

Jahrgang 19

Nummer 3/1997

G-CSF und GM-CSF (T. Kappeler) 9
G-CSF und GM-CSF sind myeloische Wachstumsfaktoren (Zytokine). Sie können Dauer und Ausmass einer Neutropenie reduzieren. Anwendung finden sie in erster Linie bei intensiver myelosuppressiver Chemotherapie. Ihr Nutzen in bezug auf Infektionen, Antibiotikabedarf, Spitalaufenthaltsdauer und Mortalität ist noch ungenügend definiert.

Übersicht

G-CSF und GM-CSF

rG-CSF: Filgrastim, Lenograstim

rGM-CSF: Molgramostim

T. Kappeler

Manuskript durchgesehen von T. Cerny und P. Forrer

Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten entwickeln sich über verschiedene Zelllinien aus den pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks. Die Proliferation und die Differenzierung zu Vorläuferzellen und zu voll funktionsfähigen Blutzellen werden durch verschiedene Peptidhormone gesteuert. Diese myeloischen Wachstumsfaktoren (Zytokine) sind in den letzten Jahren intensiv erforscht und in der Klinik getestet worden. Obwohl ihre Anwendung im wesentlichen hämatologisch-onkologisch ausgebildeten Fachleuten vorbehalten bleibt, ist eine kritische Beurteilung dieser Substanzen von allgemeinem Interesse.

Die Wachstumsfaktoren *G-CSF* («granulocyte colony stimulating factor») und *GM-CSF* («granulocyte-macrophage colony stimulating factor») werden zur Reduktion von Dauer und Ausmass von Neutropenien verwendet. Empfohlen wird ihre Verabreichung in erster Linie bei intensiver myelosuppressiver Chemotherapie von nicht-myeloischen Malignomen sowie nach Knochenmarkstransplantation bzw. Blutstammzell-Retransfusion.

Chemie/Pharmakologie

Die mit Hilfe rekombinanter DNA-Technik hergestellten Wachstumsfaktoren (genauere Bezeichnung: rG-CSF und rGM-CSF) können sich je nach Expressionssystem von den endogenen Glykoproteinen geringfügig unterscheiden (siehe Tabelle 1).

G-CSF wirkt zelllinienspezifisch auf die Proliferation und Differenzierung von neutrophilen Vorläuferzellen zu neutrophilen Granulozyten. Die durch *G-CSF* induzierte Neutrophilie ist durch eine

Linksverschiebung charakterisiert. In der Schweiz sind zwei *G-CSF*-Präparate erhältlich, nämlich *Filgrastim* (Neupogen[®], nicht-glykosyliert) und *Lenograstim* (Granocyte[®], Struktur mit dem humanen *G-CSF* identisch). Für *G-CSF* konnte in vitro gezeigt werden, dass die glykosylierte Form (*Lenograstim*) chemisch stabiler ist und eine höhere Potenz aufweist.¹ Qualitative Unterschiede zwischen den beiden Formen scheinen allerdings nicht zu bestehen.²

Im Gegensatz zu *G-CSF* moduliert *GM-CSF*, synergistisch mit anderen Wachstumsfaktoren, alle Zelllinien mit Ausnahme der lymphozytären Reihe. Die stärkste Wirkung ist dabei auf die Granulozyten-Makrophagen-Linie zu beobachten, die Thrombozyten werden nur wenig beeinflusst. Ferner erhöht *GM-CSF* in der Peripherie die Aktivität ausgereifter neutrophiler und eosinophiler Granulozyten und Makrophagen.^{1,3,4} In der Schweiz ist *Molgramostim* (Leucomax[®]) erhältlich, das in den USA zugelassene

Präparat heisst *Sargramostim*.

