Klinischer Einsatz rekombinanter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren: Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor (GM-CSF)

Zusammenfassung: Der klinische Nutzen von G-CSF (Neupogen, Granocyte) und GM-CSF (Leucomax) bedarf einer kritischen Prüfung. Gesichert ist die Verkürzung der Neutropeniedauer nach intensiver Chemotherapie (um ca. 30%) und damit eine mögliche Einsparung von Antibiotika. Ebenfalls gesichert ist der Einsatz von G-CSF oder GM-CSF zur Stimulation der Hämatopoese mit dem Ziel, bei der Leukapherese mehr hämatopoetische Stammzellen aus dem peripheren Blut zu gewinnen sowie – zusammen mit anderen Zytokinen – zur Erhaltung hämatopoetischer Zellkulturen ex vivo. Auch kann die Zahl zirkulierender Granulozyten bei Zuständen mit chronischer Neutropenie bei einem Teil der Patienten durch die Gabe dieser hämatopoetischen Wachstumsfaktoren angehoben werden. Dieser Effekt ist jedoch auf den Zeitraum der Anwendung limitiert.

Alle weiteren Indikationen gelten als fragwürdig oder ungesichert. Einen Nutzen könnte G-CSF bei der Behandlung schwerer Atemwegsinfektionen haben. Ein weiteres Einsatzgebiet könnte sich ergeben bei der Gewinnung funktionsfähiger Granulozyten von freiwilligen Spendern zur Granulozytentransfusion neutropenischer Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen. Hierzu gibt es jedoch bisher noch keine verlässlichen klinischen Daten.

Der interventionelle Einsatz von G-CSF oder GM-CSF als additive Therapie von Infektionen bei neutropenischen Patienten ist bisher nicht durch Studienergebnisse zu begründen. Durch kritische Indikationsstellung lassen sich die Kosten für diese Wachstumsfaktoren deutlich reduzieren, ohne dadurch an Behandlungsqualität einzubüßen. Zu den gesicherten Indikationen liegen jedoch kaum zuverlässige Kosten-Nutzen-Analysen vor.

Vorbemerkung: Die Zahl der Patienten, die mit den rekombinanten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF behandelt werden, steigt seit Jahren stetig an (vgl. [AMB 1997, 31, 22a](#)). Allein mit Filgrastim (Neupogen) wurden in den ersten 5 Jahren nach Zulassung weltweit mehr als 1,2 Mio. Patienten behandelt (1). In hämatologisch-onkologischen Abteilungen betragen die Ausgaben für G-CSF und GM-CSF bis zu 20% der Arzneimittelkosten.

Osteuropa hat sich zu einem stark expandierenden Absatzmarkt entwickelt. Da in den Industrieländern der Absatz stagniert, werden von den Herstellerfirmen intensiv neue potentielle Einsatzgebiete gesucht.

Breiteste Verwendung haben G-CSF und GM-CSF bei Patienten mit malignen Erkrankungen unter myelosuppressiver Chemotherapie gefunden, nachdem gezeigt wurde, daß durch tägliche Gabe von jeweils 5 µg/kg s.c. (beginnend am Folgetag nach Beendigung der Chemotherapie) die Dauer der Neutropenie um etwa ein Drittel verkürzt werden kann (2). Bei einem Teil der Patienten ist dies mit einer signifikanten Verminderung der therapiebedingten Morbidität (Senkung der Infektionsrate) verbunden. Bei Patienten nach intensiver Chemotherapie läßt sich jedoch oft nur die Dauer der Fieberepisoden bzw. der Infektion verkürzen, während die Zahl solcher Komplikationen nicht vermindert wird. Häufig ist durch die Verkürzung der Neutropeniephase auch der Krankenhausaufenthalt kürzer. Eine Kosteneinsparung ist für die Kliniken angesichts höherer Therapiekosten bei kürzerer Verweildauer der Patienten nicht zu erreichen.

Die Entscheidung, welche Patienten für diesen prophylaktischen Einsatz von G-CSF oder GM-CSF in Frage kommen, wird durch Empfehlungen von Expertengruppen erleichtert (vgl. AMB 1995, **29**, 21; s.a. Tab. 1).

