



# Neutropenie und Granocyte®

Interne Fortbildung



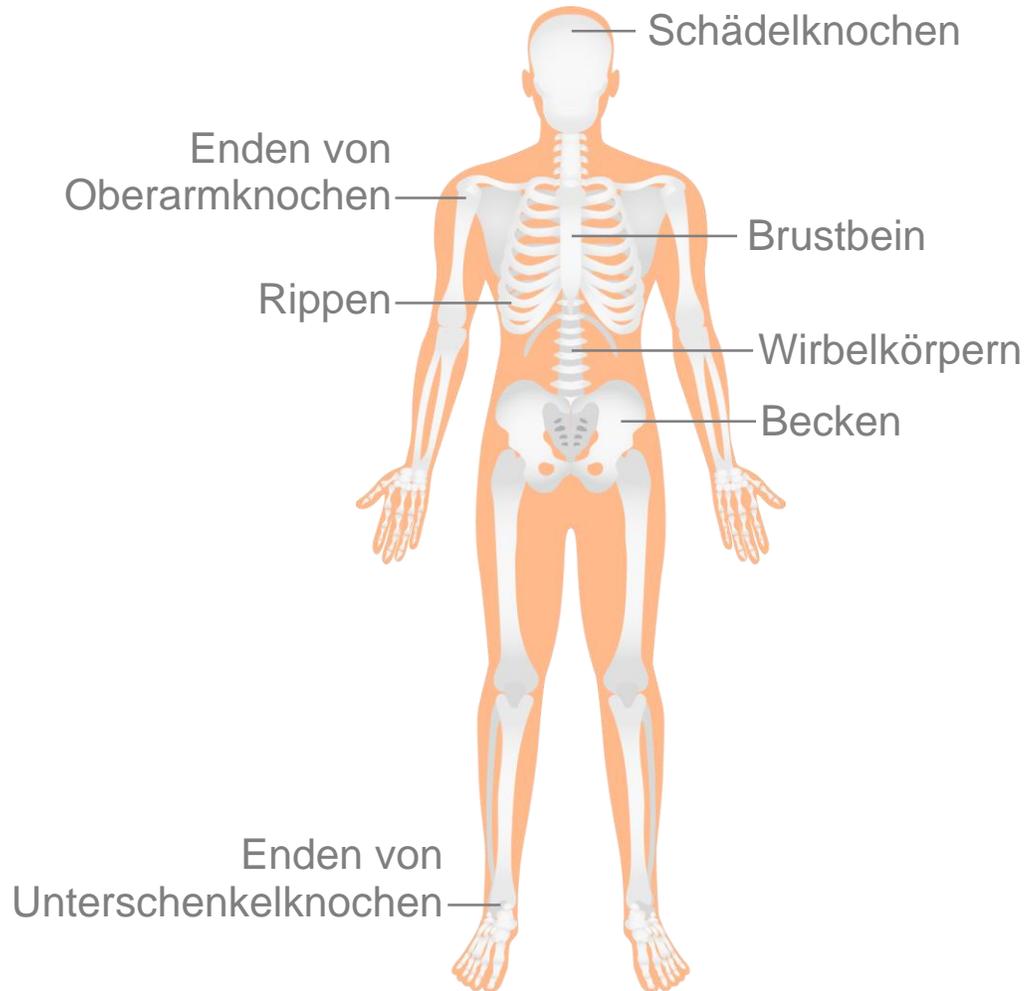
# Inhalt

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

# 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)

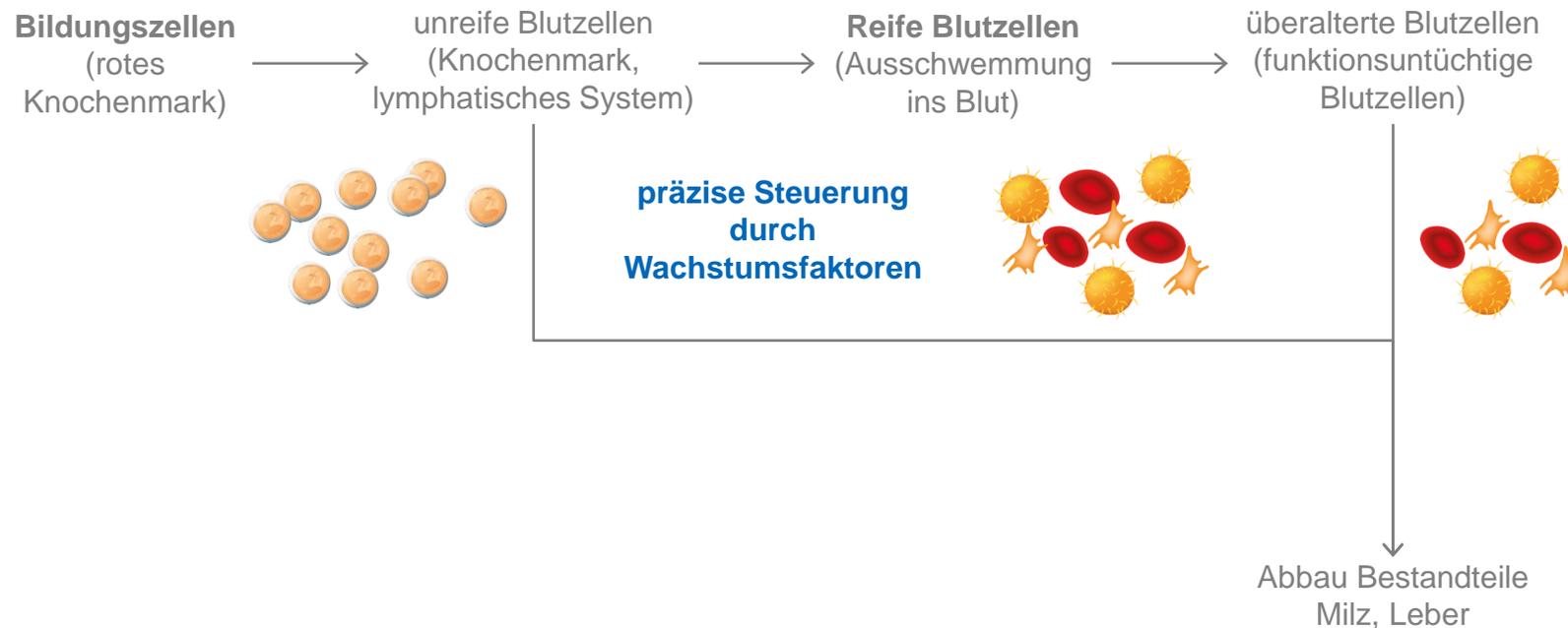
Etwa die Hälfte dieser Masse besteht aus rotem Knochenmark, der Rest hauptsächlich aus Fettmark.

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.



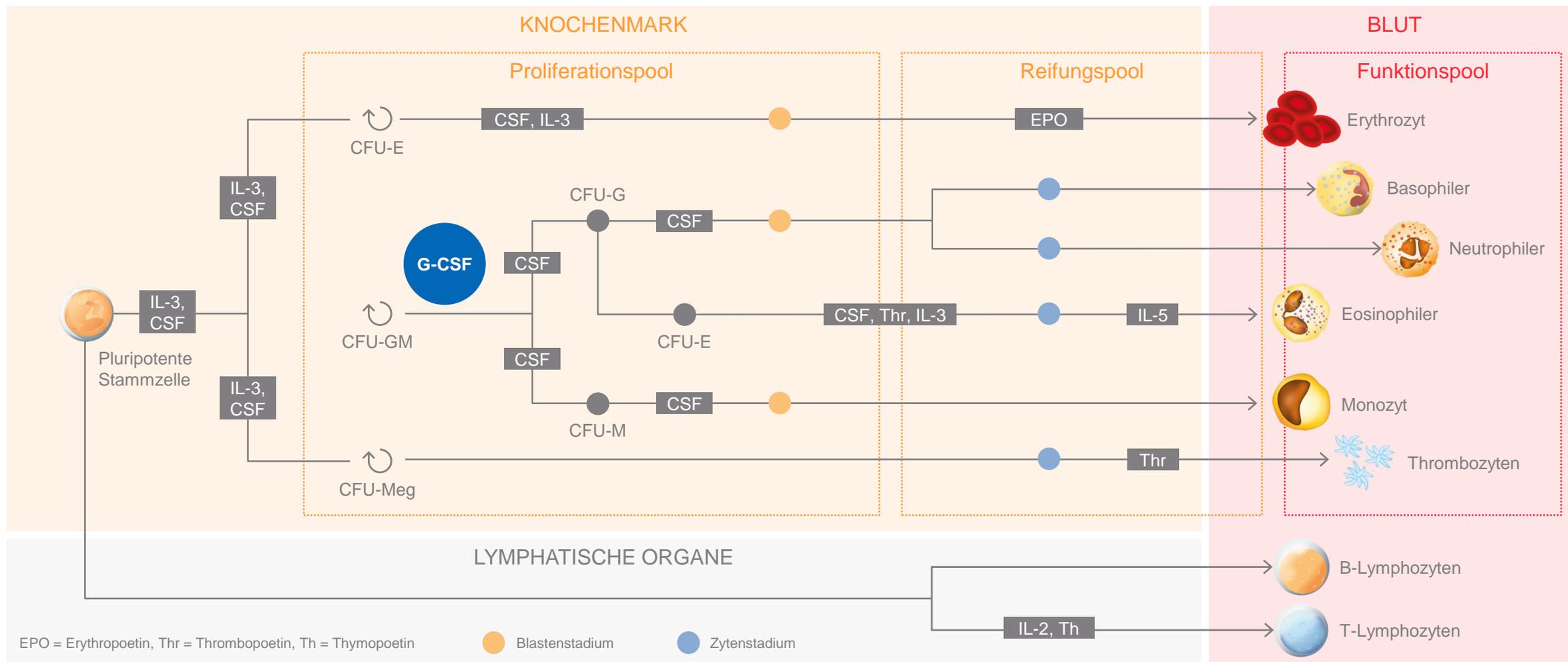
- Ständig werden große Mengen an Blutzellen verbraucht (2 Mio./Sek.).
- Deshalb muss der Körper fortlaufend für Nachschub sorgen.
- Neubildung pro Tag: etwa 1 Trillion ( $10^{18}$ ) Blutzellen

