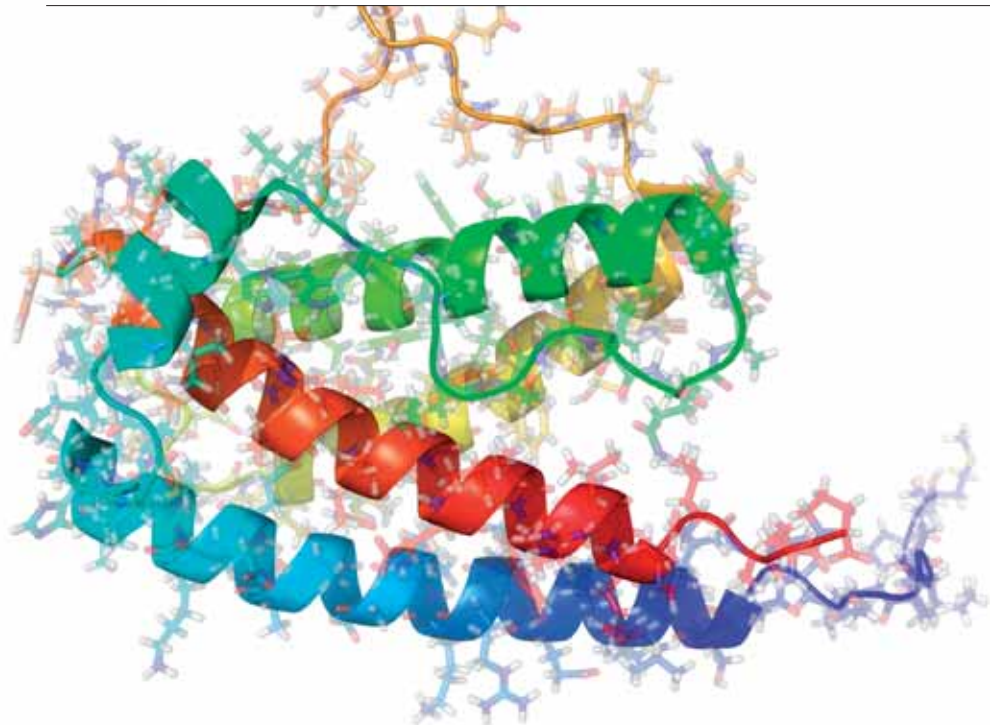


## Neutropeniemanagement von Anfang an reduziert die Mortalitätsrate von Tumorpatienten

*Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sind bekannte und erprobte Mittel zur Verhinderung neutropenischer Komplikationen. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass solch ein Neutropeniemanagement auch die Überlebensraten von Tumorpatienten positiv beeinflussen kann.*



Chemotherapie-induzierte Neutropenien (CIN) und febrile Neutropenien (FN) haben für den Tumorpatienten zahlreiche, weit reichende Konsequenzen: Neben sofortiger Hospitalisierung und Verabreichung von i.v.-Antibiotika bei Auftreten einer FN können neutropenische Komplikationen aber auch den Erfolg einer Chemotherapie beeinträchtigen. Treten solche Kom-

plikationen auf, kommt es nämlich häufig zu Zyklusverschiebungen, d. h. die Chemotherapie wird erst dann wieder aufgenommen, wenn der Patient sich von der CIN oder FN erholt hat. Zusätzlich erhalten solche Patienten im darauf folgenden Zyklus oft eine niedriger dosierte Chemotherapie, was insgesamt dazu führt, dass eine reduzierte relative Dosisintensität (RDI) verabreicht wird. ►►

## Reduktion der geplanten relativen Dosisintensität beeinträchtigt die Überlebensraten von Tumorpatienten

Wie eklatant sich diese Reduktion der RDI auf den Erfolg der Chemotherapie auswirkt, zeigten Bonadonna et al. bereits 1995<sup>1</sup>: Brustkrebspatientinnen, die weniger als 85 % der geplanten RDI (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) erhielten, hatten ein progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, das mit dem von Patienten ohne Chemotherapie nahezu vergleichbar war. Das heißt, reduziert man die geplante RDI um über 15 %, so ist die Therapie beinahe wirkungslos. Zahlreiche neuere Studien zeigen jedoch, dass auch schon eine wesentlich moderatere Reduktion der RDI den Erfolg einer Chemotherapie beträchtlich schmälert. So war die Überlebensrate von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) unter CHOP-21 (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Prednison), die eine RDI  $\leq 90\%$  erhielten, signifikant niedriger als die von Patienten mit einer RDI  $> 90\%$ <sup>2</sup> (Abb. 1A). Bei Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter, anthrazyklinbasierter Chemotherapie wirkte sich sogar schon eine Reduktion der RDI um nur 5 % negativ auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben aus<sup>3</sup> (Abb. 1B).