Pharmakokinetik

Etwa 2 bis 8 Stunden nach subkutaner Injektion von *G-CSF* werden maximale Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmahalbwertszeit von *G-CSF* beträgt wenige Stunden. Wenn das Präparat während 2 bis 5 Tagen verabreicht worden ist, nehmen die Plasmaspiegel oft schnell und kontinuierlich ab. Diese Abnahme wird auf die Induktion unbekannter Clearance-Mechanismen durch eine Zunahme der Neutrophilen im Blut zurückgeführt. Nach subkutaner Applikation von *G-CSF* resultiert ein stärkerer Anstieg der Neutrophilen-Zahl als nach intravenöser Gabe.^{1,3}

Maximale Plasmaspiegel nach subkutaner Gabe von *GM-CSF* sind innerhalb von etwa 2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 3 Stunden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Halbwertszeit nur

1,5 bis 2 Stunden. *Metabolismus* und *Ausscheidung* von *G-CSF* und *GM-CSF* sind nicht genau bekannt.^{1,3,4}

Klinische Studien

Bei Gesunden beträgt die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten («Absolute Neutrophil Count», ANC) im Blut durchschnittlich

Tabelle 1: Die wichtigsten G-CSF- und GM-CSF-Präparate

Wachstumsfaktor/Präparat	Expressionssystem	Unterschiede zu den endogenen Faktoren
rG-CSF		
Filgrastim (Neupogen®)	E. coli	nicht glykosyliert, Methionin N-terminal
Lenograstim (Granocyte®)	China-Hamster Eizellen	(keine)
rGM-CSF		
Molgramostim (Leucomax®)	E. coli	nicht glykosyliert
Sargramostim (Leukine®)*	Hefebakterien	nicht glykosyliert, Substitution einer Aminosäure

* In der Schweiz nicht erhältlich

lich $1,5 \times 10^9/L$. Bei tieferen Werten spricht man von einer *Neutropenie*, und ein ANC unter $0,5 \times 10^9/L$ wird auch als *Agranulozytose* bezeichnet. Am häufigsten werden Neutropenien iatrogen durch *zytotoxische Medikamente* oder Bestrahlung verursacht. Seltener sind Neutropenien *idiopathisch* oder beruhen auf *Erbkrankheiten* oder auf *idiosynkratischen Medikamentenwirkungen*.

Das wichtigste Ziel der Verwendung eines Wachstumsfaktors ist die *Reduktion von Morbidität und Mortalität durch Neutropeniebedingte Infektionen*. Die wesentlichen Fragestellungen in klinischen Studien betreffen deshalb Ausmass und Dauer der Neutropenie, die Infektionsrate, die Inzidenz von neutropenischem Fieber und die Mortalität. Beachtet werden muss, dass Morbidität und Mortalität auch mittels antimikrobieller Substanzen signifikant gesenkt werden. Da direkte Vergleiche zwischen G-CSF oder GM-CSF und Antibiotika fehlen, sollte für die beiden Wachstumsfaktoren auch ein *zusätzlicher* Nutzen bei einer Antibiotikaphylaxe nachgewiesen werden.

Myelosuppressive Chemotherapien

G-CSF und GM-CSF können nach einer myelosuppressiven Chemotherapie *prophylaktisch* oder *therapeutisch* verabreicht werden. Empfohlen wird lediglich die *Prophylaxe*. Nach den Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft klinischer Onkologen können febrile Patienten in *sehr schweren Fällen* aber auch therapeutisch mit einem der beiden Faktoren und Antibiotika behandelt werden.⁵ Das folgende sind einige Beispiele kontrollierter Phase-III-Studien:

