

Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (HGF)

Autoren: Prof. Dr. Monika Engelhardt, Dr. Véronique Thierry, Dr. Anke Spoo

Expertengruppe: M. Engelhardt, V. Thierry, A. Spoo, C. Bokemeyer (Hamburg), H. Heimpel (Ulm), H. Link (Kaiserslautern), A. Mackensen (Erlangen), G. Maschmeyer (Potsdam)

1 Definition und Basisinformation

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (HGF) sind spezifische Mediatoren, die nach ihrer Fähigkeit unterteilt werden, die Differenzierung und Proliferation von Blutstammzellen in verschiedene Linien zu unterstützen. Während der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF), der Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierende Faktor (GM-CSF), Erythropoetin (EPO) und Thrombopoetin (TPO) zur raschen Regeneration linienspezifischer Zellpopulationen eingesetzt werden, wirken Interleukin-1 (IL-1), IL-3, IL-6 und IL-11 auf multipotente Vorläuferzellen und aktivieren ein breites Zellspektrum. Der sogenannte Stammzellfaktor (SCF=Kit-Ligand) und der Flt-Ligand stimulieren pluripotente Vorläuferzellen und bewirken in Kombination mit linienspezifischen HGF (wie z.B. G-CSF) die Aktivierung neutrophiler Granulozyten^{1,2}.

2 Granulopoetische Wachstumsfaktoren: G-CSF und GM-CSF

2.1 Definition und Basisinformation

G-CSF (Filgrastim, Lenograstim [glykosyliert], Pegfilgrastim) und GM-CSF (Molgramostim, Sargramostim [glykosyliert]) fördern die Bildung und Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulo- bzw. Monozytopoese, zudem wird die Funktionen reifer neutrophiler Granulozyten aktiviert und ihre Auswanderung aus dem Knochenmark in die Blutbahn beschleunigt. Damit verringern G-CSF und GM-CSF den Abfall der neutrophilen Granulozyten und verkürzen die Dauer einer Neutropenie nach Chemotherapiegabe. Darüber hinaus werden HGF zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBSZ) bei autologer und allogener Stammzelltransplantation, zur ex-vivo-Kultur hämatopoetischer Stammzellen, zum Gentransfer oder zur Differenzierung in dendritische, granulozytäre oder megakaryopoetische Zellen eingesetzt¹⁻⁶. Seit Beginn der 90er Jahre wurden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, um die Effektivität und Sicherheit von HGF zu untersuchen. Sie sind in systematischen Übersichtsarbeiten kritisch evaluiert worden^{1,2,7-15}.

Nach Chemotherapiegabe ist die übliche Tagesdosis für Filgrastim 5µg/kg und für Lenograstim 150µg/m². Das langwirksame Pegfilgrastim wird als Einzeldosis von 6mg pro Chemotherapiezyklus verabreicht (**Empfehlungsgrad A**)^{13,15-19} und hat sich in der Applikation 1x/Chemotherapiezyklus im Vergleich zu Filgrastim gleich wirksam gezeigt^{16,17}. Bei langandauernder Neutropenie (> 30 Tage) sollte Pegfilgrastim erneut appliziert werden. Die G-CSF-Gabe beginnt im Regelfall 24-72 Stunden nach der letzten Zytostatikagabe und wird bis zur beginnenden Normalisierung der Leukozyten >1000/µl (oder neutrophile Granulozyten >500/µl) täglich fortgeführt (**Empfehlungsgrad B**;^{13,15,16,18}). Alle Präparate werden in der Regel subkutan verabreicht.

2.2. Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie (FN)

Eine febrile Neutropenie bzw. Fieber in der Neutropenie (FN) ist definiert als ein axillär oder oral gemessener Temperaturanstieg von >38°C länger als 1 Stunde oder eine einmalige Temperatur >38,2° C bei einer Leukozytenzahl <1000/µl (oder neutrophile Granulozyten <500/µl). Das Risiko, eine Komplikation während der Neutropeniephase zu entwickeln, ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Zur Risikobemessung wurden aus retrospektiven Daten

prädiktive Risikomodelle (nicht-konditionale und konditionale Modelle) entwickelt, um Patienten entsprechend ihrem Risiko einteilen zu können ^{20,21}.

Nicht-konditionale Modelle beruhen auf patienten-, krankheits- und behandlungsspezifischen Risikofaktoren, die vor Beginn einer Chemotherapie vorliegen und für jeden individuellen Patienten vor jedem Chemotherapiezyklus neu bestimmt werden sollen ^{20,22}. Unter den patientenspezifischen Faktoren zeigten mehrere Studien, dass ein Alter ≥ 65 Jahre ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung neutropenischer Komplikationen darstellt ^{20,21,23-26}.

Ältere Patienten werden aufgrund des Auftretens neutropenischer Komplikationen häufig mit niedrigeren Chemotherapiedosen behandelt, obwohl sie von einer intensiven Therapie genauso wie junge Patienten profitieren können. Die Vermeidung einer Neutropenie ist bei diesem Patientenkollektiv somit für den Therapieerfolg entscheidend ²⁵⁻³¹. Weitere bedeutende patientenspezifische Risikofaktoren sind ein reduzierter Allgemein- oder Ernährungszustand, Immundefizienz, weibliches Geschlecht sowie relevante Begleiterkrankungen (z.B. Nieren-, Leber-, Lungen-, zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, offene Wunden, aktive Gewebeeinfektionen sowie vorangegangene Pilzinfektionen und Sepsis; Tabelle 2) ^{20,22,28,29,32}. Abnorme Laborwerte korrelieren ebenfalls mit einem erhöhten FN-Risiko: Blutbildveränderungen mit Hb-Werten $< 12\text{g/dl}$, die Dauer und Tiefe des Leukozytennadirs bei vorausgegangener Chemotherapie und eine absolute Lymphozytenzahl $< 700/\mu\text{l}$ sind prognostisch für die Entwicklung einer FN bedeutend (Abb. 1) ^{15,20,33-35}. In einer Studie mit NHL-Patienten, die mit CHOP (Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid, Prednison) behandelt wurden, waren eine erniedrigte Albuminkonzentration $< 35\text{g/l}$, erhöhte LDH-Spiegel sowie Knochenmarkbefall signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung lebensbedrohlicher Neutropenien ³⁶.

Neben den obengenannten patientenspezifischen Risikofaktoren nehmen erkrankungsspezifische Faktoren Einfluss auf das FN-Risiko: Patienten mit hämatologischen Neoplasien, KM-Infiltration oder mit Bronchialkarzinom zeigen ein höheres Risiko als solche mit anderen soliden Tumoren, unter anderem bedingt durch den zugrunde liegenden Krankheitsprozess sowie die Notwendigkeit einer höheren Chemotherapieintensität. Daneben sind ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium sowie eine schlecht kontrollierbare Tumorerkrankung mit einem erhöhten Risiko für eine FN assoziiert (Tabelle 2) ^{28-30,32,36}.

Behandlungsspezifische Risikofaktoren betreffen das Chemotherapieregime bzw. die Chemotherapiesubstanz (z.B. Anthrazykline), die verabreichte Chemotherapiedosisintensität (geplante relative Dosisintensität $> 80\%$ bei myelosuppressiven Substanzen), gleichzeitige oder vorangehende Radiotherapie, vorausgegangene Chemotherapie sowie das Behandlungsziel (z.B. kurativ oder palliativ; Tabelle 3) ²². In den EORTC Richtlinien zum Einsatz von G-CSF werden als relevante Risikofaktoren für die Entwicklung einer FN neben dem erhöhten Alter (≥ 65 Jahre) und fortgeschrittenes Tumorstadium auch frühere FN-Episoden und eine fehlende Antibiotikaprophylaxe angegeben (Abb. 1), wobei letztere aufgrund der gefürchteten Resistenzentwicklung von der EORTC nicht generell empfohlen wird (**Empfehlungsgrad B**) ³⁷.

Tabelle 2. Überblick über Risikofaktoren für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie (FN) (adaptiert und modifiziert nach 'NCCN Practice Guidelines in Oncology')^{38,39}

<p>Patientenspezifische Risikofaktoren</p> <p>1. <u>Patientenfaktoren</u> Alter > 65 Jahre Schlechter Allgemeinzustand (ECOG performance status >2) Schlechter Ernährungszustand (erniedrigtes Albumin) Eingeschränkte Immunfunktion Weibliches Geschlecht</p> <p>2. <u>Komorbiditäten</u> Chronisch obstruktive Lungenerkrankung Kardiovaskuläre / zerebrovaskuläre Erkrankungen Lebererkrankung (erhöhtes Bilirubin, alkalische Phosphatase) Diabetes mellitus Erniedrigtes Hämoglobin $\leq 12\text{g/dl}$ Nierenerkrankung Immundefizienz</p> <p>3. <u>Infektionsrisiko</u> Offene Wunden Aktive Gewebeinfektion</p>
<p>Krankheitsspezifische Risikofaktoren</p> <p>Knochenmarkinfiltration Fortgeschrittenes Karzinom Erhöhte LDH (z.B. bei Lymphomen) Leukämien Lymphome Lungenkarzinome</p>
<p>Behandlungsspezifische Risikofaktoren</p> <p>Vorherige Neutropenie bei gleicher Chemotherapie Art der Chemotherapie Geplante relative Dosisintensität >80% (myelosuppressive Cx) Präexistente Neutropenie / Lymphopenie (Lymphozytenzahl < 700/μL) / Thrombopenie Extensive vorherige Chemotherapie Gleichzeitige / vorangehende Radiotherapie Anthrazyklintherapie Mukositis im gesamten Gastrointestinaltrakt</p>