Eine aktuelle Studie bestätigt diese Beobachtungen jetzt auch für die klinische Praxis: NHL-Patienten unter CHOP-21 erhielten eine mittlere RDI von 81 % bis  $\leq 85\%$ , 86 bis  $\leq 90\%$  oder  $> 90\%$ . Das mediane Überleben der ersten Patientengruppe lag

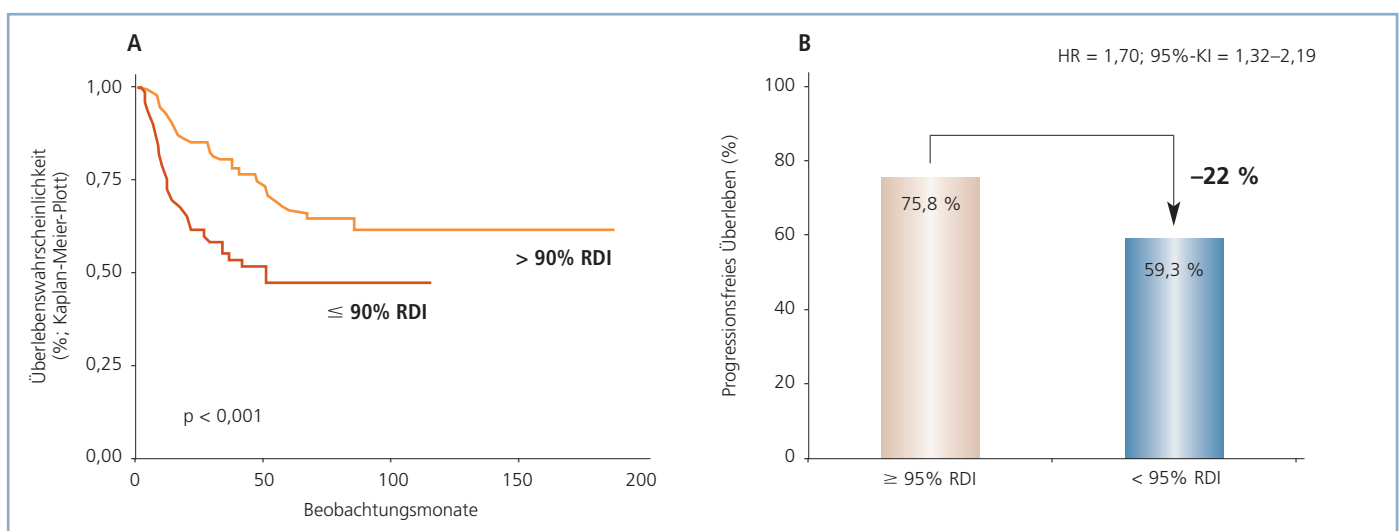
bei 1,7 Jahren, das der zweiten bei 3,1 Jahren und das der Patienten mit einer mittleren RDI von  $> 90\%$  bei immerhin 7,1 Jahren<sup>4</sup>. All diese Daten machen deutlich, wie wichtig es für den Erfolg einer Tumorthherapie ist, die RDI einzuhalten – besonders wenn Kuration angestrebt wird.

Zyklusverschiebungen und Dosisreduktionen sind im klinischen Alltag jedoch keine Seltenheit. Beobachtungsstudien an Brustkrebspatientinnen ergaben, dass zwischen 20 und 30 % der Patientinnen sowohl in den USA<sup>5</sup> als auch in Europa<sup>6</sup> eine RDI von  $\leq 85\%$  erhielten. Diese Zahl ist vor allem deshalb bedenklich, da es sich in der US-Studie um Patientinnen unter kurativer Therapie handelte. Bei NHL-Patienten unter CHOP-ähnlichen Chemotherapien liegt die Zahl der Patienten mit einer RDI  $\leq 85\%$  in Europa ebenfalls bei ca. 30 %<sup>6</sup>, in den USA jedoch zwischen 30 %<sup>7</sup> und bis zu 53 %<sup>8</sup>.