Prophylaxe

In zwei Doppelblindstudien ist *G-CSF* (Filgrastim, $230 \mu g/m^2/Tag$) bei 211 und 130 Patienten mit *kleinzelligem Lungenkarzinom* und intensiver Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) gegen Placebo getestet worden. Der niedrigste Neutrophilen-Wert (Nadir) wurde unter G-CSF nicht früher erreicht als unter Placebo; der mediane ANC war unter der aktiven Behandlung jedoch über alle Zyklen signifikant grösser als unter Placebo. Schwere Neutropenien ($ANC < 0,5 \times 10^9$) dauerten im ersten doppelblinden Behandlungszyklus unter G-CSF 3 Tage, unter Placebo 6 Tage oder länger, ein signifikanter Unterschied, der in den nachfolgenden Behandlungszyklen noch grösser war. An neutropenischem Fieber erkrankten im ersten Zyklus unter G-CSF 20-28% der Patienten und unter Placebo 41-57%, signifikant mehr.^{6,7} In einer anderen Doppelblindstudie erhielten 138 Patienten mit *verschiedenen (vorwiegend soliden) Tumoren* und therapieinduzierter Neutropenie *G-CSF* (Filgrastim, $5 \mu g/kg/Tag$) oder Placebo. Auch in dieser Studie dauerte die Neutropenie unter G-CSF (mediane Dauer: 2 Tage) nur halb so lange wie unter Placebo (4 Tage). Die Zahl der Spitaleinweisungen, der Dauer der Spitalaufenthalte

oder der parenteralen Antibiotikatherapie sowie die Zahl nachgewiesener Infektionen wurden dagegen von G-CSF *nicht* beeinflusst.⁸ Bei 164 Kindern und Jugendlichen mit *akuter lymphoblastischer Leukämie*, die in einer Doppelblindstudie *G-CSF* (Filgrastim, $10 \mu g/kg/Tag$) oder Placebo erhielten, ergab die aktive Behandlung eine signifikante Verkürzung des Spitalaufenthalts und eine Reduktion nachgewiesener Infektionen, vermochte jedoch die Zahl der Spitaleinweisungen wegen neutropenischem Fieber und die Überlebensrate nicht signifikant zu beeinflussen.⁹

In einer multizentrischen Doppelblindstudie bei 120 *Brustkrebspatientinnen* konnte die Dauer der Neutropenie in allen chemotherapeutischen Behandlungszyklen durch *G-CSF* (Lenograstim, $5 \mu g/kg/Tag$) von 5-8 Tage auf 2-4 Tage signifikant verkürzt werden. Die Prophylaxe mit G-CSF hatte aber *keinen Einfluss* auf die klinisch dokumentierte Infektionsrate oder -dauer, dafür waren mikrobiologisch erfasste Infektionen unter G-CSF weniger häufig. Frauen, die G-CSF erhielten, benötigten ferner weniger Antibiotika und konnten früher aus dem Spital entlassen werden.¹⁰

Therapie des neutropenischen Fiebers

In einer Doppelblindstudie erhielten 216 Patienten mit *verschiedenen Krebsarten* (etwa zur Hälfte Lymphome), die im Zusammenhang mit einer Neutropenie Fieber entwickelten, neben der antibiotischen Behandlung *G-CSF* (Filgrastim, $12 \mu g/kg/Tag$) oder Placebo. Die Neutropenedauer konnte unter G-CSF zwar leicht verkürzt werden (um 1 bis 2 Tage), aber das Fieber dauerte in beiden Gruppen gleich lang.¹¹

Myeloablative Chemotherapien mit Knochenmarkstransplantation

Eine autologe oder allogene Knochenmarkstransplantation oder die Transplantation von Blutstammzellen (PBPC, «peripheral blood progenitor cells») erlauben den Einsatz hochdosierter myeloablativer Chemotherapien. Nach den Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft klinischer Onkologen wird der Einsatz beider Wachstumsfaktoren *nach* allen drei Interventionen und auch *vor* einer Leukapherese empfohlen.⁵

Beispiele wichtiger randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien: In einer placebokontrollierten Multizenterstudie bei 315 Erwachsenen und Kindern mit *verschiedenen nicht-myeloiden Malignomen* (vorwiegend Lymphomen und akute lymphoblastische Leukämie) hatte *G-CSF* (Lenograstim, $5 \mu g/kg/Tag$) keinen Einfluss auf die rapide Senkung der Leukozyten und Thrombozyten in der ersten Woche nach einer *autologen oder allogenen Knochenmarkstransplantation*. Innerhalb von 28 Tagen stabilisierten sich die Leukozyten ($ANC > 1,0 \times 10^9/L$) in der aktiven Behandlungsgruppe bei signifikant mehr Patienten (84%) als in der Kontrollgruppe (52%), und Fieber, Antibiotikaverbrauch, parenterale Ernährung

und Spitalaufenthalt dauerten signifikant weniger lang. Sepsis, neutropenisches Fieber und Plättchentransfusionen wurden in beiden Gruppen gleich häufig registriert und die Mortalität nach 100 Tagen war gleich hoch.¹²