# 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

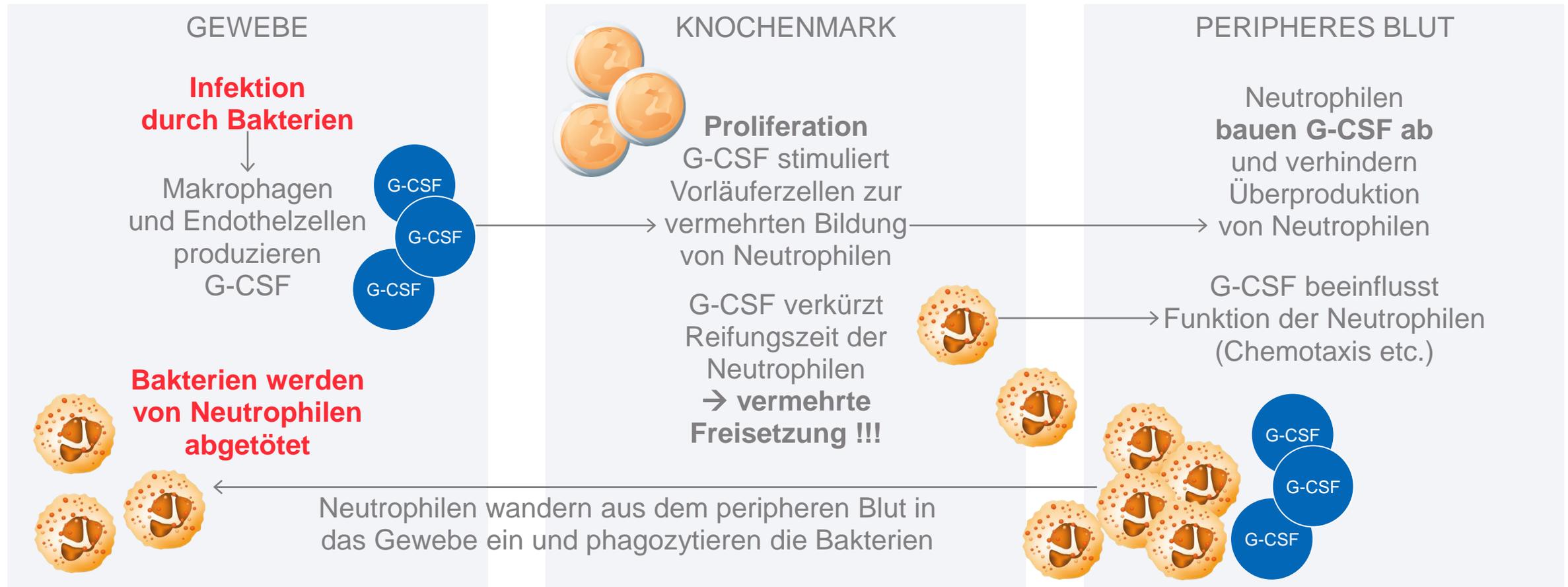
Aktivierung

Mobilisierung

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

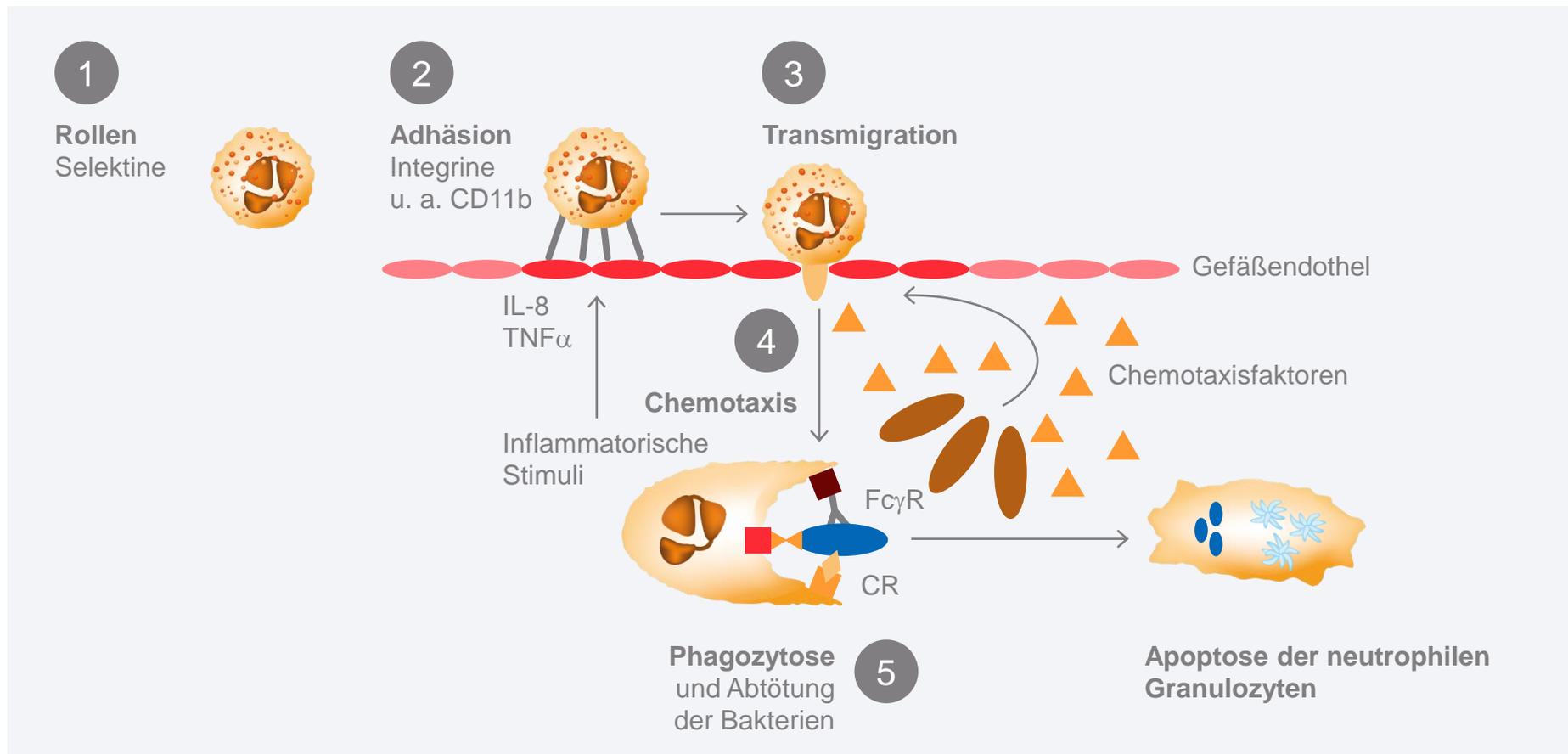
# Funktionen und Feedback-Mechanismus bei G-CSF

G-CSF ist selbstreguliert durch Abbau über Neutrophile

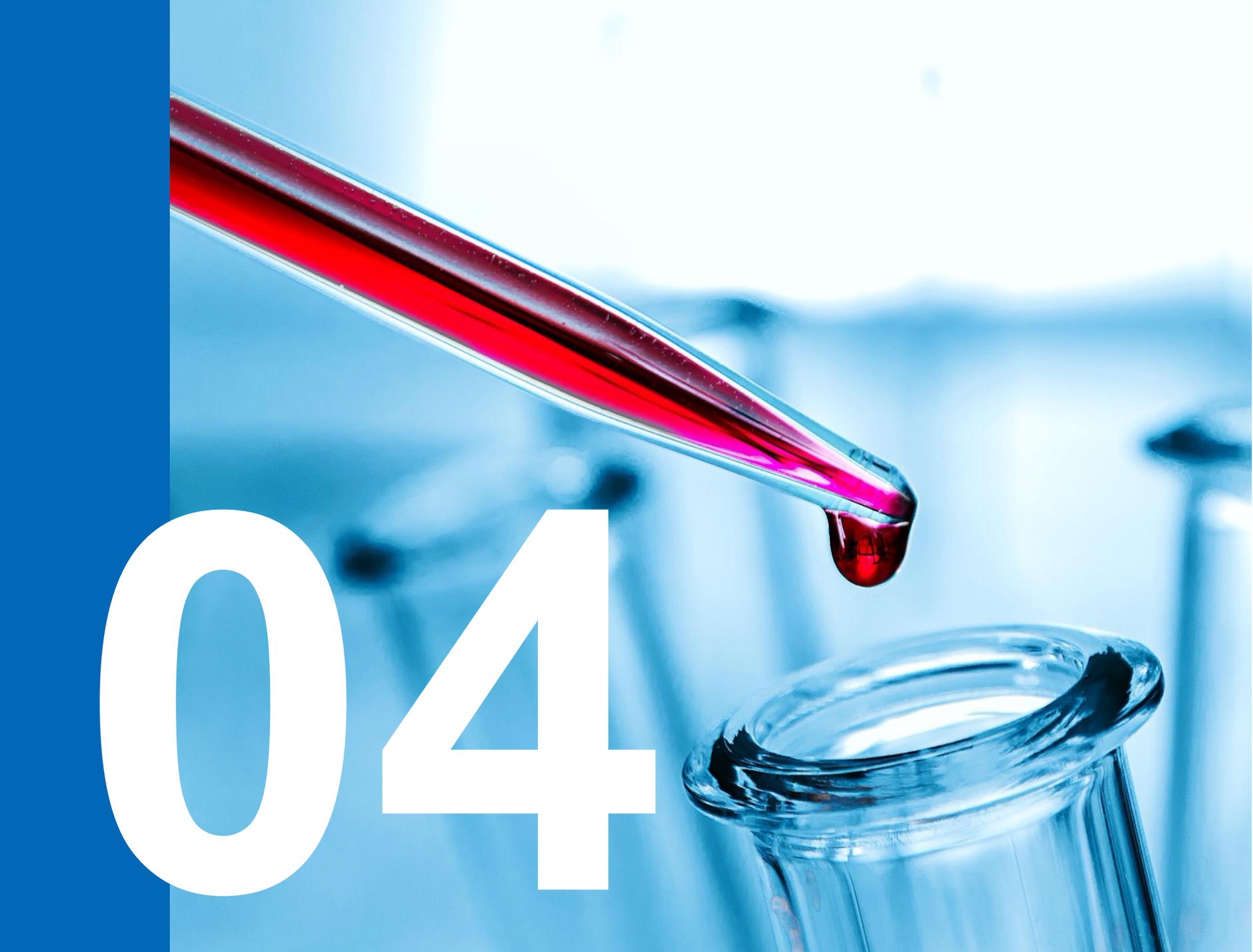


# Neutrophilenfunktion bei der Infektabwehr (Neutrophilenqualität)

Aktivierung von neutrophilen Granulozyten – Neutrophilen-5-Kampf



- CD11b/CD18
- ▲ Chemotaxisfaktor
- Y Immunglobulin
- ◊ Lipopolysaccharid
- ◆ Komplement C3b, C3bi
- CR = Komplementrezeptor
- Fc $\gamma$ RIII = (CD16)
- Bakterium
- CD14