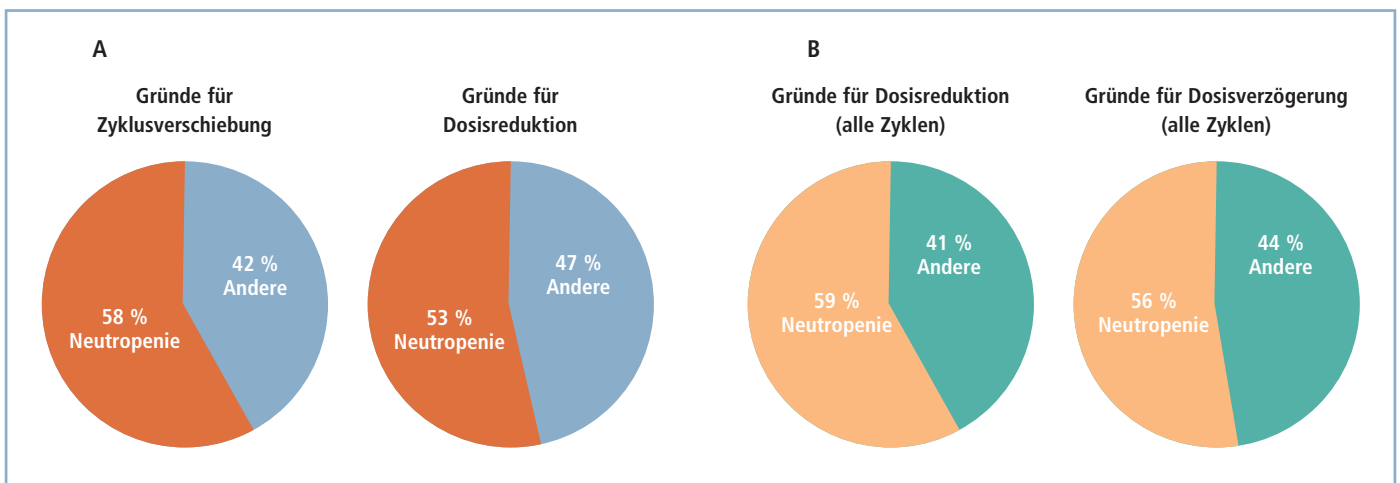
## Neutropenische Komplikationen als indirekte und direkte Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben

In den oben genannten Studien waren unabhängig vom Tumortyp über die Hälfte der Zyklusverschiebungen und Dosisreduktionen durch neutropenische Komplikationen bedingt<sup>5-7</sup> (Abb. 2). CIN und FN sind damit die Hauptrisikofaktoren für eine reduzierte RDI (4–7,9) und demzufolge auch indirekt Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben von Tumorpatienten.

Neutropenische Komplikationen beeinträchtigen den therapeutischen Erfolg einer Tumorthherapie



**ABB. 1** Schon eine moderate Reduktion der relativen Dosisintensität (RDI) beeinträchtigt das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant. A: Gesamtüberleben bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom<sup>2</sup>. B: Progressionsfreies Überleben bei Brustkrebspatientinnen<sup>3</sup>



**ABB. 2** Neutropenische Komplikationen sind der häufigste Grund für eine reduzierte Dosisintensität (Zyklusverschiebungen plus Dosisreduktionen). A: Mammakarzinom<sup>5</sup>. B: Non-Hodgkin-Lymphom<sup>7</sup>

jedoch auch direkt. Die Komplikationen selbst, und hier vor allem die FN, bergen ein nicht unbeträchtliches Mortalitätsrisiko. Tatsächlich liegt die FN-bedingte Mortalitätsrate bei 9,5 bis 12,5 %<sup>10, 11</sup> und steigt bei komorbiden Patienten sogar auf über 21 % an<sup>10</sup>.