In einer randomisierten Studie bei 68 *Lymphom*-Patienten wurden nach *autologer Knochenmarktransplantation* zwei verschiedene G-CSF-Dosen (Filgrastim, 5 oder 10 µg/kg/Tag) verglichen. Es fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Dosen: mit beiden Dosierungen dauerte es im Mittel 11 Tage, bis ein ANC über $0,5 \times 10^9/L$ erreicht war. Auch die Inzidenz von neutropenischem Fieber, die Zahl nachgewiesener Infektionen und der Antibiotikabedarf war in den beiden Gruppen ungefähr gleich.¹³ Nach einer *autologen Transplantation* bei 61 Patienten mit *malignen Lymphomen* wurde der Nadir unter GM-CSF (Molgramostim, 250 µg/m²/Tag) nach 5 Tagen, unter Placebo nach 7 Tagen beobachtet. In dieser Doppelblindstudie dauerten schwere Neutropenien (ANC < $0,1 \times 10^9/L$) in beiden Gruppen gleich lang (rund 12 Tage). Das Intervall bis zur neutrophilen Erholung (ANC > $0,5 \times 10^9/L$) war unter GM-CSF aber signifikant kürzer (14 Tage) als unter Placebo (20 Tage). Keine Unterschiede zugunsten von GM-CSF ergaben sich in bezug auf Fiebertage, positive Blutkulturen, bakterielle Infektionen, Antibiotikaverbrauch, Spitalaufenthalte, Plättchen- oder Erythrozytentransfusionen und Überlebensraten.¹⁴

Blutstammzelltransplantation

In einer randomisierten Studie erhielten 58 *Lymphom*-Patienten mit *G-CSF mobilisierte Blutstammzellen* (Filgrastim, 10 µg/kg/Tag, 6 Tage lang) oder eine autologe Knochenmarktransplantation. Dabei ergaben sich in der Blutstammzell-Gruppe durchwegs signifikant bessere Resultate in bezug auf die Blutwerte: es waren weniger lang Plättchentransfusionen nötig und auch die Leukozyten erholten sich schneller. Zudem wurden die Patienten aus der Blutstammzell-Gruppe früher aus dem Spital entlassen. Morbidität und Mortalität nach 300 Tagen waren hingegen gleich gross.¹⁵

Die Behandlung mit Wachstumsfaktoren *nach* einer Blutstammzell-Transplantation brachte weniger gute Resultate: In einer Doppelblindstudie bei 50 Patienten mit *verschiedenen* (vorwiegend hormonabhängigen) *Malignomen*, die alle eine Blutstammzell-Transplantation erhalten hatten, ergaben sich zwischen einer Behandlung mit GM-CSF (Molgramostim, 5 µg/kg/Tag) und Placebo keinerlei signifikante Unterschiede.¹⁶

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei 343 Patienten mit *verschiedenen Tumoren* (überwiegend Lymphomen) erhielten 44 Patienten neben einer autologen Transplantation zusätzlich Stammzellen infundiert. Ausserdem wurden 16 Patienten *nur* mit Stammzellen behandelt. Unter GM-CSF (Molgramostim, 10 µg/kg/Tag) ergab sich immerhin eine schnellere Neutrophilenrekonstitution.¹⁷