Prophylaktischer Einsatz von G-CSF oder GM-CSF: Ziele des prophylaktischen Einsatzes von G-CSF oder GM-CSF nach myelosuppressiver Chemo- und/oder Strahlentherapie können sein:

- Abnahme der Neutropenie-assoziierten Morbidität durch Verkürzung der Neutropenedauer,
- Verringerung von Infektionen,
- Verminderung der Gabe antimikrobieller Substanzen,
- Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und besseres Einhalten des Behandlungsplanes durch seltenere infektionsbedingte Zeitverzögerungen.

Empfohlene Indikation: Der primäre Einsatz von G-CSF oder GM-CSF wird empfohlen bei Patienten, bei denen Neutropenie-assoziierte, febrile Komplikationen nach Chemo- und/oder Strahlentherapie mit einer Wahrscheinlichkeit von > 40% zu erwarten sind (3, 4).

Einzelfallindikationen: Neben dieser Standardindikation gibt es Einzelfallindikationen, die bei Problempatienten diskutiert werden können. In der Regel sind dies:

- Deutlich verminderte Knochenmarkreserve (z.B. durch intensive chemotherapeutische Vorbehandlung), vorausgegangene Knochenmarktransplantation, ausgedehnte Radiatio von Arealen mit hohem Anteil hämatopoetischen Knochenmarks (Becken) oder bereits vorbestehende Neutropenie aufgrund einer Knochenmarkinfiltration durch die maligne Grunderkrankung,
- Gravierende Infektion nach vorausgegangener Chemotherapie trotz kurzer Neutropeniephase, begleitende Immunsuppression anderer Genese (Immunglobulinmangel, T-Zell-Defekt), besonders hohes Infektionsrisiko (z.B. offene Wundflächen oder sehr schlechter Allgemeinzustand).

Beginn der Gabe: Die meisten klinischen Studien basieren auf der Gabe von G-CSF oder GM-CSF ab Tag +1 bis +3 nach Ende der Chemotherapie. Vergleichende Studien zum Beginn der Gabe erst zum Zeitpunkt des Leukozyten nadirs (meist Tag +4 bis +8 nach intensiver Chemotherapie) haben keinen signifikanten Nachteil, allerdings eine deutlichere Kosteneinsparung ergeben (5-9).

Auswahl der Präparate: Aufgrund fehlender großer Vergleichsstudien ist ein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen GM-CSF und G-CSF nicht gesichert. Angesichts der besseren Verträglichkeit (10) wird meist G-CSF der Vorzug gegeben.

Dosierung und Art der Applikation: Die Standarddosierung von G-CSF beträgt 5 µg/kg und von GM-CSF 250 µg/m², jeweils 1mal täglich s.c. (ggf. auch i.v.). Geringere Dosen (2-3 µg/kg bzw. 150 µg/m²) sind ebenfalls klinisch geprüft worden (11, 12). Der klinische Effekt war dabei nicht signifikant geringer als bei Standarddosierung. Eine abschließende Festlegung der Richtdosis ist derzeit nicht möglich; eine Abrundung der individuellen Tagesdosis auf die kommerziell verfügbare Ampullenstärke erscheint aber gerechtfertigt.

Dauer der Gabe: In den Richtlinien der American Society of Clinical Oncology wird die Fortführung bis zum Anstieg der neutrophilen Granulozyten auf >10/nl empfohlen (3, 4), da es bei früherem Absetzen der CSF zu einem kritischen Abfall der Granulozyten kommen kann (13, 14). Dies entspricht auch im wesentlichen der derzeitigen Praxis. Bei der Beendigung bereits nach Anstieg der Gesamtleukozyten auf > 5,0/nl wurden jedoch – trotz eines transienten Abfalls der Granulozyten – nicht vermehrt Infektionen beobachtet (15). Dies liegt vermutlich daran, daß die Zahl der Granulozyten im Gewebe bereits mehrere Tage vor dem Anstieg der Granulozyten im peripheren Blut wieder normalisiert ist (16).

