

Onkologisch[®]

Supportivtherapie
mit G-CSF

中外製薬





Prof. Dr. Gerhard Ehninger,
Dresden

Leitlinien im Fokus

Die Therapiemöglichkeiten in der Onkologie und der Hämatologie haben sich in den letzten Jahren erweitert. Punktuell hat die Anwendung neuer Strategien und Substanzen zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose der Patienten geführt. An anderer Stelle gibt es Entwicklungen, die hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten zwar nur zu geringen Fortschritten geführt haben, aber eine symptomreduzierende Therapie mit wenigen Nebenwirkungen ermöglichen.

Die Diagnostik, die tumorgerichtete Therapie und die supportive Behandlung haben sich zeitgleich entwickelt und tragen zu den Erfolgen, aber auch zur

Kostensteigerung bei. Angesichts des zunehmenden Einblicks in molekulare Ursachen und der sich daraus ableitenden therapeutischen Entwicklungen sind auch weiterhin steigende Kosten für die Krankenversicherungen zu erwarten.

Die Finanzierbarkeit der Innovationen steht damit zunehmend in Konkurrenz zu den möglichen Verbesserungen in der Diagnostik und der supportiven Therapie.

Die Aufgabe der Forschung und der Ökonomie ist es, eine möglichst genaue Grundlage der Daten zu generieren, die Antworten auf folgende Fragen ermöglichen:

- was kann getan werden,
- was muss gemacht werden und
- was ist zweitrangig?

Bei der Entwicklung entsprechender Leitlinien muss auch eindeutig dargestellt werden, welche Interessenkonflikte bei den Autoren möglicherweise bestehen und welcher Einfluss der pharmazeutischen Industrie eingeräumt wurde. Dieses Spannungsfeld stellt Steinbrook in seinem Artikel „Guidance for Guidelines“ dar (Steinbrook R, 2007, N Engl J Med 356: 331–333).

Die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.) hat als erste deutsche Fachgesellschaft für ihre Jahrestagungen eine Benennung der potenziellen Interessenkonflikte für wissenschaftliche Beiträge verpflichtend eingeführt. Damit wird dem Zuhörer die Chance für eine eigene Meinungsbildung zu den vorgetragenen Stellungnahmen ermöglicht. Ähnliche Mechanismen müssen bei der Erarbeitung der Leitlinien ebenfalls vorgesehen werden.

Die Entwicklung zu mehr Transparenz sollte beibehalten werden, auch wenn die Offenlegung poten-

„Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie hat eine Benennung der potenziellen Interessenkonflikte verpflichtend eingeführt.“

„Für die Leitlinienerstellung müssen Wege einer Regelfinanzierung gefunden werden.“

zieller Interessenkonflikte missbräuchlich instrumentalisiert werden kann. Nur durch rationale Argumente und offene Vergleiche sind die genannten Entscheidungen politisch angemessen zu begründen. Dies schließt die objektive Wahrnehmung von leitenden Interessen auf allen Seiten ein.

In diesem Kontext sollte auch die Frage der Finanzierung der Leitlinien diskutiert werden. Je nach Komplexität entstehen Kosten zwischen 300.000 Euro bis 500.000 Euro. Die Deutsche Krebshilfe e.V. hat den Bereich der Onkologie bereits großzügig unterstützt. Mittelfristig müssen aber Stiftungen und Selbstverwaltungsorgane entlastet und Wege einer Regelfinanzierung gefunden werden.



Prof. Dr. Gerhard Ehninger,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

INHALT

- 04 CSF-Prophylaxe – Berücksichtigung ökonomischer Parameter**
PD Dr. Ulrich Schuler und
Dr. Cornelia Haag, Dresden
- 07 Therapie der febrilen Neutropenie**
Prof. Dr. Georg Maschmeyer und
Dr. Antje Haas, Potsdam
- 10 Adhäsionsmoleküle und G-CSF**
Im Gespräch mit
Prof. Dr. Anthony D. Ho, Heidelberg
- 12 Modellbasierte Optimierung der G-CSF-Prophylaxe**
Dr. Markus Scholz, Dr. Christoph Engel und
Prof. Dr. Markus Löffler, Leipzig
- 14 Langzeitbeobachtung gesunder Spender**
33rd Annual Meeting of the
European Group for Blood and
Marrow Transplantation (EBMT),
Lyon/Frankreich, 25. bis 28. März 2007
- 15 Service**
Maligne Erkrankungen –
Informationsbroschüren für Patienten
- 15 Impressum**

