension, pulmonary embolism, or underlying diseases of the heart, lung, kidney, liver, or CNS*

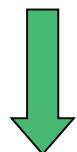
# Welche potenziellen kurz- und langfristigen Auswirkungen hat FN?

## Febrile Neutropenie

Kurzfristige Auswirkungen<sup>1</sup>



Infektionen



Hospitalisierung

Langfristige Auswirkungen<sup>2</sup>



Dosisreduktion /  
Zyklusverschiebung



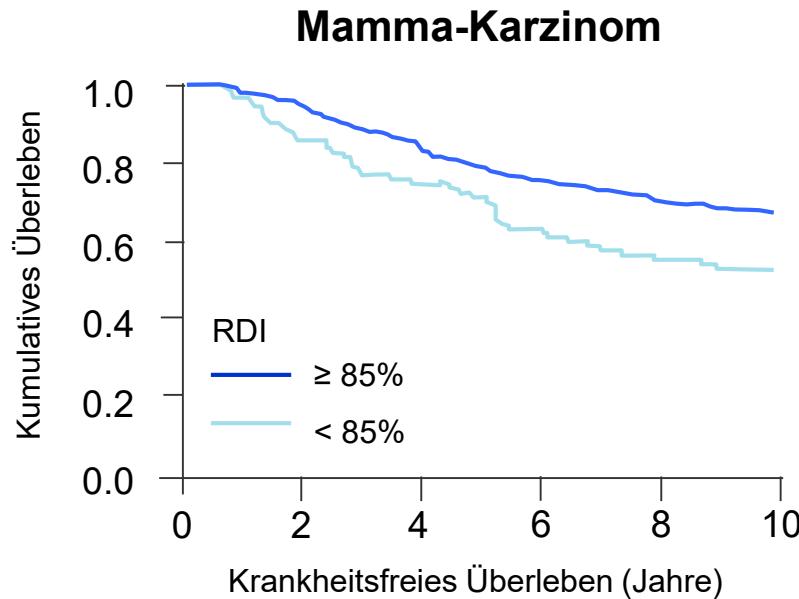
Eingeschränkte  
Wirksamkeit der  
Behandlung<sup>3</sup>

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

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

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

# Verringerte Dosisintensität – Einfluss auf die Überlebensrate

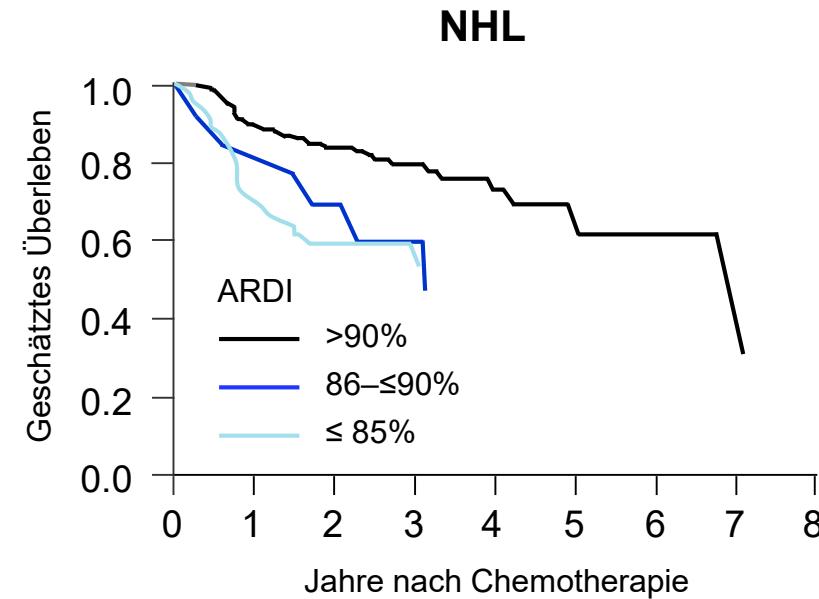


Eine verringerte Dosisintensität führte zu geringerem OS bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und anthrazyklinhaltiger Chemotherapie<sup>1</sup>

OS, Gesamtüberleben (overall survival); (A)RDI, (durchschnittliche) relative Dosisintensität; DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma

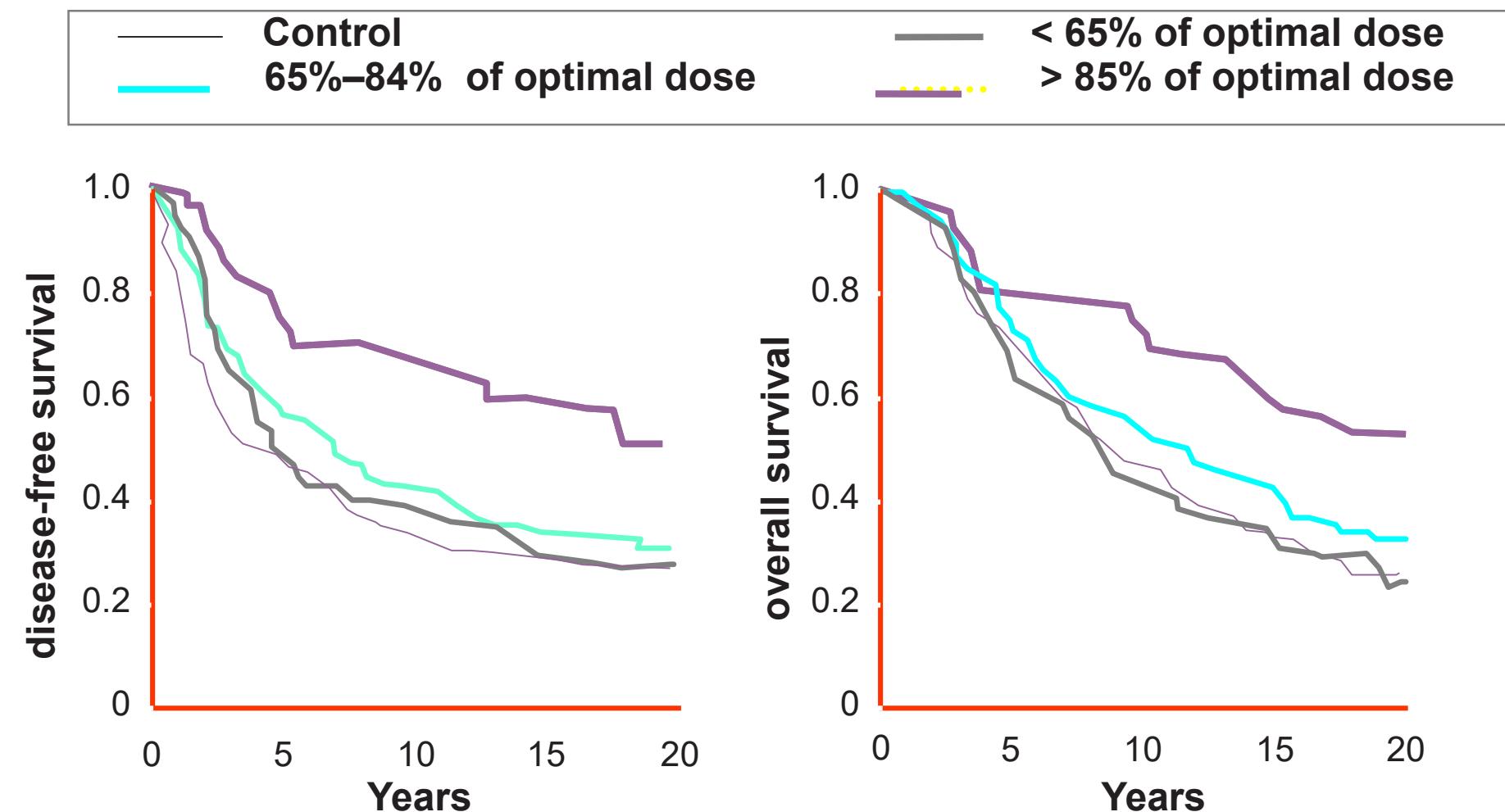
<sup>1</sup>Chirivella I et al. Breast Cancer Res Treat. 2009;114:479-484

<sup>2</sup>Bosly A. et al. Ann Hematol 2008; 87:277–283.



Eine verringerte Dosisintensität führte zu geringerem Gesamtüberleben bei DLBCL-Patienten mit CHOP-21 Chemotherapie<sup>2</sup>

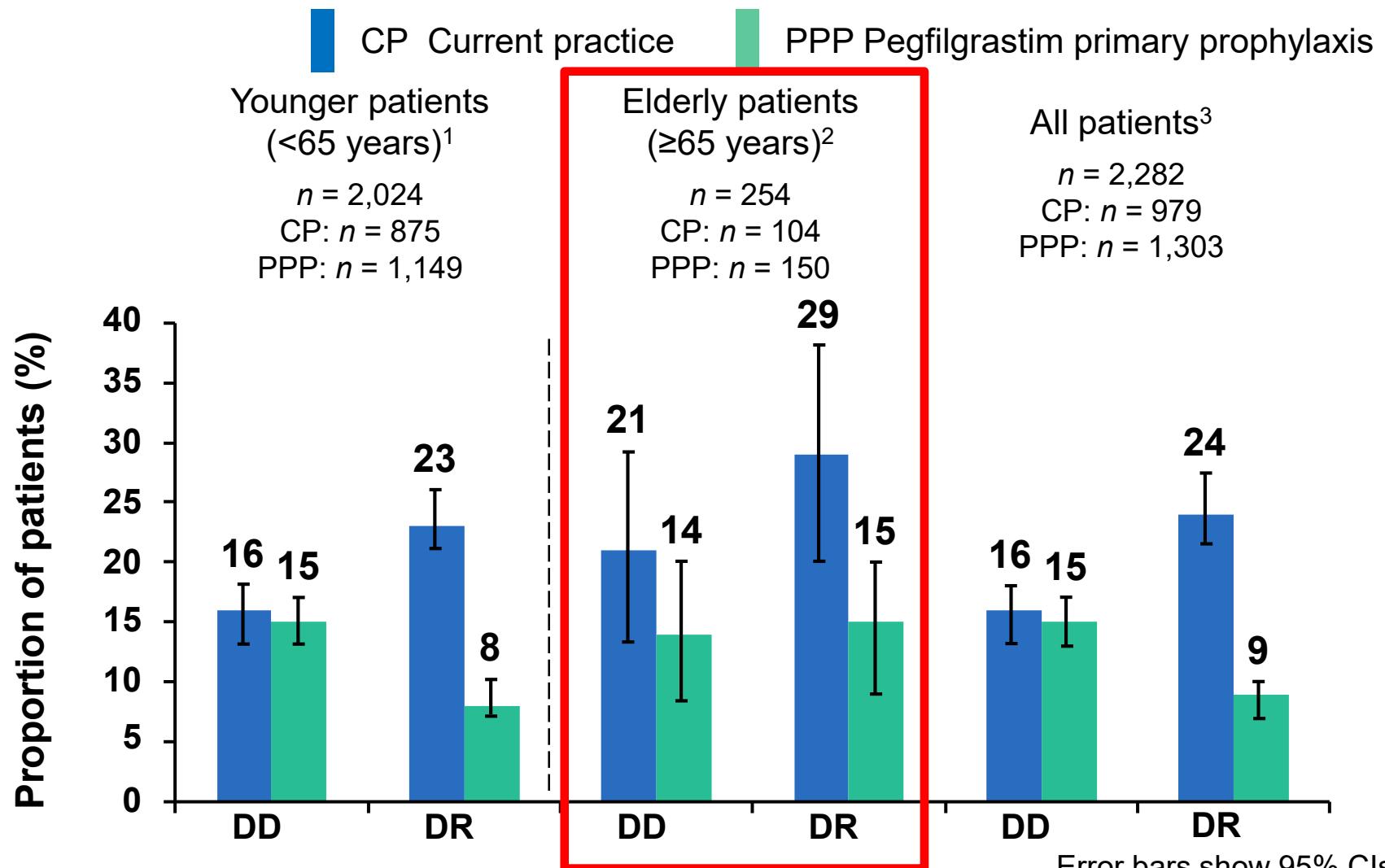
# Dose intensity in Node positive Breast Cancer: CMF



Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A., Zambetti, M., & Brambilla, C. (1995).

Adjvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up.  
N Engl J Med, 332(14), 901-906.

# Primary Pegfilgrastim Prophylaxis Reduces the Occurrence of Dose Delays and Dose Reductions



1. Schwenkglenks M, et al. EBCC. 2008;6:Abstract. 2. Aapro M, et al. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74:203-210. 3. von Minckwitz G, et al. *Eur J Cancer.* 2009;45:608-617.

A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN.

Dose density achieved in trial arms

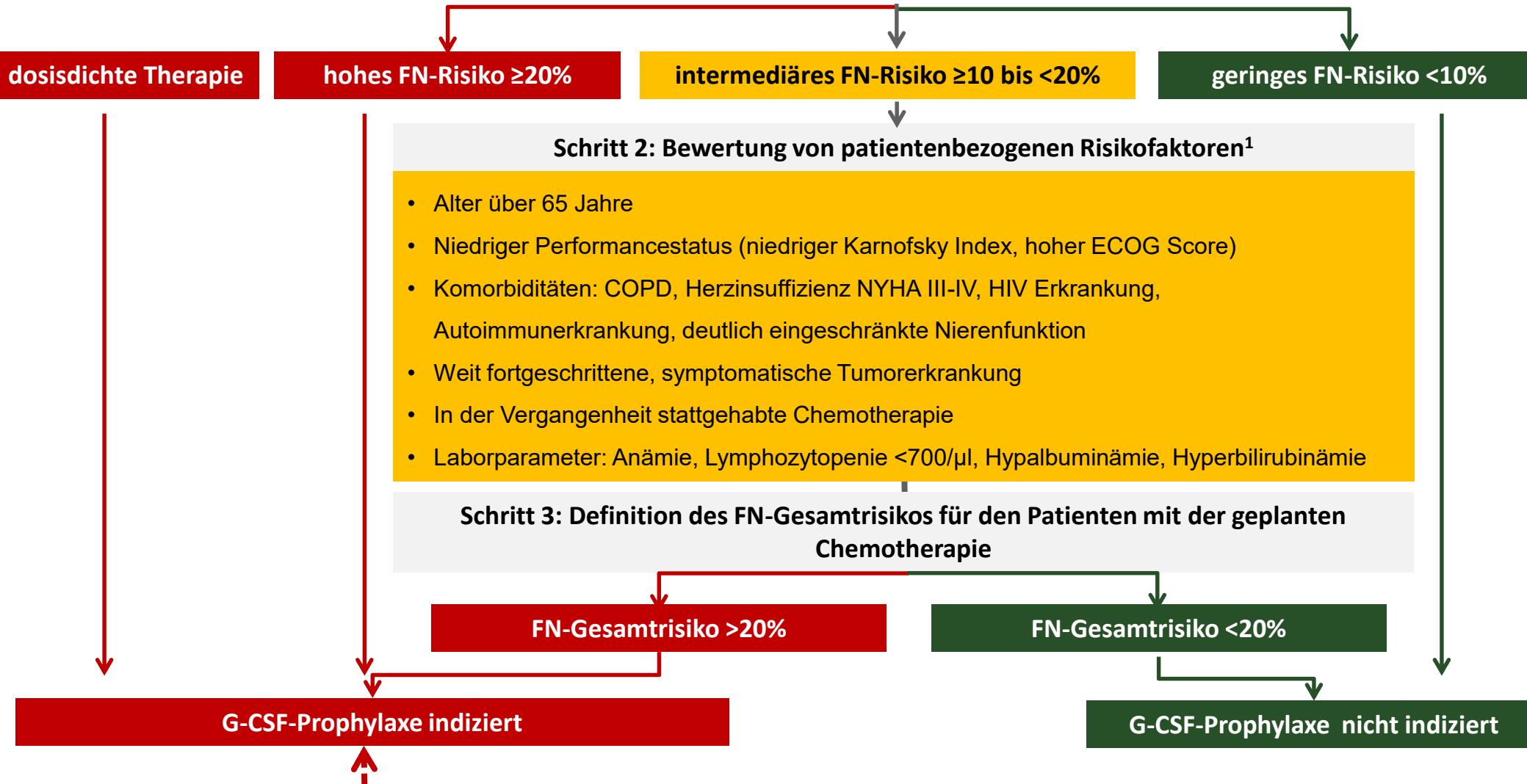
	N	RDI calculable	Number with ≥85% RDI	Percentage with ≥85% RDI	Odds ratio (95% CI)
<b>Conservative management</b>	203	200	100	50	
<b>Granulocyte colony-stimulating factor</b>	204	201	151	75.1	3.02 (1.98,4.61) P < 0.0001
<b>Filgrastim</b>	129	128	89	69.5	
<b>Pegfilgrastim</b>	75	73	62	84.9	