Nebenwirkungen: Bei s.c Gabe von G-CSF oder GM-CSF in Standarddosierung treten bei etwa 20% der Patienten multilokuläre Knochen- und Weichteilschmerzen, Kopfschmerzen, leichte Müdigkeit sowie eine transiente Erhöhung der Harnsäure, LDH und alkalischen Phosphatase im Serum auf (17-19). Bei prophylaktischem Einsatz von GM-CSF nach intensiver Chemotherapie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) wurde eine signifikante Verlängerung der Thrombopeniedauer beobachtet (20). Gelegentlich treten lokale Reaktionen an den Injektionsstellen auf. Daneben finden sich Einzelfallberichte von allergischen Reaktionen, kutanen Vaskulitiden und interstitiellen Lungeninfiltraten, beschrieben als Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), jedoch jeweils ohne eindeutige kausale Beziehung zur G-CSF- oder GM-CSF-Behandlung (21, 22; vgl. AMB 1990, **24**, 79). Wird die Gabe bis über die Regeneration der Granulopoese hinaus fortgesetzt, besteht das Risiko einer Hyperleukozytose (23). Gravierende irreversible Nebenwirkungen wurden bislang nicht mitgeteilt.

Ein signifikant erhöhtes Risiko der Transformation eines myelodysplastischen Syndroms in eine akute myeloische Leukämie wurde bisher nicht beobachtet (24).

Potentielle Risiken: Die Gabe von G-CSF oder GM-CSF unter *gleichzeitiger* Chemo- und/oder Strahlentherapie kann zu erhöhter Toxizität (3) und bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eventuell auch zu einer geringeren Chemotherapie-Sensitivität führen (25, 26). Sie sollte deshalb nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien erfolgen.

Eine Beeinflussung der Ansprechrate durch die Gabe von G-CSF oder GM-CSF *nach Abschluß* der Chemotherapie ist auch bei Patienten mit AML nicht nachzuweisen.

Eine erhöhte Anfälligkeit für Schockreaktionen bei Bakteriämien mit gram-negativen Keimen, wie sie im Tierversuch unter prophylaktischer Gabe von GM-CSF beobachtet wurde (27), ist klinisch ebensowenig nachgewiesen wie ein protektiver Effekt von G-CSF in dieser Situation (28, 29).

Interventioneller Einsatz bei Neutropenie: Daten, die den Nutzen einer zusätzlichen Gabe von G-CSF oder GM-CSF bei neutropenischen Patienten mit Fieber oder dokumentierten Infektionen klar belegen, liegen nicht vor. Einige Studien zur interventionellen additiven Gabe von G-CSF oder GM-CSF haben zwar eine Verkürzung der noch zu erwartenden Neutropeniedauer nach Eintritt der Infektion gezeigt; dieser Effekt war in der Regel jedoch nur bei Patienten zu beobachten, die ohnehin nur eine kurzdauernde Neutropenie zu erwarten hatten (30, 31). Die Prognose der Patienten wurde dabei ebensowenig beeinflusst wie die Dauer der antimikrobiellen Therapie oder des Krankenhausaufenthaltes. Einzelberichte über eine Verbesserung des Ansprechens auf die antimikrobielle Therapie bei neutropenischen Patienten mit pilzbedingten Lungeninfiltraten oder septischen Infektionen (32) rechtfertigen eine individuelle Entscheidung bei solchen Patienten. Ergebnisse kontrollierter Studien zu dieser Indikation liegen nicht vor.

Rekrutierung leukämischer Blasten bei akuter myeloischer Leukämie vor Chemotherapie (Priming): Die Gabe von G-CSF, GM-CSF oder anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (Interleukin-3, Stammzellfaktor oder GM-CSF/Interleukin-3-Fusionsprotein PIXY321) vor Beginn einer antileukämischen Chemotherapie mit dem Ziel, ruhende Leukämiezellen in den Zellzyklus zu rekrutieren, ist außerhalb wissenschaftlicher Studien nicht gerechtfertigt. Die vorliegenden Studien haben keinen klinischen Vorteil gegenüber der Chemotherapie allein gezeigt (33), im Einzelfall sogar eine Verschlechterung der Ansprechrate durch mögliche Resistenzinduktion (25).

Funktionelle Aktivierung intakter Granulopoesezellen: Zahlreiche experimentelle Arbeiten haben unter G-CSF und insbesondere unter GM-CSF sowohl in vitro als auch in Tiermodellen eine deutliche funktionelle Aktivierung der Granulozyten (Adhäsion, Migration, Phagozytose, Bakterienabtötung, Chemotaxis) im Rahmen der Abwehr von Infektionserregern nachgewiesen (34). Eine klinische Studie zur additiven Gabe von G-CSF zeigte zwar bei älteren Patienten mit einer stationär behandlungsbedürftigen, ambulant erworbenen Pneumonie eine signifikant geringere Inzidenz schwerer Komplikationen (Empyem, Schock, ARDS, respiratorische Insuffizienz, Verbrauchskoagulopathie), jedoch keine Verbesserung der klinischen Behandlungsergebnisse (35). Auch die aufgrund experimenteller oder vorläufiger klinischer Beobachtungen postulierte Verbesserung der antimikrobiellen Therapie durch Zusatz von G-CSF bei neonataler Sepsis, septischen Verbrennungswunden oder beim diabetischen Fuß ist bislang nicht durch klinische Studien validiert.

