

SUPPORTIVTHERAPIE

Management der febrilen Neutropenie hat eminenten Stellenwert

Nur durch eine adäquate supportive Prophylaxe kann die Durchführung dosisdichter und dosisintensivierter Chemotherapien gewährleistet werden, was notwendig ist, um die Wirksamkeit der Therapie nicht zu gefährden. Die febrile Neutropenie ist eine solche Nebenwirkung, die die konsequente Umsetzung dosisdichter, aber auch konventionell dosierter Chemotherapieregime gefährden könnte. Durch den prophylaktischen Einsatz von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) ist die febrile Neutropenie in nahezu allen Fällen vermeidbar. Bei einer von der Firma VIATRIS unterstützten Fortbildungsveranstaltung des OncoNet Rhein-Main e.V. wurde der hohe Stellenwert der Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF von allen Experten betont. 478 Teilnehmer folgten der Veranstaltung, die unter dem Vorsitz von Prof. Hans Tesch, Frankfurt am Main, stattfand.

Die Supportivtherapie in der Onkologie verbessert seit mehr als 30 Jahren die Umsetzung einer konsequenten onkologischen Therapie. Es wurde schon früh erkannt, dass eine adäquate Prophylaxe einen direkten Einfluss auf das Überleben und vor allem auch die Qualität des Überlebens hat, wie Prof. Christian Jackisch, Offenbach am Main, bemerkte. Bei einer Chemotherapie hänge der Erfolg der Behandlung sehr von der eingehaltenen Dosisintensität ab. Würde diese zu stark nach unten modifiziert und unterschreitet eine RTDI < 85 %, sei es fraglich, ob der zu erwartende Therapieeffekt überhaupt zu erzielen ist [1]. „Was schlecht beginnt, endet selten gut“, konstatierte Jackisch. „Eine Chemotherapie, die schlecht geplant ist – ohne Supportiva –, führt zu keinem Effekt außer Nebenwirkungen und finanzieller Toxizität.“

Intervallverschiebungen und Dosisreduktionen als Reaktion auf hämatotoxische Nebenwirkungen waren vor der Ära der G-CSF die Alltagsroutine. Nach nunmehr 30 Jahren der Verfügbarkeit von supportiven Substanzen ist es immer noch nicht vollständig gelungen, diese umfassend zum Nutzen der Patienten in der Routine zu etablieren. Die Entwicklung hin zu dosisdichten und dosisintensivierten Therapieprotokollen zur Steigerung der Wirksamkeit der Chemotherapie war nur mit dem primär prophylaktischen Einsatz von granulopoetischen Wachstumsfaktoren möglich. Hierdurch konnte den Patienten eine sicherere und nebenwirkungsärmere Anwendung der Chemotherapie gewährleistet werden. Jackisch machte deutlich, dass sich das Thema der Dosisintensität durch alle Altersklassen zieht. Auch bei über 80-Jährigen ist die Qualität der Chemotherapie relevant, wie

UPDATE 2021

Eine Fortbildungs-Initiative des OncoNet Rhein-Main e.V. „Management der febrilen Neutropenie mit G-CSF“
9. März 2021

eine Auswertung des Geneva Cancer Registry deutlich belegen konnte [2].

Etabliert wurden die Standards der dosisintensivierten, dosisdichten Therapie des Mammakarzinoms u.a. mit den Ergebnissen einer Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma [3]. Die Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für eine dosisdichte und dosisintensivierte Gabe von Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (EPC) gegenüber der Standardkombination. Bei hoher Tumorlast mit im Median 8 befallenen Lymphknoten führte das EPC-Regime zu einer hochsignifikanten Verbesserung des Langzeitüberlebens. Nach 10-jährigem Follow-up lag der absolute Vorteil im Gesamtüberleben bei 10 % zugunsten der dosisintensivierten dosisdichten Therapie (69 % vs. 59 %).