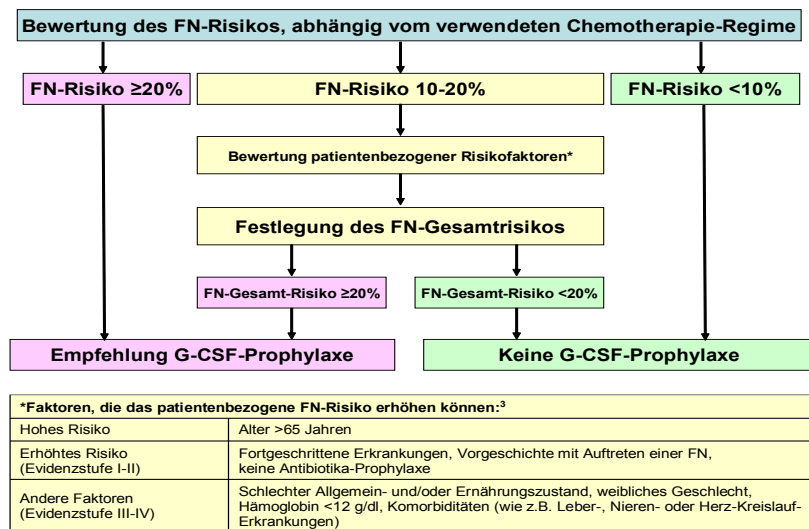
Tabelle 3. Beispiele für Chemotherapieprotokolle mit hohem bzw. intermediärem FN-Risiko

(modifiziert nach NCCN Practice Guidelines in Oncology bzw. EORTC Guidelines for the use of G-CSF)^{38,39}

Beispiele für Chemotherapieprotokolle mit hohem FN-Risiko (>20%)	Beispiele für Chemotherapieprotokolle mit intermediärem FN-Risiko (10-20%)
NHL (R)-CHOP-21/14 (Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison) VACOP-B (Vincristin/Doxorubicin/Prednison/Etoposid/Cyclophosphamid/Bleomycin) DHAP (Dexamethason/Cisplatin/Cytarabin)	
Morbus Hodgkin BEACOPP (Procarbazin/Prednison/Cyclophosphamid/Etoposid/Vincristin/Bleomycin)	
Kopf- und Halstumor Docetaxel/Cisplatin	
NSCLC Paclitaxel/Carboplatin adjuvant Gemcitabine/Cisplatin Docetaxel/Cisplatin	NSCLC Taxol/Carboplatin Vinorebin/Cisplatin Docetaxel
SCLC EpiCo (Cyclophosphamid/Epirubicin/Etoposid) PE (Etoposid/Cisplatin)	SCLC Cisplatin/Topotecan EP (CE) (Etoposid/Carboplatin)
Magen-Ca DCF (Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil)	Kolon-Ca FOLFIRI (Irinotecan/5-FU/Leucovorin)
Mamma-Ca AC(T) (Doxorubicin/Cyclophosphamid/Paclitaxel)	Mamma-Ca Taxotere mono (Docetaxel) AC (Doxorubicin/Cyclophosphamid)
Ovarial-Ca Paclitaxel Paclitaxel/Carboplatin Topotecan	
Hodentumor PEI (Cisplatin/Ifosfamid/Etoposid) PIV (Cisplatin/Ifosfamid/Etoposid)	Hodentumor PE (Etoposid/Cisplatin)
Blasen-Ca MVAC (Methotrexat/Vinblastin/Doxorubicin/Cisplatin)	
Sarkom Doxorubicin/Ifosfamid	
CUP PCE (Paclitaxel/Carboplatin/Etoposid)	

Bei konditionalen Modellen handelt es sich um Modelle, bei denen neutropenische Komplikationen und der Neutropenie-Schweregrad nach dem ersten Chemotherapiezyklus als Risikofaktoren für entsprechende Komplikationen in den Folgezyklen eingehen. In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der Leukozytennadir während des ersten Chemotherapiezyklus sowie erniedrigte Hämoglobin (Hb)- oder Thrombozytenwerte prädiktiv für neutropenische Komplikationen in den Folgezyklen sind. Bei den konditionalen Modellen ist zu berücksichtigen, dass bei vielen Tumorerkrankungen die Häufigkeit des Auftretens einer FN im ersten Chemotherapiezyklus am höchsten ist^{12,15,22,34,35,40,41}.

Abb. 1. Therapiealgorithmus zur Entscheidung einer primären G-CSF-Gabe (-Prophylaxe)



In den Leitlinien der EORTC, ASCO und National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) zum Einsatz von G-CSF steht die Intensität des Chemotherapieregimes in direkter Beziehung zum FN-Risiko: Chemotherapieregime mit einem FN-Risiko $\geq 20\%$ beinhalten ein 'hohes Risiko', solche mit 10-20% ein 'mittleres Risiko' und jene $< 10\%$ ein 'niedriges Risiko' ^{15,20,22,37}. Gemäß diesen Leitlinien müssen bei der Evaluation des Gesamtrisikos individuelle Risikofaktoren, die eine FN begünstigen, mitberücksichtigt werden. Um eine aussagekräftige Risikoabschätzung in der intermediären Risikogruppe (10-20%) zu erhalten, sollten patientenspezifische Risikofaktoren bei der Frage, ob G-CSF verabreicht werden sollte, einbezogen werden (**Empfehlungsgrad A**; Abb. 1, Tabellen 1+2) ^{42,43}.

2.3. Einsatz zur Prophylaxe

2.3.1. Primäre Infektionsprophylaxe

Granulopoetische Wachstumsfaktoren, in der Klinik in Deutschland als G-CSF verwandt, werden in der supportiven Therapie eingesetzt, um neutropenische Infektionen zu vermeiden oder die Antibiotikatherapie im Falle einer schweren Infektion zu unterstützen. G-CSF wird darüber hinaus gegeben, um Chemotherapien protokoll- und zeitgerecht verabreichen zu können oder eine Zeit- und/oder Dosis-Eskalation zu ermöglichen (**Empfehlungsgrad A**) ^{2,13,15,23,44,45}. Bei Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen konnte gezeigt werden, dass eine prophylaktische G-CSF-Gabe die Inzidenz von Fieber in der Neutropenie, Infektionen und infektionsbedingten Mortalität unter Chemotherapie signifikant reduziert (**Empfehlungsgrad A**) ^{2,13,15,23,45-47}, aber kein Vorteil des Gesamtüberlebens - in zwei voneinander unabhängigen Meta-Analysen gezeigt - durch G-CSF identifiziert werden kann ^{13,15,16,18,23,48}. Auf der Basis aktueller Studienergebnisse ^{17,47,49-52} empfehlen die EORTC, ASCO und NCCN Leitlinien übereinstimmend die prophylaktische G-CSF Gabe, wenn das Risiko einer Infektion bzw. einer febrilen Neutropenie $\geq 20\%$ beträgt (**Empfehlungsgrad^(*) A**) ^{15,16,20,22,53,54}. Dieses ersetzt die frühere Empfehlung, G-CSF als primäre Prophylaxe ab einem FN-Risiko $\geq 40\%$ zu verwenden ^{13,15}. Zudem wird G-CSF prophylaktisch empfohlen bei:

- Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen, wie frühere intensive Chemotherapien, Vorbestrahlung im Beckenbereich oder zusätzliche Infektionsprobleme;
- Patienten ≥ 65 Jahren, die z.B. bei hochmalignem NHL eine Chemotherapie (z.B. CHOP oder CHOP-ähnliche Regime) in kurativer Intention erhalten. Die Inzidenz von FN und Infektionen kann hiermit vermindert und Therapieapplikation der Chemotherapiezyklen ohne Verzögerung erreicht werden (**Empfehlungsgrad* B**); ¹⁵

- ≥ 70 -jährigen Patienten schon nach moderat dosierter Chemotherapie (FN-Risiko 10-20%), dennoch ist die Wirksamkeit einer prophylaktischen G-CSF-Gabe bisher nicht für alle Tumor-entitäten belegt (**Empfehlungsgrad^(*) B**)^{13,15,55}.
- Bei niedrigem FN-Risiko $< 10\%$ wird die routinemäßige Applikation von G-CSF nicht empfohlen (**Empfehlungsgrad A**)^{12,15,22,37}.
- Bei dosisdichter Therapie wird eine primäre G-CSF Prophylaxe von der EORTC und ASCO empfohlen, wenn eine Verbesserung des Überlebens durch die dosisdichte Therapie nachgewiesen ist (z.B. beim nodal-positiven Mammakarzinom mit Doxorubicin (A), Paclitaxel (T), Cyclophosphamid (C): (ATC) oder AC, oder bei > 60 -jährigen Patienten mit hochmalignem NHL, die mit (R)-CHOP-14 behandelt werden (**Empfehlungsgrad A**)^{15,56,57}.

Studien, in denen als Primärprophylaxe G-CSF eingesetzt wird, werden im Rahmen der DSHNHL, AMLSG, AMLCG, GLSG u. a. durchgeführt (<http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.lymphome.de/>, <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/>).

2.3.2. Infektionsprophylaxe nach intensivierter (myeloablativer) Chemotherapie

Nach myeloablativer Chemotherapie mit autologer bzw. allogener Knochenmark (KMT)- oder peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) führt G-CSF zur beschleunigten Regeneration, Verminderung der Infektionstage, des Antibiotikaverbrauchs und Verkürzung der Hospitalisierungszeit (**Empfehlungsgrad B**)^{13,15,58-60}. Eine Metaanalyse von 33 Studien und mehr als 2600 Patienten konnte nach autologer und allogener Transplantation keinen Einfluss der G-CSF-Gabe auf die infektions- und transplantationsbedingte Mortalität finden⁶¹.