# 04

Rekombinante  
Proteine  
(rhuG-CSF)  
als Arzneimittel

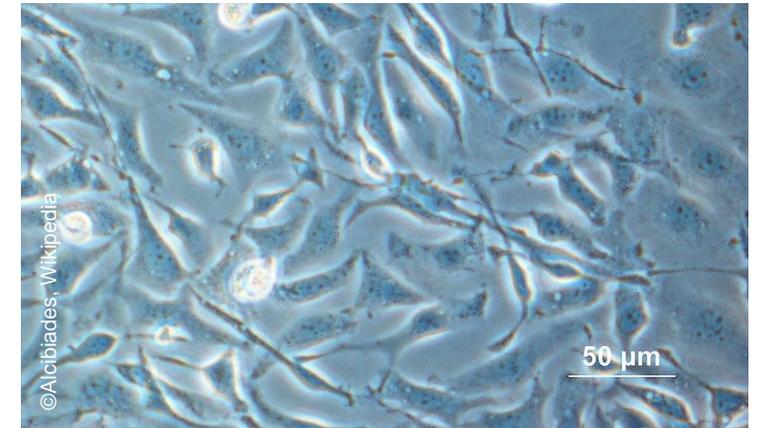
# Das Arzneimittel Granocyte®

## Humanidentischer G-CSF



### Granocyte®<sup>1,2</sup>

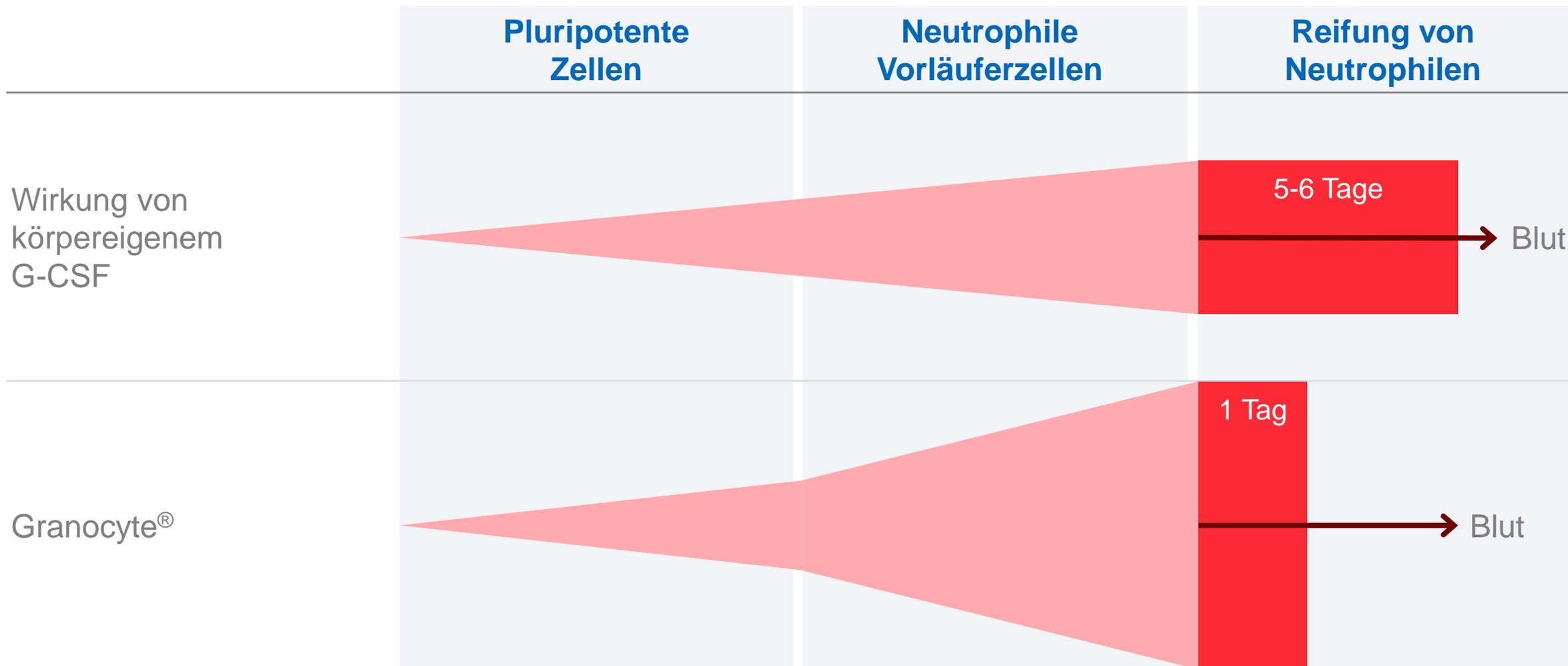
- Herstellung in Säugetierzellen (CHO-Zellen, chinese hamster ovary)
- Wirkstoff: Lenograstim (rHuG-CSF)
- einziges humanidentisches G-CSF-Präparat
- neugebildete Neutrophile voll funktionsfähig



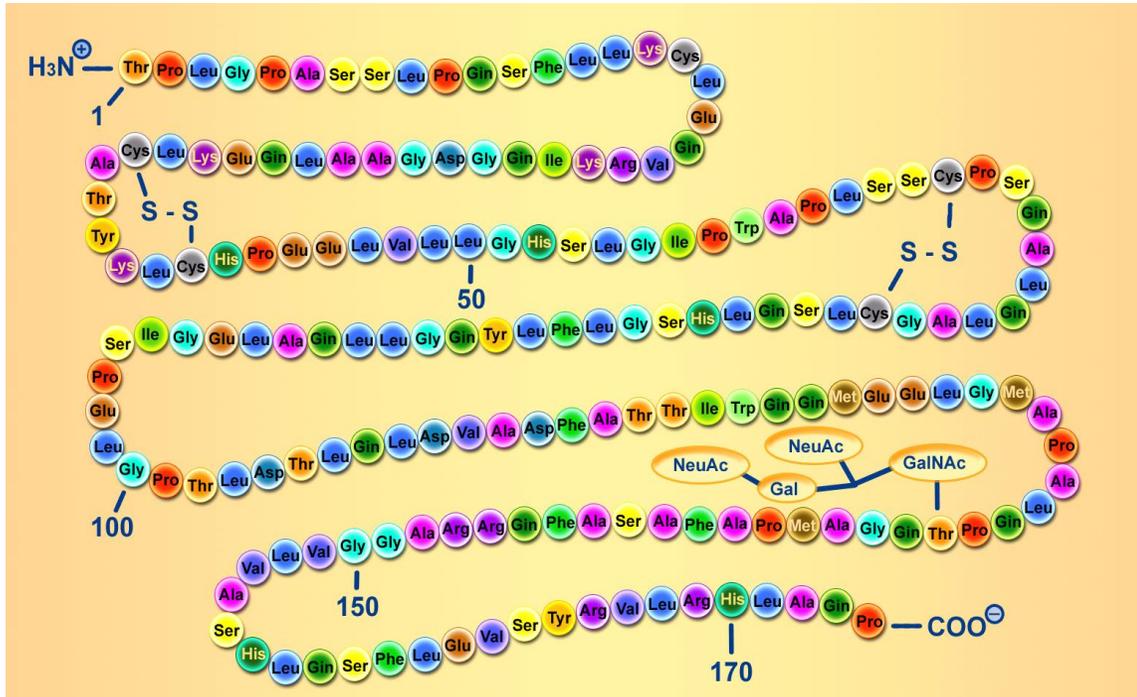
<sup>1</sup> Fachinformation Granocyte®, Stand August 2020

<sup>2</sup> 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

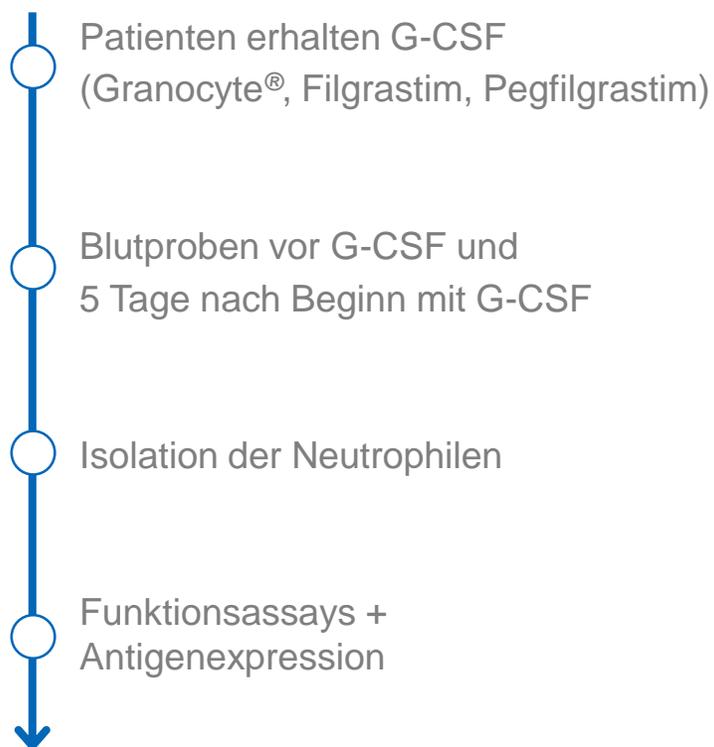
- höhere spezifische Aktivität (Rezeptorbindung ↑)
- Protein stabiler im Serum (Schutz vor Proteolyse und Aggregation)
- Die gebildeten Neutrophilen sind physiologisch aktiver bzw. entsprechen denen unter körpereigenem G-CSF gebildeten Neutrophilen (Ribeiro et al.)

# Funktionelle Aktivität der Neutrophilen



Vergleich von glykosyliertem G-CSF (Granocyte<sup>®</sup>) mit nicht-glykosyliertem G-CSF

## Methode



## Ergebnisse

### Chemotaxis

- nach Granocyte<sup>®</sup> physiologisch
- nach Filgrastim signifikant reduziert
- nach Pegfilgrastim reduziert (nicht signifikant)

### Antigenexpression

- reiferer Phänotyp der Neutrophilen nach Granocyte<sup>®</sup> (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



	<b>Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim</b>	<b>Filgrastim</b>	<b>Lenograstim (Granocyte®)</b>
spezifische Aktivität		100.000 IE/µg	<b>127.760 IE/µg</b>
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	<b>2-30°C</b>
Darreichungsform/ Packungsgrößen	N1	N30: N2 N48: N2	G13: <b>N1</b> + N2 G34: <b>N1</b> + 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/m<sup>2</sup> KOF täglich



