

Urologe 2022 · 61:537–551
<https://doi.org/10.1007/s00120-022-01831-6>
Angenommen: 6. April 2022
Online publiziert: 27. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Wissenschaftliche Leitung

M.-O. Grimm, Jena
A. Gross, Hamburg
L.-M. Krabbe, Münster
C.-G. Stief, München
in Zusammenarbeit mit
der Akademie
der Deutschen Urologen



CME

Zertifizierte Fortbildung

G-CSF zur Prophylaxe der Neutropenie und der febrilen Neutropenie, Anämie bei Krebserkrankung

Supportivtherapieleitlinien, Teil 1

Hartmut Link

Kaiserslautern, Deutschland

Zusammenfassung

Infektionen bei neutropenischen Patienten nach Chemotherapie manifestieren sich meistens durch Fieber (febrile Neutropenie, FN). Zu den wichtigsten Determinanten des FN-Risikos gehören der Chemotherapieyp, die Dosisintensität und patientenspezifische Faktoren. Bei einem FN-Risiko von 20 % oder höher wird die Granulopoese nach der Therapie prophylaktisch mit G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“) stimuliert. Eine Anämie sollte immer abgeklärt und falls erforderlich entsprechend ihrer Ursache bei Anämiebeschwerden behandelt werden. Wenn ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel vorliegt, dann ist meistens eine intravenöse (i.v.) Eisensubstitution erforderlich. Erythropoesestimulierende Substanzen können nach Chemotherapie bei Hämoglobin(Hb)-Werten unter 10 g/dl (6,2 mmol/l) verwendet werden. Bei chronischer Anämie und Hb-Werten unter 8–7 g/dl (< 5,0–4,3 mmol/l) sollte die Indikation für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik gestellt werden.

Schlüsselwörter

Chemotherapie · Infektionen · G-CSF · Eisen · Erythropoetin

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Lernziele

Nach Absolvieren dieser Fortbildungseinheit ...

- können Sie die Risiken der Neutropenie und febrilen Neutropenie (FN) benennen.
- können Sie die Risiken der Chemotherapie für eine FN einschätzen.
- wissen Sie auf der Basis von Leitlinien, wie das individuelle Risiko eines Patienten für die FN einzuschätzen ist und wie die G-CSF-Prophylaxe durchzuführen ist.
- wissen Sie, wie die Anämie bei Krebspatienten diagnostiziert wird.
- können Sie die verschiedenen Therapiemöglichkeiten der Anämiebehandlung einordnen.

Einleitung

Die leitliniengerechte **Supportivtherapie** ist ein essenzieller Bestandteil der Onkologie, nur mit ihr kann die onkologische Behandlung zum Erfolg führen. Die chemotherapieinduzierte Neutropenie und assoziierte Infektionen, die sich zunächst als febrile Neutropenie (FN) manifestieren, zählen zu den lebensbedrohlichen Komplikationen der Onkologie. Durch die Stimulation der Granulopoese mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“) können das Risiko der FN und die negativen Folgen signifikant vermindert werden.

Die ersten Studien mit G-CSF erfolgten nach einer **MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin)-Chemotherapie** bei Patienten mit Urothelkarzinom. G-CSF reduzierte signifikant die Anzahl der Tage mit weniger als 1000 Neutrophilen/ μl , der Tage mit Antibiotikatherapie und der FN und erhöhte die Anzahl der Patienten, die eine geplante Chemotherapie erhielten [1].

Anämie bei Krebspatienten korreliert mit einem schlechten **Performance-Status** und einer verminderten **Lebensqualität** und kann auch die Krebsprognose und das Therapieergebnis negativ beeinflussen. Meist wird ein direkter Zusammenhang mit der zugrunde liegenden bösartigen Erkrankung und/oder der verabreichten Chemotherapie angenommen. Leitlinien empfehlen eine standardisierte Diagnostik und Therapie.

G-CSF zur Prophylaxe der Neutropenie und der febrilen Neutropenie

Infektionen bei Neutropenie

Infektionen bei neutropenischen Patienten manifestieren sich meistens durch Fieber (FN), die nach den in Studien verwendeten **CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Kriterien** folgendermaßen definiert ist [2]: eine einmalig erhöhte orale Temperatur ($>38,3^\circ\text{C}$ oder ≥ 1 h lang $\geq 38,0^\circ\text{C}$) bei gleichzeitig erniedrigter Granulozytenzahl ($< 1000/\text{mm}^3$ [$1,0 \times 10^9/\text{l}$]). Das entspricht mindestens einem Schweregrad 3 nach CTCAE. Fachgesellschaften definieren den Granulozytengrenzwert strenger bei $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$; [3]).

Fieber im Rahmen einer chemotherapieassoziierten Neutropenie ist in über 95% der Fälle auf eine Infektion zurückzuführen. Dennoch lässt sich bei 50–70% der Patienten kein Erreger nachweisen. Der sofortige Einsatz von **Breitspektrumantibiotika** ist daher erforderlich, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. sofort und effektiv zu behandeln [3].

Risikofaktoren für febrile Neutropenien

Zu den wichtigsten Determinanten des FN-Risikos gehören der Chemotherapietyp und die Dosisintensität. **Kombinationstherapien** erhöhen das Risiko im Vergleich zu Monotherapien, ebenso die Therapie mit stark myelotoxischen oder schleimhauttoxischen Zytostatika.

G-CSF for prophylaxis of neutropenia and febrile neutropenia, anemia in cancer. Guidelines on supportive treatment part 1

Infections in patients with neutropenia following chemotherapy are mostly manifested as fever (febrile neutropenia, FN). Some of the most important determinants of the risk of FN are the type of chemotherapy, the dose intensity and patient-specific factors. When the risk of FN is 20% or more granulopoiesis is prophylactically stimulated with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) after the treatment. Anemia should always be clarified and if necessary be treated according to the cause when symptomatic. If an absolute or functional iron deficiency is present, intravenous iron substitution is mostly necessary. Erythropoiesis-stimulating agents can be used after chemotherapy with hemoglobin (Hb) levels less than 10 g/dl (6.2 mmol/l). In cases of chronic anemia and Hb levels less than 7–8 g/dl (< 4.3 – 5.0 mmol/l) the indications for transfusion of erythrocyte concentrates should be assessed primarily based on the individual clinical symptoms.

Keywords

Chemotherapy · Infections · Granulocyte colony-stimulating factor · Iron · Erythropoietin

Eine Übersicht über häufig eingesetzte Regime (Protokolle) mit hohem ($\geq 20\%$) bzw. intermediärem (10 bis $< 20\%$) oder geringem ($< 10\%$) FN-Risiko gibt **Tab. 1**.

Neben dem Chemotherapietyp beeinflussen Patienten- bzw. tumorbezogene Faktoren das FN-Risiko (**Tab. 2**), andere Leitlinien verwenden vergleichbare Parameter.

► Merke

Bei einem FN-Risiko der Chemotherapie von 10 bis $< 20\%$, erhöhen diese Faktoren das FN-Risiko auf $\geq 20\%$, sodass dann die Indikation zur G-CSF-Prophylaxe besteht.

Besonderheiten während der COVID-19-Pandemie – ASCO-Empfehlungen

Das Risiko von COVID-19 („coronavirus disease 2019“) ist bei Patienten mit Malignomen und Neutropenie deutlich erhöht [19]. Daher geben die American Society of Clinical Oncology (ASCO; [20]), das National Comprehensive Cancer Network (NCCN; [21]) und die European Society of Medical Oncology (ESMO; [22]) folgende Empfehlung: Es kann sinnvoll sein, Patienten mit einem Risiko für neutropenisches Fieber mit einem Wachstumsfaktor bei Behandlungsschemata mit einem niedrigeren erwarteten Risiko (z. B. $> 10\%$ Risiko) zu behandeln [21]. Prophylaktisches G-CSF kann auch bei Patienten angebracht sein, die Therapien der niedrigen Risikokategorie ($< 10\%$) erhalten und deren Komorbiditäten oder Alter aufgrund einer geringen Knochenmarkreserve ein höheres Risiko für FN mit sich bringen [18, 21]. Eine sekundäre G-CSF-Prophylaxe sollte immer dann gegeben werden, wenn ohne G-CSF bei Neutropenie Komplikationen aufgetreten sind [18].

Bei Patienten mit aktiver COVID-19-Erkrankung und gleichzeitiger G-CSF-Therapie kann sich der klinische Zustand verschlechtern [23, 24]. Da die Lungenschädigung bei COVID-19 aus einer hyperinflammatorischen Reaktion des Immunsystems resultiert, an der auch Neutrophile beteiligt sind, sollte G-CSF in dieser Situation

Tab. 1 Beispiele für häufig eingesetzte Therapieprotokolle bei urologischen Tumoren mit hohem (≥ 20%), moderatem (10 bis < 20%) oder geringem (< 10%) Risiko für eine febrile Neutropenie (FN) aus Publikationen^a

Tumor	FN-Risiko (%)	Chemotherapieprotokoll ^a
Harnblasenkarzinom	≥ 20	Dosisdichtes MVAC ^b [4, 5, 6, 7]
	10 bis < 20	Paclitaxel, Gemcitabin, Cisplatin [8]
	< 10	Gemcitabin, Cisplatin [9]
Prostatakarzinom	≥ 20	Cabazitaxel (25 mg m ⁻²), Prednisolon [10]
	10 bis < 20	Docetaxel (50 mg/m ² , Tag 1 und 15), Prednisolon [11]
	< 10	Cabazitaxel (20 mg/m ²), Prednisolon [12]
Hodenkarzinom	≥ 20	TIP – Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin [13] PEI – Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid [14, 15]
	10 bis < 20	PEB – Cisplatin, Etoposid, Bleomycin [16]
	< 10	Gemcitabin, Paclitaxel [17]

MVAC Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin
^aSämtliche Zahlenangaben zur FN sind den Originalpublikationen entnommen und müssen auf die Zytostatikadosierungen der jeweiligen Chemotherapieprotokolle bezogen werden (siehe auch www.onkopti.de, www.onchemo.com und [18])
^bDas Protokoll ist als „dosisdicht“ klassifiziert, die Bezeichnung in der Originalpublikation als „Hochdosis“ ist irreführend und wird in neueren Publikationen nicht mehr verwendet

vermieden werden [25]. Dieses Problem sollte jedoch nicht dazu führen, dass bei COVID-19-negativen Patienten auf eine routinemäßige Prophylaxe nach einer Chemotherapie mit G-CSF verzichtet wird; vielmehr geht es hier darum, Neutropeniekomplicationen mit G-CSF zu vermeiden [21, 26].