Der optimale Zeitpunkt zum Einsatz von G-CSF nach PBSZT ist noch offen, allerdings erscheint die Gabe 3-8 Tage nach autologer PBSZT ebenso günstig wie 24 Stunden nach Abschluss der Hochdosistherapie (**Empfehlungsgrad B**)⁶². Bei der Verwendung von G-CSF in Dosen von 5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG nach autologer PBSZT zeigte sich zwischen den Dosisgruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich eines schnelleren Anstieg der Granulozytenwerte, so dass die höhere G-CSF-Dosis nicht indiziert ist (**Empfehlungsgrad A**)^{2,9,16}. Beim Erreichen von neutrophilen Granulozytenwerten (ANC) von $\geq 500/\mu\text{l}$ nach autologer PBSZT ist die Beendigung der G-CSF-Gabe möglich. Dabei konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine vergleichbare Regeneration der peripheren Blutbildwerte nach Absetzen von G-CSF schon bei Granulozytenwert $\geq 500/\mu\text{l}$ wie mit längerer G-CSF-Gabe erreicht wird (**Empfehlungsgrad B**)⁶³. Aufgrund der vermuteten Assoziation der G-CSF-Gabe mit erhöhter GvHD-Rate und verminderter Immunreaktion wird ausserhalb von klinischen Studien nach allogener KMT oder PBSZT keine Gabe von G-CSF zur beschleunigten Granulozytenregeneration empfohlen (**Empfehlungsgrad^(*) C**)^{15,42,61}.

2.3.3. Sekundäre Infektionsprophylaxe

Nach Auftreten von Fieber in der neutropenischen Phase des zuvor durchgeführten Chemotherapiezyklus wird der Einsatz von G-CSF in den folgenden Zyklen empfohlen, wenn die Erhaltung der Dosisintensität sowie die zeitgerechte Gabe der Chemotherapie für den Behandlungserfolg entscheidend ist. Die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens von Fieber in der Neutropenie ist nach vorausgegangener Neutropenie hoch und kann durch Einsatz von G-CSF vermindert werden (**Empfehlungsgrad B**)^{13,15,16}. Bei palliativem Therapieansatz oder ohne Anhalt, dass eine Dosiserhaltung oder -steigerung zur verbesserten Prognose führt, ist die Dosisreduktion oder Verzögerung der Chemotherapie einer G-CSF Verabreichung vorzuziehen¹⁵. Bei Patienten, die Fieber in der Neutropenie und ein erhöhtes Risiko für infektionsassoziierte Komplikationen haben, kann G-CSF zur Therapie verwandt werden³⁷.

2.4. Therapeutischer Einsatz

2.4.1. Afebrile Neutropenie

In der afebrilen Neutropenie wird die prophylaktische G-CSF-Gabe nicht empfohlen, da mit einer Gabe von G-CSF zwar die Dauer der Neutropenie leicht verkürzt werden konnte, jedoch keine Verbesserung in Bezug auf: a) die Zahl der wegen febriler Neutropenie und infektiöser Komplikationen hospitalisierten Patienten, b) der Dauer der Antibiotikatherapie und c) der Hospitalisationsdauer erreicht wird (**Empfehlungsgrad A**)^{2,13,15,16,48,64}.

G-CSF Einsatz neben antibiotischer Therapie bei FN und/oder dokumentierter Infektion

Eine interventionelle Therapie mit G-CSF, zusätzlich zur antiinfektiösen Therapie, ist aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse primär nicht indiziert. Bei Neutropenien mit schweren klinischen Verläufen und hohem Mortalitätsrisiko, z.B. bei verlängerter (>10 Tage) oder maximaler Neutropenie ($<0,1 \times 10^3/\mu\text{l}$), Pneumonie, Pilzinfektion, Sepsis oder Multiorganversagen, wird der G-CSF Einsatz in Kombination mit Antibiotika aber empfohlen. Allerdings konnten durch G-CSF in den bisherigen Studien zwar die Dauer der Neutropenie, Hospitalisation und Antibiose verkürzt werden, das Gesamtüberleben blieb allerdings in den meisten Studien durch die alleinige G-CSF-Gabe unbeeinflusst (**Empfehlungsgrad B**)^{13,15,23,37,45,64-66}.

Nach den ASCO Empfehlungen sollte G-CSF auch bei Patienten mit einem hohen Risiko infektionsassoziierter Komplikationen bzw. ungünstigen prognostischen Faktoren - z. B. prolongierte (>10 Tage) oder ausgeprägte ($<100/\mu\text{l}$) Neutropenie, Alter >65 Jahre, unkontrollierte Tumorkrankheit, Pneumonie, Hypotonie, Sepsis oder stationäre Behandlung - in Betracht gezogen werden.

2.4.2. Akute myeloische Leukämien (AML)

Bei Patienten mit akuter Leukämie sind Fieber und Infektionen Ursache einer hohen Morbidität und Mortalität. Die Gabe von G-CSF wird nach Abschluss einer Konsolidierungs-Chemotherapie empfohlen, um die hämatopoetischen Regeneration zu beschleunigen (**Empfehlungsgrad B**)^{13,15,64,67}. Der Einsatz von G-CSF zur Induktionstherapie hat in einigen Studien einen günstigen Effekt auf das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben bei Standardrisiko-AML gezeigt; dabei wird eine verbesserte Effizienz der Chemotherapie durch G-CSF diskutiert (**Empfehlungsgrad C**)^{1,2,13,64,67,68}. Da die Verbesserung von Remission, Gesamtüberleben und Frühmortalität durch G-CSF aber nicht abschließend geklärt ist, sollte der Einsatz nur in kontrollierten Studien erfolgen (z.B. im Rahmen der AMLSG, AMLCG und GLSG; www.clinicaltrials.gov, <http://www.lymphome.de/>, <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/>).

2.4.3. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

G-CSF kann bei MDS-Patienten mit Neutropenie die Anzahl neutrophiler Granulozyten erhöhen. Es fehlen aber Daten über die langfristige Anwendung von G-CSF bei diesen Patienten. Eine kurzfristige Gabe von G-CSF bei schwerer Neutropenie oder rezidivierender Infektion kann erfolgen (**Empfehlungsgrad B**)¹⁵.

2.4.4. Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Bei Patienten mit ALL empfiehlt sich die G-CSF-Gabe in den ersten Tagen der Induktionstherapie oder zu Beginn der Konsolidierung, wodurch sich die Neutropenedauer auf weniger als eine Woche verkürzen lässt. Bei älteren Patienten verbesserte sich auch die Rate kompletter Remissionen, ein verlängertes ereignisfreies- oder Gesamtüberleben waren jedoch nicht zu verzeichnen (**Empfehlungsgrad C**)^{15,69}. Der Einsatz sollte in kontrollierten Studien erfolgen (GMALL Studie).

2.4.5. Chronische selektive Neutropenien

Zur Behandlung schwerer kongenitaler und erworbener idiopathischer Neutropenien mit Granulozytenwerten <500/µl wird G-CSF zur Langzeitbehandlung erfolgreich eingesetzt. Allerdings ist deren Wirksamkeit noch nicht im Rahmen großer klinischer Studien untersucht worden. Dabei sind Dosierungen von <5µg/kg KG/Tag wirksam (**Empfehlungsgrad C**)^{13,15,64}.

2.4.6. Akute Agranulozytosen

Günstige Ergebnisse beschränken sich bisher auf Einzelfallbeschreibungen. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist der Einsatz von G-CSF nur bei schweren Fällen, mit Fehlen der Vorstufen der Granulopoese im Knochenmark, angezeigt (**Empfehlungsgrad C**)^{2,13,15,64}.

2.4.7. Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBSZ)

Studien zum Einsatz G-CSF oder GM-CSF-mobilisierter PBSZ gegenüber Knochenmark zeigen, dass PBSZ zum raschen hämatopoetischen Engraftment führen (**Empfehlungsgrad A**)^{2,70}. G- und GM-CSF führen zur mehrfachen Steigerung der Zahl mobilisierbarer 'Stammzellen' im Apherisat (**Empfehlungsgrad A**)^{2,4-6,11,13,16,64,71}. Die Stammzell-Mobilisierung wird nach einer Chemotherapie mit nachfolgender G-CSF-Applikation oder durch die alleinige G-CSF-Stimulation erreicht. Ersteres wird von europäischen Arbeitsgruppen favorisiert (insbesondere wegen der Tumorzell-Radikation durch die zuvor applizierte Chemotherapie [in vivo purging] und der damit erzielten höheren CD34⁺-Mobilisierung), während im angloamerikanischen Raum PBSZ auch mit G-CSF allein mobilisiert werden (**Empfehlungsgrad A**)^{2,4-6,11}.

Obwohl die Kombination mit anderen HGF, wie IL-3, SCF oder dem CXCR4-Antagonisten AMD3100^{72,73} (insbesondere bei intensiv vortherapierten Patienten und ungenügender PBSZ-Mobilisierung), untersucht wurde^{2,11,44,74}, reicht die Mobilisierungskapazität von G-CSF und/oder GM-CSF meist aus^{2,4-6,11,71}. G-CSF wird in einer Dosis von 5-10µg/kg KG verwendet. Durch Verwendung höherer Zytokindosen (2x8 oder 2x12µg/kg KG) wird als Dosis-Wirkungs-Effekt eine verbesserte CD34⁺-Mobilisierung erreicht^{2,11}. Mit Entwicklung sog. großvolumiger Apheresen können allerdings heute mit wieder rückläufig hohen HGF-Dosen ausreichend hohe PBSZ-Mengen erzielt werden (**Empfehlungsgrad B**)^{2,5,6}.