Supportivtherapie im onkologischen Therapiekonzept

Die Supportivtherapie mit G-CSF sei ein wichtiger Bestandteil des on-

kologischen Therapiekonzeptes, erklärte auch Prof. Karin Jordan aus Heidelberg. Die antineoplastische Therapie biete die Chance auf Heilung oder zumindest auf Überlebensverlängerung, berge aber auch viele Risiken, insbesondere das Auftreten von diversen möglichen Nebenwirkungen. Die febrile Neutropenie gehöre zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen und erhöhe das Mortalitätsrisiko laut einer amerikanischen Erhebung um mindestens 15 % [4].

Die Supportivtherapie mit G-CSF kann Patienten also eine höhere Heilungschance ermöglichen. Es gibt aber offensichtlich Barrieren, die den Einsatz von G-CSF verhindern oder minimieren, wie eine Untersuchung der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) der Deutschen Krebsgesellschaft zeigen konnte (Abb. 1) [5]. „Das haben wir schon immer so gemacht!“ sei eine der Barrieren bei der Implementierung der Leitlinien, erklärte Jordan und plädierte für eine Änderung des klinischen Verhaltens. Als Problem adressierte Jordan auch eine mangelhafte Arzt-Patienten-Kommunikation [6].

Was macht also eine gute Supportivtherapie aus? Jordan sprach sich für patientenzentrierte Interventionen aus, d.h. es sollte individuell auf die Patientensituation eingegangen werden [7]. Nebenwirkungen müssten regelmäßig erfragt und monitort und daraus Managementstrategien abgeleitet und umgesetzt werden. Die allumfassende Betreuung der Patienten mit den diversen

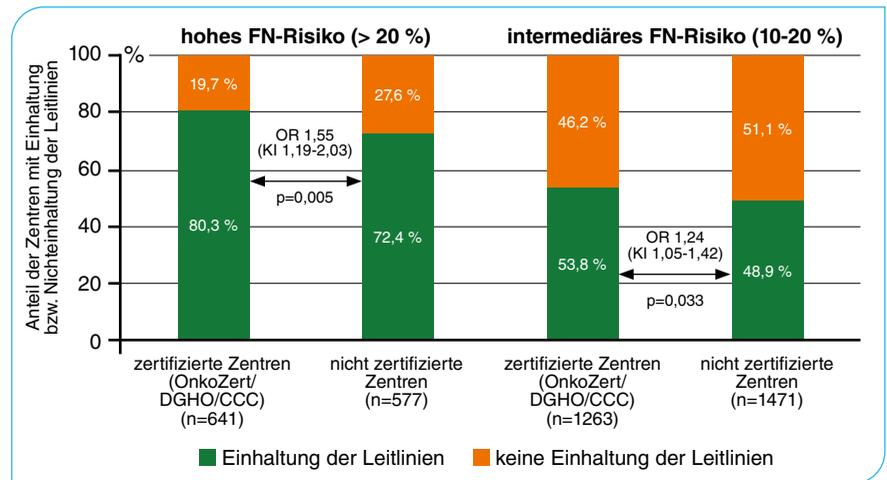


Abb. 1: Einhaltung der EORTC- und ASCO-Leitlinien zum Einsatz von G-CSF zur Inzidenzreduktion von febriler Neutropenie nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Zentrenzertifizierung. FN: febrile Neutropenie; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall. Daten entnommen aus [5]

Strategien für Polyneuropathie, Übelkeit/Erbrechen, Alopezie und vielen anderen unerwünschten Wirkungen könnten nur durch die Zusammenarbeit in einem multidisziplinären Team stattfinden, konstatierte Jordan. Hilfestellung bei der Supportivtherapie gibt die deutsche S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, die gerade überarbeitet wird [8].