*Italic values indicate unplanned analysis.*

Leonard, R. C., Mansi, J. L., Keerie, C., Yellowlees, A., Crawford, S., Benstead, K., . . . Anglo-Celtic Collaborative Oncology, G. (2015). A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Ann Oncol*, 26(12), 2437-2441. doi:10.1093/annonc/mdv389

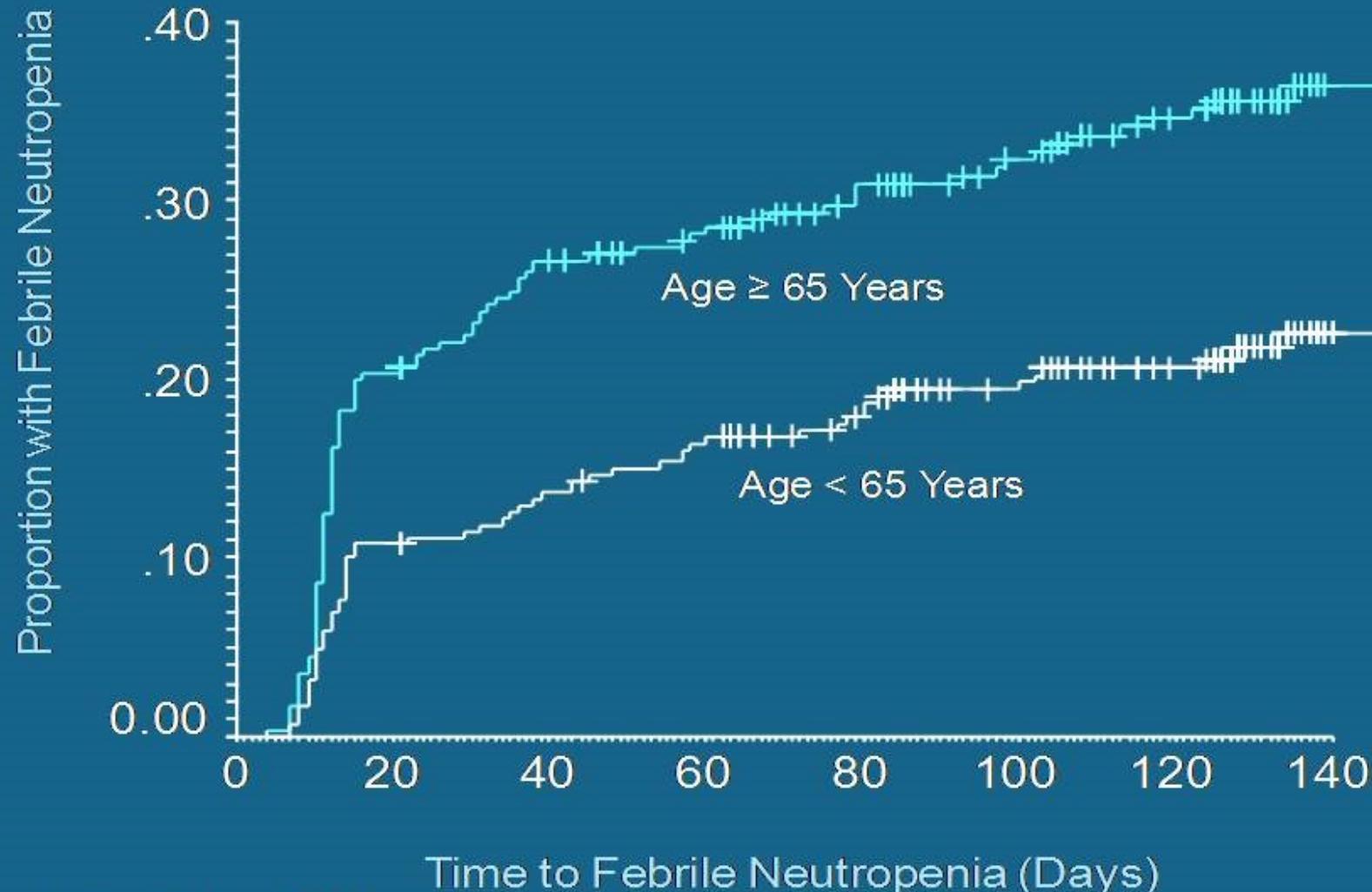
# Analyse des Risikos der febrilen Neutropenie (FN) vor jedem Chemotherapiezyklus