**Verkürzung der  
Neutropeniedauer  
nach KMT**

**Dosierung**

150 µg/m<sup>2</sup> KOF täglich



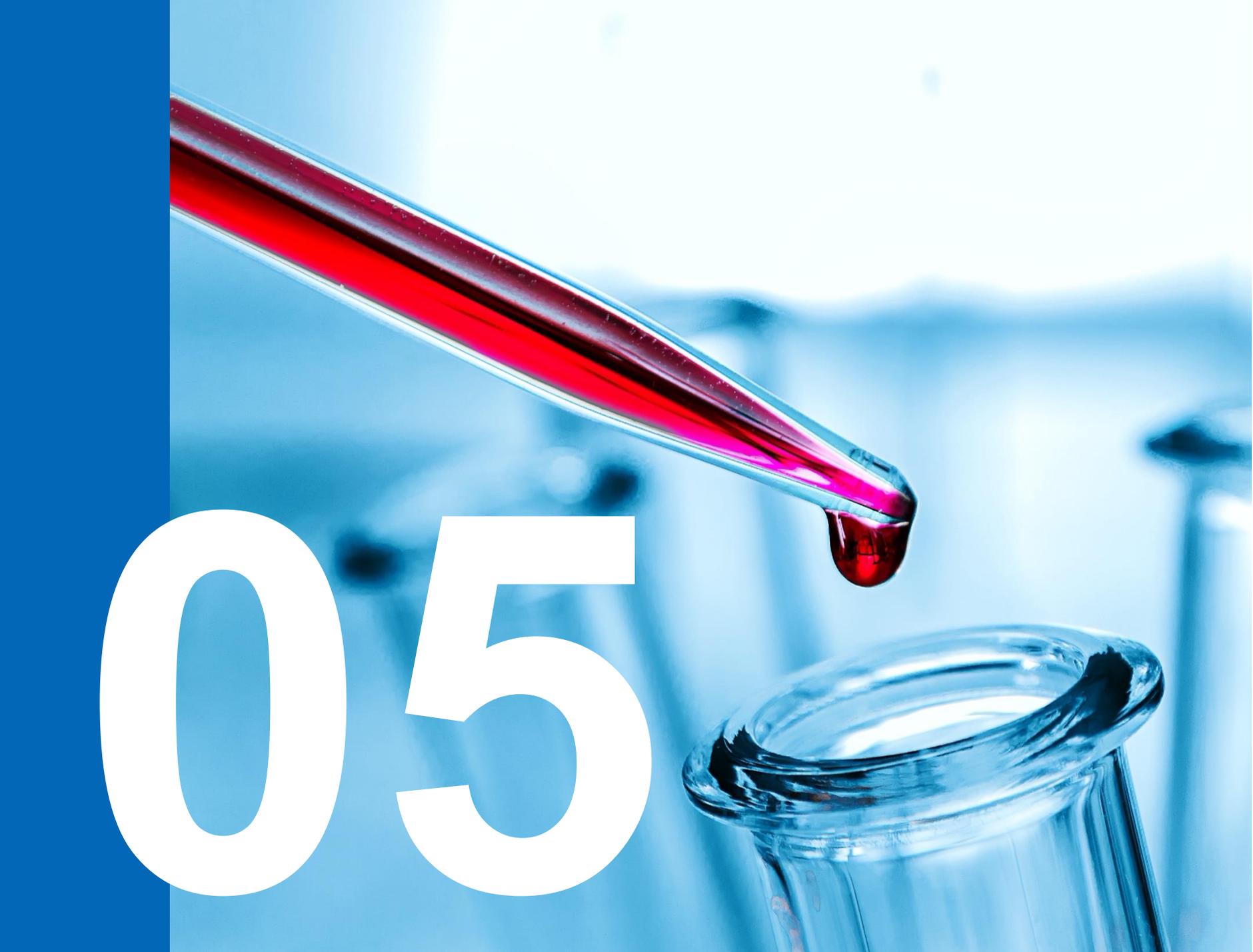
**Mobilisierung von  
Blutstammzellen in  
das periphere Blut**

**Dosierung bei autologer  
Mobilisierung**

150 µg/m<sup>2</sup> 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

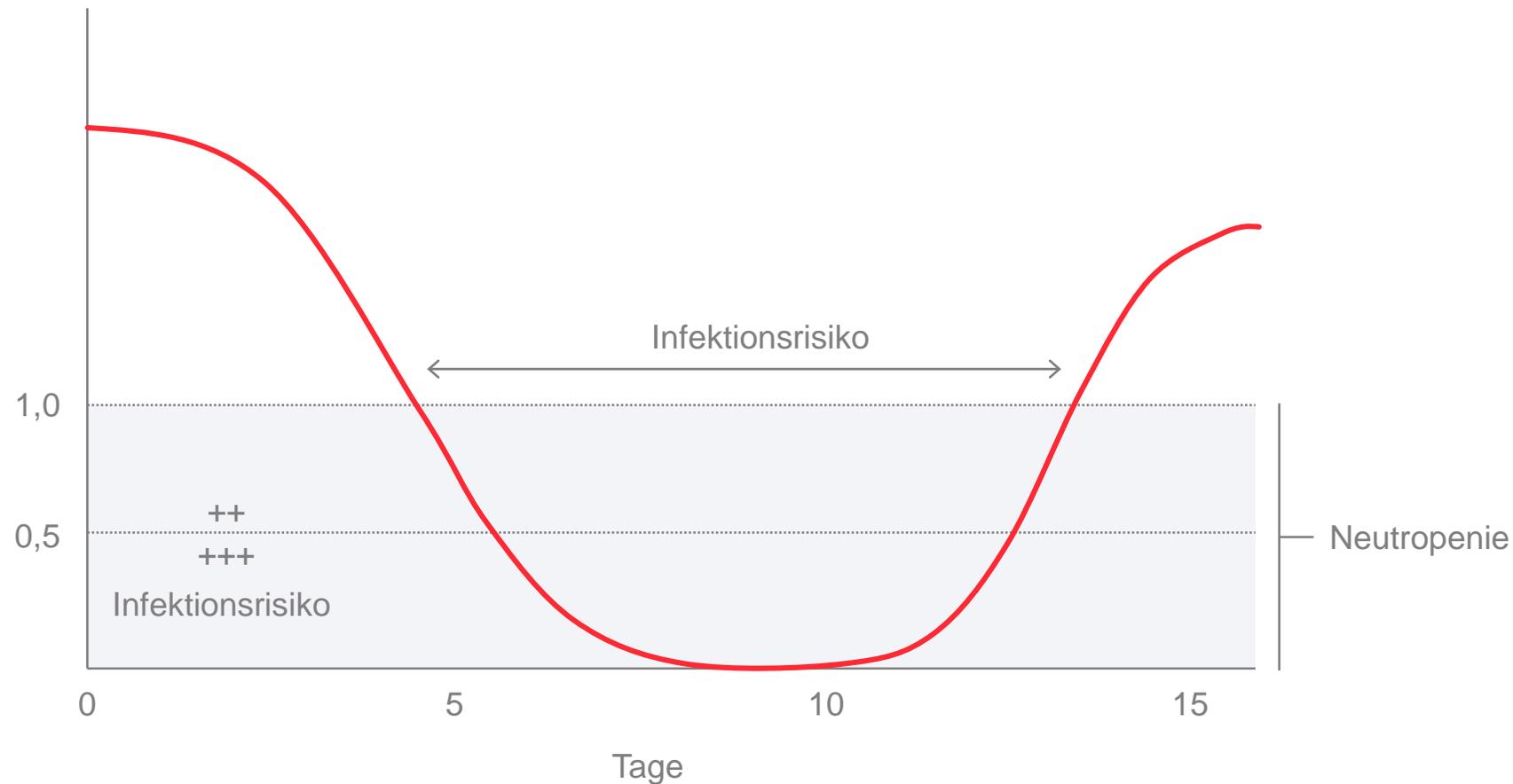


**Risikofaktor für lebensbedrohliche Infektionen**

# Neutrophilenverlauf nach Chemotherapie



NEUTROPHILE x 10<sup>3</sup>/μL



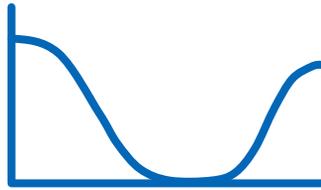
- wenige Neutrophile = erhöhtes Infektionsrisiko
- Dauer und Tiefe sind entscheidend

# Neutropenie



## Definition der Grad 4 Neutropenie

absolute Granulocytenzahl (ANC)  
<500/ $\mu$ 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 10<sup>9</sup>/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

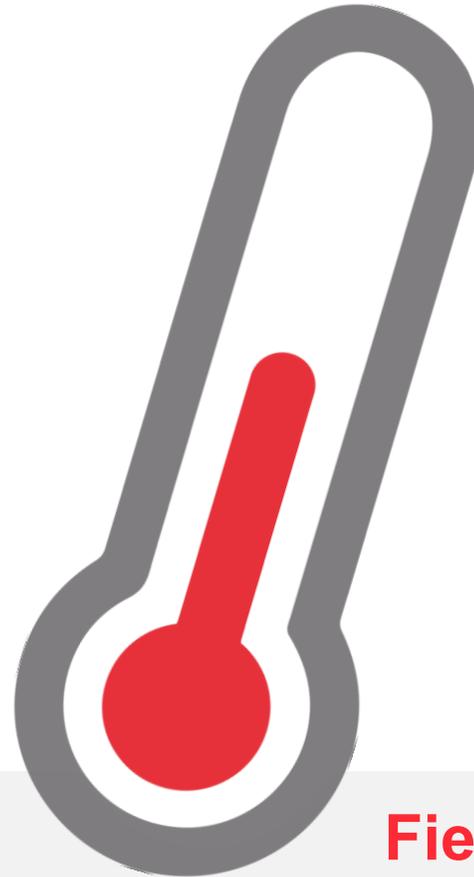
Schmerzen

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-Antibiotika<sup>1</sup>

## 02

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

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

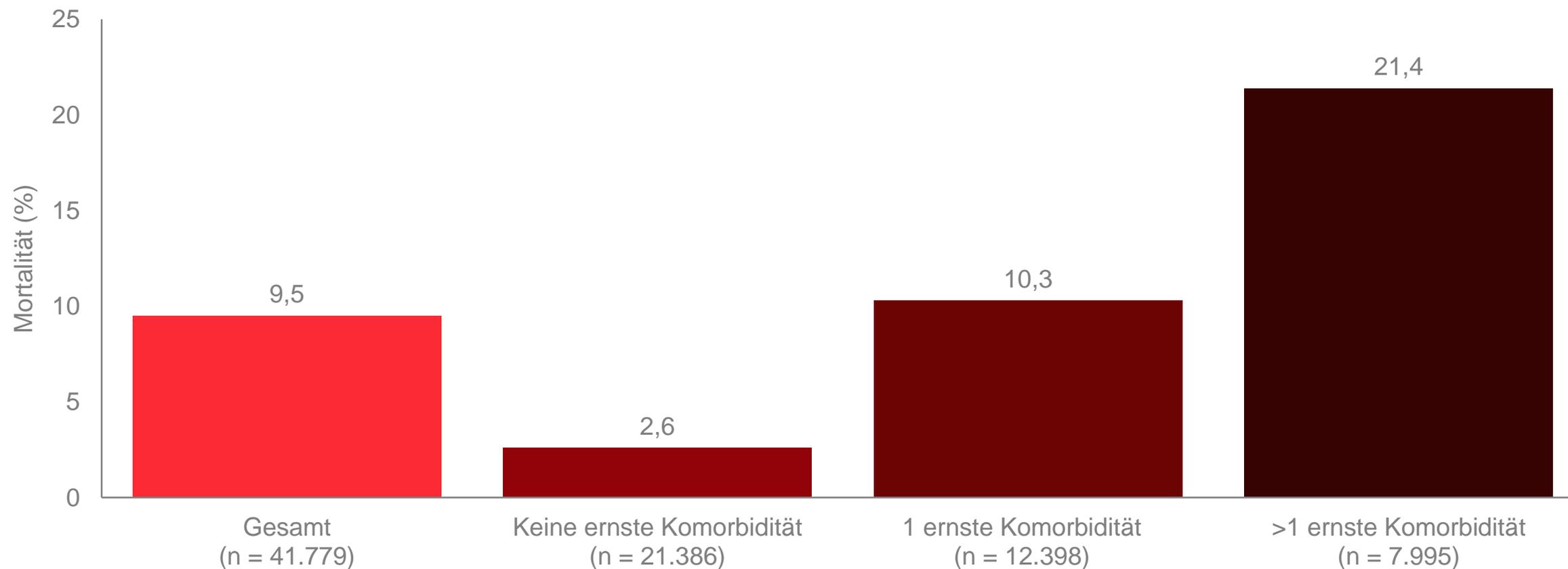
<sup>1</sup> Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Clin Infect Dis 2002;34:730-751.