Bei gesunden Spendern erfolgt eine Stammzell-Mobilisierung nach 4- bis 6 tägiger Gabe von G-CSF allein (Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: KMT/PBSZ-Transplantation, www.dgho.de)^{2,5,71}.

Bei der PBSZ-Mobilisierung mit 10µg/kg KG G-CSF-Gabe (z. B. gesunde Spender) wird die Leukapherese an Tag 5, bei höherer G-CSF-Dosis (>10µg/kg KG) an Tag 4 begonnen. Nach Chemotherapie und G-CSF-Gabe wird je nach Chemotherapieprotokoll, Vortherapie, Alter, Tumordiagnose, u. a. der Beginn der Leukapherese am 9.-15. Tag nach Chemotherapiegabe angestrebt (**Empfehlungsgrad^(*) A**)^{2,11,23,53,67}. Dabei sollten im peripheren Blut Leukozytenzahlen (WBC) von >5.000-10.000/µl und CD34⁺-Zellen von >10-20/µl erreicht sein (**Empfehlungsgrad B-D**)^{2,5,6,11,13,64,67}.

2.5. Nebenwirkungen

Unter G-CSF treten bei 15-40% der Patienten Knochen- und Gliederschmerzen auf, die gut auf periphere Analgetika (z.B. Paracetamol), ansprechen. Seltene Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Psoriasis, kutane Vaskulitis, allergische Reaktionen, leichte Alopezie und Splenomegalie. Eine Antikörperbildung gegen G-CSF ist nicht beschrieben. Unter GM-CSF treten neben den unter G-CSF beschriebenen Nebenwirkungen - gehäuft Fieber und Myalgien auf^{2,5,6,11,13,64}.

Nach G-CSF-Gabe wurde über seltene (0,01 % und 0,1 %) pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonien berichtet, die bei maximal raschem Leukozytenanstieg mit Zytokin-'release' entstehen können und im Ernstfall - wenngleich selten - bis zum Lungen-

versagen oder Atemnotsyndrom (ARDS) führen können. Bei Verdacht eines ARDS beim raschen Zellanstieg sollte die G-CSF Behandlung sofort abgesetzt werden, umgehend eine i.v. Therapie mit Steroiden eingeleitet werden und der Patient negativ bilanziert werden.

2003 und 2004 wurde ein potentiell mutagener Effekt auf Stammzellen nach G-CSF-Mobilisierung bei gesunden Spendern berichtet. Seitdem sind sporadisch etwa 10 Fälle einer potentiellen Leukämiebildung nach G-CSF-Gabe publiziert, wobei nicht abschließend geklärt ist, ob dies Koinzidenz ist oder ein tatsächlicher Effekt der G-CSF-Gabe - neben anderen Risikofaktoren bei der Leukämieentstehung - mitgespielt hat. Bisher sind keine eindeutigen Daten bezüglich einer Leukämieentwicklung nach G-CSF-Gabe bzw. -Mobilisierung bei gesunden Stammzellspendern verfügbar; die G-CSF Mobilisierung wird als sicher ohne tatsächliches mutagenes bzw. Leukämie-induzierendes Risiko postuliert.

Eine Studie mit Patientinnen mit Mamma-Karzinom zeigte eine Verdopplung des Risikos einer sekundären AML/MDS beim Einsatz von G-CSF, wobei das absolute Risiko niedrig war (1,8% mit vs. 0,7% ohne G-CSF, Hazard Ratio [HR] = 2.59, 95% Konfidenzintervall [CI] = 1.30-5.15)⁷⁵. Auch hier wurde diskutiert, ob Gleichverteilung beider Gruppe vorgelag, Koexistenz eines höheren Risiko der einen Gruppe bestand und/oder in der einen Gruppe ein zufällig leicht erhöhtes Risiko für sekundäre AML/MDS zu diesem Ergebnis beigetragen haben mögen.

3 Erythropese stimulierende Faktoren (ESF): Epoetin- α - β und Darbepoetin- α

3.1. Definition und Basisinformation

Infolge ihrer Tumorerkrankung und -behandlung entwickeln 50-60% der Tumorpatienten eine Anämie, deren Häufigkeit und Schweregrad abhängig vom Tumortyp, Tumorstadium sowie von der Intensität Tumortherapie variiert. Ein hohes Anämierisiko besteht besonders bei Patienten mit malignem Lymphom, Multiplem Myelom, Bronchialkarzinom, gynäkologischen oder urogenitalen Tumoren, im Rahmen einer Behandlung mit platinhaltigen- oder bei Polychemotherapien und Radiotherapie^{1,2,7,76-80}. Neben der Tumorentität und Behandlung sind Risikofaktoren zudem ein niedriger initialer Hämoglobin (Hb)-Wert, eine absolute Lymphozytenzahl <700/ μ l und ein schlechter Allgemeinzustand³³.

Die rasche Korrektur einer Chemotherapie-induzierten Anämie kann durch Erythrozytentransfusionen erfolgen. Langfristige Nachteile regelmäßiger Transfusionen sind potentielle Infektionsrisiken, Alloimmunisierung sowie eine transfusionsassoziierte Hämosiderose. Erythropese-stimulierende Faktoren (ESF) sind eine Alternative zu Transfusionen ohne deren potentielle Nachteile, allerdings können thromboembolische Komplikationen auftreten. Zudem wird aktuell diskutiert, ob die ESF-Therapie - bei definierten Tumorentitäten und bei zu hoher Hb-Anhebung - mit einer höheren Tumorprogression und einem ungünstigeren Gesamtüberleben verbunden ist⁸⁴.

3.1.1. Endogenes Erythropoetin (EPO)

Das endogene Erythropoetin (EPO) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 32.000-40.000 Dalton, bindet an EPO-Rezeptoren auf der Oberfläche erythroider Progenitorzellen und stimuliert damit die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments. Die Bildung erfolgt in der Niere. Das Molekül besteht zu 58% aus Protein mit insgesamt 165 Aminosäuren. Die 4 Kohlenhydratketten sind über 3 N-Glykosid- und eine O-Glykosid-Bindung an das Protein gebunden.

3.1.2. Erythropetin-stimulierende Faktoren (ESF)

ESF stimulieren Wachstum und Differenzierung von Vorläuferzellen und bewirken einen dosisabhängigen Anstieg der Erythrozyten, des Hämatokrits und der Hb-Konzentration im peripheren Blut. Dadurch kommt es zur Reduktion des Bluttransfusionsbedarfs^{7,76-78,80}. Eine

signifikante Korrelation zwischen der Steigerung des Hb-Werts und der Lebensqualität konnte ebenfalls in Studien gezeigt werden⁸¹. Verfügbar sind als Substanzen:

Rekombinantes humanes Erythropoetin (r-HuEPO): Epoetin- α und Epoetin- β . Das gentechnologisch gewonnene Epoetin- α -/ β (r-HU-EPO) ist glykosyliert und bezüglich der Aminosäuren und des Kohlenhydratanteils identisch mit dem endogenen humanen, aus Urin isoliertem Erythropoetin.

Darbepoetin- α : hat 5 stickstoffgebundene Kohlenhydratketten im Vergleich zum rekombinant humanen Erythropoetin (r-HuEPO) mit 3 gleichartige Ketten. Die zusätzlichen Zuckerreste unterscheiden sich molekular nicht von denen des endogenen Hormons. Aufgrund seines erhöhten Kohlenhydratanteils hat Darbepoetin- α eine längere terminale Halbwertszeit als r-HuEPO und infolgedessen eine längere in vivo Aktivität bei konstanter Bindungskapazität zum Erythropoetinrezeptor.

Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA): das EPO-Molekül wurde mit einem Methoxypolyethylenglycolpolymer verknüpft (sogenannte PEGylierung). Durch die Polymerverknüpfung hat CERA eine Molekülmasse von 66kDa und ist damit fast doppelt so groß wie natives EPO. Die Wirkung von CERA ist durch eine langsamere Assoziation zum und eine schnellere Dissoziation vom Rezeptor gekennzeichnet, zudem durch eine längere Aktivität in vivo sowie durch eine verlängerte Halbwertszeit. Im Juli 2007 erfolgte die Zulassung durch die EMA, allerdings nur 'zur Behandlung der Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen', da sich in 2 kontrollierten klinischen Studien, in denen CERA bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten verwandt wurde, eine noch nicht abschließend geklärte erhöhte Mortalität zeigte⁸²⁻⁸⁴.

3.2. Anämiebehandlung bei Tumorpatienten

Zahlreiche Studien haben belegt, dass durch die ESF-Behandlung die Anzahl der Bluttransfusionen signifikant gesenkt werden kann. Eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien, die ESF im Vergleich zur Placebo-Gabe zur Anämie-Prophylaxe oder -Behandlung von Tumorpatienten (42 Studien mit 6.510 Patienten) untersuchten, bestätigte, dass Patienten mit ESF-Therapie ein 36% geringeres Transfusionsrisiko aufweisen [Relatives Risiko (RR) 0,64, 95%CI: 0,60-0,68]: insgesamt mussten nur 31% der mit ESF-behandelten Patienten gegenüber 48% ohne ESF transfundiert werden⁸⁵⁻⁹¹. Die günstige Wirkung von ESF auf anämiebedingte Symptome (allgemeine Schwäche mit Müdigkeit und Leistungsminderung) ist ebenfalls gut dokumentiert. Älteren Patienten profitieren von einer ESF-Therapie genauso wie jüngeren Patienten (**Empfehlungsgrad B**)^{88,92}.