### Wirksamer Schutz vor neutropenischen Komplikationen und deren Konsequenzen

Das Wissen über den Zusammenhang zwischen neutropenischen Komplikationen und dem Überleben von Tumorpatienten rückt Therapien zur Vermeidung solcher Komplikationen in ein neues Licht. Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF), wie Filgrastim, Lenograstim oder das langwirksame Pegfilgrastim, sind hier die probaten Mittel<sup>12–15</sup>.

### Reduktion der FN-Inzidenz

Zahlreiche Studien belegen, dass G-CSF Tumorpatienten wirksam vor neutropenischen Komplikationen schützt. Drei Studien verglichen in diesem Zusammenhang die beiden in Österreich am häufigsten verwendeten Substanzen, Filgrastim und Pegfilgrastim, miteinander<sup>12, 13, 16</sup>. Unabhängig davon, ob das täglich zu verabreichende Filgrastim über 6 Tage<sup>16</sup> oder sogar über 10–11 Tage<sup>12, 13</sup> verabreicht wurde, schützte das langwirksame und nur einmal pro Chemotherapiezyklus zu verabreichende Pegfilgrastim signifikant besser vor FN (Abb. 3; G-CSF vs. Pegfilgrastim). Eine Metaanalyse quantifiziert diese höhere Wirksamkeit und zeigt, dass Pegfilgrastim

das relative FN-Risiko im Vergleich zu Filgrastim um 36 % reduziert<sup>17</sup>. Und erhält der Patient eine moderat-myelotoxische Chemotherapie, d. h. hat er ein 10–20%iges Risiko an einer FN zu erkranken, dann konnte Pegfilgrastim FN sogar fast vollständig eliminieren<sup>18</sup>.

### Hohe relative Dosisintensität und reduziertes Mortalitätsrisiko

Pegfilgrastim unterstützt hocheffizient die Verabreichung der vollen RDI. Dies zeigen eine Erhebung aus der klinischen Praxis an Patienten mit unterschiedlichsten Tumorerkrankungen<sup>19</sup> sowie eine Metaanalyse<sup>20</sup>: in über 90 % der Patienten konnte die volle Dosis verabreicht werden<sup>20</sup> und nur 2,9 % der Patienten erlitten eine Dosisreduktion bzw. nur 2,1 % eine Zyklusverschiebung<sup>19</sup>, wenn Pegfilgrastim ab dem ersten Chemotherapiezyklus verabreicht wurde.

Eine dosisdichte Chemotherapie, Komorbiditäten, höheres Alter, eine fortgeschrittene Tumorerkrankung sowie weitere Patientencharakteristika erhöhen das Risiko eines Tumorpatienten, an einer FN zu erkranken (siehe auch Richtlinien zum Einsatz von G-CSF)<sup>21–23</sup>. Dass Pegfilgrastim die Verabreichung der vollen RDI auch bei solchen FN-Hochrisikopatienten ermöglicht, zeigen die folgenden beiden Studien: Älteren Patientinnen (> 65 Jahre) mit fortgeschrittenem Mammakarzinom konnte durch den Einsatz von Pegfilgrastim in 87 % der Fälle die volle Dosis von dosisdichtem FEC-100 (5-FU, Epirubicin, Cyclophosphamid) verabreicht werden<sup>24</sup>. In einer Erhebung aus der klinischen Praxis, wo Brustkrebspatientinnen dosisdichtes AC (Doxorubicin, Cyclo-

phosphamid), dosisdichtes AC → T (Doxorubicin, Cyclophosphamid → Docetaxel) oder TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) erhielten, lag die mittlere RDI mit Pegfilgrastim-Prophylaxe bei 87–94 %<sup>25</sup>. Das heißt, selbst solch ein hohes FN-Risiko ließ sich durch Pegfilgrastim soweit reduzieren, dass ein Großteil der Patienten die volle RDI erhielt.