<sup>2</sup> 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

A close-up photograph of a laboratory experiment. A glass pipette is tilted, dispensing a single drop of bright red liquid into a clear glass beaker. The background is a blurred laboratory environment with various glassware. The overall color palette is dominated by blue and white, with the red liquid providing a sharp contrast.

# 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:

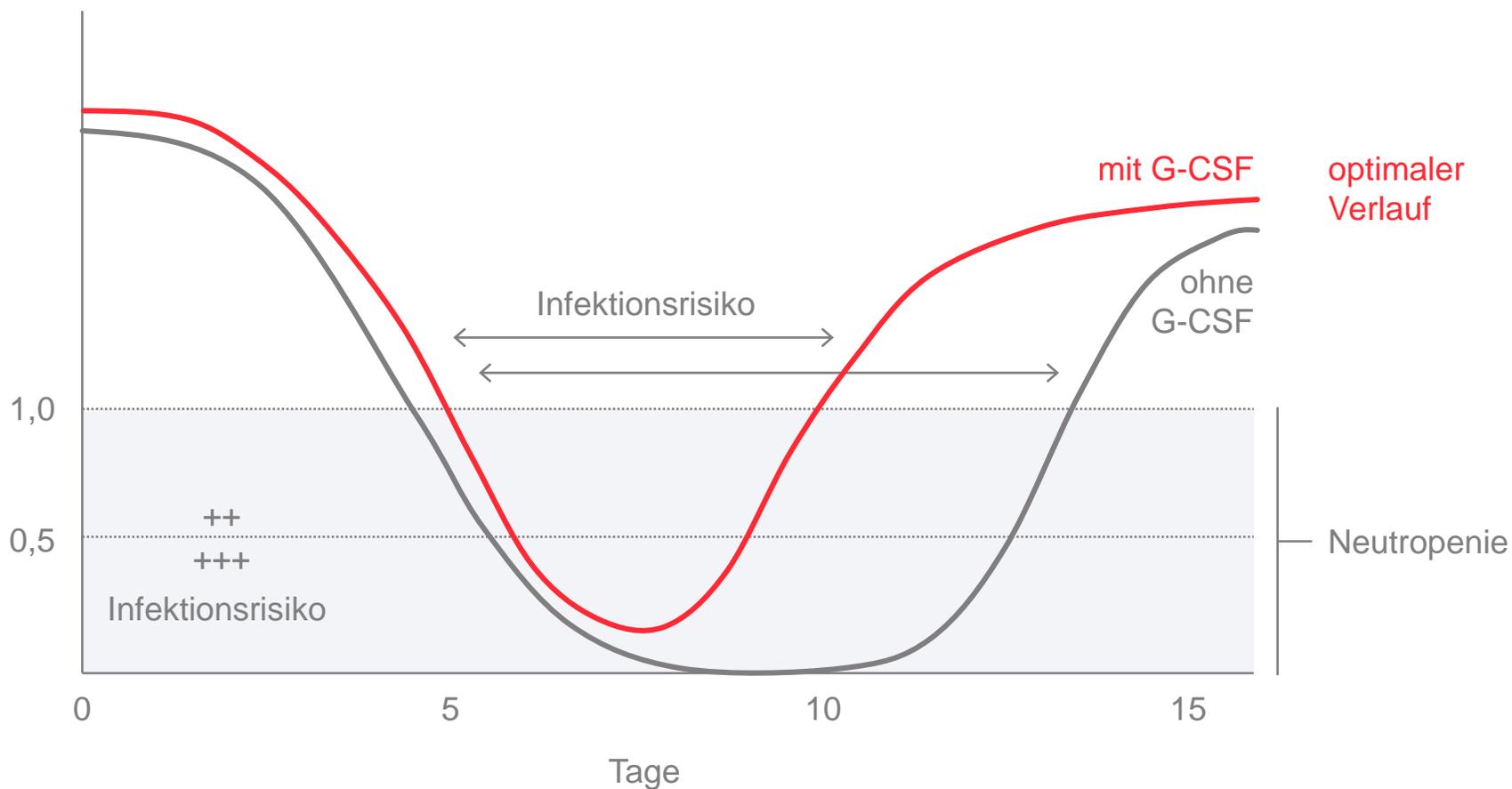
- Reduktion der Dosis
- Zyklusverschiebung
- Regime mit geringerer Intensität
- Therapieabbruch

# Rationale für die G-CSF Gabe bei der CiN



# Beeinflussung des Neutrophilenverlaufs durch G-CSF-Gabe

NEUTROPHILE x 10<sup>3</sup>/μL



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

A close-up photograph of a laboratory experiment. A glass pipette is tilted, dispensing a single drop of bright red liquid into a clear glass beaker. The background is a blurred laboratory environment with other glassware. The overall color palette is dominated by blue and white, with the red liquid providing a strong contrast.

# 07

Die klinische  
Anwendung von  
G-CSF bei der  
CiN

# G-CSF-Guidelines/Richtlinien



Empfehlungen zum Einsatz von myeloischen Wachstumsfaktoren

## 01

ASCO-Richtlinien<sup>1</sup>,  
updated 2006

## 02

NCCN-Richtlinien<sup>2</sup>  
2/2005, updated 1/2007  
und 2011

## 03

EORTC-Richtlinien<sup>3</sup>,  
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

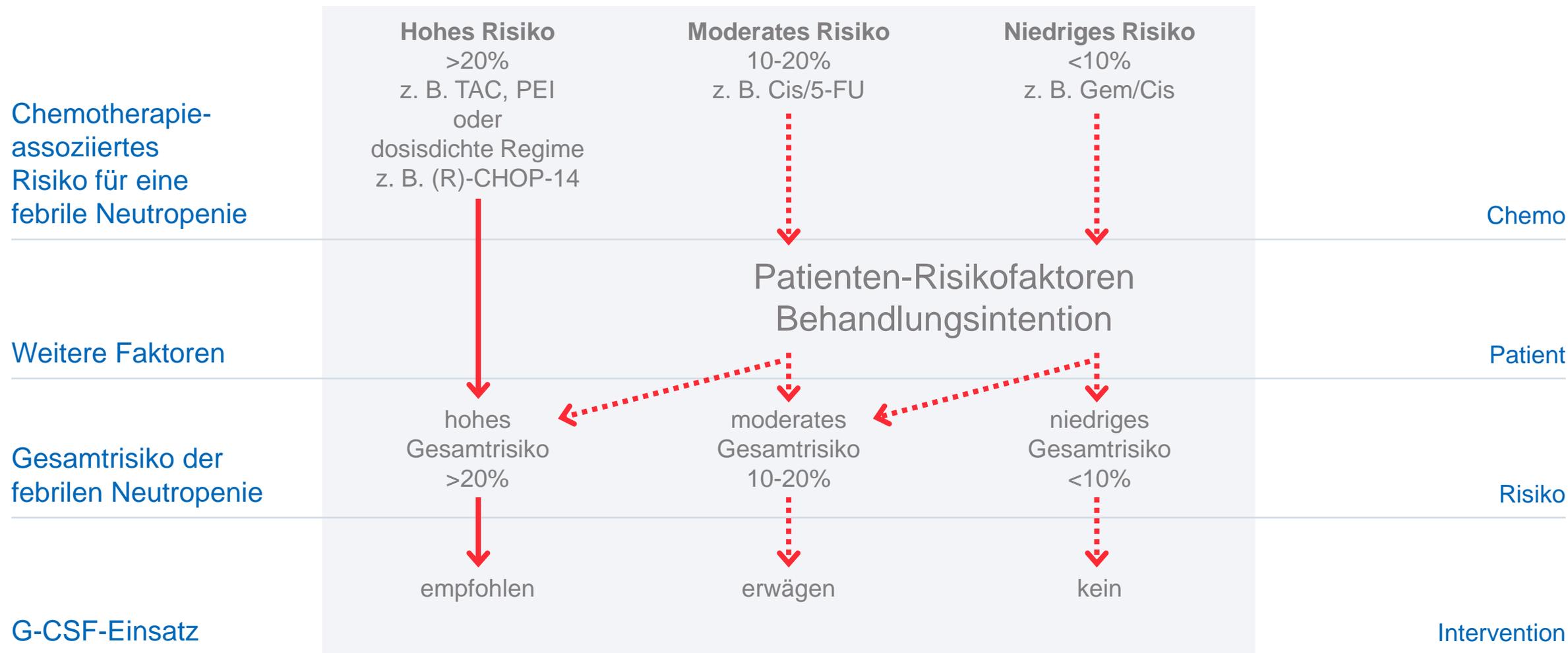
3. Aapro M.S. et al. (2006): Eur. J. Cancer, Oct 42 (15)

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  $\geq 2$ )
- 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

A close-up photograph of a laboratory experiment. A glass pipette is tilted, dispensing a single drop of bright red liquid into a clear glass beaker. The background is a blurred laboratory environment with various glassware. The overall color palette is dominated by blue and white, with the red liquid providing a strong contrast. A solid blue vertical bar is on the left side of the image.