Hohe Mortalität bei febriler Neutropenie

Die febrile Neutropenie ist definiert als das Vorliegen einer einmalig erhöhten Temperatur $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ für mindestens eine Stunde oder zweimalig im Abstand von 12 Stunden sowie einer Neutropenie mit einer Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$ oder $< 1.000/\mu\text{l}$ mit erwartetem Abfall unter $500/\mu\text{l}$. Dabei weichen die Definitionen der nationalen und internationalen Leitlinien leicht voneinander ab. Basierend auf dem Risiko, eine febrile Neutropenie zu entwickeln, empfiehlt die AGO Mamma die prophylaktische Gabe von G-CSF bereits ab

einem Risiko durch die Tumorthherapie von 10-20 %, wenn ein patientenindividuelles Zusatzrisiko vorliegt [9]. Wird die Entwicklung einer febrilen Neutropenie durch eine bestimmte Chemotherapie mit einem Risiko $> 20\%$ erwartet, so ist in jedem Fall die Prophylaxe mit G-CSF indiziert. Die ESMO empfiehlt die primäre Prophylaxe bei allen Patienten > 65 Jahren mit kurativem Therapieziel [10]. Eine sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie ist laut AGO-Empfehlungen bei einer vorausgegangenen febrilen Neutropenie oder bei einer Grad-4-Neutropenie > 7 Tage indiziert. Die internationalen Leitlinien der ASCO, ESMO und NCCN befürworten die sekundäre Prophylaxe explizit auch bei Neutropeniebedingten Zyklusverschiebungen oder Dosisreduktionen [7, 9-11].

Wie Prof. Volker Möbus, Frankfurt am Main, aufzeigen konnte, sind mit einer febrilen Neutropenie eine hohe Mortalität, hohe Kosten, Zyklusverschiebungen und Dosisreduktionen sowie ein negativer Effekt auf

die gegebenenfalls kurative Therapie assoziiert. Die Mortalität nach stationärer Aufnahme wegen einer febrilen Neutropenie liegt bei etwa 10 % und korreliert sehr eng mit der Anzahl der vorliegenden Komorbiditäten [12]. Dabei ist das Risiko für das Auftreten einer febrilen Neutropenie in den ersten Zyklen am höchsten [13]. Laut einer Metaanalyse von 17 onkologischen Studien reduziert die primäre Prophylaxe mit G-CSF das relative Risiko einer febrilen Neutropenie um nahezu die Hälfte (RR=0,54) [14].

Auch wenn das Risiko für eine febrile Neutropenie in den ersten Zyklen am höchsten ist, so ist bei gegebener Indikation für eine Primärprophylaxe diese auch bei allen weiteren Chemotherapiezyklen beizubehalten, betonte Möbus. Denn wie in einer prospektiven Studie eindrucksvoll gezeigt werden konnte, ist die Inzidenz der febrilen Neutropenie abhängig von der Dauer der G-CSF-Gabe. Während Patienten mit einer Prophylaxe nur über die ersten zwei Zyklen eine Inzidenz von insgesamt 36 % – mit Häufung im dritten Zyklus – aufwiesen, wurde eine febrile Neutropenie mit G-CSF-Gabe in allen sechs Chemotherapiezyklen nur bei insgesamt 10 % der Patienten beobachtet (Abb. 2) [15].

Patientenbezogene Faktoren für Gesamtrisiko berücksichtigen

Eine primäre Prophylaxe sollte auch laut EORTC-Empfehlung ab einem Risiko von 20 % gegeben und ab einem Risiko von 10 % unter Beachtung des individuellen zusätzlichen Risikos aufgrund der Patientencharakteristika erwogen werden [16].

Demnach sollten alle Brustkrebspatientinnen, die mit Doxorubicin/Docetaxel (Risiko: 33-48 %) oder TAC (Risiko: 22-25 %) behandelt werden, eine primäre G-CSF-Prophylaxe ab dem ersten Zyklus erhalten. Bei den taxanfreien Regimen FEC 100 (Risiko: 13-17 %), AC (Risiko: 14 %) und Cyclophosphamid/Mitoxantron (Risiko: 11 %) sollten patientenbezogene Risikofaktoren für das Gesamtrisiko berücksichtigt werden und gegebenenfalls eine Primärprophylaxe mit G-CSF erfolgen, so Möbus.