Myeloische Leukämien

Nach den Richtlinien der Gesellschaft amerikanischer Onkologen können G-CSF oder GM-CSF bei über 55jährigen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie allenfalls *nach* einer Chemotherapie eingesetzt werden.⁵ In der Mehrzahl der randomisierten Studien, in der die Faktoren auch *vor* bzw. *während* der Induktionstherapie geprüft wurden, konnte kein klinischer Nutzen nachgewiesen werden. Bei allen myeloischen Malignomen muss bedacht werden, dass zumindest *in vitro* die Proliferation und Differenzierung maligner Blasten sowohl durch G-CSF als auch GM-CSF angeregt werden können. Nach der Induktionstherapie sind G-CSF und GM-CSF bei Patienten mit *akuter myeloischer Leukämie* in ver-

schiedenen randomisierten Studien untersucht worden. Die Dauer einer Neutropenie konnte in der Regel verkürzt werden. In einigen Studien wurde auch die Infektionsrate positiv beeinflusst⁵ und selten ergab sich auch eine höhere vollständige Remissionsrate.¹⁸ Die Resultate der grössten bis anhin publizierten randomisierten Doppelblindstudie, die mit über 60jährigen Patienten durchgeführt wurde, sind allerdings ernüchternd: 388 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erhielten nach der Induktionstherapie GM-CSF (Molgramostim, 5 µg/kg/Tag) oder Placebo. Die Dauer der Neutropenie (ANC < $0,5 \times 10^9/L$) konnte unter der aktiven Behandlung von 17 auf 15 Tage signifikant, aber klinisch kaum relevant verkürzt werden. GM-CSF hatte keinerlei Einfluss auf alle anderen untersuchten Parameter (Infektionen, Hospitalisierungsdauer u.a.), und die vollständige Remission war in beiden Gruppen gleich hoch (51% unter GM-CSF, 54% unter Placebo).¹⁹

Chronische Neutropenien

Patienten mit schwerer idiopathischer, zyklischer oder kongenitaler chronischer Neutropenie (ANC < $0,5 \times 10^9/L$) sind einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. Ein Nutzen einer chronischen Therapie ist nur für G-CSF belegt: In einer randomisierten Studie wurden 123 wiederholt *an Infektionen leidende* Patienten mit einer schweren chronischen Neutropenie und einem Durchschnittsalter von 12 Jahren behandelt. Zunächst erhielt etwa die Hälfte während 4 Monaten G-CSF (Filgrastim, 3,45-11,5 µg/kg/Tag) oder keine Therapie. Nach 4 Monaten wurde auch die Kontrollgruppe mit G-CSF behandelt. 90% der Behandelten sprachen auf die Therapie an (ANC > $1,5 \times 10^9/L$). Eine signifikante Erhöhung des ANC konnte auch in den Untergruppen (idiopathische, zyklische oder kongenitale Neutropenie, Kostmann-Syndrom) gezeigt werden. Ferner konnten mit G-CSF insgesamt (aber nicht in allen Untergruppenanalysen) auch die Infektionsrate, die Häufigkeit und die Dauer des Antibiotikaverbrauchs und die mediane Inzidenz der Hospitalisierungen signifikant gesenkt werden.²⁰

AIDS

Bei AIDS-Kranken kann die Hämatopoese infektionsbedingt eingeschränkt sein; eine allfällige Neutropenie kann zudem durch durch einzelne Medikamente wie z.B. Zidovudin (Retrovir® AZT®) verstärkt werden. Randomisierte Studien zur Prophylaxe oder zur Therapie einer Neutropenie bei HIV-Patienten sind noch kaum vorhanden. Gemäss einer offenen Studie bei 200 Patienten kann aber G-CSF (Filgrastim, 1 µg/kg/Tag) eine Neutropenie schnell und sicher beheben.²¹ GM-CSF wurde in einer randomisierten Studie bei 123 neutropenischen HIV-Patienten verabreicht und führte im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe (121 HIV-Patienten) zu einem signifikanten Anstieg der Leukozyten.²² Gemäss anderen Untersuchungen kann jedoch GM-CSF die HIV-Replikation anregen; G-CSF ist deshalb möglicherweise vorzuziehen.²³ Ob die Wachstumsfaktoren bei HIV-Patienten wirksam

Infektionen verhindern oder die Überlebenschancen verbessern, ist nicht nachgewiesen.