08

G-CSF-Einsatz im  
klinischen Alltag

# Begriffsdefinition



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



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



## 2. Sekundäre 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

### 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/ $\mu$ 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

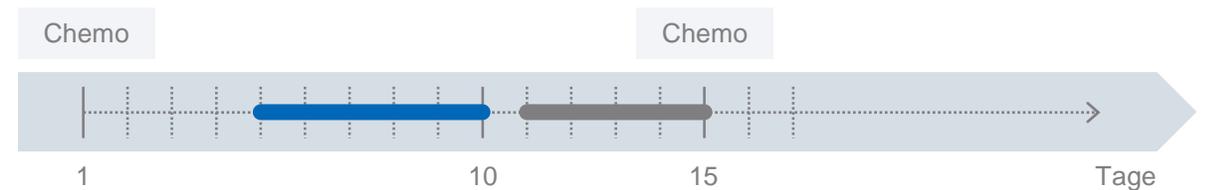
### Dosierung

1 Spritze Granocyte® 34 Mio IE/ml/Tag

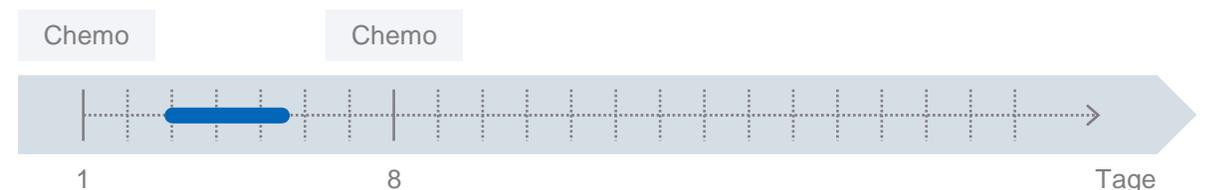
### 3-wöchiges Schema



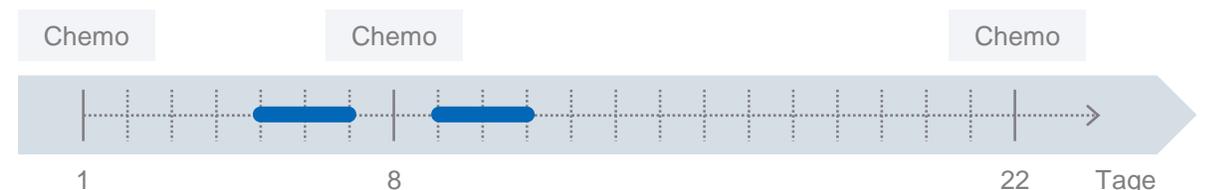
### 2-wöchiges Schema



### 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.

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

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

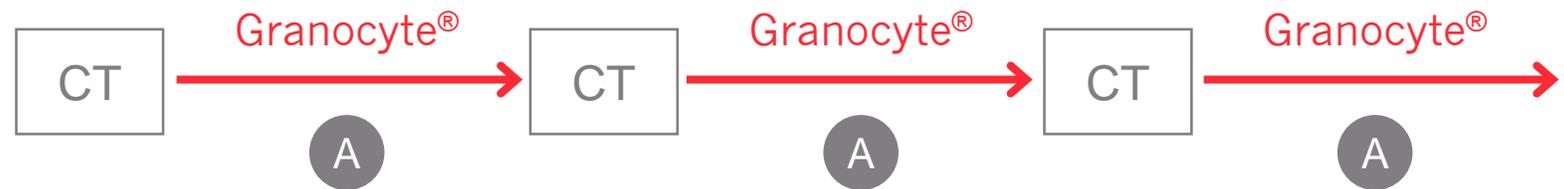
eindeutige Risikofaktoren: Alter >65 J. AZ reduziert; Kachexie

### 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)
<b>Population</b>			
<b>N = 254</b>	254	230 (91%)	172 (75%)
At least 1 FN (N)	38	38	31
(% of pop.)	15%	17%	18%
<b>Age + G-CSF</b>			
<b>PPG &amp; &lt;65 (N)</b>	23	0	0
At least 1 FN (N)	0		
(% of PPG & <65)	0%		
<b>PPG &amp; ≥65 (N)</b>	28	27	12
At least 1 FN (N)	2	2	0
(% of PPG & ≥65)	7%	7%	
<b>No PPG &amp; &lt;65 (N)</b>	196	196	154
At least 1 FN (N)	34	34	29
(% of no PPG & <65)	17%	17%	19%
<b>No PPG ≥65 (N)</b>	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.

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

# Klinische Situation



## Aktuell

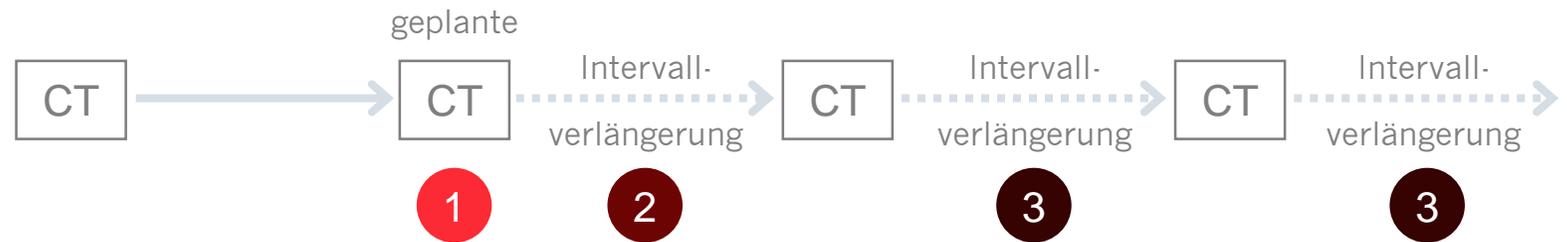
Patientin kommt zum zweiten Chemotherapie-Zyklus

## Ereignis

Blutbildkontrolle am Morgen ergibt einen ANC von 800/ml

## Konsequenz

CT kann nicht wie geplant gegeben werden



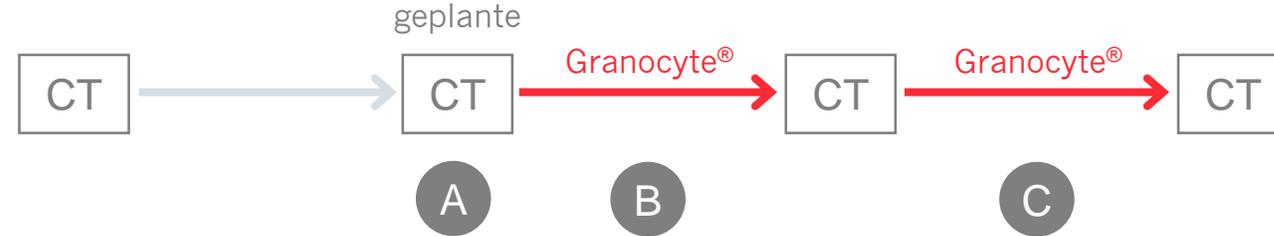
- 1 zu geringe Neutrophilenzahl, um den nächste Chemotherapie-Zyklus geben zu können
- 2 mit der Gabe muss so lange gewartet werden, bis wieder ausreichend Neutrophile vorliegen
- 3 bei Beibehaltung der Dosis ist von weiteren Zyklusverschiebungen auszugehen

# 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.

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

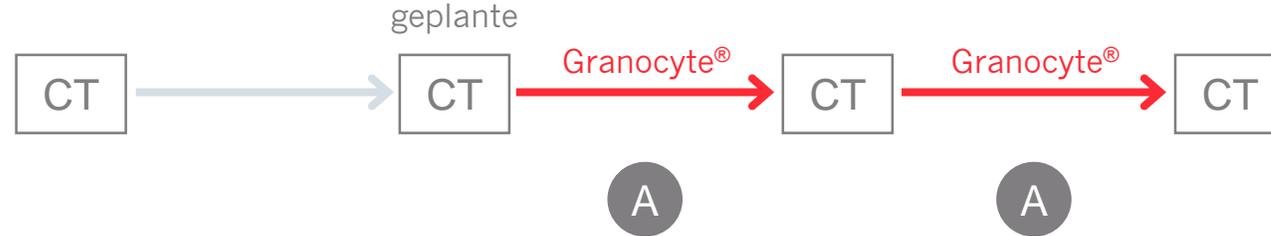
# Behandlungsoption

## 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.

<b>Alter</b>	61 Jahre
<b>Größe/Gewicht</b>	1,72 m/72 kg
<b>Tumorerkrankung</b>	resektables Adenokarzinom des Magens
<b>Stadium</b>	UICC Stadium: II A
<b>Therapieziel/-Intension</b>	kurativ-perioperativ/Tumorverkleinerung
<b>Chemotherapie-Regime</b>	4x FLOT – Op – 4x FLOT (F) 5-FU 2600 mg/m <sup>2</sup> d1 (L) Leukovorin 200 mg/m <sup>2</sup> d1 (O) Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> d1 (T) Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> d1
<b>Behandlung</b>	ambulant
<b>Intervalle/-Ablauf</b>	14 Tage
<b>G-CSF Support</b>	nicht primär
<b>Komorbiditäten</b>	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 %
<b>Febrile Neutropenie</b>	<b>8 %</b>	<b>3 %</b>
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

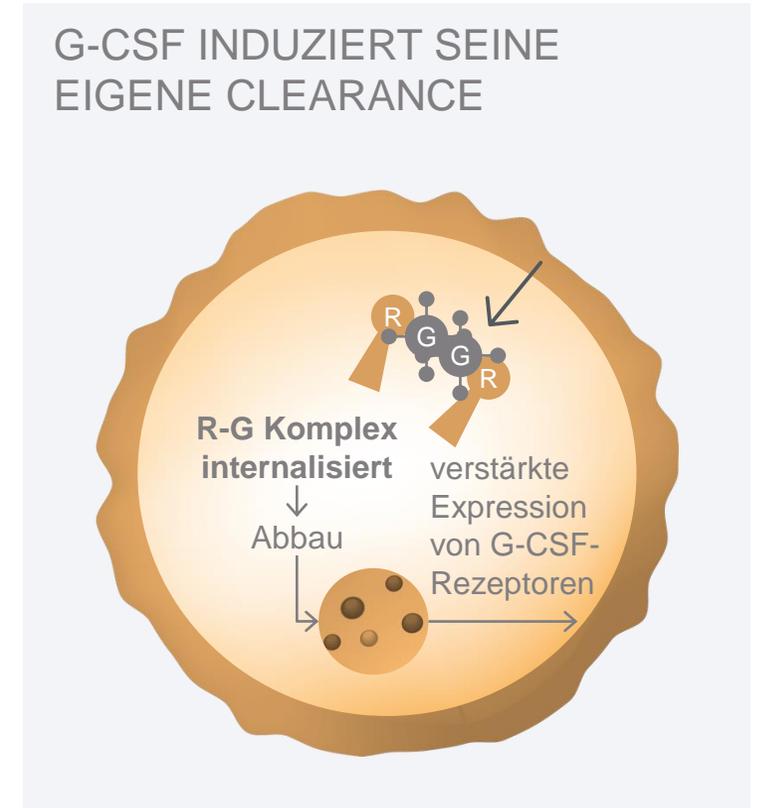
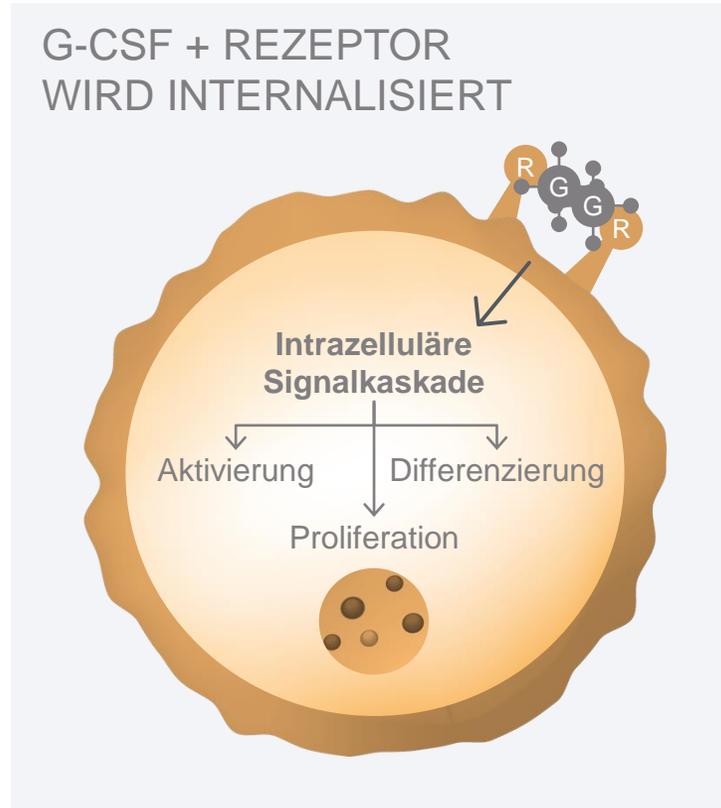
**G-CSF-Dosierung bei der CiN:  
Ist eine Ampulle Granocyte 34 pro Tag ausreichend?**