Die Einschätzung des Risikos einer febrilen Neutropenie für das eingesetzte Chemotherapie regime erfolgt anhand der Angaben in den Originalpublikationen. In der klinischen Routine wird allerdings sehr häufig eine höhere Inzidenz im Vergleich zu diesen Angaben beobachtet, erklärte Möbus. Ursachen seien, dass im klinischen Alltag häufiger ältere Patienten mit mehr Komorbiditäten und häufiger zytostatisch vorbehandelte Patienten behandelt würden als in

den klinischen Studien. Zudem sind die Angaben zu einer primären oder sekundären Prophylaxe in den Originalpublikationen häufig ungenau.

Ein weiterer Aspekt zur Minimierung des Auftretens von febrilen Neutropenien ist die Wahl des G-CSF-Präparats. Zur Verfügung stehen vier Wirkstoffe, wobei Pegfilgrastim und Filgrastim die etabliertesten sind. In der GeparTrio-Studie wurde für die Chemotherapie mit 6-8 Zyklen des TAC-Regimes die höhere Effektivität der primären Prophylaxe mit Pegfilgrastim gegenüber der täglichen G-CSF-Gabe gezeigt [17]. Einschränkend muss hierzu allerdings angemerkt werden, dass Filgrastim in dieser Studie, der damaligen Praxis entsprechend, nur von Tag 5-10 und nicht – wie vom Hersteller empfohlen – ab Tag 1 nach der Chemotherapie verabreicht wurde.

Abschließend betonte Möbus noch einmal, dass durch eine primäre Prophylaxe die Einhaltung der geplanten Dosisintensität möglich wer-

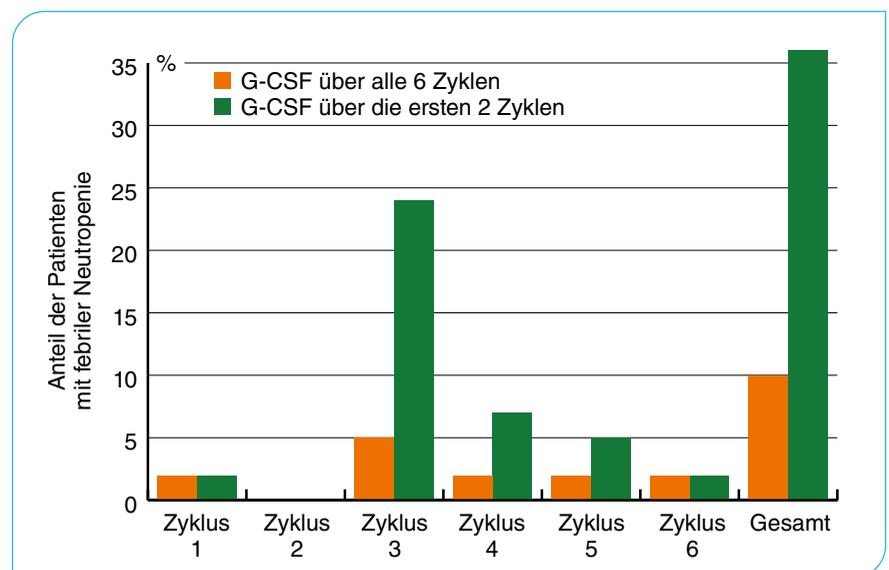


Abb. 2: Inzidenz der febrilen Neutropenie in Abhängigkeit von der Dauer der G-CSF-Gabe. Daten entnommen aus [15]

de. Insbesondere bei älteren Patienten (>65 Jahre) mit kurativer Therapie zeige sich daher der hohe Stellenwert der Prophylaxe.