Akutversorgung bei potenziellem neutropenischem Fieber

In der gegenwärtigen Situation kann es sinnvoll sein, den potenziell neutropenischen Status des fiebernden Patienten telemedizinisch oder telefonisch zu beurteilen, um festzustellen, ob der Patient in der Klinik untersucht oder in die Notaufnahme gebracht werden sollte.

Bei Patienten, die nach einer Chemotherapie eine FN aufweisen und die zuvor keine prophylaktische Behandlung mit **pegyliertem G-CSF** erhalten haben, wird eine G-CSF-Prophylaxe empfohlen, um die Zeit bis zur Erholung der Neutrophilen zu verkürzen [21].

Ein Vorbehalt zu dieser Empfehlung gilt für Patienten, bei denen FN im Zusammenhang mit einer Atemwegsinfektion, mit respiratorischen Symptomen oder mit bestätigter oder vermuteter COVID-19-Erkrankung auftritt. Da vermutet wird, dass G-CSF die Lungenentzündung und die Produktion entzündungsfördernder Zytokine wie Interleukin(IL)-6, die mit schwerer COVID-19-Erkrankung assoziiert sind, erhöhen, könnte ihr Einsatz bei solchen Patienten potenziell schädlich sein [21].

Relative Dosisintensität der Chemotherapie

Eine FN führt häufig zu Dosisreduktionen der Chemotherapie und zu Zyklusverschiebungen. Durch eine FN kann das Überleben der

Tab. 2 Risikofaktoren der febrilen Neutropenie. (Nach National Comprehensive Cancer Network [13])

Art des Risikofaktors	Risikofaktor
Chemotherapiebezogene Risikofaktoren	Erkrankung
	Chemotherapieprotokoll
	Hochdosistherapie
	Dosisdichte Therapie
Patientenbezogene Risikofaktoren	Frühere Chemo- oder Strahlentherapie
	Anhaltende Neutropenie
	Knochenmarkbefall durch den Tumor
	Kürzlich durchgeführte Operationen und/oder offene Wunden
	Leberfunktionsstörungen (Bilirubin > 2,0)
	Nierenfunktionsstörungen (GFR < 50 ml/min)
	Alter > 65 Jahre bei voller Chemotherapie-Dosisintensität
	GFR glomeruläre Filtrationsrate

Patienten ernsthaft gefährdet werden [27]. Viele Therapieprotokolle (Tab. 1) können nur dann die erforderliche relative Dosisintensität, d.h. die geplante erforderliche Menge an Zytostatika in einem definierten Zeitintervall, erreichen, wenn die Neutropenie und die FN vermieden bzw. in einem klinisch akzeptablen Bereich gehalten werden können [28]. Dies gilt insbesondere für **dosisdichte Protokolle** mit kurzen Intervallen zwischen den Therapiezyklen und gesteigerter Dosisintensität [4, 5, 6].

Indikationen für eine Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF bei Chemotherapie

Die aktuellen NCCN-, ASCO-, DGHO(Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Onkopedia)- bzw. EORTC(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)-Leitlinien empfehlen auf Basis randomisierter Studien einheitlich, G-CSF bei einem FN-Risiko von 20% oder mehr einzusetzen. Diese Studien zeigen hinsichtlich der Rate an FN und tödlichen Infektionen, dass Patienten mit einem FN-Risiko ≥20% von G-CSF signifikant profitieren [29, 30, 31, 32, 33, 34].

Wird eine Chemotherapie geplant, die ein moderates FN-Risiko (10–20%) induziert, empfehlen NCCN, ASCO, DGHO und EORTC, vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu beurteilen und dabei Patienten- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen (siehe Tab. 2). Die individuelle Entscheidung zur G-CSF-Prophylaxe sollte so getroffen werden, wie in **Abb. 1** vorgeschlagen.

Keinesfalls sollte bei diesen Indikationen die primäre G-CSF-Prophylaxe zurückgehalten und erst nach Komplikationen als sekundäre Prophylaxe verwendet werden [32]. Auch eine Beschränkung auf die ersten Chemotherapiezyklen ist riskant, weil dadurch das Risiko der FN signifikant ansteigt [39, 40].

Auch wenn eine zytostatische Chemotherapie eine verlängerte Neutropenie verursacht, sodass das geplante Chemotherapieintervall verlängert werden muss, besteht immer die Indikation zur G-CSF-Prophylaxe in den nachfolgenden Zyklen, auch wenn das FN-Risiko der Chemotherapie unter 20% liegt [37, 41].

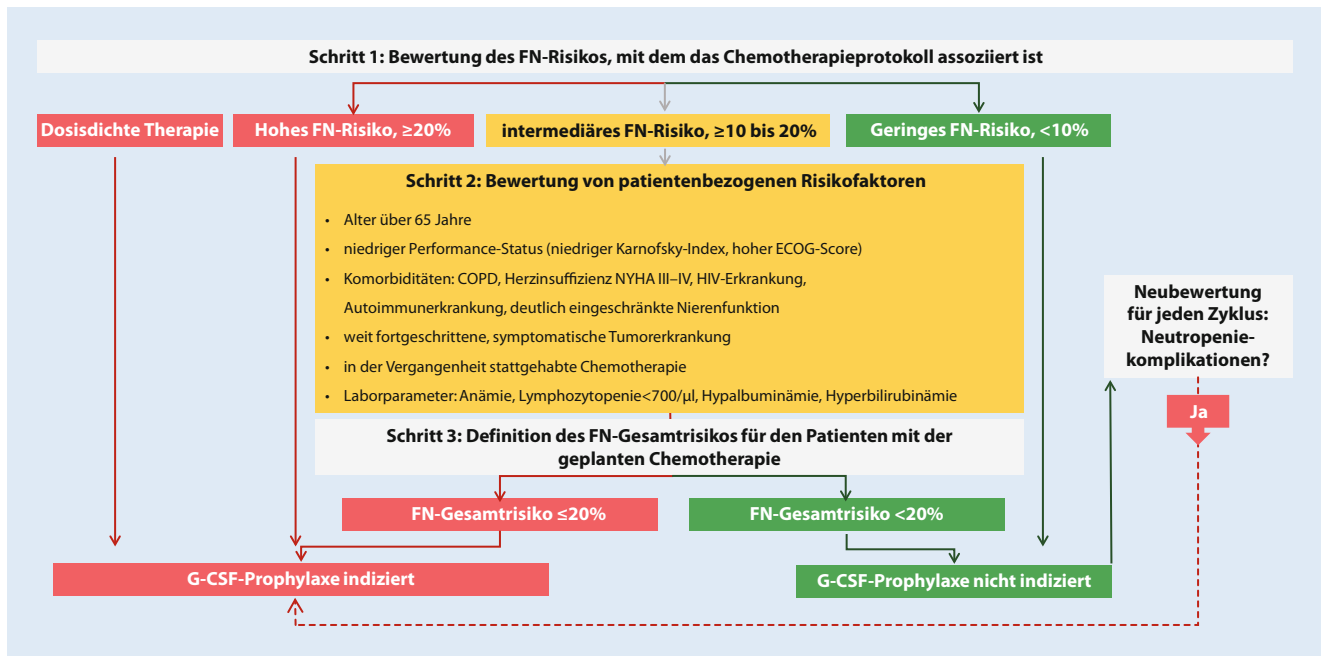


Abb. 1 ▲ Analyse des Risikos der febrilen Neutropenie (FN) vor jedem Chemotherapiezyklus: Indikationsstellung der G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“)-Prophylaxe bei zytostatischer Chemotherapie, Synopse verschiedener Leitlinien (¹[35], ²[36], ³[37], ⁴[18], ⁵[38]). ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, COPD „chronic obstructive pulmonary disease“, NYHA New York Heart Association, HIV humanes Immundefizienzvirus (Mod. u. ergänzt n. [37]); © H. Link

Empfehlungen für G-CSF bei definierten Patientengruppen mit Neutropenie

Sekundärprophylaxe

Eine Sekundärprophylaxe (nach Auftreten neutropenischer Komplikationen in einem vorhergehenden Zyklus ohne Primärprophylaxe) wird empfohlen, sofern eine Dosisreduktion der Chemotherapie die Prognose verschlechtern würde [28].

Behandlung bei afebriler Neutropenie

Für die routinemäßige Behandlung der afebrilen Neutropenie mit G-CSF gibt es keine Daten, die eine Empfehlung rechtfertigen würden [28].