CSF-Prophylaxe – Berücksichtigung ökonomischer Parameter

PD Dr. Ulrich Schuler und Dr. Cornelia Haag, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

In den vergangenen Jahren haben die Leitlinien zum primärprophylaktischen Einsatz der Granulopoese-stimulierenden Faktoren (CSF) nach Chemotherapie einen Wandel erfahren. 1994 standen in den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) ökonomische Aspekte – die Prophylaxe ist preiswerter als eine Therapie der febrilen Neutropenie – stärker im Vordergrund [1]. Die neueren Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), der ASCO und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sind an der Evidenz – durch den CSF-Einsatz lassen sich febrile Neutropenien verhindern – orientiert [2–4]. Kostenaspekte der CSF-Prophylaxe werden nicht mehr berücksichtigt.

Prinzipiell können Gründe für einen CSF-Einsatz in vier Konstellationen eingeteilt werden:

- Typ A: Prognoseverbesserung quoad vitam,
- Typ B: Kostenreduktion durch Prophylaxe, d.h. Einsparungen durch die Vermeidung von Ausgaben für eine febrile Neutropenie,
- Typ C: Reduktion der Morbidität und
- Typ D: Verbesserung der Lebensqualität.

Bisher geht man in der deutschen Gesundheitspolitik davon aus, dass eine Prognoseverbesserung quoad vitam unabhängig von den Kosten durch die Solidargemeinschaft finanziert werden würde, wenn der lebenserhaltende oder -verlängernde Effekt mit ausreichender Sicherheit nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewiesen ist. Diese Einstellung ist international nicht unumstritten. Es werden auch Obergrenzen für die Finanzierung eines Lebensjahres (oder qualitätsgewichteter Lebensjahre, Quality Adjusted Life Years, QALYs) vorgegeben, oder es wird bei der Begründung für die Finanzierung zwischen einer kurzzeitigen Lebensverlängerung und einer Heilung des Patienten unterschieden.

ASCO-Guidelines von 1994

Den ASCO-Empfehlungen von 1994 zufolge war die Gabe von CSF aus ökonomischen Gründen indiziert,

wenn während einer sequenziellen Chemotherapie mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 40% das Auftreten einer febrilen Neutropenie zu erwarten ist [1]. Betrachtet man die Argumentation genauer, ist fraglich, ob dieser Grenzwert für die Bedingungen in Deutschland jemals richtig war. Bei der amerikanischen Berechnung wird beispielsweise von Kosten für die Hospitalisierung der Patienten von 400 US-Dollar/Tag, für Antibiotika von 400 US-Dollar/Tag und für Infusionslösungen von 100 US-Dollar/Tag ausgegangen [5]. Diese Kosten sind in Deutschland – trotz der Preissteigerung – wahrscheinlich bis heute niedriger. Die Angabe in Hunderterbeträgen lässt zudem vermuten, dass die Kalkulation nicht auf einer Prozesskostenrechnung basiert, sondern eher einer geschätzten Kalkulation entspricht. Gleichzeitig muss beachtet werden, dass zumindest in der ambulanten Versorgung in Deutschland der Preis für CSF deutlich höher ist als der Preis, der damals der amerikanischen Berechnung zugrunde gelegt wurde.

In anderen Publikationen wird von wesentlich geringeren Kosten bei Patienten mit einer febrilen Neutropenie berichtet. Dies lässt den Nutzen einer CSF-Prophylaxe ökonomisch weniger sinnvoll erscheinen.

In einer prospektiv randomisierten Studie konnten Timmer-Bonte et al. den zusätzlichen Nutzen einer G-CSF-Prophylaxe zu einer antibiotischen Prophylaxe während einer Chemotherapie mit fünf Zyklen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom dokumentieren; die Inzidenz der febrilen Neutropenie konnte von 32% auf 18% reduziert werden [6]. Ergebnissen einer begleitenden Kostenanalyse zufolge war dies jedoch nicht kosteneffektiv [7]. Für die gesamte Therapiedauer ergaben sich Mehrkosten von etwa 5.000 Euro bei mit G-CSF behandelten Patienten; die durch die febrile Neutropenie bedingten Kosten betragen etwa 3.300 Euro pro Episode. Legt man die Number Needed to Treat (NNT) zugrunde, profitieren 14 von 100 hypothetisch in dieser Therapiesituation behandelten Patienten von der CSF-Prophylaxe, d.h. die NNT liegt bei etwa 7, um eine zusätzliche Gesamttherapie ohne febrile Neutropenie zu erreichen (**Abbildung 1**). Da-