Management der febrilen Neutropenie mit G-CSF

Prof. Marc Thill, Frankfurt am Main, verwies ergänzend zu seinen Vordrucken auf dosisdichte Regime wie A→T→C, A→C→T und ETC, die ebenfalls in die Risikokategorie >20 % einzuordnen sind. Das zu präferierende G-CSF-Präparat für unterschiedliche Chemotherapie-regime könne laut Thill an seinem Wirkmechanismus festgemacht werden. Pharmakologische Unterschiede zwischen lang und kurz wirksamem G-CSF bestehen aufgrund der durch die Pegylierung vergrößerten Proteingröße [18]. Da Pegfilgrastim zu groß für die renale Clearance ist, wird es nur Neutrophilen-vermittelt abgebaut. Damit erhöht sich die Halbwertszeit auf etwa 42 Stunden, während sie bei Filgrastim bei ca. 3,5 Stunden liegt. Ansonsten besitze Pegfilgrastim die gleiche biologische Aktivität wie Filgrastim und binde am gleichen Rezeptor, bemerkte Thill.

Filgrastim muss täglich angewendet werden und hat seinen Stellenwert vor allem bei wöchentlichen Chemotherapieprotokollen. Bei zwei- und dreiwöchigen Therapieregimen wird das langwirksame und nur einmal pro Zyklus zu applizierende Pegfilgrastim empfohlen, zeigte Thill. Der Beginn der prophylaktischen Gabe ist dabei in Abhängigkeit von der Art und Dauer der Chemotherapie zu planen: Pegfilgrastim wird einmal pro Zyklus am Tag nach der Chemotherapie appliziert, wo-

gegen die tägliche Filgrastim-Gabe an Tag 2-5 nach Chemotherapie gestartet und bis zur Erreichung einer absoluten Neutrophilenzahl >2-3 x10⁹ fortgeführt werden muss.

Auf Basis von retrospektiven Beobachtungsstudien entstand die Konsensusempfehlung, dass zur G-CSF-Prophylaxe Pegfilgrastim gegeben werden sollte, wenn Filgrastim nicht über einen Zeitraum von mindestens 11 Tagen kontinuierlich verabreicht wird [19]. Denn die Inzidenz der febrilen Neutropenie ist mit der Dauer der Filgrastim-Gabe assoziiert [20]. Die Einfachheit der Applikation und die verbesserte Patientenadhärenz berücksichtigend, sollte Pegfilgrastim schlussendlich auch gegenüber 11-tägiger Filgrastim-Gabe für die Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten febrilen Neutropenie bevorzugt werden. Einmal angefangen, sollte die Pegfilgrastim-Prophylaxe über alle Zyklen der Chemotherapie fortgesetzt werden. In dem Konsensuspapier wurde außerdem festgehalten, dass bisher nur 17 % der Hochrisikopatienten

eine angemessene G-CSF-Behandlung erhalten. Da insbesondere die häufig zu kurz gegebene Filgrastim-Behandlung eine inadäquate Prophylaxe darstellt, ist die Einmalgabe von Pegfilgrastim generell zu überlegen und bei zwei- und dreiwöchigen Therapieregimen zu bevorzugen.

Zudem wurde in einer Metaanalyse ein Effektivitätsvorteil mit einer Dosis Pegfilgrastim pro Zyklus vs. täglicher Filgrastim-Gaben über median 10-14 Tage beobachtet (Abb. 3) [21]. In den analysierten fünf randomisierten Studien, inklusive drei Studien bei Brustkrebspatientinnen, waren insgesamt 617 Patienten eingeschlossen. Die gepoolte Analyse der Ergebnisse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Pegfilgrastim mit einem um 36 % reduzierten Risiko für eine febrile Neutropenie im Vergleich mit Filgrastim. Bezüglich des unerwünschten Ereignisses „Knochenschmerzen“ wurde zwischen den beiden G-CSF-Prophylaxen in der Metaanalyse kein Unterschied festgestellt.