Akute Agranulozytose

Eine schwere idiosynkratische Agranulozytose kann laut Fachleuten wegen der lebensbedrohlichen Situation trotz Ermangelung klinischer Studien mit G-CSF oder GM-CSF behandelt werden. Am besten dokumentiert ist G-CSF (Filgrastim, 5 bis 10 µg/kg/Tag, bis 14 Tage lang), das unter anderem bei Agranulozytosen infolge Clozapin (Leponex®), Captopril (Lopirin® u.a.), Aurothiomalat

(Taufredon®), Propylthiouracil, Mesalazin (Salofalk® u.a.) und Sulfasalazin (Salazopyrin®) erfolgreich angewendet wurde.¹

Unerwünschte Wirkungen

Die dominante unerwünschte Wirkung der beiden Wachstumsfaktoren sind *Knochenschmerzen* (20-25%), die in der Regel mit Paracetamol (z.B. Panadol®) gut kontrollierbar sind. Daneben wird unter G-CSF relativ oft über *Skelettmuskelschmerzen*, *Kopfschmerzen* und *leichte Hautausschläge* (8%) berichtet. GM-CSF-typische häufige Nebenwirkungen sind leichtes *Fieber* (bis zu 50%), *Erkältungssymptome* mit Myalgie und Frösteln, lokale und *generalisierte Hautausschläge*, *Gesichtsrötung*, *gastrointestinale Symptome*, *Erschöpfungszustände* und *Asthenie*. Als «First Dose Syndrome» entwickeln unter GM-CSF 15-30% der Behandelten eine Hypoxie, Tachykardie und Hypotension. Öfter unter GM-CSF als unter G-CSF ist über kardiovaskuläre Komplikationen – arterielle Thrombosen und vaskuläre Lecke (pleurale Effusionen, Perikarditis) – berichtet worden. Eine *Splenomegalie* wird unter beiden Wachstumsfaktoren beobachtet, die Inzidenz bei einer Langzeittherapie mit G-CSF betrug 24%. Unter GM-CSF können sich gewisse Autoimmunerkrankungen (Thyroiditis, idiopathische Thrombozytopenie, seropositive Arthritis beim Felty-Syndrom) verschlechtern oder sie können induziert werden. Eine Psoriasis kann unter beiden Faktoren, Osteoporose unter G-CSF exazerbieren. Leukozytoklastische Vaskulitiden wurden sowohl unter G-CSF als auch unter GM-CSF beobachtet, neutrophile Dermatosen kommen unter G-CSF dagegen häufiger vor. Beide Wachstumsfaktoren weisen ein hepatotoxisches Potential auf, insbesondere unter GM-CSF ist über Koagulationsfaktor-Anomalien berichtet worden. Unter der Prophylaxe mit Molgramostim ist mit der Bildung von Antikörpern zu rechnen. Über Anaphylaxien ist unter GM-CSF berichtet worden.²⁴

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Filgrastim (Neupogen®) ist als gebrauchsfertige Lösung, Lenograstim (Granocyte®) und Molgramostim (Leucomax®) sind als albuminhaltige Lyophilisate zur Rekonstitution erhältlich. Alle Präparate sind limitiert kassenzulässig. Auf genaue Dosis- und Verabreichungshinweise wird hier bewusst verzichtet; detaillierte Anweisungen finden sich in den offiziellen Dokumenten. Generell sollen die Faktoren *frühestens 24 Stunden* nach der Chemotherapie gegeben werden. In der Stillzeit und bei schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollten weder G-CSF noch GM-CSF angewendet werden. Die Behandlung mit Wachstumsfaktoren während einer Woche verursacht für eine erwachsene Person mit einem Körpergewicht von 60 kg Kosten in der Größenordnung von 1400 bis 1600 Franken. Doppelte Dosen, wie sie bisher z.B. für Filgrastim (Neupogen®) nach Knochenmarktransplantation empfohlen werden, kosten entsprechend das Doppelte.