Beginn der G-CSF Gabe

Dauer der G-CSF Gabe

# G-CSF

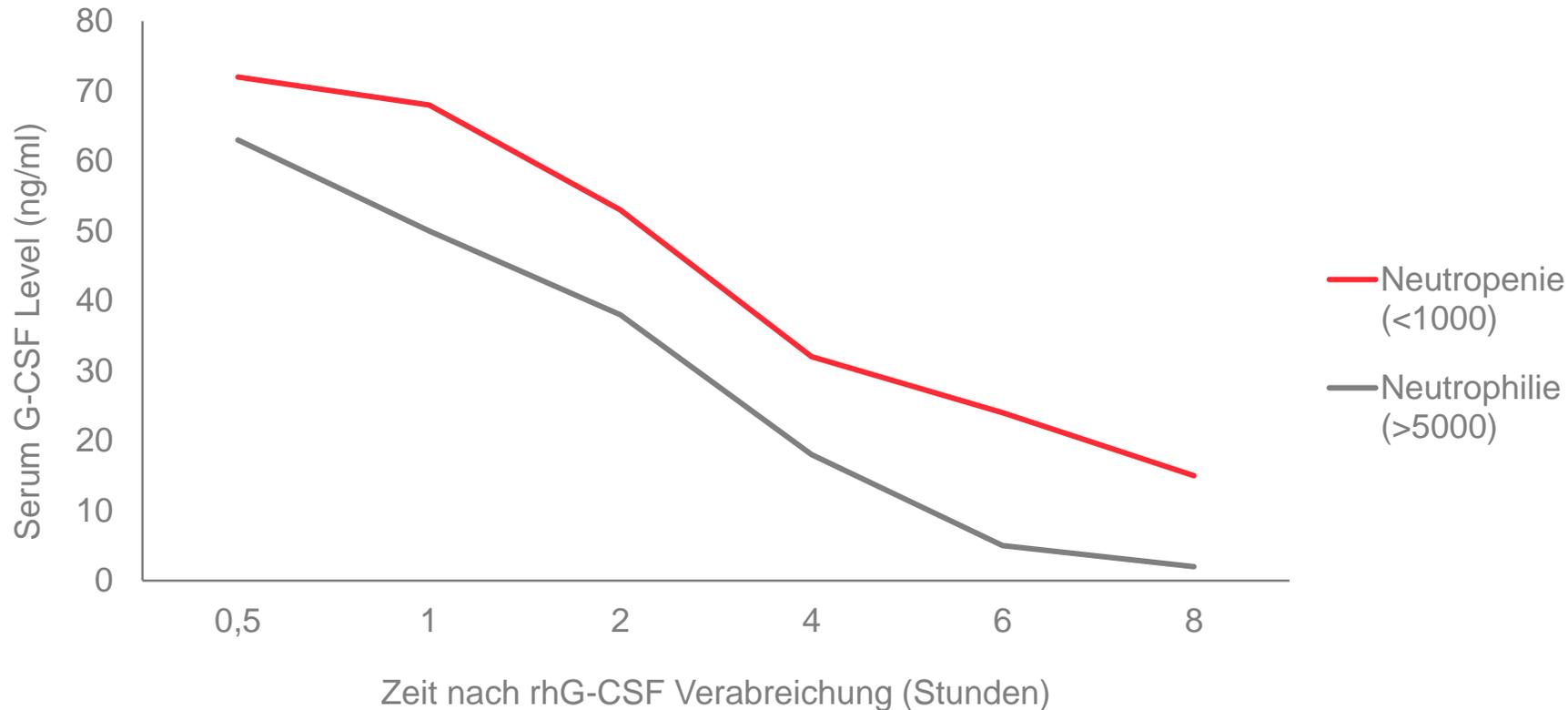
## Rezeptorbindung und Internalisierung



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

(Layton et al. (1999)

# G-CSF-Halbwertzeit hängt von Neutrophilenzahl ab



Serum-Konzentration von rhG-CSF nach iv Gabe von 5 $\mu$ g G-CSF/kg KM gemessen bei unter 1000/ $\mu$ l - (Neutropenie) bzw. über 5000/ $\mu$ l - (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<sup>®</sup> 34/Tag  
ist die ausreichende Dosierung  
in der CiN