raus ergibt sich, dass die Kosten für eine verhinderte febrile Neutropenie (= NNT x Preisdifferenz) bei diesen Patienten etwa mit 35.000 Euro zu kalkulieren wären. Interessant wäre die Strategie, nur im ersten Chemotherapiezyklus G-CSF einzusetzen, da ebenfalls eine 14%ige Differenz der Inzidenz (24% versus 10%) bestand, die Kostendifferenz pro Patient aber geringer war (681 Euro). Die Verhinderung einer febrilen Neutropenie kostet somit etwa 4.800 Euro. Eine Sensitivitätsanalyse, die auf dieser Reduktion der febrilen Neutropenie basiert, ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Intuitiv wäre zu vermuten, dass die Kalkulation der deutschen DRGs (Diagnosis Related Groups) eine sichere Abschätzung der Kosten für die Behandlung einer febrilen Neutropenie für deutsche Verhältnisse ermöglicht. Dies ist jedoch nicht der Fall, da bis vor kurzem nicht geklärt war, ob eine febrile Neutropenie nach vorausgehender stationärer Chemotherapie zu einer Zusammenlegung der Fälle führen würde und damit nicht einheitlich dokumentiert und kalkuliert wurde. Aus diesem Grund haben die Relativgewichte für die Zytopenie und die Zytopenie mit Infektion nahezu den gleichen Wert, erst bei der Kodierung beispielsweise einer Pneumonie oder einer Sepsis wird ein deutlicher Mehraufwand erkennbar. Die Relativgewichte der DRGs liegen (mit Ausnahme der Aspergillusinfektion bzw. des Zustands nach Stammzelltransplantation) aber bei etwa 1,07 bis 1,19. Daraus ergibt sich eine Vergütung (multipliziert mit dem Basisfallwert) etwa in der Größenordnung der Kalkulation von Timmer-Bonte et al. von etwas mehr als 3.000 Euro. Bei aller Ungenauigkeit dieser Betrachtung wird erkennbar, wie weit entfernt von einer Kostenneutralität diese Strategie einer zehntägigen G-CSF-Gabe auch für deutsche Verhältnisse ist [7]. Es wäre notwendig, dass bei etwa zwei prophylaktisch behandelten Patienten eine febrile Neutropenie vermieden wird.

Die Kalkulation von Timmer-Bonte et al. ist in einem Punkt als beispielhaft anzusehen, da sie die Kosten bei einer febrilen Neutropenie für eine spezifische Therapiesituation definiert. Einige andere Veröffentlichungen haben den Nachteil, dass die (höheren) Kosten bei einer febrilen Neutropenie bei z.B. Leukämie mit den (geringeren) Kosten bei soliden Tumoren in einer gemeinsamen Analyse ausgewertet wurden.

Aktuelle Empfehlungen von NCCN, ASCO und EORTC

Die Hauptbegründung des ASCO-Update-Komitees ist die eigenständige Anerkennung der febrilen Neutropenie als wesentliches Outcome. „Das Update-Komitee