Konsequenz solch eines effizienten Neutropeniemanagements ist eine signifikant niedrigere FN-bedingte Mortalitätsrate: In einer Metaanalyse über 17 Studien (nicht myeloische Tumore) reduzierte die Gabe von G-CSF einschließlich Pegfilgrastim ab dem ersten Chemotherapiezyklus die infektionsbedingte Mortalitätsrate um 45 % vs. Placebo<sup>20</sup>. Die Autoren dieser Studie beschrieben außerdem eine direkte Korrelation zwischen einer niedrigen FN-Rate erzielt durch den prophylaktischen Einsatz von G-CSF, einer hohen RDI und der reduzierten Morta-

litätsrate. Speziell für Pegfilgrastim berichtet außerdem eine prospektive Beobachtungsstudie<sup>26</sup>, dass Patienten ohne Pegfilgrastim-Prophylaxe ein hochsignifikant schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben hatten (jeweils  $p < 0,0001$ ) als solche, die Pegfilgrastim erhielten (Tab.).

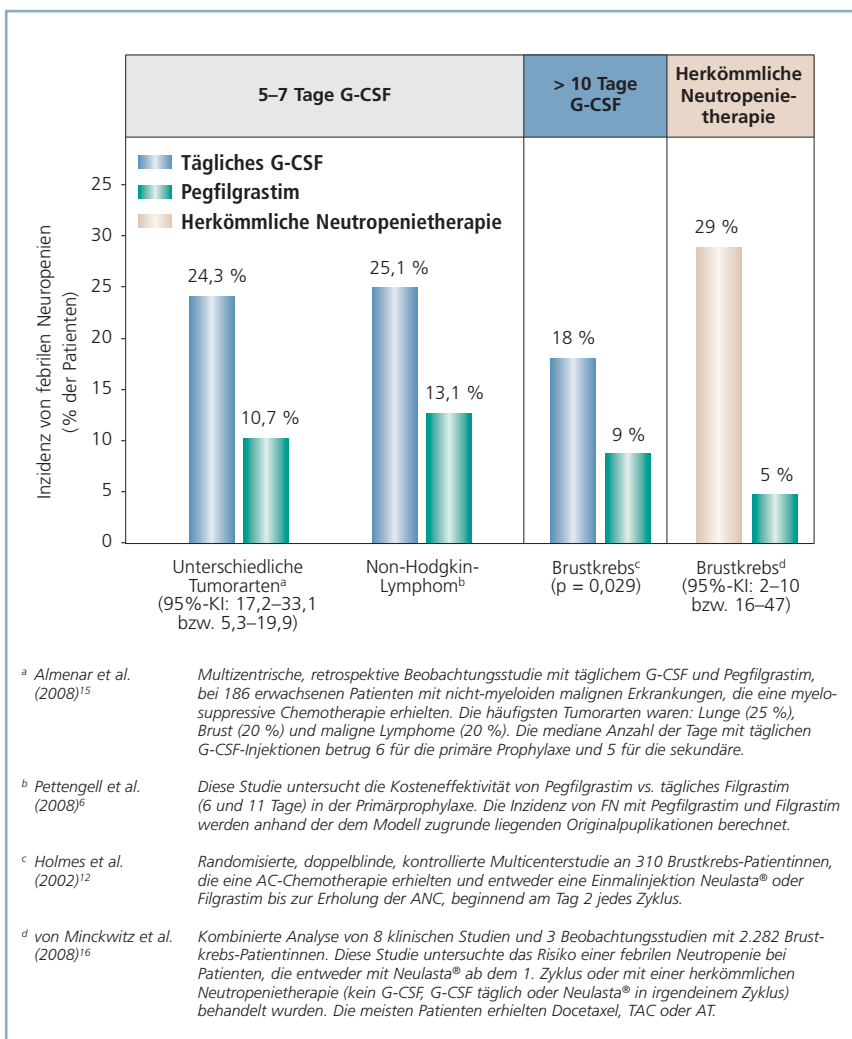
### Weniger FN-bedingte Hospitalisierungen und Antibiotika-Infusionen

Generell sind mehr als die Hälfte der bei Tumorpatienten beobachteten Hospitalisierungen auf FN zurückzuführen<sup>27</sup>. Ein direkter Vergleich von Pegfilgrastim vs. Filgrastim bei Patienten mit verschiedenen Tumoren zeigt, dass mit Pegfilgrastim die Rate an FN-bedingten Hospitalisierungen um 32 % geringer war<sup>28</sup>. Pegfilgrastim ist also besonders geeignet, FN-bedingte Hospitalisierungen zu vermeiden. Dies wird auch in zwei Untersuchungen an Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapien mit einem FN-Risiko zwischen 18 und 25 % deutlich: Hier sank die Zahl der FN-bedingten Hospitalisierungen bei Einsatz von Pegfilgrastim sogar auf  $< 1$  bis 1 %<sup>16, 18</sup>. Solch ein effizientes Neutropeniemanagement ging mit einem niedrigeren Verbrauch an i. v. Antibiotika einher<sup>18, 19, 29</sup>.