Behandlung febriler Patienten mit Neutropenie

G-CSF sollte bei FN nicht routinemäßig zusätzlich zu Antibiotika eingesetzt werden. G-CSF ist aber bei Patienten indiziert, die nicht auf eine adäquate Antibiotikabehandlung ansprechen oder eine lebensbedrohliche Infektion entwickeln [37]. Gemäß ASCO-Empfehlungen [28] sollte G-CSF auch bei Patienten mit einem hohen Risiko **infektionsassoziierter Komplikationen** bzw. mit ungünstigen prognostischen Faktoren, z. B. prolongierte (> 10 Tage) oder ausgeprägte ($< 100/\text{mm}^3$; $0,1 \times 10^9/\text{l}$) Neutropenie, Alter über 65 Jahre, unkontrollierte Tumorerkrankung, Pneumonie, Hypotonie, Sepsis oder stationäre Behandlung, in Betracht gezogen werden.

G-CSF-Dosierungen und Dauer der prophylaktischen Therapie

Es ist mit keinem Präparat sinnvoll, den Tiefpunkt der Neutropenie abzuwarten und dann erst mit G-CSF die **Neutrophilenregeneration** zu beschleunigen. Die Therapie ist immer prophylaktisch.

Dosierungen, Therapiebeginn und Ende der prophylaktischen Therapie

Folgende Dosierungen werden laut Zulassungstexten empfohlen (Substanzen in alphabetischer Reihenfolge); andere Therapieschemata werden zur Prophylaxe nicht empfohlen:

Kurz wirksame G-CSF-Präparate mit täglicher Injektion.

- Filgrastim: $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht pro Tag s.c. oder i.v., Beginn innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach Chemotherapie
- Lenograstim: $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche pro Tag s.c. oder i.v., Beginn innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach Chemotherapie

Die täglichen G-CSF-Injektionen müssen so lange erfolgen, bis der Tiefpunkt der Neutrophilenzahl (Nadir) durchschritten und die Nähe des Neutrophilennormalbereichs erreicht ist ([18]; siehe auch nächsten Absatz).

Lang wirksame G-CSF-Präparate mit 1-maliger Injektion.

- Pegfilgrastim oder Lipegfilgrastim: ca. 24 h nach Chemotherapie eine 1-malige Dosis von 6 mg s.c. pro Zyklus

Mehrere Studien legen nahe, dass die Verwendung von lang wirksamem Pegfilgrastim die optimale Dosierung von G-CSF ermöglicht

und dadurch effektiver ist als die tägliche G-CSF-Injektion [42]. Metaanalysen, in denen Pegfilgrastim oder Lipegfilgrastim mit Filgrastim verglichen wurden, ergaben eine signifikant geringere Rate der FN mit Pegfilgrastim [43] oder Lipegfilgrastim [44].

Lipegfilgrastim hat sich in allen Studien als gleichwertig mit Pegfilgrastim erwiesen [44, 45].

Diskussion zum Zeitpunkt der Anwendung und zur Dauer der prophylaktischen Therapie

Bei täglich zu verabreichenden G-CSF-Präparaten wird oft nicht bedacht, dass die Verabreichung so lange fortgesetzt werden muss, bis sich die Neutrophilen wieder normalisiert haben, wie dies in den meisten Studien geschehen ist. Seit vielen Jahren ist bekannt, dass bei täglicher G-CSF-Injektion das Risiko einer **Krankenhauseinweisung** wegen Neutropenie oder Infektion mit jedem zusätzlichen Tag dieser Filgrastimprophylaxe abnimmt. Patienten mit einer mindestens 7-tägigen G-CSF-Prophylaxe hatten ein signifikant geringeres Risiko einer Krankenhauseinweisung [46].

Im klinischen Alltag wird diese tägliche prophylaktische Therapie meist über einen viel kürzeren Zeitraum verabreicht. Entsprechend ist die klinische Wirksamkeit nicht gesichert [47]. G-CSF sollte ab dem ersten Tag nach der Chemotherapie verabreicht werden, jedoch nicht später als 3 Tage und bei kurz wirksamem G-CSF so lange, bis der Tiefstwert der Neutrophilen durchschritten ist und die Nähe des Neutrophilennormalbereichs erreicht ist, (siehe oben; [18]). Die Laborkontrolle der Neutrophilenzahl sollte an die Situation angepasst werden, eine tägliche Kontrolle ist nicht notwendig.

Das Problem der zu kurzen täglichen G-CSF-Prophylaxe nach einer Chemotherapie kann durch die Verwendung von lang wirksamem G-CSF gelöst werden, der nur 1-mal injiziert werden muss. Diese pegylierten Filgrastimpräparate sollten frühestens 24 h und spätestens 3 Tage nach Ende der Zytostatikagabe verabreicht werden. Es ist suggestiv, lang wirksames G-CSF am letzten Tag der Chemotherapie zu verabreichen, um die Belastung für den Patienten und das Team zu verringern. Allerdings ist die Rate an Neutropenien und FN dann höher [48]. Daher wird nicht empfohlen, pegyliertes Filgrastim am selben Tag der Chemotherapie oder 4 bis 5 Tage danach zu verabreichen [18].

Die Patienten können pegyliertes Filgrastim selbst zu Hause injizieren oder, falls dies nicht möglich ist, einen **Injektor** am Körper verwenden [49]. Dieser wird mit Pegfilgrastim gefüllt, dem Patienten mit einer subkutanen Nadel appliziert und auf die Haut geklebt. Etwa 27 h nach der Applikation gibt das Gerät die Pegfilgrastimdosis automatisch über 45 min ab. So kann der Patient auch vom Behandlungsteam betreut werden, ohne dass er für eine weitere Pegfilgrastiminjektion wiederkommen muss.

Nebenwirkungen der G-CSF-Prophylaxe

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den einzelnen Kategorien ist bei mit Filgrastim, Lenograstim, Pegfilgrastim und Lipegfilgrastim behandelten Patienten sehr ähnlich. Spezifische Produktinformationen findet man in den jeweiligen Fachinformationen (www.fachinfo.de bzw. www.ema.europa.eu). In Bezug auf relevante Pegfilgrastimnebenwirkungen werden bei etwa 10–30%

der Patienten leichte bis mäßige Knochenschmerzen sowie Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet, die sich 5 bis 7 Tage nach der G-CSF-Verabreichung meist gut mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandeln lassen [50]. Alternativ reduziert eine Prophylaxe mit dem Antihistaminikum **Loratadin** die Knochenschmerzen und hat weniger Nebenwirkungen als das ebenso wirksame NSAR Naproxen [51]. Andere Nebenwirkungen werden z. B. von der European Medicines Agency (EMA) in der Fachinformation von Pegfilgrastim beschrieben: „Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, Erythem, Flush und Hypotonie, traten während der anfänglichen oder nachfolgenden Behandlung mit Pegfilgrastim auf (gelegentlich $\geq 1/1000$, $< 1/100$). Schwere allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können bei Patienten auftreten, die Pegfilgrastim erhalten (gelegentlich). Ein Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn es nicht sofort behandelt wird, wurde gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) bei Krebspatienten berichtet, die sich einer Chemotherapie mit anschließender Behandlung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor unterzogen. Splenomegalie, im Allgemeinen asymptomatisch, tritt gelegentlich auf. Gelegentlich wird nach einer Behandlung mit G-CSF über Milzrupturen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verlaufen.“

Daher sollten die Patienten bei Schmerzen im linken Oberbauch und/oder in der Schulter Spitze auf eine vergrößerte **Milz** oder eine Milzruptur untersucht werden. Da eine schwere **Sichelzellkrise** durch G-CSF ausgelöst werden kann, sollten nur Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung der Sichelzellkrankheit G-CSF bei diesen Patienten nach sorgfältiger Abwägung und Risikobewertung verschreiben.

Nicht unumstritten ist die angebliche Zunahme der Lungentoxizität, wenn G-CSF nach einer bleomycinhaltigen Chemotherapie eingesetzt wird [18, 52]. Es gibt mehrere Veröffentlichungen, die kein erhöhtes Risiko einer **interstitiellen Lungenfibrose** sehen, wenn Patienten mit Bleomycin und G-CSF behandelt werden [53, 54]. Andererseits wird bei Patienten mit **Hodgkin-Lymphom** und ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin)-Chemotherapie bei Patienten über 45 Jahren ein Zusammenhang zwischen G-CSF-Therapie und bleomycininduzierter Lungentoxizität beschrieben [55].

Neutropenische Patienten mit Lungeninfektionen können während der neutrophilen Regenerationsphase ein akutes Atemnotsyndrom („**acute respiratory distress syndrome**“, **ARDS**) entwickeln, das sich unter G-CSF-Therapie verschlimmern kann (siehe auch Abschnitt zu COVID-19).

Anämie bei Krebs

Einleitung

Eine Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann, ist bei Patienten mit bösartiger Erkrankung sehr häufig [56, 57]. Die Anämieinzidenz beträgt je nach Tumortyp und -stadium bereits bei Diagnose solider Tumoren etwa 50%. Im Verlauf einer Chemotherapie entwickeln 62,7% der primär nichtanämischen Patienten eine Anämie. Die Anämie sollte immer abgeklärt und, falls erforderlich, entsprechend ihrer Ursache behandelt werden.

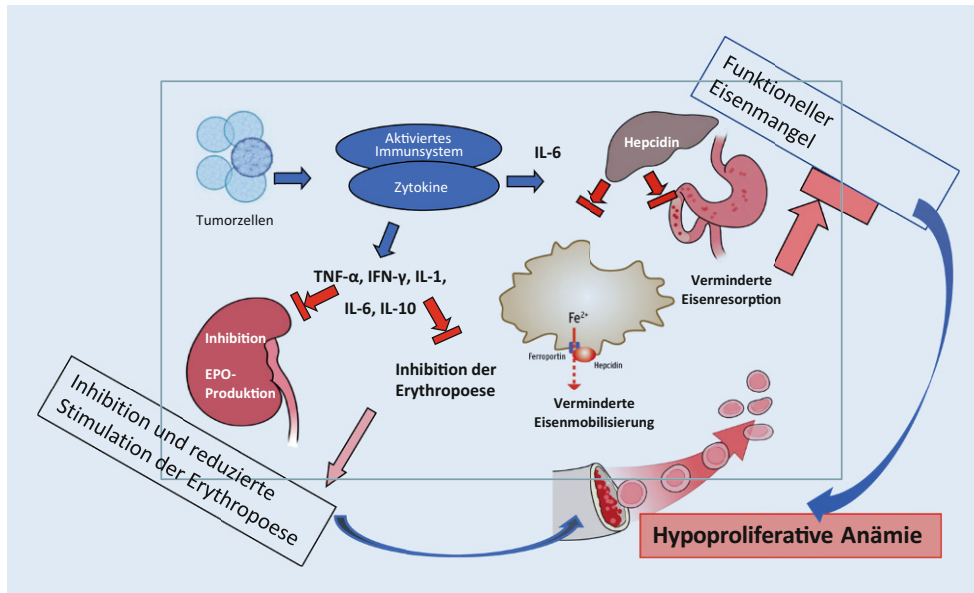


Abb. 2 ◀ Mechanismen, die zur Anämie und Eisenrestriktion bei Tumorerkrankungen führen. *EPO* Erythropoetin, *IFN* Interferon, *IL* Interleukin, *TNF* Tumornekrosefaktor (Mod. u. ergänzt n. [58, 61]; © H. Link)

Definition und Einteilung von Anämien

Unter Anämie (Blutarmut) versteht man eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, die durch eine Erniedrigung der Hämoglobin(Hb)-Konzentration oder des **Hämatokrits** (Hkt = Erythrozytenanzahl/MCV [„mean corpuscular volume“]) im peripheren Blut gekennzeichnet ist. Der untere Referenzwert des Hb ist bei mitteleuropäischen Erwachsenen, abhängig vom Alter, bei Frauen mit 12 g/dl und bei Männern mit 13 g/dl definiert (World Health Organization, WHO).

Anämie bei chronischer Erkrankung

Die zweithäufigste Anämieform nach der Eisenmangelanämie ist die durch Aktivierung des Immunsystems ausgelöste Anämie bei chronischer Erkrankung („**anemia of chronic disease**“ [ACD]; [58]). Als Ursachen kommen neben akuten oder chronischen Infektionen Autoimmunopathien und Entzündungen im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen, in Betracht. Die Pathophysiologie der ACD ist multifaktoriell. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumornekrosefaktor α , IL-1 α und -1 β , IL-6, Interferon- γ) vermittelte Störungen. Sie betreffen die Homöostase des Eisenstoffwechsels (verstärkte Aufnahme von Eisen in Zellen des **retikuloendothelialen Systems** [RES] und verminderte Freisetzung aus dem RES), die Proliferationshemmung der erythroiden Vorläuferzellen, die in Relation zur Anämie nicht ausreichende Synthese von und vermindertes Ansprechen auf **Erythropoetin** (EPO) sowie eine Verkürzung der Erythrozytenüberlebensdauer [58, 59].

Hepcidin, ein in der Leber gebildetes Typ-II-Akutphasepeptid, hemmt die intestinale Eisenresorption, die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten, die Eisenmobilisation aus dem RES und die Eisenaufnahme in die erythropoetischen Vorläuferzellen. Hepcidin spielt dadurch eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der ACD [60]. Im Falle einer Anämie der chronischen Erkrankung findet aufgrund der Hochregulierung von Hepcidin ein stark vermindertes

Transfer des Eisens aus den Enterozyten und aus dem RES in die Blutbahn statt, indem es an den einzigen zellulären Eisenexporter **Ferroportin** bindet und dessen Abbau bewirkt (Abb. 2).

Funktioneller Eisenmangel bei eisenrestringierter Hämatopoese

Die Stimulation der Erythropoese führt zu einem erhöhten Bedarf an verfügbarem Eisen. Dieser Bedarf kann trotz ausreichender Eisenspeicher nicht gedeckt werden, weil das Eisen nicht aus den Speichern mobilisiert werden kann, sodass es für die **Hämsynthese** nicht verfügbar ist. Diese Eisenrestriktion entsteht auch bei vielen chronischen Erkrankungen wie Infektionen oder Krebs durch die Hochregulation des hepatisch synthetisierten Proteins Hepcidin (siehe oben).

Ein funktioneller Eisenmangel wird wie folgt definiert [62, 63]:

- Transferrinsättigung („transferrin saturation“, TSAT) < 20%,
- hypochrome Erythrozyten > 5%,
- Zunahme der hypochromen Retikulozyten (CHR).

Die hypochromen Erythrozyten und Retikulozyten können mit modernen durchflusszytometrischen Laboranalysegeräten gemessen werden. CHR-Werte von weniger als 26 pg (Retikulozyten-Hb) sind ebenso beweisend für eine eisendefizitäre Erythropoese wie ein Anteil hypochromer Erythrozyten von mehr als 5% bzw. nur der reifen (maturen) hypochromen Erythrozyten (HYPOm) von mehr als 6% [64].

Diagnostik der Anämie

Die in Tab. 3 genannten Parameter können zur Differenzialdiagnostik der Anämie gemessen werden.

Laborbefunde der Anämie bei chronischer Erkrankung

Die ACD zeigt sich im peripheren Blut mit normochromen, normozytären oder hypochromen, mikrozytären Erythrozyten (MCV, MCH [mittlerer Hb-Gehalt eines einzelnen Erythrozyten] normal

Tab. 3 Basisdiagnostik bei Verdacht auf Anämie bei chronischer Erkrankung (Tumoranämie); Ausschluss zusätzlicher Ursachen der Anämie	
Diagnostik	Parameter
Diagnose	Eisenmangel
	Blutung
	Vitamin-B12(Cobolamin)- und Folsäuremangel
	Hämolyse
	Nierenfunktionsstörung
	Hämatologische Systemerkrankung
Labor-diagnostik	Blutbild mit MCV, MCH, quantitative Retikulozytenzahl
	Differenzialblutbild
	Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Quick, PTT, Kreatinin, GFR, Harnstoff
	Eisenstatus: Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung (TSAT)
	Hypochrome Erythrozyten
	Retikulozytenhämoglobin (CHR)
	Entzündungsparameter: CRP, Fibrinogen, Haptoglobin, LDH
	Holo-Trans-Cobalamin (Vitamin B12), Folsäure
	Ggf. Erythropoetinspiegel
	Hämoculttest
	Ergänzende Labordiagnostik
Löslicher Transferrinrezeptor (sTFR)	
Transferrinrezeptor(TFR)-Index	
Blutgruppe (für den Fall der Transfusion)	
Coombs-Test	

CRP C-reaktives Protein, *GFR* glomeruläre Filtrationsrate, *LDH* Laktatdehydrogenase, *MCH* mittlerer Hämoglobingehalt eines einzelnen Erythrozyten, *MCV* mittleres korpuskuläres Volumen, *PTT* partielle Thromboplastinzeit

bis erniedrigt) mit **Anisozytose** (unterschiedlich große Erythrozyten im Blutausschlag) und **Poikilozytose** (abnormale, nicht rund geformte Erythrozyten); die Retikulozytenzahl kann normal oder vermindert sein. Es kann eine Hypochromie der Retikulozyten vorliegen (Parameter CHR: mittlerer Hb-Gehalt der Retikulozyten [Referenzbereich: 28–35 pg]). Die Retikulozyten zirkulieren nur 1 bis 2 Tage im Blut, daher sind die CHR im Gegensatz zur Bestimmung der hypochromen Erythrozyten ein früher Parameter einer eisendefizitären Erythropoese.

Folgende Parameter sind erhöht:

- Ferritin,
- freie Transferrineisenbindungskapazität (dementsprechend ist die Transferrinsättigung – TSAT vermindert),
- Fibrinogen,
- C-reaktives Protein (CRP),
- Haptoglobin.

Das Serumerythropoetin ist in Relation zum Hb-Wert nicht ausreichend angestiegen (relativer Mangel), liegt jedoch mit Werten oberhalb des Normwertes für einen normalen Gehalt an Hb.

Therapie der Anämie

Die Indikation zur Anämiebehandlung besteht bei Patienten mit Anämiebeschwerden. Dabei sind insbesondere auch das Alter und Begleitkrankheiten, wie z. B. **koronare Herzkrankheit** (KHK), zu beachten. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Lebensqualität der Krebspatienten mit Anämie vermindert ist [65, 66].

Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Bei akutem Blutverlust und Patienten mit solidem Tumor oder hämatologischer Neoplasie muss die Transfusionsindikation bei einem Hb-Wert von weniger als 7–8 g/dl (< 4,3–5,0 mmol/l) individuell geprüft werden (siehe Tab. 4). Bei chronischer Anämie werden zum Teil deutlich niedrigere Hb-Werte zwischen 6 und 8 g/dl (3,7–5,0 mmol/l) ohne Symptome toleriert, deswegen besteht in diesen Fällen keine unbedingt zwingende Indikation zur Erythrozytentransfusion [67].

Bei Patienten mit KHK oder einer bestehenden Gefahr zerebraler Perfusionsstörungen kann bereits ab einem Hb-Wert von 10 g/dl (< 6,2 mmol/l) die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten indiziert sein, es gibt jedoch keine generelle Empfehlung dafür.

Bei vielen Krebspatienten tritt eine Anämie erst in weit fortgeschrittenen Stadien auf. Wegen ihrer oft kurzen Lebenserwartung werden diese Patienten durch langfristige Transfusionsrisiken (z. B. Übertragung von Infektionserregern, Alloimmunisierung, transfusionsassoziierte Hämosiderose) selten gefährdet.

Es wird empfohlen, bei der Transfusion immer nur 1 Erythrozytenkonzentrat zu geben und nur im Ausnahmefall 2 Präparate [69], weil mehr Transfusionen keinen Vorteil für den Patienten ergeben. Außerdem sollte die bisherige Praxis, immer 2 Erythrozytenkonzentrate zu geben, beendet werden [70]. Auch bei Patienten mit Chemotherapie kann mit einer **PBM („patient blood management“)**-Strategie die Transfusionsrate deutlich gesenkt werden [71].

Risiken der Transfusion von Blutkomponenten

Der Blutzellersatz ist mit bestimmten Risiken verbunden, über die die Patienten aufgeklärt werden müssen ([67]; siehe auch Tab. 4).

Effekte von Transfusionen auf die Prognose

Mehrere Studien zeigen, dass bereits eine milde präoperative Anämie das Risiko von Morbidität und Mortalität erhöht [72]. Eine liberale Transfusionsstrategie kann jedoch das Risiko tödlicher Verläufe signifikant erhöhen [73, 74]. Allerdings gibt es auch mehrere Studien, die keine erhöhte 30-Tages-Mortalität zeigen [75, 76].

Eine restriktive Strategie weist jedoch keine Nachteile auf [77, 78]. Bluttransfusionen können andererseits das Risiko des Tumorrezidivs erhöhen [79] und die Rate der Todesfälle unabhängig von sonstigen Risikofaktoren [72, 80] vergrößern. Nach Bluttransfusionen scheint das Risiko eines späteren **Non-Hodgkin-Lymphoms** erhöht zu sein [81]. Insofern sollte die Indikation zur Erythrozytentransfusion streng gestellt und alternativ über andere Therapieoptionen nachgedacht werden [82, 83].

Tab. 4 Gesamtzahl gemeldeter Transfusionsreaktionen, bestätigter Transfusionsreaktionen und Anteil assoziierter Todesfälle (1997–2019) aus dem Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019 [68]			
Schwerwiegende Transfusionsreaktionen („serious adverse reactions“, SAR) 1997–2019	Gemeldete Verdachtsfälle	Bestätigte Fälle	Anteil Fälle mit tödlichem Ausgang
Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR) ^a	3689	1676	34
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ^b	1273	243	23
Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)	767	416	22
Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI)	573	132	19
Fehltransfusion (Fehl-TF)	247	245	16
Transfusionsbedingte virale Infektion (TBVI) ^c	3665	76	3
Posttransfusionelle Purpura (PTP)	30	18	0
Transfusionsassoziierte GvHD („graft versus host disease“)	4	3	1
Transfusionsassoziierte Volumenüberladung („transfusion-associated circulatory overload“, TACO) ^d	521	478	15
Transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD) ^e	157	124	0
Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) ^e	807	733	0
Andere SAR	205	43	0
Summen	11.938	4187	133

^aAb 2009 nur ATR Grad III und IV in die Auswertung einbezogen
^bAb 2013 nur wahrscheinliche und gesicherte TRALI als bestätigt aufgenommen
^cEnthält Meldungen zu Hepatitis-A- (HAV), -B- (HBV), -C- (HCV) und -E-Virus (HEV) sowie zum humanen Immundefizienzvirus (HIV)
^dTACO erst ab 2009 systematisch erfasst
^eTAD und FNHTR ab 2012 erfasst

Therapie der Anämie bei chronischer Erkrankung

Die Therapie kann bei Anämiesymptomatik und einem Hb-Wert von weniger als 7–8 g/dl mit Erythrozytenkonzentraten erfolgen, außerdem bei Hb-Werten bis 10 g/dl und nur bei Chemotherapie mit erythropoeseestimulierenden Agenzien (ESA; Erythropoetin oder Darbepoetin), kombiniert mit intravenösem (i.v.) Eisen [18, 84]. Bei absolutem oder funktionellem Eisenmangel ist eine i.v. Eisentherapie immer indiziert.

Stimulation der Erythropoese

Die Therapie mit ESA ist effektiv, steigert den Hb-Wert, reduziert die Transfusionsbedürftigkeit und verbessert die Lebensqualität der Patienten [65, 66, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91].

Leitlinien zur Therapie mit erythropoese-stimulierenden Agenzien

Neben anderen [18, 35, 92] wurde 2018 von der ESMO eine evidenzbasierte Leitlinie für den Einsatz von ESA und Eisensubstitution bei anämischen Tumorpatienten in Europa publiziert [84]. Zusammengefasst sind die Leitlinien in **Abb. 3**. Die Empfehlungen beziehen sich auf erwachsene Patienten mit malignen Erkrankungen (außer myeloischen Neoplasien).

Nach der aktuellen Leitlinie der ESMO, der American Society of Hematology (ASH), der ASCO und des NCCN sollte ein häufig zusätzlicher funktioneller Eisenmangel mit i.v. Eisen korrigiert werden.

Nutzen-Risiko-Konstellation

Insgesamt betrachtet, sollten die individuellen Risiken und Nebenwirkungen abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden.

Anstieg des Hämoglobinwertes, Reduktion der Transfusionen, Steigerung der Lebensqualität
 ESA erhöhen nachweislich den Hb-Wert und verringern den Bedarf an Bluttransfusionen bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten [35]. Auch ein klinisch und statistisch signifikanter Anstieg der Lebensqualität konnte in einigen Studien nachgewiesen werden [35, 84].

Stehen ESA mit der Sterblichkeit und dem Tumorprogress in Zusammenhang? In der Vergangenheit wurden eine erhöhte Sterblichkeit und das Risiko für eine Tumorprogression unter einer Anämitherapie mit ESA bei Tumorpatienten beobachtet, wenn deren Hb-Werte auf > 12 g/dl (7,45 mmol/l) angehoben wurden. Die Daten zu diesen Nebenwirkungen waren insgesamt jedoch inkonsistent.

Insgesamt gibt es derzeit keine klinischen Belege (weder einzelne Studien noch Metaanalysen), die auf eine Auswirkung von ESA auf die Stimulierung des Krankheitsprogresses oder eines Rückfalls hindeuten, wenn sie innerhalb der Zulassung und gemäß den Leitlinien für die Behandlung der **chemotherapieinduzierten Anämie** (CIA) verwendet werden [84, 93].

Für die deutsche S3-Leitlinie zur Supportivtherapie wurde die Cochrane-Leitlinie ergänzt und erneut durchgeführt. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben nachweisen [35]. Die Sterblichkeit während der Studie war nicht unterschied-

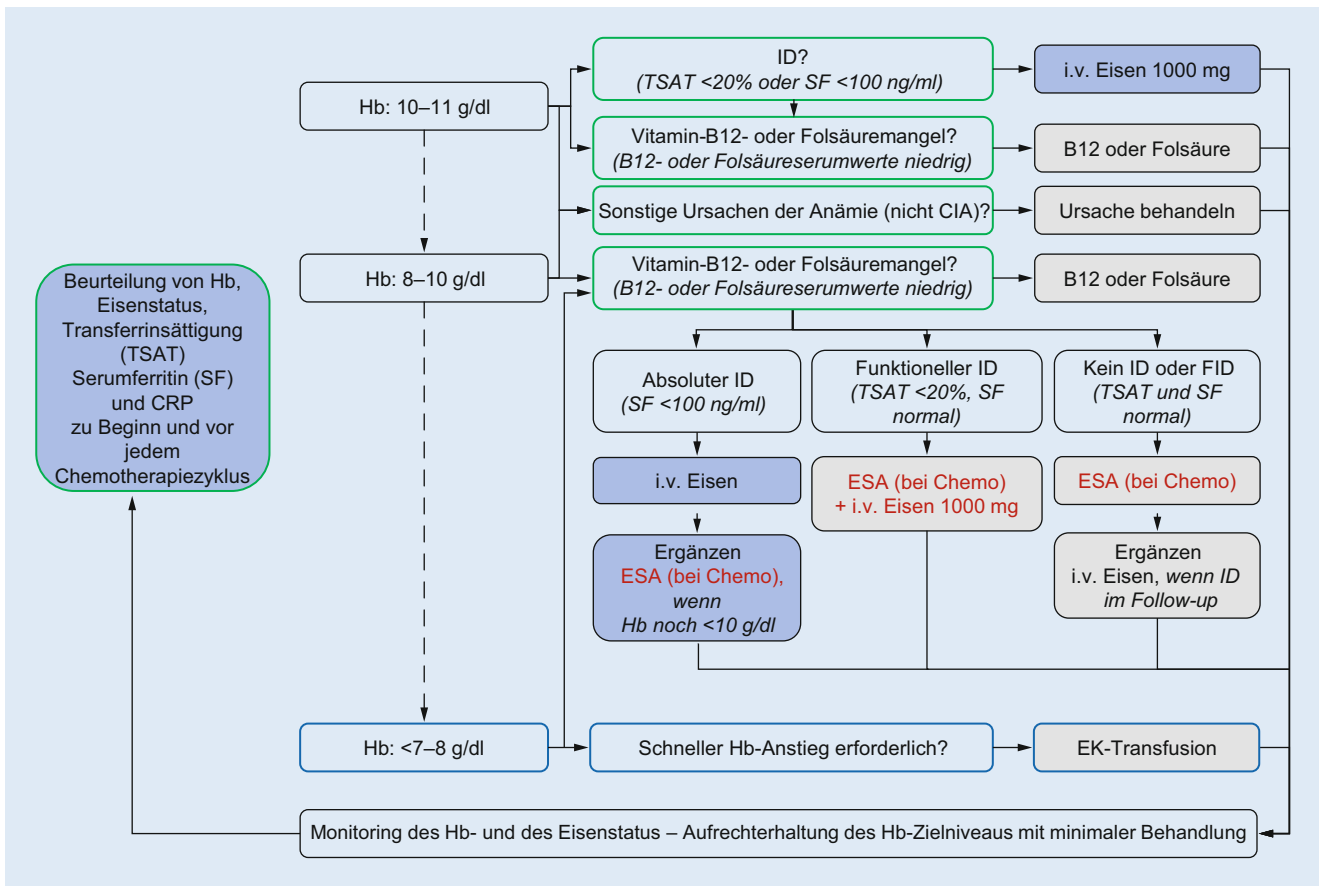


Abb. 3 ▲ Management der Anämie und des Eisenmangels bei Patienten mit Krebs: Algorithmus zum Vorgehen bei Krebspatienten mit Anämie gemäß ESMO (European Society of Medical Oncology)-Leitlinie. Chemo Chemotherapie, CIA chemotherapieinduzierte Anämie, CRPC-reaktives Protein, EK Erythrozytenkonzentrat, ESA erythropoiesestimulierende Agenzien [Epoetine], Hb Hämoglobin, ID Eisenmangel („iron deficiency“), FID funktioneller Eisenmangel i.v. intravenös, SF Serumferritin, TSAT Transferrinsättigung (Nach [84]; © H. Link)

lich, auch wenn man nur die Studien gemäß Zulassung von ESA analysierte [35].

Thromboembolische Ereignisse. Es ergab sich aus der Analyse der S3-Leitlinie ein signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse für die ESA-Gruppe (relatives Risiko [RR]: 1,51, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,29–1,76; $p < 0,00001$; [35]).

Arterielle Hypertonie. Das vermehrte Auftreten von Bluthochdruck in der ESA-Gruppe ist auch in den 14 Studien mit einem Ausgangs-Hb < 10 g/dl zu sehen [35].

Funktioneller Eisenmangel bei eisenrestringierter Hämatopoese

Die Stimulation der Erythropoese mit ESA führt zu einem erhöhten Bedarf an verfügbarem Eisen, der nicht durch Speichereisen gedeckt werden kann und dessen Freisetzung außerdem durch Hepcidin blockiert ist (siehe oben).

Intravenöse Eisentherapie bei Tumoranämie und funktionellem Eisenmangel

Die parenterale Eisensubstitution ist bei Patienten mit funktionellem Eisenmangel sinnvoll [94]; i.v. Eisen wird direkt der Hämatopoese zur Verfügung gestellt. Eine mögliche Erklärung für die Wirksamkeit von i.v. Eisen bei eisenrestringierter Hämatopoese könnte sein, dass die Eisenfreisetzung aus den Makrophagen verändert wird.

Bei vielen Tumorpatienten liegt aufgrund der Hepcidinproduktion ein funktioneller Eisenmangel mit eisenrestringierter Erythropoese vor. Sofern keine Chemotherapie erfolgt und der Hb-Wert nicht unter 7–8 g/dl liegt, sollten weder Erythrozytentransfusionen noch ESA verwendet werden, sodass die i.v. Eisensubstitution als Therapieoption bleibt.

Für die parenterale Behandlung steht Eisen in 3-wertiger Form in verschiedener Galenik zur Verfügung. Neben älteren i.v. Eisenkohlenhydratformulierungen wie Eisenglukonat oder Eisensaccharose sind neuere glykanbeschichtete Nanopartikelmedikamente wie **Eisencarboxymaltose** und **Eisenisomaltosid** in die klinische Praxis eingeführt worden, die eine Verabreichung von bis zu 1000 mg Eisen pro Injektion bzw. Infusion ermöglichen. Bei einem Körpergewicht über 70 kg und einem Hb-Wert unter 10 g/dl (6,2 mmol/l) werden z.B. 2000 mg dieser Präparate zur Substitution empfo-

len. Bezüglich der weiteren Details der i.v. Eisenverabreichung wie Verdünnungsmengen und Maximaldosis sei auf die jeweilige Fachinformation verwiesen.

Eisentherapie bei Tumoranämie und Therapie mit ESA

Orale Eisensubstitution

Früher wurde eine orale Eisentherapie zusätzlich zur Erythropoetinbehandlung empfohlen. Die einzige bisher publizierte Studie, die bei Patienten mit CIA unter Erythropoetinbehandlung eine Gruppe mit oraler Eisensubstitution mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglich, konnte keine signifikante Erhöhung der hämatologischen Ansprechrate unter oraler Eisenmedikation aufzeigen [61, 63].

Intravenöse Eisensubstitution

Die Wertigkeit einer parenteralen Eisentherapie zusätzlich zur Behandlung mit Erythropoetin bei Patienten mit chemotherapiesoziierten Anämie wurde in 7 Studien untersucht. 6 dieser 7 Studien zeigen, dass die i.v. Eisentherapie bei onkologischen Patienten zu signifikant größeren Hb-Anstiegen führt als mit ESA allein oder mit zusätzlichem oralen Eisen.

In den 6 positiven Studien war der klinische Effekt unabhängig von Eisenparametern bei Therapiebeginn. In einer Studie wurden 396 Patienten mit nichtmyeloischen Malignomen und Chemotherapie untersucht, die einen Hb-Wert unter 10,5 g/dl, einen Ferritinwert über 10 ng/ml oder eine TSAT über 15 % aufwiesen [90]. Die Patienten erhielten 500 µg Darbepoetin alpha (DA) alle 3 Wochen allein oder zusätzlich 1- bzw. 2-wöchentlich i.v. Eisen (Eisensucrose oder Eisenglukonat). Mit i.v. Eisen ließen sich statistisch signifikant der Hb-Wert und das hämatologische Ansprechen verbessern, und der Hb-Zielwert konnte schneller erreicht werden. Mit i.v. Eisen konnte die Transfusionsrate von 20 % auf 9 % reduziert werden. Die negative Studie von Steensma verwendete im Vergleich zu den anderen Studien eine zu geringe Eisendosis und ist deswegen kritisiert worden [95, 96].

Eine Metaanalyse 10 relevanter Studien mit i.v. Eisentherapie ergab bei 1637 randomisierten Patienten eine signifikante Zunahme von Patienten mit hämatologischem Ansprechen und eine signifikant geringere Anzahl transfundierter Patienten [97].

Fazit für die Praxis

- Die leitlinienkonforme G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“)-Prophylaxe nach Chemotherapie ist essenziell, um Neutropeniekomplicationen zu vermeiden, die Dosisintensität der Chemotherapie einzuhalten, die Prognose zu verbessern und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Bei Chemotherapien mit einem Risiko einer febrilen Neutropenie (FN) von 20 % oder mehr über alle Therapiezyklen hinweg ist immer eine primäre G-CSF-Prophylaxe indiziert.
- Bei einem Behandlungsprotokoll mit einem FN-Risiko von 10–19 % müssen patientenspezifische Risikofaktoren berücksichtigt werden. Wenn dadurch das FN-Risiko auf ≥ 20 % ansteigt, dann ist eine G-CSF-Prophylaxe angezeigt.

- Diagnose und Therapie einer Anämie bei Krebspatienten sollen sich an aktuellen Leitlinien orientieren. Eine ESA (erythropoese-stimulierende Agenzien)-Therapie wird bei Patienten mit symptomatischer Anämie empfohlen, die eine Chemotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten und einen Hämoglobin(Hb)-Wert < 10 g/dl haben, sowie bei Patienten mit asymptomatischer Anämie, die eine Chemotherapie erhalten, und einem Hb-Wert < 8 g/dl.
- Patienten unter Chemotherapie mit einer Anämie (Hb = 11 g/dl oder Hb-Abfall um 2 g/dl von einem Ausgangswert von 12 g/dl) und einem absoluten Eisenmangel (Serumferritin < 100 ng/ml), sollten zur Korrektur des Eisenmangels ein i.v. Eisenpräparat erhalten. Wird eine ESA-Behandlung in Betracht gezogen, sollte die i.v. Eisenbehandlung bei funktionellem Eisenmangel (Transferrinsättigung < 20 % und Serumferritin > 100 ng/ml) vor Beginn und/oder während der ESA-Therapie erfolgen.
- Bei Patienten mit einem Hb < 7 bis 8 g/dl und/oder schweren anämiebedingten Symptomen (auch bei höheren Hb-Werten) und der Notwendigkeit einer sofortigen Verbesserung des Hb-Wertes und der Symptome ist die zügige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gerechtfertigt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hartmut Link

Finkenhain 8, 67661 Kaiserslautern, Deutschland
hlink@kabelmail.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. H. Link: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung; Studienleitung MMF GmbH Dortmund/Münster. – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Astellas, Amgen, Chugai Pharma Marketing Ltd., Hogg Robinson Germany GmbH & Co. KG, Mundipharma, SAP, Takeda/Shire, Teva, Viatrix/Mylan, Vifor, Vision Plus Mailand. – Bezahlter Berater/Interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: Berater-, Gutachterfähigkeit, wissenschaftliches Advisory Board, Fortbildungsprojekte, Gutachter | ACCORD HEALTHCARE LIMITED, Apogepha, Europharma, G1 Therapeutics, Hexal, Accord Deutschland, Johnson & Johnson, Lindis Blood Care, Mundipharma, onkowissen.de, Pharmacosmos, Servier Deutschland GmbH, Shire Deutschland GmbH Takeda Group, SIGAL SMS GmbH, Straten Limited, Samsung Bioepis, Takeda, Viatrix. – Patente, Geschäftsanteile, Aktien o. Ä. an einer im Medizinbereich aktiven Firma: Onkopti, Therapieprotokoll-datenbank, Onkodin GmbH. – B. Nichtfinanzielle Interessen: ehem. Chefarzt Westpfalz-Klinikum, Hämatologie, Internistische Onkologie, Stammzelltransplantation, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Mainz und Heidelberg, Sprechstunde für Hämatologie und internistische Onkologie Kaiserslautern, Ethikkommission Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, | Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Leitung der AG Supportivtherapie, Leitung der AG Digitalisierung, Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO), Mitglied des Leitungsgremiums, Sekretär des Onkologischen Zentrums Westpfalz (OZW), Vorsitzender des Fördervereins Mama-Papa-hat-Krebs Kaiserslautern.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous J et al (1988) Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318:1414–1422
- (2017) CTEP: common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0., https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Zugegriffen: 26.04.2022
- Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H et al (2017) Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 96(11):1775–1792. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3098-3>
- Sternberg CN, Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, Oosterom ATv et al (2001) Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European organization for research and treatment of cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 19(10):2638–2646. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.10.2638>
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT et al (2006) Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 42(1):50–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.032>
- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M et al (2015) Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(1):76–86. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71160-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71160-x)
- Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B et al (2022) Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER trial. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02051>
- Bellmunt, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G et al (2012) Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 30(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.6979>
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ et al (2000) Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 18(17):3068–3077. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3068>
- Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S et al (2017) Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 35(28):3189–3197. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.1068>
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C et al (2013) 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(2):117–124. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70537-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70537-5)
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L et al (2017) Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 35(28):3198–3206. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.1076>
- Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J et al (2005) Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 23(27):6549–6555. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.638>
- Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B et al (1999) First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 17(11):3450–3456. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.11.3450>
- de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L et al (1998) Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 78(6):828–832. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.587>
- de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD et al (2001) Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 19(6):1629–1640. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.6.1629>
- Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH (2015) Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *Am J Clin Oncol* 38(4):373–376. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31829e19e0>
- Griffiths EA (2021) NCCN Guidelines Version 3.2021, Hematopoietic growth factors. NCCN Clinical Practice GUIDELINES in Oncology (NCCN Guidelines)
- Yarza R, Bover M, Paredes D, López-López F, Jara-Casas D, Castelo-Loureiro A et al (2020) SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer* 135:242–250. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.001>
- (2021) COVID-19 patient care information—cancer treatment & supportive care. <https://www.asco.org/covid-resources/patient-care-info/cancer-treatment-supportive-care>. Zugegriffen: 31. Jan. 2022
- Griffiths EA, Alwan LM, Bachiasvili K, Brown A, Cool R, Curtin P et al (2020) Considerations for use of hematopoietic growth factors in patients with cancer related to the COVID-19 pandemic. *J Natl Compr Cancer Netw*. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7610>
- Aapro M, Lyman GH, Bokemeyer C, Rapoport BL, Mathieson N, Koptelova N et al (2021) Supportive care in patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *ESMO Open*. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100038>
- Zhang AW, Morjaria S, Kaltsas A, Hohl TM, Parameswaran R, Patel D et al (2021) The effect of neutropenia and filgrastim (G-CSF) in cancer patients with COVID-19 infection. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab534>
- Sereno M, Jimenez-Gordo AM, Baena-Espinar J, Aguado C, Mielgo X, Perjejo A et al (2021) A multicenter analysis of the outcome of cancer patients with neutropenia and COVID-19 optionally treated with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF): a comparative analysis. *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers13164205>
- Lasagna A, Muzzana M, Pedrazzoli P (2021) Lights and shadows on the role of rhG-CSF in cancer patients during the COVID-19 pandemic and future perspectives of research. *Immunotherapy* 13(17):1369–1372. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0219>
- Cooksley T, Font C, Scotte F, Escalante C, Johnson L, Anderson R et al (2021) Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer* 29(2):1129–1138. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05906-y>
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH (2006) Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106:2258–2266
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et al (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24:3187–3205
- Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M et al (2002) 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* 20:727–731
- Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL et al (2005) First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 23(6):1178–1184
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P et al (2003) A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 14(1):29–35. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg019>
- Martin M, Lluch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E et al (2006) Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin

- and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 17(8):1205–1212
33. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) 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* 25:3158–3167
 34. Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J (2015) The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 26(7):1452–1458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv174>
 35. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/0540L. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Berlin: DKG, ASORS, DGHO, DEGRO. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH); 2016. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>
 36. Klastersky J et al (2016) *Ann Oncol* 27(suppl 5):v111–v118
 37. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal LL, Donnelly JP, Kearney N et al (2011) 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* 47(1):8–32
 38. Smith TJ et al (2015) *J Clin Oncol* 33:3199–3212
 39. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, Dercksen MW, Stouthard JM, Nortier HJ et al (2013) 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* 31(34):4290–4296. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6229>
 40. Edelsberg J, Weycker D, Bensen M, Bowers C, Lyman GH (2020) Prophylaxis of febrile neutropenia with colony-stimulating factors: the first 25 years. *Curr Med Res Opin* 36(3):483–495. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1703665>
 41. Leonard RC, Mansi JL, Keerie C, Yellowlees A, Crawford S, Benstead K et al (2015) A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Ann Oncol* 26(12):2437–2441. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv389>
 42. Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglens M, Szabo Z (2015) Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 23(2):525–545. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2457-z>
 43. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G (2007) Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 23:2283–2295
 44. Bond TC, Szabo E, Gabriel S, Klastersky J, Tomez O, Mueller U et al (2018) Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract* 24(6):412–423. <https://doi.org/10.1177/1078155217714859>
 45. Link H, Illerhaus G, Martens UM, Salar A, Depenbusch R, Kohler A et al (2021) Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim in elderly patients with aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): results of the randomized, open-label, non-inferiority AVOID neutropenia study. *Support Care Cancer* 29(5):2519–2527. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05711-7>
 46. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, Oster G, Glass AG (2006) Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother* 40(3):402–407. <https://doi.org/10.1345/aph.1G516>
 47. Weycker D, Li X, Tzivelelis S, Atwood M, Garcia J, Li Y et al (2017) Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor. *Support Care Cancer* 25(2):439–447. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3421-x>
 48. Lyman GH, Allcott K, Garcia J, Stryker S, Li Y, Reiner MT et al (2017) The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review. *Support Care Cancer* 25(8):2619–2629. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3703-y>
 49. European Medicines Agency, SmPC (2007) Neulasta-Pegfilgrastim. 16.7.2007, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/neulasta>. Zugegriffen: 26.04.2022
 50. Kirshner JJ, Heckler CE, Janelins MC, Dakhil SR, Hopkins JO, Coles C et al (2012) Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base. *J Clin Oncol* 30(16):1974–1979. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.8364>
 51. Kirshner JJ, McDonald MC, Kruter F, Guinigundo AS, Vanni L, Maxwell CL et al (2018) NOLAN: a randomized, phase 2 study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine vs no prophylactic treatment on bone pain in patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim. *Support Care Cancer* 26(4):1323–1334. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3959-2>
 52. Kwan EM, Beck S, Amir E, Jewett MA, Sturgeon JF, Anson-Cartwright L et al (2017) Impact of granulocyte-colony stimulating factor on bleomycin-induced pneumonitis in chemotherapy-treated germ cell tumors. *Clin Genitourin Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.08.012>
 53. Laprise-Lachance M, Lemieux P, Grégoire JP (2019) Risk of pulmonary toxicity of bleomycin and filgrastim. *J Oncol Pharm Pract* 25(7):1638–1644. <https://doi.org/10.1177/1078155218804293>
 54. Nakagawa R, Iwamoto H, Makino T, Kadomoto S, Yaegashi H, Iijima M et al (2022) Analysis of the safety of pegfilgrastim addition in bleomycin, etoposide, and cisplatin treatment patients with germ cell tumors. *Front Oncol*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.770067>
 55. Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, Clausen M, Bentzen H, d'Amore F (2019) The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor. *Leuk Lymphoma* 60(4):927–933. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1515939>
 56. Knight K, Wade S, Balducci L (2004) Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 116(Suppl 7A):11S–26S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.008>
 57. Link H, Schmitz S (2013) Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie* 36(5):266–272. <https://doi.org/10.1159/000350306>
 58. Weiss G, Goodnough LT (2005) Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352(10):1011–1023. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041809>
 59. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL (1990) Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322(24):1689–1692. <https://doi.org/10.1056/NEJM199006143222401>
 60. Ganz T (2011) Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 117:4425–4433
 61. Ganz T (2019) Anemia of Inflammation. *N Engl J Med* 381(12):1148–1157. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1804281>
 62. Katodritou E, Terpos E, Zervas K, Speletas M, Kapetanios D, Kartsios C et al (2007) Erythrochromic erythrocytes (%): a reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma. *Ann Hematol* 86:369–376
 63. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H et al (2004) Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 22(7):1301–1307
 64. Bovy C, Gothot A, Delanaye P, Warling X, Krzesinski JM, Beguin Y (2007) Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. *Nephrol Dial Transplant* 22(4):1156–1162
 65. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B (2001) Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 19:2865–2874
 66. Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Mailliard JA et al (2005) Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 23(12):2606–2617
 67. Querschnitts-Leitlinien BAEK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten-Gesamtversion 2020. Berlin: Bundesärztekammer; 2020.
 68. Funk MB, Heiden M, Müller S et al (2021) Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG
 69. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM (2013) Transfusion guidelines: when to transfuse. *ASH Educ Program Book* 2013(1):638–644. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.638>
 70. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A et al (2013) The ASH Choosing Wisely(R) campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 122(24):3879–3883. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-518423>
 71. Gross I, Farmer S, Hofmann A, Ozawa S, Shander A, Aapro M (2016) Critical role of iron in epoetin alfa treatment of chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.7377>
 72. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al (2011) Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378(9800):1396–1407

73. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–417
74. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al (2013) Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 368:11–21
75. Tomic Mahecic T, Dünser M, Meier J (2020) RBC transfusion triggers: is there anything new? *Transfus Med Hemother* 47(5):361–369. <https://doi.org/10.1159/000511229>
76. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C et al (2016) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002042.pub4>
77. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG et al (2011) Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 365:2453–2462
78. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S (2014) Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 127(2):124–131.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.09.017>
79. Amato A, Pescatori M (2006) Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005033.pub2>
80. Mortensen FV, Jensen LS, Sørensen HT, Pedersen L (2011) Cause-specific mortality associated with leukoreduced, buffy coat–depleted, or no blood transfusion after elective surgery for colorectal cancer: a posttrial 15-year follow-up study. *Transfusion* 51:259–263
81. Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK (2010) Association between red blood cell transfusions and development of non-hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood* 116:2897–2907
82. Meybohm PZ (2021) Kai: patient blood management. <https://www.patientbloodmanagement.de/>. Zugegriffen: 27. Nov. 2021
83. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG et al (2017) Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 57(6):1347–1358. <https://doi.org/10.1111/trf.14006>
84. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascon P, Glaspy J et al (2018) Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 29(Suppl 4):iv96–iv110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758>
85. Hedenus M, Adriansson M, San MJ, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E et al (2003) Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 122:394–403
86. Chang J, Couture F, Young S, McWatters KL, Lau CY (2005) Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 23(12):2597–2605
87. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A et al (2007) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43:258–270
88. Corwin HL (2006) The role of erythropoietin therapy in the critically ill. *Transfus Med Rev* 20(1):27–33
89. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M et al (2002) Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 94:1211–1220
90. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pinter T, Suto TS et al (2008) Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 26:1611–1618
91. Bohlius J, Tonia T, Nuesch E, Juni P, Fey MF, Egger M et al (2014) Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 111(1):33–45. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.171>
92. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M et al (2019) Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: aSCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 37(15):1336–1351. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02142>
93. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O et al (2012) Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407.pub5>
94. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C (2000) Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 96(3):823–833
95. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ et al (2011) Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol* 29:97–105
96. Aapro M, Beguin Y, Birgegard G, Gascon P, Hedenus M, Osterborg A (2011) Too-low iron doses and too many dropouts in negative iron trial? *J Clin Oncol* 29(17):e525–e526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.3219> (author reply e7–8)
97. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U et al (2013) Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia—systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 52(1):18–29. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.702921>



G-CSF zur Prophylaxe der Neutropenie und der febrilen Neutropenie, Anämie bei Krebserkrankung

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-urologe

? Die Anämie bei Tumorpatienten kann durch mehrere Faktoren verursacht sein. Welcher der nachfolgenden Faktoren zählt *nicht* dazu?

- Blutung
- Vitamin-C-Mangel
- Funktioneller Eisenmangel
- Medikamentöse Therapie
- Vitamin-B12-Mangel

? Welche Anämiediagnostik ist bei Tumorpatienten in der Urologie erforderlich?

- Urinstatus
- Koloskopie
- Bestimmung der Transferrinsättigung im Serum
- Eisenresorptionstest
- Freies prostataspezifisches Antigen (PSA) im Serum

? Wie ist die febrile Neutropenie definiert?

- Fieber über 39°C über 2 Tage und Neutrophile unter 500/mm³ (0,5 × 10⁹/l)
- Fieber über 38°C und Neutrophile unter 1500/mm³ (1,5 × 10⁹/l)
- Eine einmalig erhöhte orale Temperatur (> 38,3°C) oder mindestens 1 h lang von ≥ 38,0°C bei gleichzeitig erniedrigter Granulozytenzahl (< 1000/mm³ [1,0 × 10⁹/l]).
- Fieber > 38,5°C mit positiver Blutkultur und Neutrophile unter 1000/mm³ (1,0 × 10⁹/l).
- Erhöhte Temperatur > 39°C und Erniedrigung der Neutrophilen unterhalb

des oberen Normalwerts bis 1500/mm³ (1,5 × 10⁹/l)

? Wenn das Risiko der febrilen Neutropenie durch die Chemotherapie zwischen 10 und 20% liegt, dann gibt es zusätzliche Risikofaktoren, die das Risiko erhöhen und somit eine G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“)-Prophylaxe erforderlich machen. Welcher der folgenden Faktoren zählt *nicht* dazu?

- Alter ≥ 65 Jahre
- Fortgeschrittene Tumorerkrankung
- Presbyakusis
- Kürzlich durchgeführte Operationen und/oder offene Wunden
- Nierenfunktionsstörungen (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 50 ml/min)

? Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit einem Hämoglobinwert von weniger als ...

- 10,0 g/dl (6,21 mmol/l).
- 9,5 g/dl (5,9 mmol/l).
- 9,0 g/dl (5,58 mmol/l).
- 8,5 g/dl (5,27 mmol/l).
- 8,0 g/dl (4,96 mmol/l).

? Womit sollte die Eisensubstitution bei Patienten mit aktivem Tumor wegen der Hepcidinwirkung erfolgen?

- Eisenbrausetabletten
- Dünndarmlösliches Eisenpräparat

- Intravenöses Eisenpräparat
- Erythrozytentransfusionen
- Regelmäßiger Konsum von eisenhaltigem Rindfleisch

? Wann ist die Stimulation der Erythropoese mit Erythropoetin (erythropoese-stimulierende Agenzien, ESA) indiziert?

- Zur Anämieprophylaxe bei Chemotherapie
- Bei Hämoglobin(Hb)-Werten unter 10 g/dl nach Chemotherapie und Anämiebeschwerden
- Wenn Transfusionen nicht ausreichend wirken
- Bei Prostatakarzinom mit Anämie durch Knochenmarkinfiltration auch ohne Chemotherapie bei Hb-Werten unter 10,0 g/dl
- Als Alternative zur oralen Eisensubstitution bei Hb-Werten unter 10,0 g/dl

? In welcher Situation ist die Prophylaxe der febrilen Neutropenie (FN) mit G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“) nach Chemotherapie erforderlich?

- Bei einem Risiko der FN durch Chemotherapie von 20% oder mehr nur, wenn patientenspezifische Risikofaktoren vorliegen
- Bei einem Risiko der FN durch Chemotherapie von 1–9% und Risikofaktoren des Patienten

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

- Bei einem mittleren Risiko der FN durch Chemotherapie von 10–20% und einem Alter über 65 Jahre
 - Immer bei einem mittleren Risiko der FN (10–20%) und 5-Fluorouracil-Therapie
 - Nur dann in den folgenden Zyklen, wenn nach einem Chemotherapiezyklus mit einem FN-Risiko über 10% eine Anämie auftrat
- ? Was trifft für die Neutropenie zu?**
- Die Prophylaxe der febrilen Neutropenie (FN) nach Chemotherapie wird bei soliden Tumoren nur mit Antibiotika durchgeführt.
 - G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“) wird bei Neutropenie nach Chemotherapie nur bei Fieber > 38 °C gegeben.
 - Die Prophylaxe mit G-CSF nach einer Chemotherapie erfolgt immer bei einem Risiko einer FN von 0–9%.
- Eine Prophylaxe der FN mit lang wirksamem G-CSF ist nur notwendig, wenn die Chemotherapie nicht gut vertragen wird.
 - Die FN ist definiert durch eine erhöhte orale Temperatur (> 38,3 °C oder ≥ 1 h lang ≥ 38,0 °C) bei gleichzeitig erniedrigter Granulozytenzahl (< 1000/mm³).
- ? Welche Aussage trifft für die Behandlung der Neutropenie zu?**
- Für die routinemäßige Behandlung der afebrilen Neutropenie mit G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“) gibt es viele Daten, die eine Therapieempfehlung rechtfertigen.
 - Aufgrund der praktischen Erfahrung des Behandlungsteams kann das Risiko der febrilen Neutropenie (FN) durch Chemotherapie bei einem Patienten am besten eingeschätzt werden.
- Ein Alter > 65 Jahre bei voller Chemotherapieintensität ist kein Risikofaktor für eine FN.
 - Das Risiko der FN bei BEP(Cisplatin, Etoposid, Bleomycin)-Chemotherapie liegt zwischen 10 und 20%, daher ist eine G-CSF-Prophylaxe nur bei zusätzlichen patientenspezifischen Risikofaktoren erforderlich.
 - Pegyliertes lang wirksames Filgrastim darf nur bei Patienten mit malignem Lymphom verwendet werden.



CME-Punkte sammeln in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen unter www.SpringerMedizin.de/cme alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift zur Verfügung.

So einfach sammeln Sie CME-Punkte:

> Registrieren

Um CME-Fortbildungen bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig unter www.springermedizin.de/register registrieren. Bitte geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer abonnierten Zeitschrift an, damit die Angaben Ihres Online-Accounts mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen. Die CME-Beiträge werden anschließend automatisch freigeschaltet.

> Beitrag auswählen

Sobald Sie sich mit Ihren Zugangsdaten angemeldet haben, können Sie auf www.SpringerMedizin.de/cme die gewünschten CME-Kurse Ihrer Zeitschrift nutzen. Die Kurse können jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

> CME-Punkte sammeln

Zu jedem Fortbildungskurs gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:

www.SpringerMedizin.de/cme

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bieten die e.Med-Kombi-Abos. Hier stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos außerdem eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter www.springermedizin.de ⇒ „Abo-Shop“ oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)