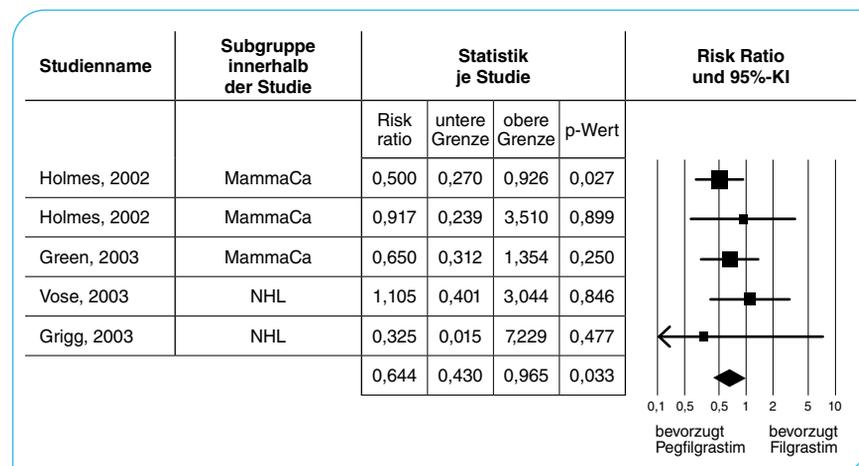


Abb. 3: Inzidenz der febrilen Neutropenie über alle Zyklen mit Pegfilgrastim vs. Filgrastim. MammaCa: Mammakarzinom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall. Daten entnommen aus [21]

Effektive und vergleichbar verträgliche Prophylaxe mit Biosimilars

Für die Prophylaxe der febrilen Neutropenie stehen Filgrastim und Pegfilgrastim auch mit mehreren Biosimilars zur Verfügung. Die Anwendung von biosimilaren Arzneimitteln hat sich in der Onkologie etabliert, da die Äquivalenz zum jeweiligen Original mittlerweile für diverse Substanzen nachgewiesen werden konnte. Biosimilars sind somit genauso effektiv und verträglich wie das Referenzprodukt, allerdings deutlich kostengünstiger, womit der Einsatz von biosimilaren Filgrastim- und Pegfilgrastim-Präparaten zu befürworten ist.

In der Phase-III-Studie zur Zulassung des Pegfilgrastim-Biosimilars Fulphila® wurde die Vergleichbarkeit von Biosimilar und Original bezüglich der Dauer schwerer Neutropenien im 1. Zyklus (primärer Endpunkt) nachgewiesen [22]. Es

gab auch keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Dauer bis zum Erreichen des Nadirs sowie der Dauer bis zur Erholung nach dem Nadir. Die Raten der Neutropenie 3. Grades sowie der febrilen Neutropenie zwischen den beiden Behandlungsarmen waren vergleichbar.

Ambulante Behandlung der febrilen Neutropenie

Abgerundet wurde das Online-Symposium von PD Dr. Michael Sandherr, Weilheim, der die Optionen für die ambulante Behandlung einer febrilen Neutropenie besprach. Als Gründe für die Versorgung der Patienten im häuslichen und familiären Umfeld gab Sandherr an, Probleme der Infektion mit resistenten Keimen zu umgehen und Kosten niedriger zu halten. Ein Hilfsmittel zur Einordnung des Risikos für Komplikationen bietet das MASCC-Scoring-System [23]. Dieser auf Basis individueller Faktoren entwickelte Risiko-Score

identifiziert anhand einfacher klinischer Parameter, wie Belastung durch Symptomatik, Vorliegen von Hypotonie, Lungenerkrankung oder Pilzinfektion, Dehydratation und Alter, das Risiko für eine komplizierte febrile Neutropenie. Der maximale Punkte-Score liegt bei 26. Etwa 73 % der Patienten erreichen einen Score >20, mit dem sie einem Niedrig- bzw. Standardrisiko-Kollektiv zugeordnet werden können. Wird ein Score <21 ermittelt, so besteht ein hohes Risiko für einen ungünstigen Verlauf der febrilen Neutropenie. In der Onkopedia-Leitlinie zur Behandlung von Infektionen in der Ambulanz werden zudem Empfehlungen zur Diagnostik bei febriler Neutropenie als auch ein Algorithmus zur ambulanten Behandlung gegeben.