Nach intensivierten Chemotherapieprotokollen mit autologer und allogener PBSZT konnte die Zahl von Erythrozytentransfusionen in der EPO-Gruppe ebenfalls signifikant reduziert werden, dabei zeigte sich kein Einfluss auf das Engraftment, die Tage der Hospitalisation, der GvHD, Infektionsfrequenz oder transplantationsbedingten Mortalität^{7,14,76-78,87,93}.

Bei Patienten mit MDS ist die Anwendung von ESF zur Behandlung der Anämie nicht zugelassen, verschiedene Studien zeigen aber, dass EPO (als alleiniger Wachstumsfaktor) Anämie und Lebensqualität bei ca. 20% der Patienten verbessern kann. Die mediane Dauer des Therapieansprechens lag in 2 Studien bei 17 bzw. 23 Monaten^{94,95}. Das Therapieansprechen ist dabei günstiger bei a) Patienten mit niedrigem oder intermediärem IPSS (International Prognostic Scoring System ≤ 1), b) Serum EPO-Spiegel ≤ 500 U/l und c) Transfusionsbedarf von ≤ 2 Erythrozytenkonzentraten/Monat^{10,94,96,97}. Die Kombination von EPO (mediane minimale Dosis: 30.000IE/Woche) und G-CSF (mediane minimale Dosis: 90 μ g/Woche) zeigt zudem synergistische Wirkung: das Gesamtansprechen lag bei 40% mit einer mittleren Therapieansprechdauer von 23 Monaten^{98,99}. Diese Synergie wird unter anderem durch die anti-apoptotische Wirkung von G-CSF auf die myelodysplastische Erythropoese erklärt^{97,98,100}. Bisher fehlen Langzeitergebnisse, insbesondere bezüglich Überleben und potentieller Entwicklung einer AML, wobei letzteres ein grundsätzliches Risiko beim MDS darstellt^{96,100-105}. Eine Studie von Jädersten et al. (2008) bei 358 MDS-Patienten (niedriges IPSS-Risiko und < 2

Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen/Monat) zeigte sogar, dass die mit ESF- und G-CSF-behandelte Gruppe (n=121) eine längere Überlebenszeit und niedrigere AML-Transformationsrate als die unbehandelte Gruppe aufwies (**Empfehlungsgrad C**)⁹⁸.

3.3. Aktueller Stand zur ESF-Sicherheit

In 4 großen Placebo-kontrollierten Studien, mit Einschluss von insgesamt mehr als 2000 Tumorpatienten, wurde keine Verbesserung, wie initial postuliert, sondern eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens und der Tumorprogression der mit ESF behandelten Patienten gefunden. In diesen 4 Studien lagen die Risiken HR für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,7 zugunsten des Kontrollarms¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

3.3.1. Folgende Schlussfolgerungen werden aus den bisherigen Ergebnissen gezogen:

1) Bei Patienten mit fortgeschrittenem Kopf- und Halstumoren, die eine Strahlentherapie erhielten und bei denen Hb-Werte >14g/dl angestrebt wurden, wurde in 2 Studien (DAHANCA- und ENHANCE)¹⁰⁶, eine raschere Tumorprogression bei ESF-behandelten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet. Diese 2 Studien wurden allerdings kritisiert, da die Patienten keine Chemotherapie-bedingte Anämie hatten und ein deutlich höherer Ziel-Hb (≥14g/dl) als der aktuell empfohlene Ziel-Hb von 12g/dl angestrebt wurde¹¹⁰.

2) Bei mit Chemotherapie behandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und initialem Hb-Wert <13g/dl zeigte eine erste randomisierte Studie (Epoetin-alpha vs. Placebo) eine erhöhte Mortalität in der ESF-Gruppe und wurde vorzeitig beendet¹⁰⁷. Eine neue randomisierte Studie ('BRAVE'-Study: Epoetin-beta vs control) bei Patientinnen mit Mammakarzinom und initialem Hb-Wert <12,9g/dl mit dem primären Endpunkt 'Gesamtüberleben' wies keinen statistischen Unterschied in der Mortalität zwischen beiden Gruppen auf. Allerdings wurde die 'BRAVE' Studie konzipiert, um einen erheblichen Mortalitätsunterschied von 29% zugunsten des Kontrollarmes zu detektieren, der - retrospektiv betrachtet - als unerreichbar konstatiert werden muss. Ausserdem war das Follow-up relativ kurz (18 Monate) und der Ziel-Hb (15g/dl), wie in den früheren Studien, zu hoch gewählt¹¹¹. Die Ergebnisse der 'PREPARE' Studie bei 720 Patientinnen mit Mammakarzinom, neoadjuvanter Therapie und initialem Hb-Wert <13g/dl liegen noch nicht vor⁸⁸.

3) Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit diversen malignen Erkrankung, die weder eine Chemo- noch Strahlentherapie erhielten und bei denen Hb-Werte von 12g/dl angestrebt wurden, wird angenommen^{88,109}. Kritisch in diesen Studien ist anzumerken, dass unterschiedliche Tumorentitäten bezüglich des Mortalitätsrisikos zusammen analysiert wurden. Eine Beschränkung auf eine Tumorentität oder eine Analyse pro Tumorentität, die eine höhere Patientenzahl erfordert hätte, wären wünschenswert gewesen. Ausserdem wurden diese Studien außerhalb des aktuell empfohlenen Indikationsbereichs und der entsprechenden Fachinformation durchgeführt^{108,109}, wobei insbesondere 1) die ESF-Therapie bei z.T. nicht-anämischen Patienten durchgeführt wurde, b) der Ziel-Hb-Wert deutlich höher als aktuell empfohlen angestrebt wurde und c) die eingeschlossenen Tumorpatienten keine Chemotherapie erhielten. Einige Studien, die die ESF-Therapie im Rahmen des empfohlenen Indikationsbereichs prüfen, laufen derzeit noch, wie z. B die EPO-ANE-3010-Studie⁸⁸.

3.3.2. Ergebnisse von Metaanalysen zur ESF-Gabe bei Tumorpatienten

Drei Metaanalysen, nur randomisierte Studien (ESF vs. Kontrolle) einschließend, wurden durchgeführt: in einer ersten Metaanalyse von 42 Studien mit 8167 Patienten wurde eine HR von 1,08 für eine erhöhte Mortalität mit einer ESF-Therapie festgestellt (95%CI: 0,99-1,18)⁸⁵. In einer zweiten Metaanalyse von 51 Studien mit 13 611 Patienten wurde eine HR von 1,10 (95%CI: 1,01-1,20)¹¹² und in einer dritten Metaanalyse von 12 Studien bei 2297 Patienten eine HR von 1,13 kalkuliert (95%CI: 0,87-1,46)¹¹³. Diese Metaanalysen lassen eine Tendenz zur Erhöhung der Mortalität bei mit ESF-behandelten Patienten vermuten, erreichten allerdings auch mittels

dieser Metaanalysen keine statistische Signifikanz. Um diese Fragestellung besser zu klären, soll eine neue Cochrane-Analyse aus individuellen Patientendaten erscheinen, wie von Amgen in einer Pressemitteilung von 30.09.2008 angekündigt.

Drei Analysen bestätigen jedoch die erhöhte Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen (TE): eine Cochrane Analyse von 57 Studien und insgesamt 9.353 Tumorpatienten, die eine ESF-Therapie erhielten, zeigte eine Erhöhung von TE im Vergleich zur Kontrollgruppe (Relatives Risiko [RR] 1,67; 95%CI, 1,35-2,06). In dieser Analyse wurde keine erhöhte Mortalitätsrate gefunden⁸⁵. Eine zweite Metaanalyse von 38 Phase III-Studien bei 8.172 Tumorpatienten bestätigte ein höheres TE-Risiko bei mit ESF behandelten Patienten (7,5% vs. 4,9%, RR 1,57, 95%CI, 1,31-1,87)¹¹³. Eine weitere Metaanalyse von 12 randomisierten Studien mit insgesamt 2297 Patienten ergab eine erhöhte TE-Inzidenz mit ESF gegenüber der Kontrollgruppe (7% vs. 4%). Die TE-assoziierte Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar (1%)¹¹². Da bei Tumorpatienten, die mit ESF behandelt werden, eine erhöhte TE-Inzidenz mit 1,5- bis 2-fach erhöhtem Risiko beobachtet wird, sollte das Risiko gegenüber dem Nutzen einer ESF-Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Dieses gilt besonders für Tumorpatienten mit zusätzlichen TE-Risikofaktoren, wie z.B. Adipositas oder bei früheren TE.

Um den Einfluss von ESF auf die Tumorprogression und Mortalität zu erklären, wurde auch die Präsenz und Relevanz von EPO-Rezeptoren auf Tumorzellen diskutiert: Daten aus in vitro Experimente haben dabei offenbart, dass EPO-Rezeptoren nicht nur auf der Oberfläche von Erythrozyten und deren Vorläuferzellen zu finden sind, sondern auch auf endothelialen Zellen, glatten Muskelzellen und Tumorzellen verschiedener Tumorentitäten exprimiert sind¹¹⁴⁻¹¹⁶. Kritisch beim Nachweis von EPO-Rezeptoren auf nicht-erythropoetischen Zellen ist allerdings, dass kommerziell erhältliche EPO-Rezeptor-Antikörper (z. B. Santa Cruz) keine exzellente Spezifität aufweisen und auch an andere Proteine als an EPO-Rezeptoren binden¹¹⁷. Deshalb ist die funktionelle Relevanz der EPO-Rezeptoren auf Tumorzellen noch nicht abschließend geklärt, erscheint bei physiologischen (d. h. nicht hoch-normalen) Hb-Konzentrationen wenig relevant und muss mit spezifischeren Antikörpern erneut geprüft werden¹¹⁸.