## Schritt 1: Bewertung des FN-Risikos mit dem das Chemotherapie - Protokoll assoziiert ist<sup>1-5</sup>



1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/054OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>. 2. Klastersky J. et al. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v111–v118; 3. Aapro MS et al. Eur J Cancer 2011; 47(1): 8–32; 4. Myeloid Growth Factors, NCCN Guidelines Version 1.2018, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloid\\_growth.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf); 5. Smith TJ et al. J Clin Oncol 2006; 24(19): 3187–205

## Cumulative Risk of Febrile Neutropenia in Chemotherapy Patients



Lyman et al: *Leuk & Lymph* 2003

**Onkopti®**  
**Digitalisierte onkologische**  
**Therapieprotokolle im Internet**  
**[www.onkopti.de](http://www.onkopti.de)**

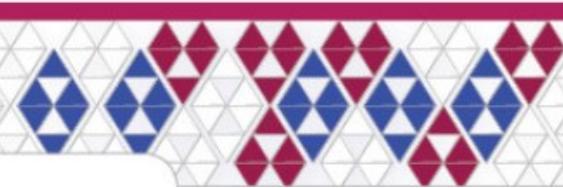
Onkodin GmbH Kaiserslautern

Kooperationen

Fraunhofer-Institut für Experimentelles Software Engineering (IESE), Kaiserslautern

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) - Deutsche Krebsgesellschaft

UCT - Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen Mainz



- Datenbank als Werkzeug für die Erstellung, Verwaltung und Anwendung **digitalisierter** onkologischeTherapieprotokolle
- Zentrale Bereitstellung aktueller, anwendungsspezifischer digitalisierter Therapieprotokolle einschließlich der Supportiv- und Begleithandlung
  - Standardisierung
  - Qualitätssicherung
  - Expertenreview
  - Aktualisierung mit neuen Protokollen
  - Update bei Bedarf
  - Download
  - Unterstützung und Dokumentation der individualisierten Therapie

Startseite > Protokolle > Beispiele

## Beispiele

FOLFIRINOX - Oxaliplatin 85 / Folinsäure 400 / Irinotecan 180 / Fluorouracil 2400, metastasiertes Pankreaskarzinom, PID 47 V1.2

R-CHOP 14 - Rituximab 375 / Cyclophosphamid 750 / Doxorubicin 50 / Vincristin 2 / Prednisolon 100, diffus großzelliges B-Non-Hodgkin-Lymphom, PID 112 V1.1

Ansichten:  MINI  BASIS  KURZ  STANDARD  KOMPLETT  RISIKEN

Funktionen: PDF-Export CATO-Export

**R-CHOP 14 - Rituximab 375 / Cyclophosphamid 750 / Doxorubicin 50 / Vincristin 2 / Prednisolon 100, diffus großzelliges B-Non-Hodgkin-Lymphom**

Protokoll-ID: 112 V1.1 (komplett)

### Indikation(en)

- Non-Hodgkin-Lymphom, B-Zell-Typ, diffus großzelliges
- Non-Hodgkin-Lymphom, B-Zell-Typ, folliculäres Grad IIIb

### Protokollklassifikation

Klassifikation: aktueller Standard

Intensität: Standard-Dosis

Therapiemodus: Erstlinie

Therapieintention: kurativ

Zyklen: Zyklusdauer 14 Tage, empfohlene Zyklen: 6

Risiken: Emetogenität (MASCC/ESMO): moderat (30-90%)

Neutropenie: sehr hoch (>41%)

febrile Neutropenie: hoch (>20%)

Anämie Hb unter 8g/dl: hoch (16-30%)

Neuropathie: CTC AE °3-4: 7%

### Flüssigkeitszufuhr: Jonosteril

HYD

Zugang: peripher venös

Flüssigkeitszufuhr vor, während oder nach der Antitumortherapie

Tag Substanz Dosierung Trägerlösung Appl. Inf.-Dauer Ablauf

1 **Jonosteril** 500 ml keine i.v. 60 min 60 min vor Rituximab (d1) oder vergleichbare isotonen kristalloide Elektrolytlösung

Allergieprophylaxe: Rituximab Allergieprophylaxe (Paracetamol, AP Dimetinden)