Quelle: UPDATE 2021, Eine Fortbildungs-Initiative des OncoNet Rhein-Main e.V. „Management der febrilen Neutropenie mit G-CSF“; 9. März 2021.

Die Fortbildung ist noch bis Mitte September 2021 abrufbar auf:
<https://otp.live-stream.events/>

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Literatur

- Bonadonna G et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330
- Bouchardy C et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3580–3587
- Moebus V et al. Ten-year Results of Intense Dose-dense chemotherapy show superior survival compared to conventional schedule in High-risk Primary Breast Cancer: Final results of AGO Phase III iddETC trial. *Ann Oncol*. 2018; 29: 178–185
- Lyman GH et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116: 5555–5563
- Link H et al. G-CSF guideline adherence in Germany, an update with a retrospective and representative sample survey. *Support Care Cancer* 2019; 27: 1459–1469
- Sacks CA et al. Talking about toxicity – „What we've got here is a failure to communicate.“ *N Engl J Med* 2019; 381: 1406–1408
- Jordan K et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2018; 29: 36–43
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 2020, AWMF Registernummer 032/054OL
- ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma
- Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supplement 5):v248-v251
- NCCN-Guidelines. Hematopoietic growth factors. Version 1.2021
- Kuderer NM et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258–2266
- Culakova E et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: A nationwide prospective cohort study. *Cancer Med* 2014; 3: 434–444
- Kuderer NM 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: 3158–3167
- Aarts MJ et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4290–4296
- Aapro MS et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8–32
- von Minckwitz G 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: 292–298
- Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des* 2004; 10: 1235–1244
- Aapro M et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: Consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer* 2017; 25: 3295–3304
- Weycker D et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14: 189
- Pinto L et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cur Med Res Opin* 2007; 23: 2283–2295
- Waller CF et al. Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Ann Hematol* 2019; 98: 1217–1224
- Sandherr M et al. Onkopedia Leitlinien – Infektionen in der Ambulanz. Stand: April 2019



 **Fulphila**[®]
Pegfilgrastim 6mg/0,6ml

AVP
946,51€*

Der Pionier für ein **preiswertes Pegfilgrastim**

* Lauer-Taxe Stand 01.06.2021

Fulphila 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Wirkst.: Pegfilgrastim.

Zusammens.: Jede Fertigspritze enthält 6 mg Pegfilgrastim.

Sonst. Bestandt. m. bek. Wirk.: 30 mg Sorbitol. **Sonst. Bestandt.:** Natriumacetat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

Anw.: Zur Verkürzung d. Dauer v. Neutropenien sowie zur Vermind. d. Häufigk. neutropenischen Fiebers b. erwachsenen Patienten, die wegen e. malignen Erkrankung m. zytotox. Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme v. chronisch-myeloischer Leukämie u. Myelodysplastischem Syndrom). **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. od. Komponenten.

Nebenw.: *Sehr häufig:* Kopfschm., Übelk., Knochenschm. *Häufig:* Thrombozytopenie, Leukozytose, muskuloskeletale Schm., Schm. a. d.

Injekt.-stelle, nicht v. Herzen ausgeh. Schm. i. Brustkorb. *Gelegentl.:* Sichelzellkrisen, Splenomegalie, Milzruptur, Überempf.-Reaktionen, Anaphylaxie, Erhöh. d. Harnsäurewerte, Kapillarleck-Syndrom, akutes Atemnotsyndrom, pulmonale NW, Hämoptyse, Sweet-Syndrom, kutane Vaskulitis, Glomerulonephritis, Reakt. a. d. Injekt.-stelle, Erhöh. d. Werte v. Laktatdehydrogenase u. alkal. Phosphatase, vorübergeh. Erhöh. v. ALAT u. ASAT. *Selten:* Aortitis, Lungenhämorrhagie, Stevens-Johnson-Syndrom.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation.

Verschreibungspflichtig

Stand: 11/2019

Mylan S.A.S.

117 allée des Parcs

69800 Saint Priest

Frankreich

Örtlicher Vertreter in Deutschland:

Mylan Healthcare GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg, Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe