

Aanbeveling LKI cel supportieve zorg Antibiotica en G-CSF profylaxe (v 1.0)¹

Neutropenie tengevolge van chemotherapie is een belangrijke risicofactor voor infectie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit en is ook een significante dosis beperkende toxiciteit in een oncologische behandeling. Ondanks het frequent voorkomen van neutropenie in de behandeling van solide tumoren met standaard chemotherapie, is het optreden van febrile neutropenie en de mortaliteit erdoor relatief laag. Op basis van deze gegevens is systematische toediening van groeifactoren niet aanbevolen.

Voor febrile neutropenie stellen we de ESMO definitie voor: febrile neutropenie is een axillaire $t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$ gedurende >1 uur bij neutrofielen $< 500 \cdot 10^9/\text{L}$. Er zijn nog andere definities, bijv. volgens CTCAE (neutrofielen $< 1000 \cdot 10^9/\text{L}$ en koorts $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$). IDSA geeft geen echte definitie maar definieert apart koorts als $t^{\circ} \geq 38,3^{\circ}\text{C}$ éénmalig of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ gedurende ≥ 1 uur en neutropenie als granulocyten $< 500/\mu\text{L}$.

Aanbeveling voor profylaxe antibiotica en CSFs

Als voornaamste bron werden de ESMO guidelines gebruikt: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications: http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v248.long

Een andere recente bron is de richtlijn van de EORTC groep (zie referenties).

Profylactisch gebruik van antibiotica

- Geen duidelijke guidelines beschikbaar.
- Studies met systematische antibioticaprofylaxis toonden verminderde incidentie van koorts, vermoedelijke infectie en hospitalisatie.
- Beschikbare evidentie in hoofdzaak met Levofloxacin 500 mg/d.

Profylactisch gebruik van G-CSF

- Primaire profylaxe (gebruik vanaf eerste cyclus en de daaropvolgende cycli)
 - Evaluatie voor elke patiënt aan het begin van elke cyclus gebaseerd op risicofactoren gerelateerd aan de patiënt, chemotherapieschema en behandelingsopzet.
 - Algemene indicatie:
 - Risico op febrile neutropenie $> 20\%$ volgens ingestelde chemotherapie (zie Tabel 1).
 - Indicatie in specifieke situaties:
 - verminderde beenmergreserve (bijv. neutro $< 1.5 \cdot 10^9/\text{L}$) secundair aan bestraling van meer dan 20% van het beenmerg.
 - HIV.
 - Patiënten ouder dan 65 jaar behandeld met curatief opzet.
 - Situaties waar dosis reductie van chemotherapie een invloed kan hebben op de overleving van de patiënt (chemotherapie in radicale setting).
- Secundaire profylaxe (gebruik na het optreden van FN tijdens vorige cyclus)
 - Situaties waar dosis reductie van chemotherapie een invloed kan hebben op de overleving van de patiënt (chemotherapie in radicale setting).
 - Optreden van nieuwe infectie in volgende cyclus wordt als levensbedreigend geschat.

Beschikbare CSF's

- Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF):
 - Granocyte (lenograstim): $5 \cdot 0.263 \text{ mg}$
 - Neupogen (filgrastim): $5 \cdot 0.3 \text{ mg} // 5 \cdot 0.48 \text{ mg}$
 - Tevagrastrim (filgrastim): $5 \cdot 0.3 \text{ mg} // 5 \cdot 0.48 \text{ mg}$ (bio-similar)
 - Zarzio (filgrastim): $5 \cdot 0.3 \text{ mg} // 5 \cdot 0.48 \text{ mg}$ (bio-similar)
- Pegylated G-CSF

¹ Cel Supportieve Zorg m.m.v. I. Wauters, J. Vansteenkiste

- Neulasta (pegfilgastrim): 1 * 6 mg
- Toediening:
 - G-CSF: 5 µg/kg/dag subcutaan, 24–72 uur na de laatste chemotherapie toediening tot bereiken van voldoende en/of stabiel herstel van de neutrofielen (het bereiken van streefwaarde van meer dan $10 \times 10^9/L$ is niet altijd noodzakelijk).
 - Pegylated G-CSF: 100 µg/kg of éénmalige totale dosis van 6 mg (algemene aanpak), subcutaan, 24 uur na laatste chemotherapie toediening (nota: de eenmalige toediening van 6 mg is niet geschikt als het lichaamsgewicht <45 kg bedraagt).
- Belangrijkste ongewenste effecten:
 - Spier- en skeletpijn
 - Dysurie
 - Overgevoelighedsreacties
 - Reacties t.h.v. de injectieplaats

Voorzorgsmaatregelen en nadelen

- Concurrente thoracale chemoradiotherapie is een contra-indicatie voor profylaxe met G-CSF omwille van versterkte beenmergsuppressie (toename complicaties en mortaliteit).
- Het risico op trombocytopenie kan verhoogd zijn wanneer G-CSF te kort voor of samen met de chemotherapie toegediend worden.

Tabel: Voorbeelden van chemotherapie regimes met een risico op FN ~20% (naar Crawford et al.)

Bladder cancer	MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) TC (paclitaxel, cisplatin)
Breast cancer	TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) Dose-dense AC/T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)
Cancer of the cervix	TC (paclitaxel, cisplatin)
Gastric cancer	DCF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil)
Head and neck cancer	Paclitaxel, ifosfamide, mesna, cisplatin)
NH lymphoma	CHOP-14 ICE RICE DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)
NSC lung cancer	DP (docetaxel, carboplatin)
Ovarian	Topotecan
Sarcoma	MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, etoposide) Doxorubicin, ifosfamide
SC lung cancer	CAE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide) Topotecan
Testicular cancer	VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)

Literatuur

Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 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.

Crawford J, Caserta C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v248-251.

Michael Cullen, Neil Steven, Lucinda Billingham, Claire Gaunt, Mark Hastings, Peter Simmonds, Nicholas Stuart, Daniel Rea, Mark Bower, Indrajit Fernando, Robert Huddart, Simon Gollins, Andrew Stanley, for the Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353:988-998.

Synthesetabel: antibiotica en G-CSF / GM-CSF profylaxis

- **Geen duidelijke richtlijnen over antibioticaprofylaxe bij chemotherapie. Behandeling met levofloxacin 500 mg/d gedurende 5 dagen te overwegen bij neutropenie graad IV.**
- **G-CSF**
 - **aanbevolen als primaire profylaxe als het risico op febrile neutropenie hoger is dan 20% of als dosisreductie een invloed heeft op de overleving van de patiënt.**
 - **aanbevolen als secundaire profylaxe zo een infectie in volgende cyclus levensbedreigend wordt geacht of zo dosisreductie een invloed heeft op de overleving van patiënt.**
 - **concurrente chemoradiotherapie is een contra-indicatie voor profylactisch gebruik van G-CSF.**