### G-CSF-Prophylaxe ab dem ersten Chemotherapiezyklus

Pegfilgrastim (wie auch Filgrastim) wurde in allen bisher besprochenen Studien immer ab dem ersten Chemotherapiezyklus und während aller Folgezyklen verabreicht. Die Rationale für diesen primärprophylaktischen Therapieansatz liefert die wiederholte Beobachtung, dass FN vor allem im ersten Zyklus einer Chemotherapie auftreten<sup>18, 30</sup>. In Abhängigkeit vom Tumortyp sind das immerhin 50 bis 80 % aller FN<sup>30</sup>.

Wie wesentlich dieser primärprophylaktische G-CSF-Einsatz für ein erfolgreiches Neutropeniemanagement ist, zeigt eine integrierte Analyse über 11 Studien an Mammakarzinom-Patientinnen<sup>29</sup>. Hier wurde der Einsatz von Pegfilgrastim ab dem ersten Zyklus mit derzeit in der klinischen Praxis üblichen Therapieansätzen (kein G-CSF, G-CSF oder Pegfilgrastim nicht ab dem ersten Zyklus) verglichen. Mit Pegfilgrastim ab dem ersten Zyklus konnten in jeder Hinsicht (FN, Hospitalisierung, i. v. Antibiotika, Dosisreduktion) bessere Ergebnisse erzielt werden, als mit G-CSF oder Pegfilgrastim nicht ab dem ersten Zyklus<sup>29</sup> (Abb. 3; Primärprophylaxe). Diese Beobachtungen wurden in einer großen, prospek-



**ABB. 3** Reduktion febriler Neutropenien bei prophylaktischem Einsatz von Pegfilgrastim

tiven, randomisierten Studie an älteren Patienten mit soliden und hämatologischen Tumoren und mit vergleichbarem Design in allen Punkten bestätigt<sup>31</sup>. Fast noch interessanter ist allerdings der Befund von Lyman et al. (2008)<sup>26</sup>: Setzte man Pegfilgrastim primärprophylaktisch ab dem ersten Chemotherapiezyklus ein, so erzielte man ein hochsignifikant besseres progressionsfreies Überleben ( $p = 0,0109$ ) und Gesamtüberleben ( $p = 0,0079$ ), als wenn keine primäre Prophylaxe verabreicht wird (Tab.). Der Zeitpunkt der Verabreichung von Pegfilgrastim ist also nicht nur für den optimalen Schutz vor FN entscheidend, sondern auch für das Überleben von Tumorpatienten.

### Richtlinien zum Einsatz von G-CSF zur Vermeidung neutropenischer Komplikationen

Basierend auf all diesen Studiendaten empfehlen aktuelle Richtlinien zum Einsatz von G-CSF bei entsprechendem FN-Risiko den primärprophylaktischen Einsatz dieser Substanzen, um das Auftreten von CIN und FN zu verhindern<sup>21–23</sup>. Die Höhe des FN-Risikos eines Tumorpatienten ist hierbei Entscheidungsfaktor für den Einsatz von G-CSF.

Das FN-Risiko ermittelt sich einerseits aus der Toxizität der verabreichten Chemotherapie, andererseits aus einer Vielzahl patientenbezogener FN-Risikofaktoren<sup>21–23</sup>. So haben ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre), Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, einer vorangegangenen FN, einem schlechten Allgemeinzustand oder schweren Komorbiditäten – um nur einige dieser Faktoren zu nennen – ein wesentlich höheres Risiko an einer FN zu erkranken. Unter diesem Aspekt betrachtet haben z. B. Tumorpatienten im metastasierten Stadium generell bereits ein erhöhtes FN-Risiko. Denn hier liegt nicht nur der patientenbezogene FN-Risikofaktor „fortgeschrittene Tumorerkrankung“ vor. Viele dieser Patienten sind intensiv vortherapiert (Chemo- und/oder Radiotherapie), haben dabei eventuell eine neutropenische Komplikation erfahren oder sind deshalb in einem schlechten Allgemeinzustand. Eine ausführliche Zusammenstellung aller patientenbezogenen FN-Risikofaktoren findet sich in den Richtlinien zum Einsatz von G-CSF<sup>21–23</sup>.