Behandlung der akuten, medikamentös bedingten Agranulozytose: Bei einer durch Medikamente ausgelösten Agranulozytose (Granulozytenzahl 0,5/nl ohne begleitende Anämie oder Thrombopenie) ist ein Therapieversuch mit G-CSF oder GM-CSF gerechtfertigt. Eine Dosierung von 5 µg/kg/d bzw. 250 µg/m₂/d ist in der Regel ausreichend zur Erholung der Granulopoese innerhalb von 4 bis 8 Tagen nach Absetzen der auslösenden Pharmaka (36; vgl. AMB 1995, 29, 44).

Anhebung der Granulozytenzahl bei chronischer Neutropenie (Myelodysplastisches Syndrom, kongenital, zyklisch): Die Zahl der zirkulierenden Granulozyten kann bei Patienten mit chronischer bzw. rezidivierender Neutropenie auf dem Boden einer kongenitalen oder zyklischen Neutropenie oder eines myelodysplastischen Syndroms durch die tägliche Gabe von G-CSF angehoben werden (1, 37, 38, 43). Auch die Funktion der Granulozyten im Rahmen der Entzündungsantwort ist durch G-CSF sowohl experimentell als auch klinisch deutlich zu verbessern. Die erforderliche Tagesdosis bei zyklischer oder kongenitaler Neutropenie schwankt individuell zwischen 0,1 und 8 µg/kg und ist anhand des Ansprechens im Einzelfall festzulegen (39). Die Sicherheit bei Langzeitgabe wird als zufriedenstellend bewertet, allerdings ist bei ca. 30% der Patienten über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren eine Osteopenie zu beobachten (40). Bei schwerer kongenitaler Neutropenie ist in Einzelfällen jedoch eine Transformation zu einer akuten myeloischen Leukämie beschrieben worden (1, 41). Die „Lebensqualität“ der Patienten läßt sich durch eine Behandlung mit G-CSF signifikant verbessern (1, 42).

GM-CSF hat sich zur Behandlung der zyklischen bzw. kongenitalen Neutropenie als weniger geeignet erwiesen, da die neutrophilen Granulozyten weit weniger als nach G-CSF ansteigen und im wesentlichen die eosinophilen Granulozyten zunehmen (43).

Mobilisierung hämatopoetischer Vorläuferzellen zur Leukapherese (autolog/allogen); Behandlung von Spendern zur Gewinnung von Granulozytenkonzentraten: In den letzten Jahren hat der Einsatz von G-CSF zur Mobilisierung pluripotenter hämatopoetischer Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut und Gewinnung von Blutstammzellen durch Apherese stark zugenommen. Die Apherese hat sich im Vergleich zur Retransfusion autologen Knochenmarks nach myeloablativer Hochdosistherapie als gleichwertig bzw. sogar effektiver und kostengünstiger erwiesen und die autologe Knochenmarktransplantation als Regelverfahren abgelöst (44). Die Stimulation der Ausschwemmung nach vorausgegangener myelosuppressiver Chemotherapie geschieht standardmäßig mit G-CSF, wobei hierzu häufig eine Tagesdosis von 2mal 5 µg/kg s.c. verabreicht wird. Vergleichende Studien, die eine Überlegenheit dieser hohen Dosierung gegenüber der konventionellen Tagesdosis von 1mal 5 µg/kg zeigen, liegen jedoch nicht vor.

In spezialisierten Institutionen wird G-CSF auch zur Gewinnung von Leukapheresaten von freiwilligen, HLA-kompatiblen Spendern zum Zweck der allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt (vgl. [AMB 1997, 31, 87](#)). Da die Mobilisierung bei diesen Spendern ohne vorausgehende Chemotherapie gleichsam „aus der Ruhe heraus“ erfolgt, somit also keine hohen endogenen G-CSF-Spiegel vorliegen, wird auch in dieser Situation vielfach die höhere Tagesdosis von 2mal 5 µg/kg s.c. gegeben (45). Aktuelle Studiendaten deuten allerdings darauf hin, daß auch hierbei eine Standarddosis von 1mal 5 µg/kg/d s.c. zur Stammzellmobilisierung ausreicht (46).