3.4. Aktuelle Empfehlungen bei Tumorpatienten

Aufgrund der neuen Erkenntnissen bezüglich der Risiken einer möglichen Beschleunigung der Tumorprogression, der potentiellen Mortalitätserhöhung und der thromboembolischen Komplikationen unter ESF-Therapie empfehlen der wissenschaftliche Ausschuss für Arzneimittel (CHMP) der EMEA und seine Pharmakovigilanz Arbeitsgruppe (PhVWP) Änderungen in den Arzneimittelinformationen. Damit soll die Anwendung von ESF bei erwachsenden Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen ausschließlich bei Patienten mit symptomatischer, chemotherapieinduzierter Anämie (Hb-Wert 9-11g/dl) erfolgen, um den Hb-Wert auf maximal 12g/dl (7,5mmol/l) zu erhöhen (**Empfehlungsgrad A**)^{88,110,119,120}. ESF sollen nicht zur Prophylaxe einer Anämie bei Patienten unter Chemotherapie und/oder Strahlentherapie appliziert werden, wenn zu Beginn einer Therapie normale Hb-Werte vorliegen. Bei einem Hb <8-9g/dl oder bei Tumorpatienten mit längerer Lebenserwartung sollten zunächst Transfusionen durchgeführt werden, die zusätzliche Gabe von ESF kann - je nach Symptomen und Komorbidität - zudem in Erwägung gezogen werden¹¹⁹. Dabei sollte beachtet werden, dass bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung auch bei niedrigen Hb-Wert <8g/dl eine Transfusion nicht indiziert ist, so lange keine Anämie-bedingte Symptome auftreten. Bei Patienten mit chronischer Anämie infolge primärer oder sekundärer Knochenmarkinsuffizienz sollten grundsätzlich so wenig wie möglich transfundiert werden, insbesondere, wenn eine spätere Knochenmark-/Stammzelltransplantation infrage kommt.

Der Ziel-Hb-Wert bei der ESF-Behandlung ist max. 12g/dl (7,5 mmol/l) (**Empfehlungsgrad A**)¹¹⁹. Der endogene EPO-Spiegel vor EPO-Therapie ist kein Indikator für das Therapie-Ansprechen, ausser bei Patienten mit MDS, bei denen ein 'baseline' EPO-Spiegel von >200 mU/L auf ein schlechtes Ansprechen hinweist.

ESF-Dosierung bei Tumorpatienten: die empfohlene Anfangsdosis für Epoetin- α ist eine wöchentliche Dosierung von 40.000IE s.c. oder 450IE/kgKG s.c. Diese wöchentliche Dosis kann als einmalige Injektion oder in Teildosen von 3-7x/Woche erfolgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Epoetin- β ist 30.000IE/Woche s.c.¹²¹. Für Darbepoetin- α gilt eine empfohlene Anfangsdosis von 500 μ g (6,75 μ g/kg) s.c. alle 3 Wochen^{7,14,76,77,80,87,122}. Alternativ können 2,25 μ g/kg KG einmal wöchentlich appliziert werden. Der Ausschuss für Arzneimittel der Europäischen Zulassungsbehörden (CHMP) empfiehlt die niedrigste ESF-Dosis zu wählen, um den Hb-Wert zwischen 10 und 12g/dL einzustellen. Dafür sollte während der EPO-Therapie das Blutbild engmaschig kontrolliert werden (**Empfehlungsgrad A**)¹¹⁹.

Bei unzureichendem Ansprechen nach 8-9 Wochen (persistierende Müdigkeit, fehlender Anstieg des Hb-Werts >1g/dl) wird die Behandlung beendet. Eine Dosissteigerung wird nicht empfohlen (**Empfehlungsgrad A**)⁸.

Dauer der ESF-Behandlung: die ESF-Therapie kann fortgesetzt werden, solange der Hb-Wert <12g/dl liegt und die klinischen Anämiesymptome beim Patienten verbessert werden. Für Patienten, die den Ziel-Hb-Wert erreicht haben, wird die ESF-Therapie beendet. Die Therapie mit ESF sollte 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden (**Empfehlungsgrad A**) (siehe Fachinformationen der ESFs 2008).

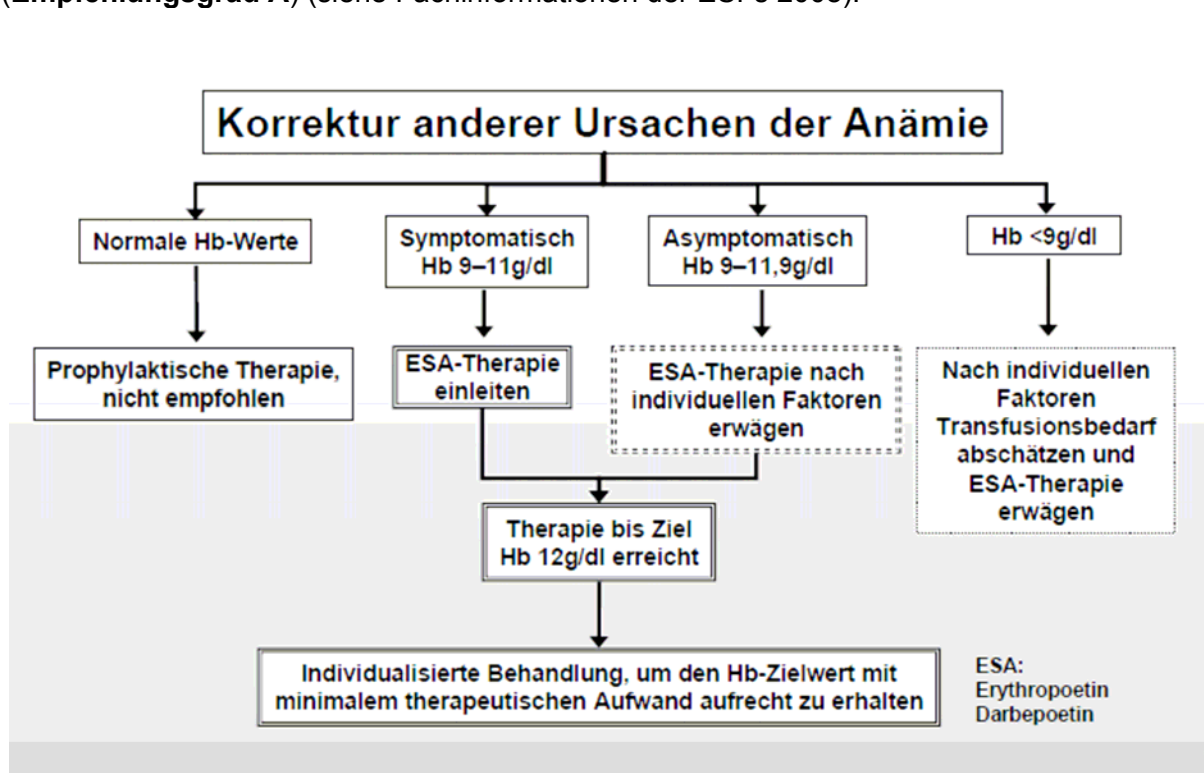


Abbildung 2: Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie, Update 2007, aktualisiert^{110,123}

Eisentherapie

Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine i.v. Eisentherapie von 325mg/Woche in Kombination mit ESF einen positiven steigernden Effekt auf den Hb-Wert haben kann, insbesondere bei Patienten mit niedriger Transferrinsättigung (<20%), aber auch solchen mit relativ normalem Eisengehalt. In diesen Studien wurde kein Unterschied zwischen einer oralen Eisentherapie bzw. keiner neben der ESF-Therapie durchgeführten Eisengabe gefunden (**Empfehlungsgrad B**)¹²⁴⁻¹²⁸.

3.5. Nebenwirkungen

Bei den oben angegebenen Dosierungen sind die häufigsten Nebenwirkungen: Übelkeit, grippeartige Symptome und Blutdruckerhöhung. Das Risiko einer thromboembolischen Komplikation ist um das 1,5 bis 2-fache erhöht^{85,110,113}. Unter ESF kann eine Hypertonie auftreten oder verstärkt werden, die ggf. eine Intensivierung der antihypertensiven Therapie erfordert^{2,7,42,76,77}. Eine unter ESF-Behandlung auftretende Erythroblastopenie, auch als PRCA (pure red cell aplasia) bezeichnet, ist sehr selten und wurde meistens bei Patienten mit renalen Anämie berichtet. Bei Tumorpatienten wurden bisher 3 Fälle von PRCA bei Patienten mit MDS beschrieben¹²⁹.

4 Thrombopoetin

Thrombopoetin (TPO) bindet sich selektiv an den mpl-Rezeptor der Megakaryozyten und ihre Vorläuferzellen und führt über die Vermehrung und gesteigerte Polyploidisierung der Megakaryozyten zur Erhöhung der Thrombozytenproduktion. Die Entwicklung der nicht-glykosylierten Form des rekombinanten mpl-Liganden (megakaryocyte growth and development factor, PEG-rhu-MGDF) sowie der rekombinante Version des natürlich vorkommenden Thrombopoetins (rhu-TPO) ist aufgrund enttäuschender klinischer Ergebnisse eingestellt worden^{1,2,130}. In den letzten Jahren wurden thrombopoetische Wachstumsfaktoren der zweiten Generation entwickelt. Hintergrund der Entwicklung waren nicht nur die Antikörperproblematik mit PEG-rHUMGDF, sondern auch der Wunsch einer besseren Effizienz der Therapie sowie eine orale Verfügbarkeit. Zu den thrombopoetische Wachstumsfaktoren der zweiten Generation gehören sog. TPO mimetische Peptide (Romiplostim: AMG531, Fab 59, Peg-TPOmp) und Nicht-Peptide (Eltrombopag, AKR-501) sowie agonistische TPO-Antikörper (minibodies, domain subclass-converted TPO agonist antibodies), die auf unterschiedliche Weise an den TPO-Rezeptor binden und diesen aktivieren¹³⁰⁻¹³³.