Die Richtlinien empfehlen G-CSF ab dem ersten Zyklus einzusetzen, wenn das FN-Risiko eines Patienten bei  $\geq 20\%$  liegt<sup>21–23</sup>. Dies trifft zu, wenn eine hochtoxische Chemotherapie verabreicht wird, die an und für sich schon ein FN-Risiko von  $\geq 20\%$

**TAB. Pegfilgrastim verlängert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben<sup>26</sup>**

	progressionsfreies Überleben		Gesamtüberleben	
	HR	p-Wert	HR	p-Wert
Pegfilgrastim (alle Modalitäten)	0,54 (0,40–0,71)	< 0,0001	0,40 (0,23–0,68)	= 0,001
Pegfilgrastim – primäre Prophylaxe vs. keine Prophylaxe	0,65 (0,46–0,92)	0,016	0,41 (0,21–0,81)	0,01

*HR = Hazard Ratio, CT = Chemotherapie*

hat. Ist die Chemotherapie nur moderat-myelotoxisch (FN-Risiko 10–20 %), so sollen zusätzlich auch patientenbezogene FN-Risikofaktoren evaluiert werden. Ergibt sich aus dieser gemeinsamen Evaluation (Toxizität der Chemotherapie plus patientenbezogene FN-Risikofaktoren) ein kumulatives FN-Risiko von  $\geq 20\%$ , dann soll auch diesen Patienten G-CSF ab dem ersten Zyklus verabreicht werden. Aktuell erschienene Richtlinien zum Einsatz von G-CSF bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie gehen mit diesen Empfehlungen konform<sup>32</sup>.

### Zusammenfassung

Eine Reduktion der relativen Dosisintensität RDI wirkt sich signifikant negativ auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben von Tumorpatienten aus, selbst wenn die RDI nur um 5 % erniedrigt wurde. Hauptursache für eine reduzierte RDI sind neutropenische Komplikationen. CIN und FN haben somit einen indirekten Einfluss auf die Überlebensraten von Tumorpatienten. FN bergen jedoch an und für sich ein hohes Mortalitätsrisiko, haben also auch einen direkten Einfluss auf die Überlebensraten von Tumorpatienten.

Mit G-CSF und insbesondere Pegfilgrastim ab dem ersten Chemotherapiezyklus können neutropenische Komplikationen vermieden werden, wobei Pegfilgrastim eine höhere Wirkung als tägliches G-CSF bezüglich Schutz vor FN zeigt. Konsequenzen einer durch Pegfilgrastim reduzierten FN-Rate sind eine höhere RDI, eine niedrigere Mortalitätsrate sowie weniger Hospitalisierungen und i. v. Antibiotika.

Guidelines zum Einsatz von G-CSF empfehlen, dass diese Supportivtherapien immer ab dem ersten Chemotherapiezyklus eingesetzt werden, wenn das individuelle FN-Risiko eines Patienten  $\geq 20\%$  beträgt. Dieses individuelle FN-Risiko ermittelt sich kumulativ aus der Toxizität der Chemotherapie und aus patientenbezogenen FN-Risikofaktoren. ◀◀