H.Link

Abmelden

## Medikamentöse Tumortherapie: R-CHOP (RITU + CHOP d1)

CTX

Zugang: zentral venös

R-CHOP, alle Substanzen an d1

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1-5	<b>Prednisolon</b>	100 mg		p.o.		1-0-0-0
Mindestens 60 Minuten vor Rituximab an Tag 1 verabreichen.						
1	<b>Rituximab</b>	375 mg/m <sup>2</sup> KOF	NaCl 0,9% 500 ml	i.v.	4 h	Reihenfolge
Init. Infusionsgeschwindigkeit 50mg/h; sie kann alle 30min um 50mg/h auf max. 400mg/h gesteigert werden. Weitere Infusionen: init. Infusionsgeschwindigkeit 100mg/h, die alle 30min um 100mg/h bis max. 400mg/h gesteigert werden kann.						
1	<b>Cyclophosphamid</b>	750 mg/m <sup>2</sup> KOF	NaCl 0,9% 500 ml	i.v.	60 min	Reihenfolge
1	<b>Doxorubicin</b>	50 mg/m <sup>2</sup> KOF	Glucose 5% 250 ml	i.v.	15 min	Reihenfolge
1	<b>Vincristin</b>	2 mg	NaCl 0,9% 50 ml	i.v.	3 min	Reihenfolge

### Flüssigkeitszufuhr: Hydrierung nach Vincristin

HYD

Zugang: peripher venös

Zur Vorbeugung von Venenreizungen.

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1	<b>Jonosteril</b> 250 ml	keine		i.v.	15 min	0 min nach Vincristin (d1)

### Hämatopoetische Wachstumsfaktoren: FN-Risiko über 20%, G-CSF langwirksam, pegyliert

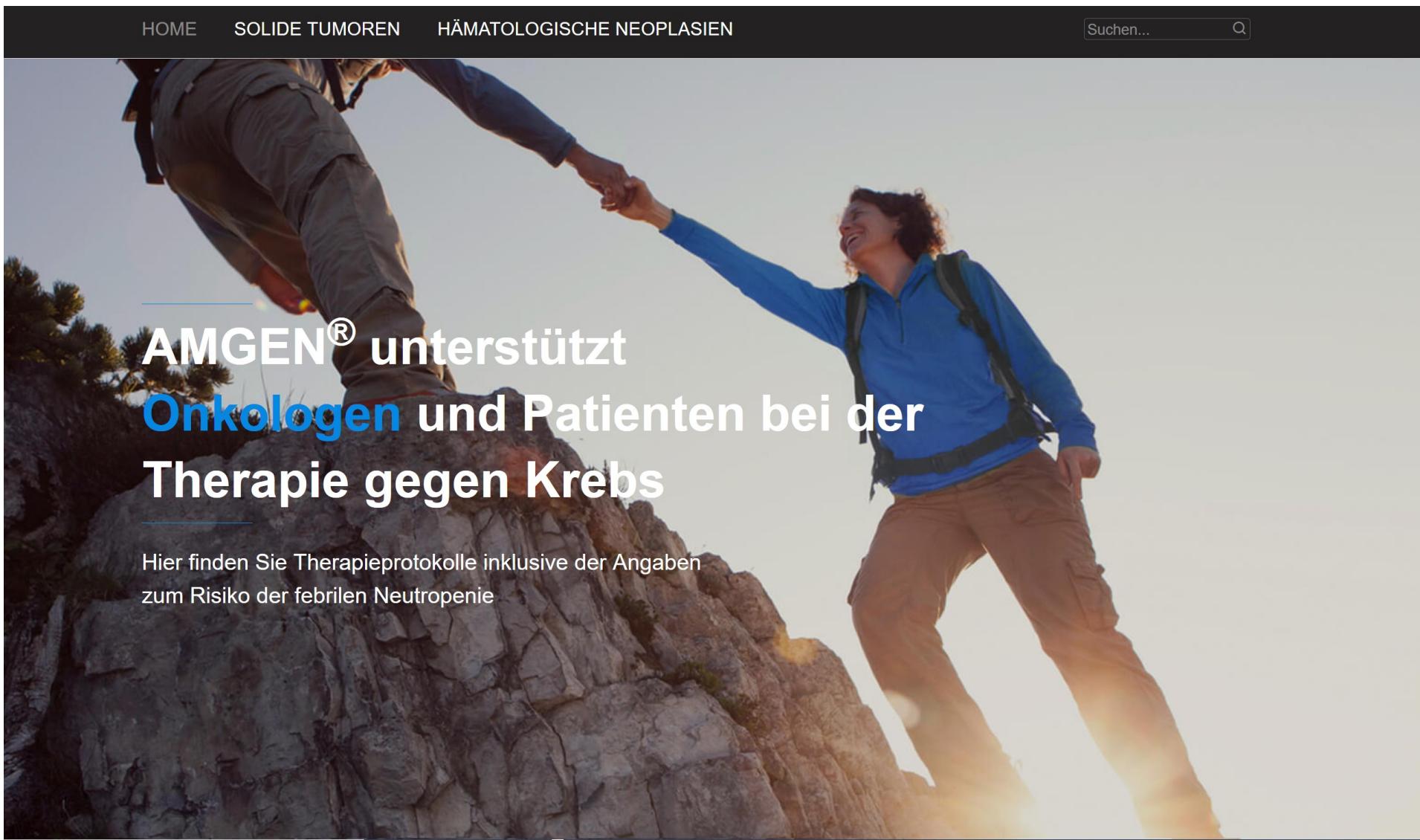
HW

Zugang: - entfällt -

Risiko der febrilen Neutropenie (FN) >20%, ASCO 2015, DKG 2016

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
2	<b>Pegfilgrastim</b> 6 mg	keine		s.c.	Bolus	24 h nach Vincristin (d1)

[www.neutropenie.de](http://www.neutropenie.de)



HOME   SOLIDE TUMOREN   HÄMATOLOGISCHE NEOPLASIEN

Suchen...

**AMGEN® unterstützt  
Onkologen und Patienten bei der  
Therapie gegen Krebs**

Hier finden Sie Therapieprotokolle inklusive der Angaben  
zum Risiko der febrilen Neutropenie



HOME

SOLIDE TUMOREN

HÄMATOLOGISCHE NEOPLASIEN

Suchen

Analkarzinom

Cholangiozelluläres Karzinom

Chorionkarzinom

Endometriumkarzinom

Gastrointestinaler Stromatumor

Gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasie

Glioblastom

Gliom

Gliome niedrigen Malignitätsgrades (low grade glioma)

Hamblasenkarzinom

Hepatozelluläres Karzinom

Hodentumor

Hypopharynxkarzinom

Karzinom bei unbekanntem Primärtumor

Kleinzeliges Lungenkarzinom

Kolonkarzinom

Kolorektales Karzinom

Kopf-Hals-Tumoren (Plattenepithel-)

Larynxkarzinom

Lebersarkom, undifferenziert

Magenkarzinom

Mammakarzinom

Melanom, malignes

Meningeosis neoplastica

Merkelzellkarzinom

Mundhöhlenkarzinom

Nasopharynxkarzinom

Nebennierenrindenkarzinom

Neuroendokrines Karzinom

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Adeno-)

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Plattenepithel/epidermoid)

Nierenbeckenkarzinom

Nierenzellkarzinom

Oropharynxkarzinom

Ösophaguskarzinom

Ovarialkarzinom, epithelial

Pankreaskarzinom

Peritonealkarzinom

Peritonealkarzinose, sekundär

Pleuramesotheliom

Prostatakarzinom

Pseudomyxoma peritonei

Rektumkarzinom

Rhabdomyosarkom

Schilddrüsenkarzinom

Thymom/Thymuskarzinom

Weichteilsarkom

Zervixkarzinom

**Risiko der febrilen Neutropenie**

- Nicht Angegeben
- Nicht Aufgetreten
- Gering
- Moderat
- Hoch

**Substanzen**

- Afatinib
- Alectinib
- Atezolizumab
- Bevacizumab
- Carboplatin
- Cetuximab
- Cisplatin
- Crizotinib
- Dabrafenib
- Docetaxel
- Durvalumab
- Erlotinib
- ..

Afatinib 40, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Adeno-, EGFR-Mutation +), PID 197 V1.0

Alectinib 600, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (ALK+), Erstlinie, PID 975 V1.0

Alectinib 600, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (ALK+), Zweitlinie, PID 888 V2.1

Atezolizumab 1200, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Zweitlinie, PID 886 V1.0

Carboplatin 5 / Vinorelbine 25, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, PID 284 V1.1

Cisplatin 100 / Etoposid 100, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvant, PID 243 V1.0

Cisplatin 100 / Vinblastin 5 / Radiatio, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, PID 857 V1.0

Cisplatin 50 / Etoposid 50 / Radiatio, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, PID 858 V1.0

Cisplatin 50 / Etoposid 50 / Radiatio, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, PID 252 V2.0

Cisplatin 80 / Gemcitabin 1250 / Bevacizumab 7,5, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Adeno-), PID 770 V1.0

Crizotinib 250, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (ALK+), Erstlinie, PID 807 V1.1

Crizotinib 250, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (ALK+), Zweitlinie, PID 198 V1.0

Crizotinib 250, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (ROS1+), PID 806 V1.0

Dabrafenib 150 / Trametinib 2, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, PID 578 V1.0

X Suchen... 

< SOLIDE TUMOREN

Analkarzinom

Cholangiozelluläres Karzinom

Chorionkarzinom

Endometriumkarzinom

Gastrointestinaler Stromatumor

Gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasie

Glioblastom

Gliom

Gliome niedrigen Malignitätsgrades (low grade glioma)

Harnblasenkarzinom

Hepatozelluläres Karzinom

Hodentumor

NICHTKLEINZELLIGES LUNGENKARZINOM

Risiko der febrilen  
Neutropenie

Filter zurücksetzen

Nicht  
Angegeben

Nicht  
Aufgetreten

Gering

Moderat

Hoch

Substanzen

Afatinib

Bevacizumab

Carboplatin 5 /  
Vinorelbin 25,  
nichtkleinzelliges  
Lungenkarzinom,  
PID 284 V1.1

Cisplatin 100 /  
Etoposid 100,  
nichtkleinzelliges  
Lungenkarzinom,  
adjuvant, PID 243  
V1.0

Docetaxel 75 /  
Carboplatin 6,  
nichtkleinzelliges  
Lungenkarzinom,  
PID 154 V1.0

NICHTKLEINZELLIGES LUNGENKARZINOM

**Carboplatin 5 / Vinorelbin 25,  
nichtkleinzelliges  
Lungenkarzinom**

Protokoll-ID: 284 Version: 1.1

Indikation(en)

- Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
- Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Adeno-)
- Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Plattenepithel/epidermoid)



Suchen...