Gleiches trifft auch für die Spender von Leukapheresaten zu, die als Granulozytenkonzentrate stark neutropenischen Patienten mit bedrohlichen Infektionskomplikationen verabreicht werden (47).

Kosten-Nutzen-Abwägung: Umfassende Kosten-Nutzen-Analysen, die nicht nur die Tagestherapiekosten, sondern auch die Kosten für Diagnostik, Begleitmedikationen sowie mittel- und langfristige Folgekosten berücksichtigen (48), liegen zum prophylaktischen oder additiven

interventionellen Einsatz von G-CSF oder GM-CSF bislang nicht vor. Bei harten Indikationen, die auf einer klar erwiesenen geringeren Morbidität und Verbesserung der „Lebensqualität“ basieren, kann eine solche Kosten-Nutzen-Analyse aufgrund ethischer Überlegungen nur begrenzten Wert haben. Bei der überwiegenden Zahl der zweifelhaften Einzelfallindikationen ist eine solche Analyse jedoch unbedingt zu fordern.

Literatur

1. Welte, K., et al.: Blood [1996, 88, 1907](#).
2. Link, H., et al.: Med. Klin. [1994, 89, 429](#).
3. American Society of Clinical Oncology: J. Clin. Oncol. [1994, 12, 2471](#).
4. American Society of Clinical Oncology: J. Clin. Oncol. [1996, 14, 1957](#).
5. Clark, R. E., und Shlebak, A. A.: Leuk. Lymphoma [1994, 16, 141](#).
6. Khwaja, A., et al.: Bone Marrow Transplant. [1993, 11, 479](#).
7. Sawada, K.I., et al.: Leuk. Lymphoma [1995, 20, 103](#).
8. Torres-Gomez, A., et al.: Ann. Hematol. [1995, 71, 65](#).
9. Vey, N., et al.: Bone Marrow Transplant. [1994, 14, 779](#).
10. Bregni, M., et al.: J. Clin. Oncol. [1996, 14, 628](#).
11. Chang, M.C., et al.: J. Formos. Med. Assoc. [1996, 95, 845](#).
12. Ikeda, K., et al.: Leukemia [1994, 8, 1838](#).
13. Brandt, S.J., et al.: N. Engl. J. Med. [1988, 318, 869](#).
14. Sheridan, W., et al.: Lancet [1989, II, 891](#).
15. Pon, D.F., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995, **14**, 258, #705.
16. Lieschke, G.J., et al.: Br. J. Haematol. [1992, 82, 589](#).
17. Crawford, J., et al.: N. Engl. J. Med. [1991, 325, 164](#).
18. Pettengell, R., et al.: Blood [1992, 80, 1430](#).
19. Trillet-Lenoir, V., et al.: Eur. J. Cancer [1993, 29A, 319](#).
20. Heil, G., et al.: Leukemia [1995, 9, 3](#).
21. Demuyneck, H., et al.: Ann. Hematol. [1995, 70, 143](#).
22. Verhoef, G., und Boogaerts, M.: Am. J. Hematol. [1991, 36, 285](#).
23. Chevallier, B., et al.: J. Clin. Oncol. [1995, 13, 1564](#).
24. Ely, N., et al.: Ann. Hematol. [1992, 64, 173](#).
25. Estey, E., et al.: Blood [1992, 79, 2246](#).
26. Zittoun, R., et al.: J. Clin. Oncol. [1996, 14, 2150](#).
27. Tiegs, G., et al.: J. Clin. Invest. [1994, 93, 2616](#).
28. Görgen, I., et al.: J. Immunol. [1992, 149, 918](#).
29. Hartung, T., et al.: Blood [1995, 85, 2482](#).
30. Maher, D.W., et al.: Ann. Intern. Med. [1994, 121, 492](#).
31. Mitchell, P.L.R., et al.: J. Clin. Oncol. [1997, 15, 1163](#).
32. Bodey, G.P., et al.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. [1994, 13 Suppl. 2, S18](#).
33. Estey, E., et al.: J. Clin. Oncol. [1994, 12, 671](#).
34. Dale, D.C., et al.: J. Infect. Dis. [1995, 172, 1061](#).