Romiplostim (AMG 531) zeigte in Studien eine signifikante Erhöhung der Thrombozytenwerte bei Gesunden, bei Patienten mit ITP (Immunthrombozytopenische Purpura), MDS, chemotherapieinduzierter Thrombozytopenie sowie bei Patienten mit Lebererkrankungen und soll 2009 in Europa zugelassen werden¹³²⁻¹³⁶. Die Gabe erfolgt 1x-wöchentlich subkutan.

In klinischer Entwicklung ist zudem Eltrombopag (TPO Nicht-Peptid), eine oral verfügbare Substanz, die bei ITP Patienten wirksam ist. Potentiell langfristige Folgen von TPO-Agonisten, wie deren Einfluß auf die Knochenmarkfunktion (insbesondere potentielle Induktion einer Myelofibrose), muss in weiteren klinischen Studien noch erfasst werden. Die Wertigkeit dieser Therapie im Vergleich zur Splenektomie ist ebenfalls noch nicht definiert^{137,138}.

5 Interleukin-3 (IL-3) und Stammzellfaktor (SCF)

IL-3 und SCF wirken als Multiliniengewachstumsfaktoren auf frühe und liniendeterminierte Stammzellpopulationen. Unter beiden HGF werden oft störende Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere Fieber, Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und Urtikaria, die den klinischen Einsatz einschränken^{74,139}. Für Kombinationen von IL-3 mit G-CSF oder GM-CSF sind nach Transplantation eine geringere Transfusionshäufigkeit von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten, eine verbesserte Rekonstitution aller Zellreihen und eine Verkürzung der Hospitalisierungszeit beschrieben worden (**Empfehlungsgrad B**)¹³⁹. Beide Substanzen sind für Studien geprüft worden, werden aber aufgrund ihrer Nebenwirkungen klinisch nicht verwendet^{1,2}.

6 Keratinozyten-Wachstumsfaktor: Palifermin

6.1. Definition und Basisinformation

Palifermin ist ein rekombinanter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF). Dieses Protein besteht aus 140 Aminosäuren und unterscheidet sich vom endogenen humanen KGF dadurch,

dass die ersten 23 N-terminalen Aminosäuren deletiert wurden, um die Proteinstabilität zu erhöhen. Palifermin ist in den USA und in Deutschland seit Oktober 2005 für die Reduktion der Mukositis bei Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen, die myeloablative Therapien erhalten, zugelassen. Die empfohlene Dosierung von Palifermin ist 60µg/kg/Tag als intravenöse Bolusinjektion an jeweils 3 aufeinander folgenden Tagen je vor und nach myeloablativer Therapie¹⁴⁰. In dieser Studie bestand die myeloablative Therapie aus Etoposid plus Cyclophosphamid und Gesamtkörperbestrahlung, welches äußerst Mukositis-induzierend war, eine hohe Mukositis-Inzidenz trat daher auf, die durch Palifermin effektiv verhindert werden konnte. Der Einsatz bei standardisierter Chemotherapie wird gegenwärtig in Studien getestet, z.B. bei Patienten mit Lymphomen, die eine Konditionierung mit BEAM und autologer Blutstammzelltransplantation erhalten: www.drks.de, DRKS-Nr. 0000043) Als vorübergehende Nebenwirkungen wurden Juckreiz, Erytheme, Mundtrockenheit, Mund-/Gesichtsschwellungen und Geschmacksstörungen beschrieben¹⁴¹. Bei einer myeloablativen Therapie (mit Melphalan 200mg/m² oder BEAM) wurde eine Mukositis Grad 3/4 mit vs. ohne Palifermin von 17% vs. 44% beobachtet. Allerdings traten bei 15/34 Patienten (44%) ein Exanthem Grad 3/4, bei 2 Patienten ein generalisiertes Ödem und bei einem Patient eine Odynophagie auf¹⁴². In anderen publizierten Studien sind überwiegend milde und vorübergehende Exantheme beschrieben: bei z.B. 212 Patienten wurden milde Hautausschläge bei 55% Patienten mit Palifermin gegenüber 46% mit Placebo und nur ein (1/106) schweres Hautexanthem unter Palifermin beschrieben¹⁴¹. Laufende Studien werden weitere Ergebnisse zur Verträglichkeit erbringen.

6.2. Mukositisprophylaxe bei myeloablativen Therapien

Das Risiko und das Ausmaß einer Mukositis wird mit Palifermin bei Tumorpatienten nach intensiver Radio- oder Chemotherapie deutlich reduziert bzw. komplett verhindert (**Empfehlungsgrad A**)^{141,143}. Durch eine intravenöse Gabe des Keratinozytenfaktors konnte in einer doppelblinden Phase III-Studie an 212 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen nach hochdosierter Radio-Chemotherapie 1.) die Grad 3/4 Mukositis nach WHO signifikant gesenkt werden (63% im Palifermin- vs. 98% im Placebo-Arm), 2.) die Dauer insbesondere der schweren Mukositis vermindert sowie 3.) die Menge und Dauer der Opiod-Analgesie reduziert werden¹⁴¹. Die Inzidenz der FN war zudem mit Palifermin geringer als mit Placebo (75% vs. 92%)¹⁴³.

6.3. GvHD-Prohylaxe bei allogener Stammzelltransplantation

In verschiedenen experimentellen Modellen konnte Palifermin die Inzidenz einer GvHD und deren assoziierte Mortalität reduzieren¹⁴⁴. Eine randomisierte Phase I/II Studie bei einer sehr kleinen Gruppe mit 6 Patienten konnte keinen Unterschied zwischen Palifermin und Placebo in der Inzidenz der akuten GvHD finden¹⁴⁵. In einer multizentrischen Studie bei 33 allogentransplantierten Patienten wurde eine signifikante Reduktion und Dauer der oralen Mukositis und akuten GvHD im Vergleich zur retrospektiven Gruppe von 53 Patienten gezeigt¹⁴⁶, dennoch sind randomisierte Studien mit einer größeren Patientenzahl notwendig, um dieses Ergebnis zu bestätigen (**Empfehlungsgrad C**). Der Einsatz bei standardisierter Chemotherapie wird gegenwärtig in Studien getestet.

7 Literatur

1. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;351:1403-1408.
2. Engelhardt M, Bertz H, Afting M, Waller CF, Finke J. High-versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34(+) immunoselection. *J Clin Oncol.* 1999;17:2160-2172.
3. Engelhardt M, GY, Fetscher S., Mertelsmann R. Haematopoietic Growth Factors: Therapeutic Uses. *Encyclopedia of Life Sciences.*
4. Engelhardt M, Winkler J, Waller C, Lange W, Mertelsmann R, Henschler R. Blood progenitor cell (BPC) mobilization studied in multiple myeloma, solid tumor and non-Hodgkin's lymphoma patients after

- combination chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:529-537.
5. Engelhardt M, Bertz H, Wasch R, Finke J. Analysis of stem cell apheresis products using intermediate-dose filgrastim plus large volume apheresis for allogeneic transplantation. *Ann Hematol.* 2001;80:201-208.
 6. Engelhardt M, Douville J, Behringer D, et al. Hematopoietic recovery of ex vivo perfusion culture expanded bone marrow and unexpanded peripheral blood progenitors after myeloablative chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:249-259.
 7. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2201-2216.
 8. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007;43:258-270.
 9. Bolwell B, Goormastic M, Dannley R, et al. G-CSF post-autologous progenitor cell transplantation: a randomized study of 5, 10, and 16 micrograms/kg/day. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:215-219.
 10. Clavio M, Balleari E, Garrone A, et al. Haemopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes: towards patient-oriented therapy? *J Exp Clin Cancer Res.* 2005;24:5-16.
 11. Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, et al. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:419-437.
 12. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3:557-571.
 13. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000;18:3558-3585.
 14. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1204-1214.
 15. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-3205.
 16. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003189.
 17. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14:29-35.
 18. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med.* 2002;112:406-411.
 19. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:514-519.
 20. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist.* 2005;10:427-437.
 21. Ozer H. New directions in the management of chemotherapy-induced neutropenia: Risk models, special populations, and quality of life. *Semin Oncol.* 2003;30:18-23.
 22. Crawford J, Althaus B, Armitage J, et al. Myeloid growth factors clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3:540-555.
 23. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:4198-4214.
 24. Hurria A, Brogan K, Panageas KS, et al. Patterns of toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;92:151-156.
 25. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol.* 2003;21:4524-31.
 26. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2003;98:2402-2409.
 27. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Pavlakis N, Levi JA. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer.* 2000;88:796-803.
 28. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer

- patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-3051.
29. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106:2258-2266.
30. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol.* 2004;22:4302-4311.
31. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma.* 2001;2:47-56.
32. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:539-544.
33. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer.* 2003;88:181-186.
34. Rivera E, Haim Erder M, Fridman M, Frye D, Hortobagyi GN. First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study. *Breast Cancer Res.* 2003;5:R114-120.
35. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 1998;16:2392-2400.
36. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2000;37:351-360.
37. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2006.
38. Spoo A CN, Thierry V, Engelhardt M. . Leitliniengerechter Einsatz von G-CSF bei Chemotherapie-induzierter Neutropenie. *Neue Trends zu G-CSF in der Onkologie (Sölch).* in press.
39. Spoo A KM, Thierry V, Engelhardt M. Einsatz von G-CSF. *Biotechnologie.* in press Springer Verlag.
40. Rivera E, Erder MH, Moore TD, et al. Targeted filgrastim support in patients with early-stage breast carcinoma: toward the implementation of a risk model. *Cancer.* 2003;98:222-228.
41. Gomez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol.* 1998;16:2065-2069.
42. Appelbaum FR. Use of granulocyte colony-stimulating factor following hematopoietic cell transplantation: does haste make waste? *J Clin Oncol.* 2004;22:390-391.
43. Berger DP ER, Mertelsmann R. *Das Rote Buch* (ed 3. Auflage (in press)). Freiburg: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R.
44. Bennett CL, Weeks JA, Somerfield MR, Feinglass J, Smith TJ. Use of hematopoietic colony-stimulating factors: comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1999;17:3676-3681.
45. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:31-38.
46. Kuderer NM, Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy. . ASCO, Abstract #8117. 2005.
47. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:3158-3167.
48. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med.* 1997;336:1776-1780.
49. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:727-731.
50. Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. 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.* 2006;17:1205-1212.

51. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:7974-7984.

52. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23:1178-1184.

53. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2302-2313.

54. McNeil C. NCCN guidelines advocate wider use of colony-stimulating factor. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:710-711.

55. Balducci L, Lyman GH. Patients aged > or = 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2001;19:1583-1585.

56. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21:1431-1439.

57. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104:634-641.

58. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, et al. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood.* 2000;96:80-85.

59. Gorin NC, Coiffier B, Hayat M, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with unpurged and purged marrow in non-Hodgkin's lymphoma: a double-blind placebo-controlled trial. *Blood.* 1992;80:1149-1157.

60. Olivieri A, Scortechini I, Capelli D, et al. Combined administration of alpha-erythropoietin and filgrastim can improve the outcome and cost balance of autologous stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:693-702.

61. Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006;24:5207-5215.

62. Faucher C, Le Corroller AG, Chabannon C, et al. Administration of G-CSF can be delayed after transplantation of autologous G-CSF-primed blood stem cells: a randomized study. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:533-536.

63. Verma A, Pedicano J, Trifilio S, et al. How long after neutrophil recovery should myeloid growth factors be continued in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients? *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:715-719.

64. 1997 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1997;15:3288.

65. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2002;10:181-188.

66. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992;10:316-322.

67. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341:1051-1062.

68. Lowenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349:743-752.

69. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood.* 1998;92:1556-1564.

70. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood

progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*. 1996;347:353-357.

71. Engelhardt M TV, Aulitzky W. Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (HGF). DGHO; 2005.

72. Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005;106:1867-1874.

73. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood*. 2003;102:2728-2730.

74. Moskowitz CH, Stiff P, Gordon MS, et al. Recombinant methionyl human stem cell factor and filgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization and transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients-results of a phase I/II trial. *Blood*. 1997;89:3136-3147.

75. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:196-205.

76. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD003407.

77. Bokemeyer C, Foubert J. Anemia impact and management: focus on patient needs and the use of erythropoietic agents. *Semin Oncol*. 2004;31:4-11.

78. Jelkmann W, Wagner K. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol*. 2004;83:673-686.

79. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40:2293-2306.

80. Osterborg A. New erythropoietic proteins: rationale and clinical data. *Semin Oncol*. 2004;31:12-18.

81. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95:888-895.

82. Hirsh V, Glaspy J, Mainwaring P, Manegold C, Ramlau R, Eid JE. Phase II study of two dose schedules of C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) in anemic patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy. *Trials*. 2007;8:8.

83. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:436-440.

84. Fachinformation. Mircera. 2007.

85. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:708-714.

86. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer*. 2003;88:988-995.

87. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercaemmen E, Rapoport B. 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*. 2001;19:2865-2874.

88. (ODAC) ODAC. FDA briefing document, Continuing Reassessment of the Risks of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Administred for the Treatment of Anaemia associated with Cancer Chemotherapy. 2007:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2002-2000-index.htm>.

89. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20:2486-2494.

90. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1211-1220.

91. Wilkinson PM, Antonopoulos M, Lahousen M, Lind M, Kosmidis P. Epoetin alfa in platinum-treated ovarian cancer patients: results of a multinational, multicentre, randomised trial. *Br J Cancer*. 2006;94:947-954.

92. Minton O, Stone P, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006704.

93. Link H, Boogaerts MA, Fauser AA, et al. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood*. 1994;84:3327-3335.

94. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003;120:1037-1046.
95. Stein RS. The role of erythropoietin in the anemia of myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma.* 2003;4 Suppl 1:S36-40.
96. Musto P, Lanza F, Balleari E, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2005;128:204-209.
97. Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, et al. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol.* 2002;118:174-180.
98. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellstrom-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood.* 2005;106:803-811.
99. Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128:497-502.
100. Jakob A, Hirsch FW, Engelhardt M. Successful treatment of a patient with myelodysplastic syndrome (RAEB) with Darbepoetin-alfa in combination with Pegfilgrastim. *Ann Hematol.* 2005;84:694-695.
101. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, Terzoli E, Amadori S. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol.* 2005;16:1921-27.
102. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol.* 2006;133:513-519.
103. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood.* 2008;111:574-582.
104. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2006;107:2807-2816.
105. Rose S, Ali Y, Maffei B, Saidi P. Treatment of anemia in myelodysplastic syndrome with darbepoetin and granulocyte colony stimulating factor. *Am J Hematol.* 2007;82:245-246.
106. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1255-1260.
107. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003;4:459-460.
108. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol.* 2007;25:1027-32.
109. Smith RE, Jr., Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2008;26:1040-1050.
110. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 3:33-36.
111. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol.* 2008;26:592-598.
112. Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin-beta on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer.* 2008;99:14-22.
113. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama.* 2008;299:914-924.
114. Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:3974-3978.
115. Marzo F, Lavorgna A, Coluzzi G, et al. Erythropoietin in heart and vessels: focus on transcription and signalling pathways. *J Thromb Thrombolysis.* 2008.
116. Westenbrink BD, Oeseburg H, Kleijn L, et al. Erythropoietin stimulates normal endothelial progenitor cell-mediated endothelial turnover, but attributes to neovascularization only in the presence of local ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008;22:265-274.
117. Osterborg A, Aapro M, Cornes P, Haselbeck A, Hayward CR, Jelkmann W. Preclinical studies of

- erythropoietin receptor expression in tumour cells: impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *Eur J Cancer*. 2007;43:510-519.
118. Longmore GD. Do cancer cells express functional erythropoietin receptors? *N Engl J Med*. 2007;356:2447.
119. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) revised European Public Assessment Report (EPARs) on Aranesp® and Neo Recormon®
120. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerly KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2008;26:132-149.
121. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, Spicka I, Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol*. 2003;122:386-393.
122. Glaspy J, Henry D, Patel R, et al. Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur J Cancer*. 2005;41:1140-1149.
123. Aapro MS, Birgegard G, Bokemeyer C, et al. Erythropoietins should be used according to guidelines. *Lancet Oncol*. 2008;9:412-413.
124. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007;21:627-632.
125. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:1611-1618.
126. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. 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*. 2004;22:1301-1307.
127. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*. 2007;12:231-242.
128. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol*. 2008;26:1619-1625.
129. Luraschi A, Montanara S, Fedeli P, et al. [Pure red cell aplasia in patient affected by myelodysplastic syndrome treated with R-Epo]. *Recenti Prog Med*. 2008;99:255-257.
130. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood*. 2007;109:4607-4616.
131. Frederickson S, Renshaw MW, Lin B, et al. A rationally designed agonist antibody fragment that functionally mimics thrombopoietin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:14307-14312.
132. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:628-638.
133. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355:1672-1681.
134. Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. *Cytokine*. 2004;25:52-60.
135. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*. 2006;354:2034-45.
136. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:395-403.
137. Duffy KJ, Shaw AN, Delorme E, et al. Identification of a pharmacophore for thrombopoietic activity of small, non-peptidyl molecules. 1. Discovery and optimization of salicylaldehyde thiosemicarbazone thrombopoietin mimics. *J Med Chem*. 2002;45:3573-3575.
138. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood*. 2007;109:4739-4741.
139. Lemoli RM, Rosti G, Visani G, et al. Concomitant and sequential administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and recombinant human interleukin-3 to accelerate hematopoietic recovery after autologous bone marrow transplantation for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:3018-3025.
140. Kepivance F. 2007.
141. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for

hematologic cancers. N Engl J Med. 2004;351:2590-2598.

142. Luthi F BL, Frossard V, Marchetti O. Abstract 2974. Blood. 2006;108.

143. Garfunkel AA. Oral mucositis--the search for a solution. N Engl J Med. 2004;351:2649-2651.

144. Blijlevens N, Sonis S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. Ann Oncol. 2007;18:817-826.

145. Blazar BR, Weisdorf DJ, Defor T, et al. Phase 1/2 randomized, placebo-control trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Blood. 2006;108:3216-3222.

146. Nasilowska-Adamska B, Rzepecki P, Manko J, et al. The influence of palifermin (Kepivance) on oral mucositis and acute graft versus host disease in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant. 2007;40:983-988.

8 Autoren:

Prof. Dr.med. Monika Engelhardt (Korr.)
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
E-mail: monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Dr.med. Anke Spoo
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
E-mail: anke.spoo@uniklinik-freiburg.de

Dr. med. Véronique Thierry
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
E-mail: veronique.thierry@uniklinik-freiburg.de