## Bestätigt durch

Offizielle Empfehlung der DKG  
Zahlreiche Studien

1 Granocyte<sup>®</sup> Fachinformation (Stand Nov. 2001): bis 1,8 m<sup>2</sup> KOF

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

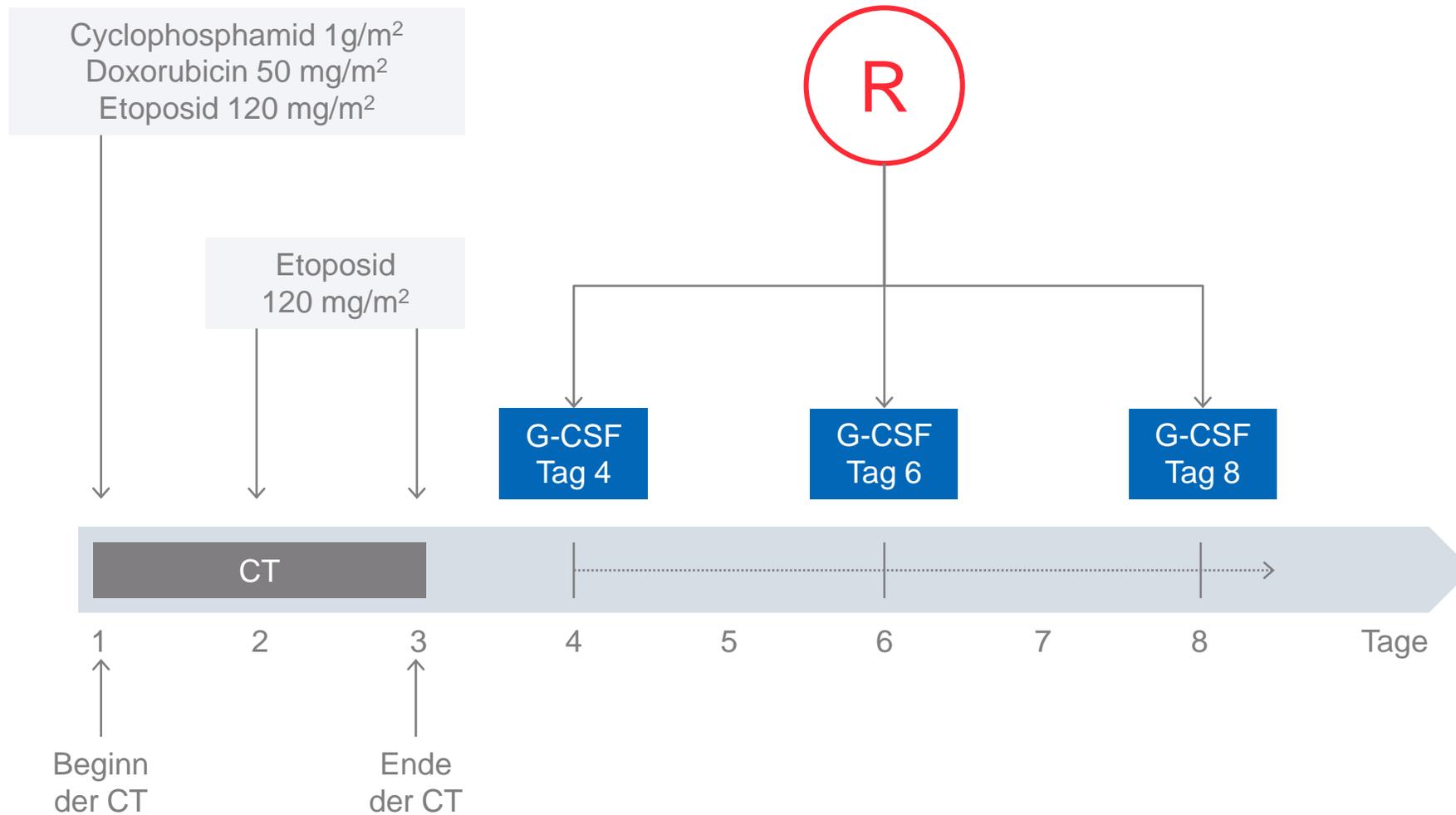
# 09

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

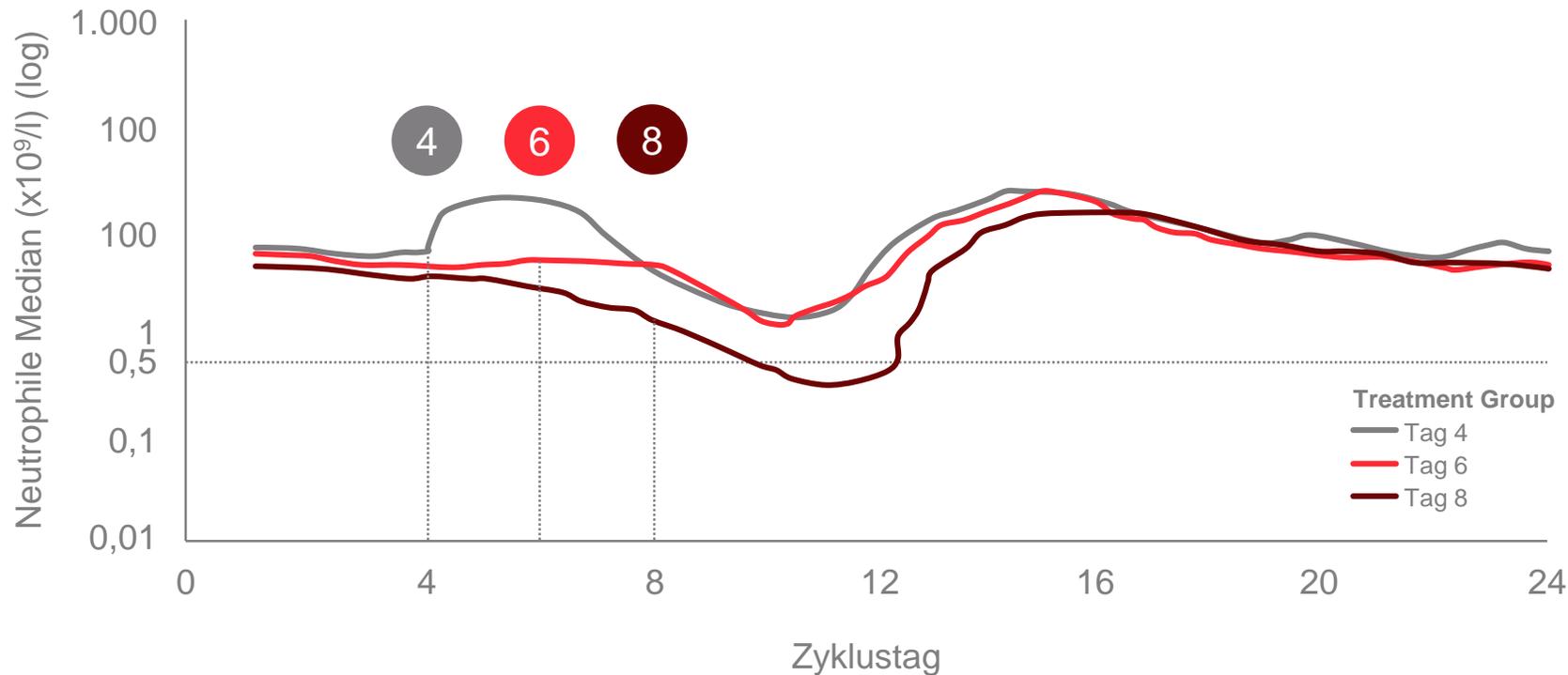
Crawford, Ann Oncol 8, 1117-1124, 1997

# 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/ $\mu$ 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

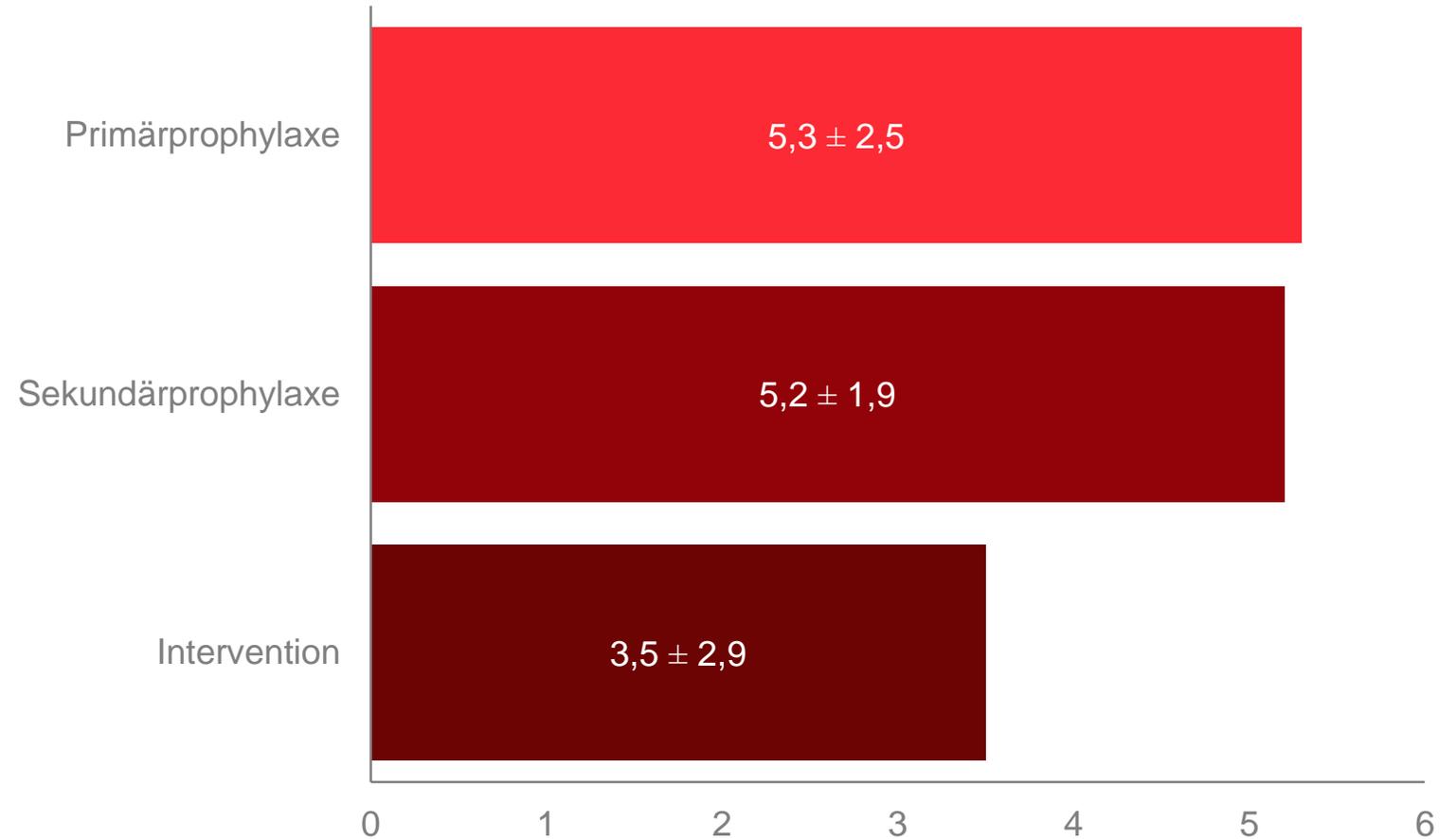
# Dauer der G-CSF-Gabe



## 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

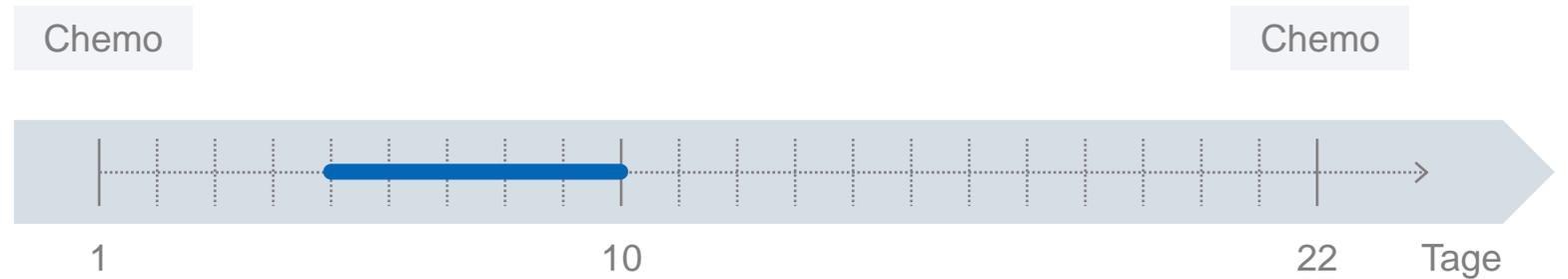
### Ende

bei Erreichen der Normwerte, rechtzeitig vor nächster Chemo

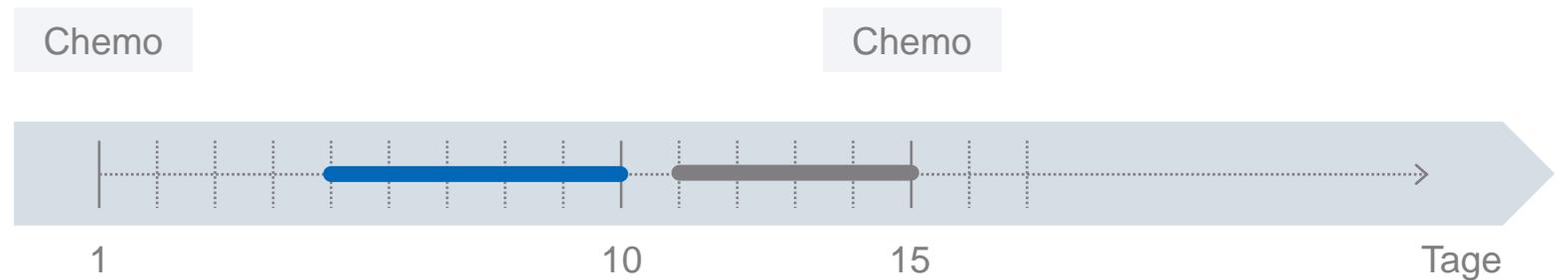
### Dosierung

1 Spritze Granocyte® 34 Mio IE/Tag

### 3-wöchiges Schema



### 2-wöchiges Schema



■ Granocyte® ■ Keine G-CFS-Gabe

# 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



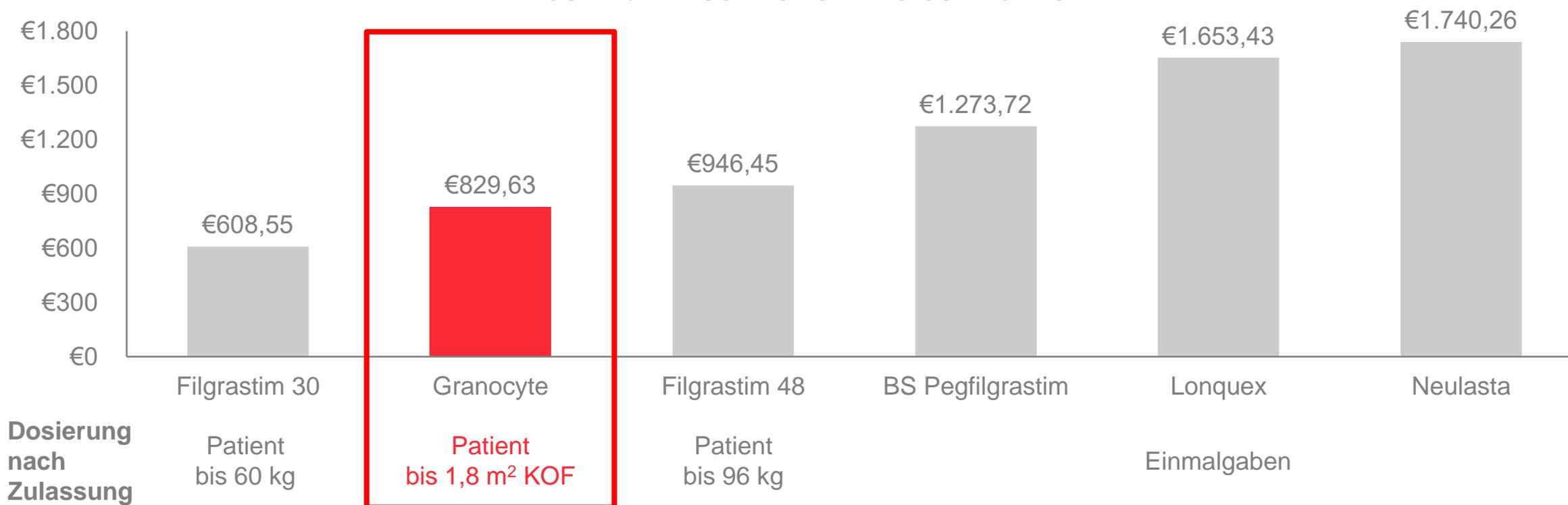
10

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.**

Chugai Pharma Germany GmbH



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 Langzeitriskien 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 (Hämoptyse, 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 Sichelzellenanämiemerkmal oder einer Sichelzellenanämie kann potentiell eine Sichelzellkrise hervorrufen. Deswegen sollten Ärzte bei der Verschreibung von Granocyte für Patienten mit einem Sichelzellenanämiemerkmal 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 (Nitrosoharnstoff, 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 Klons 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, Alopecie, 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 Hämoptyse 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 Hämoptyse 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](http://www.chugaipharma.de) • Weitere Informationen: Siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.