Kommentar

Für beide Wachstumsfaktoren ist klinisch gut belegt, dass sie nach zytotoxischen Chemotherapien Ausmass und Dauer von Neutropenien deutlich reduzieren können, und erstmals steht mit G-CSF auch bei chronischen und medikamenteninduzierten Neutropenien eine wirksame Behandlung zur Verfügung. Die Ergebnisse, die mit G-CSF und GM-CSF nach einer myelotoxischen Chemotherapie bezüglich Infektionen, neutropenischem Fieber, Spitalaufenthaltszeiten und Antibiotikaverbrauch bis anhin gewonnen worden sind,

sind jedoch widersprüchlich. Anzeichen, dass die Mortalität mit Hilfe der Wachstumsfaktoren gesenkt werden könne, gehen bislang aus *keiner* Untersuchung hervor.

Wenn bereits während einer Neutropenie ein behandlungsbedürftiger Infekt aufgetreten ist, kann nach dem aktuellen Wissensstand eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren *nicht* empfohlen werden.

Um die verschiedenen wichtigen Fragen zu klären und den Nutzen und auch die Grenzen dieser sehr teuren Medikamente klar zu etablieren, sind randomisierte, kontrollierte Studien vonnöten, die sich eingehend mit der Frage befassen, mit welchen Mitteln oder welchen Medikamentenkombinationen (Antibiotika, Pilzmittel, G-CSF oder GM-CSF) neutropeniebedingte Infektionen am wirksamsten verhindert werden können und welche Patienten von einer Prophylaxe am ehesten profitieren. Eine weitere ungelöste Frage betrifft den Beginn der Prophylaxe. Da Zeitpunkt und Ausmass des Neutrophilen-Nadirs unter G-CSF oder GM-CSF zum Teil nur unwesentlich beeinflusst werden, könnte die Behandlung auch *später* als empfohlen angesetzt werden. Dringend nötig sind ferner allgemeine Dosierungsrichtlinien, die das Verwirrspiel zwischen den zwei verschiedenen Empfehlungen für Filgrastim und Lenograstim klären würden.

Literatur

- 1 Frampton JE et al. *Drugs* 1994; 48: 731-60
- 2 De Arriba F et al. *Br J Haematol* 1997; 96: 418-20
- 3 Frampton JE et al. *Drugs* 1995; 49: 767-934
- 4 Grant SM, Heel RC. *Drugs* 1992; 43: 516-605
- 5 American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1957-60
- 6 Crawford J et al. *N Engl J Med* 1991; 315: 164-70
- 7 Trillet-Lenoir V et al. *Eur J Cancer* 1993; 29A, 319-24
- 8 Hartmann LC et al. *N Engl J Med* 1997; 336: 1776-80
- 9 Pui CH et al. *N Engl J Med* 1997; 336: 1781-7
- 10 Chevallier B et al. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1564-71
- 11 Maher DW et al. *Ann Intern Med* 1994; 121: 492-501
- 12 Gisselbrecht G et al. *Lancet* 1994; 343: 696-700
- 13 Stahel RA et al. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1730-5
- 14 Khwaja A et al. *Br J Haematol* 1992; 82: 317-23
- 15 Schmitz N et al. *Lancet* 1996; 347: 353-7
- 16 Legros M et al. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 209-13
- 17 Greenberg P et al. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 1057-64
- 18 Dombret H et al. *N Engl J Med* 1995; 332: 1678-83
- 19 Stone RM et al. *N Engl J Med* 1995; 332: 1671-7
- 20 Dale DC et al. *Blood* 1993; 81: 2496-502
- 21 Hermans P et al. *AIDS* 1996; 10: 1627-33
- 22 Barbaro G et al. *AIDS* 1997; 11: 1453-61
- 23 Hermans P. *AIDS* 1995; 9 (Suppl 2): S9-14
- 24 Vial T, Descotes J. *Drug Saf* 1995; 13: 371-406

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

T. Kappeler, Gerechtigkeitsgasse 4, CH-8002 Zürich

Prof. Dr. T. Cerny, Institut für medizinische Onkologie der Universität, Inselspital, CH-3010 Bern

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistentin: Ariane de Luca
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail infomed@infomed.org
© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.