35. Nelson, S., et al.: Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1996, **153**, A535.
 36. Sprickelman, A., et al.: Leukemia [1994, 8, 2031](#).
 37. Dale, D.C., et al.: Blood [1993, 81, 2496](#).
 38. Negrin, R.S., et al.: Ann. Intern. Med. [1989, 110, 976](#).
 39. Heussner, P., et al.: Int. J. Hematol. [1995, 62, 225](#).
 40. Bonilla, M.A., et al.: Br. J. Haematol. [1994, 88, 723](#).
 41. Weinblatt, M.E., et al.: J. Pediatr. [1995, 126, 263](#).
 42. Jones, E.A., et al.: JAMA [1993, 270, 1132](#).
 43. Welte, K., et al.: Blood [1990, 75, 1056](#).
 44. Schmitz, N., et al.: Lancet [1996, 347, 353](#).
 45. Anderlini, P., et al.: Blood [1997, 90, 903](#).
 46. Bishop, M.R., et al.: J. Clin. Oncol. [1997, 15, 1601](#).
 47. Jendiroba, D., et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1996, **15**, 543.
 48. Geller, R.B.: J. Clin. Oncol. [1996, 14, 1371](#).

Tabelle 1
Gesicherte und fragwürdige Indikationen für die Behandlung mit G-CSF und GM-CSF

Indikation	Substanz	Dosierung	Status (Literatur)
Primäre prophylaktische Gabe nach Chemo- ± Strahlentherapie; bei Infektionswahrscheinlichkeit >40% - bei Infektionswahrscheinlichkeit < 40%	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d 1mal 2-3 µg/kg/d	Standard (2-4) Möglicherweise äquivalent (11)
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d 1mal 100-150 µg/m ² /d	Standard (2-4) Möglicherweise äquivalent (12)
	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Einzelfallindikation (4)
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d	Einzelfallindikation (4)
Sekundäre prophylaktische Gabe nach infektiöser Komplikation trotz kurzer Neutropenephase	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d 1mal 2-3 µg/kg/d	Standard* (2-4) Möglicherweise äquivalent (11)
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d 1mal 100-150 µg/m ² /d	Standard* (2-4) Möglicherweise äquivalent (12)
Additive interventionelle Gabe bei Fieber oder Infektion in Neutropenie - bei lebensbedrohl. Infektion (Sepsis, Pilz pneumoniae)	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Nutzen nicht gesichert
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d	Nutzen nicht gesichert
	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Einzelfallindikation (4, 32)
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d	Einzelfallindikation (4, 32)
Prophylaktische Gabe bei chronischer Neutropenie (myelodysplastisches Syndrom, aplastische Anämie, Osteomyelofibrose)	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Nutzen nicht gesichert
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d	Nutzen nicht gesichert
Gabe vor und während Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (Priming)	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Nur im Rahmen kontroll. Studien
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d	Nur im Rahmen kontroll. Studien
Additive Gabe bei schweren Infektionen nicht-neutropenischer Patienten	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Effektivität nicht gesichert; nur im Rahmen kontrollierter Studien
	GM-CSF	-----	Keine Daten verfügbar
Medikamentös induzierte Agranulozytose	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Akzeptierte Indikation (36)
	GM-CSF	1mal 250 µg/m ² /d	Akzeptierte Indikation (36)
Kongenitale oder zyklische Neutropenie	G-CSF	0,1 bis 8 µg/kg/d	Standard (1, 39); indiv. Dosis!
	GM-CSF	-----	Nicht geeignet
Mobilisierung hämatopoetischer Vorläuferzellen nach Chemotherapie	G-CSF	1-2mal 5 µg/kg/d	Standard (4, 44)
	GM-CSF	1-2mal 250 µg/m ² /d	Standard (4)
Mobilisierung hämatopoetischer Vorläuferzellen zur allogenen Stammzelltransplantation	G-CSF	1-2mal 5 µg/kg/d	Standard (45, 46)
	GM-CSF	-----	Keine ausreich. Daten verfügbar
Mobilisierung von Leukozyten zur Herstellung von Granulozytenkonzentraten	G-CSF	1mal 5 µg/kg/d	Standard (47)
	GM-CSF	-----	Keine Daten verfügbar

* = Bei palliativer Chemotherapie primär eine Dosisreduktion der myelosuppressiven Substanzen erwägen