**Zyklen:**

Zyklusdauer 21 Tage, empfohlene Zyklen: 6

**Risiken:**

Neutropenie: hoch (21-40 %),

febrile Neutropenie: mittel (10-20 %)

Heigener: FN + Infektionen 10%; Helbekkmo  
21%**Risiko:**Risiko der febrilen Neutropenie (FN) 10-20%  
und 1 Risikofaktor: Alter > 65 J.,Laborparameter (Anämie, Lymphozytopenie  
< 700/ $\mu$ l, Hypalbuminämie,Hyperbilirubinämie) frühere Chemotherapie,  
Komorbiditäten, niedrigerPerformancestatus, weit fortgeschrittene,  
symptomatische Tumorerkrankung (DKG  
2016)

Suchen...

**Medikamentöse Tumortherapie CTX**

Carboplatin/Vinorelbine bei NSCLC

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung
1	<b>Carboplatin</b>	5 AUC	Glucose 5%
1,8	<b>Vinorelbine</b>	25 mg/m <sup>2</sup> KOF	NaCl 0,9% 1

**Literatur:**

Heigener DF, Open, randomized, multi-center phase II study comparing efficacy and tolerability of Erlotinib vs.

Carboplatin/Vinorelbine in elderly patients (>70 years of age) with untreated non-small cell lung cancer, Lung Cancer 2014

Apr;84(1):62-6, [PMID]

Helbekkmo N, Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. Br J Cancer 2007 Aug



Suchen...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

2



National Institutes of Health

Advanced

Send to

Format: Abstract

[Lung Cancer](#), 2014 Apr;84(1):62-6. doi: 10.1016/j.jlungcan.2014.01.024. Epub 2014 Feb 3.

**Open, randomized, multi-center phase II study comparing efficacy and tolerability of Erlotinib vs. Carboplatin/Vinorelbine in elderly patients (>70 years of age) with untreated non-small cell lung cancer.**

Heigener DF<sup>1</sup>, Peppermann KM<sup>2</sup>, Pawel JV<sup>3</sup>, Fischer JR<sup>4</sup>, Kortsik C<sup>5</sup>, Bohnet S<sup>6</sup>, Eiff MV<sup>7</sup>, Koester W<sup>8</sup>, Thomas M<sup>9</sup>, Schnabel PA<sup>10</sup>, Reck M<sup>11</sup>.

[Author information](#)**Abstract**

**BACKGROUND:** Targeting the epidermal-growth-factor-receptor (EGFR) in non-small cell lung cancer (NSCLC) is an established treatment option with less toxicity compared to conventional chemotherapy. This study was undertaken to determine whether Erlotinib is non-inferior compared to chemotherapy as a first-line therapy in unselected elderly patients.

**MATERIALS AND METHODS:** Patients ≥ 70 years with untreated, metastatic NSCLC were randomized to Erlotinib (E), 150 mg/day or Carboplatin (AUC5) plus Vinorelbine (25mg/m<sup>2</sup>) on days 1 and 8 every three weeks (CV). Primary endpoint was progression-free survival (PFS). After progression, crossover was strongly recommended. Secondary endpoints were duration of response, 1-year survival, overall survival (OS), response rate (RR), quality of life (FACT-L), assessment of comorbidities by simplified comorbidity score (SCS) and Charlson's comorbidity score, safety and assessment of molecular markers.

**RESULTS:** Between June 2006 and August 2008 284 pts were randomized to E (144) and CV (140). PFS was significantly inferior with E (median PFS 2.4 versus 4.6 months [HR 1.6, 75% CI 1.22-2.09, p: 0.0005]) as well as RR (7.8% v 28.3%, p: 0.0001). No significant difference in OS appeared (median E: 7.3 months versus CV: 8.4 months, HR: 1.24 [75% CI 0.9-1.71]). In never smokers PFS (median PFS: 3.7 v 4.3 m, E v CV, HR 0.72, 75% CI 0.35-1.48) and OS (median: 16.5 versus 17 months, HR 0.99 [75% CI 0.38-2.57]) were comparable. More skin toxicity and diarrhea was seen with E compared to more myelotoxicity, neurotoxicity and constipation with CV. Less severe adverse events were observed with E (81 v 102, E v CV).

**CONCLUSION:** CV had an increased efficacy compared with E in an unselected population of elderly patients with advanced NSCLC.

Copyright © 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**KEYWORDS:** Chemotherapy; Elderly; Erlotinib; NSCLCPMID: 24560332 DOI: [10.1016/j.jlungcan.2014.01.024](https://doi.org/10.1016/j.jlungcan.2014.01.024)

[Indexed for MEDLINE]



Publication types, MeSH terms, Substances

LinkOut - more resources



# Febrile Neutropenie FN App

---

- Als App und Website: [www.neutropenie.de](http://www.neutropenie.de)
  - Login: amgende, Pass: neutro2018, dann Doccheck Login
- App: Android Play-Store
- <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.conceptlab.neutropenie>
- > 1000 aktuelle onkologische Therapieprotokolle aus der [www.onkopti.de](http://www.onkopti.de) Datenbank
  - Suchfunktionen nach Substanzen und FN- Risiko
- Regelmäßige Ergänzung neuer Protokolle
- Updates bei Bedarf
- Angaben der Substanzen und Dosierungen
- **Risiko der Neutropenie und febrilen Neutropenie**
- **Angabe des Literaturzitates**
- **Verlinkung zu PubMed**
- Rasche Entscheidungsfindung bei der G-CSF Prophylaxe nach Leitlinie