## Referenzen:

- 1 Bonadonna G, Pinuccia V, Moliterni A, et al., Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in nodepositive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332:901-906
- 2 Pettengell R, Bosly A, Bron D, et al., Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *EHA 2006*; Abstract 0185
- 3 Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al., Impact of chemotherapydose-related factors on survival in breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S)Abstract 668
- 4 Bosly A, Bron D, van Hoof A, et al., Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol* 2008; 87:277-283
- 5 Link BK, Budd GT, Scott S, et al., Delivering adjuvant chemotherapy to women with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(6):1354-1367
- 6 Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, et al., Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 2008; 16(11):1299-1309
- 7 Picozzi VJ, Pohlman BL, Morrison VA, et al., Patterns of chemotherapy administration in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology* 2001; 15(10):1296-1306
- 8 Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al., Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol* 2004; 22(21):4302-4311
- 9 Leonard RF, Miles D, Thomas R, et al., Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *British Journal of Cancer* 2003; 89:2062-2068
- 10 Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al., Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106:2258-2266
- 11 Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, et al., Cancer-associated neutropenic fever: Clinical outcome and economic costs of emergency department care. *The Oncologist* 2007; 12:1019-1026
- 12 Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al., Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:727-731
- 13 Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al., A randomized doubleblind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14:29-35
- 14 Frampton JE, Yarker YE, Goa KL. Lenograstim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings. *Drugs* 1995; 49(5):767-793
- 15 Almenar D, Mayans J, Juan O et al., Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain - results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care* 2008 Dec 3 [Epub ahead of print]
- 16 Von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al., Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008; 19(2):292-298
- 17 Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al., Comparison of Pegfilgrastim with Filgrastim on febrile neutropenia, grade VI neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2283-2295
- 18 Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al., First and subsequent cycle use of Pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: A multicenter, double-blind, placebocontrolled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23:1178-1184
- 19 Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al., Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist* 2007; 12:484-494
- 20 Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al., Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:3158-67
- 21 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al., Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187-205
- 22 Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:2433-53
- 23 Crawford J, Althaus B, Armitage J, et al., Myeloid growth factors clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005; 3(4):540-55
- 24 Romieu G, Clemens M, Mahlberg R, et al., Pegfilgrastim supports delivery of FEC- 100 chemotherapy in elderly patients with high risk breast cancer: A randomized phase 2 trial. *Critical Rev Oncol Hematol* 2007; 64(1):64-72
- 25 Rader M, Ding B, Dreiling L, et al., Final results of a large, community based, prospective study evaluating the impact of first and subsequent cycle pegfilgrastim on neutropenic events. *SABCS 2006*; Abstract 6082
- 26 Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al., Impact of Pegfilgrastim on early all-cause mortality in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(20S)Abstract 6552 + Poster
- 27 Haioun C, Jaeger U, Lugtenburg P, et al., Risk of febrile neutropenia and use of G-CSF primary prophylaxis in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving R-CHOP-21. *EHA 2008*; Abstract 0258
- 28 Weycker D, Malin J, Kim J, et al., Risk of hospitalization with Pegfilgrastim versus Filgrastim prophylaxis: A retrospective cohort study. *J Clin Oncol* 2008; 26(20S)Abstract 6580
- 29 Von Minckwitz G, Skacel T, Schwenkglenks M, et al., Incidence of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving pegfilgrastim as primary prophylaxis compared with current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *ASCO breast Cancer Symposium* 2007; Abstract 267
- 30 Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al., Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *JNCCN* 2008; 6:109-118
- 31 Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al., Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle Pegfilgrastim. *The Oncologist* 2007; 12:1416-1424
- 32 Zielinski CC, Awada A, Cameron DA, et al., The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2008; 44:353-365

## FACHKURZINFORMATION: NEULASTA 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 6 mg Pegfilgrastim in 0,6 ml Injektionslösung. Pegfilgrastim wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus *Escherichia coli* und nachfolgender Konjugation mit Polyethylenglykol (PEG) hergestellt. Basierend auf dem Proteinanteil, beträgt die Konzentration 10 mg/ml. Die Konzentration beträgt 20 mg/ml, wenn der PEG-Anteil eingerechnet wird. Die Stärke dieses Produktes sollte nicht mit der Stärke anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen. Sonstige Bestandteile: Sonstige Bestandteile denen eine Wirkung zugeschrieben wird: Sorbitol E420, Natriumacetat (siehe Abschnitt 4.4). Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumacetat wird durch Titration von Essigsäure 99% mit Natriumhydroxid gebildet, Sorbitol (E420), Polysorbit 20, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischer Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytokine, ATC Code: L03AA13 Inhaber der Zulassung: Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL; Vertreter in Österreich: AMGEN GmbH, 1040 Wien, AT. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand: 04/2008. Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen sowie zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.