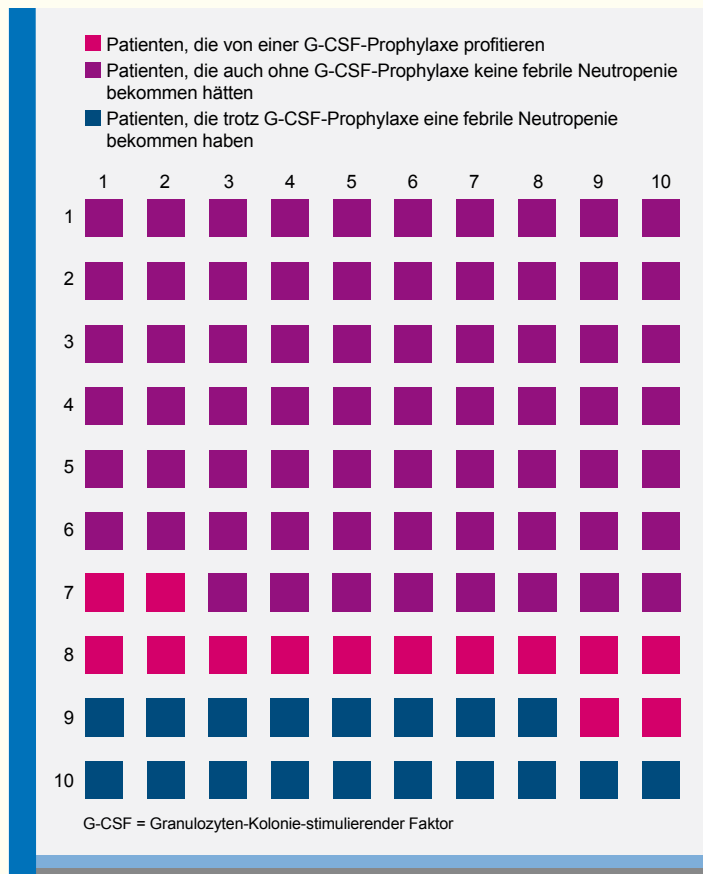


Abbildung 1 ► Graphische Darstellung der Number Needed to Treat (modifiziert nach [7])

begründet seine Empfehlung zur Prophylaxe für den Fall einer Inzidenz der febrilen Neutropenie von mehr als 20% allein mit der klinischen Wirkung, aufgrund des Konsens, dass die Reduktion der febrilen Neutropenie ein eigenständiges wichtiges klinisches Ergebnis ist. Evidenzen aus Metaanalysen – die infektionsbezogene Mortalität lässt sich durch CSF reduzieren – ergänzten die klinische Evidenz, dass die Verwendung von CSF wichtig sei, und unterstreichen, dass die Entscheidungen primär klinisch und nicht ökonomisch waren“ [3]. Bei oberflächlicher Betrachtung scheint es sich um eine Typ-A-Begründung zu handeln. Es muss jedoch bedacht werden, dass in bisherigen Metaanalysen keine positive Auswirkung der CSF-Prophylaxe auf die Gesamt mortalität nachgewiesen wurde [8]. Hinsichtlich des Überlebens ist bisher in wenigen Kontexten ein Vorteil für CSF beobachtet worden, wie beispielsweise beim Einsatz von G-CSF beim CHOP-14-Protokoll (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) [9]. Selbstverständlich kann bei der Anwendung solcher Protokolle, die primär mit CSF

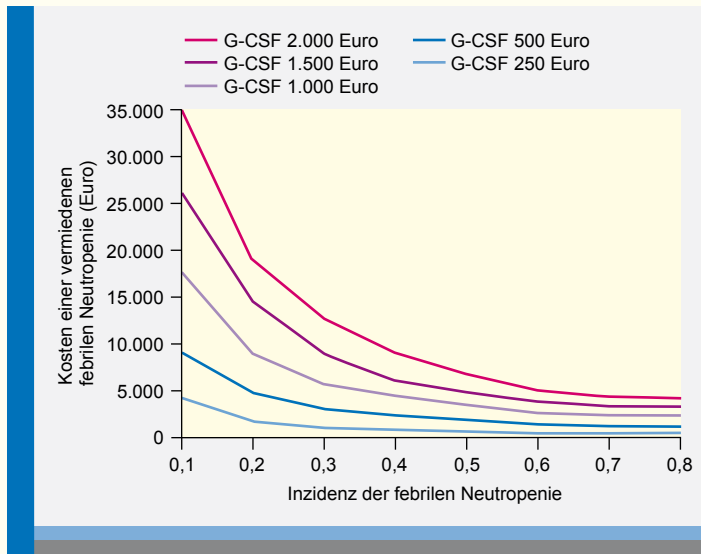


Abbildung 2 ▶ Sensitivitätsanalyse basierend auf dem ersten Chemotherapiezyklus (modifiziert nach [7])

evaluiert wurden, nicht ohne Begründung auf diese Supportivmaßnahme verzichtet werden. Darüber hinaus gibt es Studien, in denen für Patientenkollektive mit unterdurchschnittlicher Dosisintensität ein nachteiliger Verlauf des Gesamtüberlebens dokumentiert wurde. Dies wird als Grund angesehen, mithilfe von CSF die geplante Dosisintensität der Chemotherapie bei allen Patienten zu erreichen, um das Überleben zu verbessern. Dass das Gesamtüberleben nach CSF-Prophylaxe den Ergebnissen von Metaanalysen zufolge bisher nicht deutlich verbessert wurde, spricht bisher nicht dafür, dass dieser Effekt von großer Bedeutung sein kann. Theoretisch müsste man annehmen, dass sowohl die reduzierte Infektionsmortalität als auch die verbesserte Therapie der Grunderkrankung unter CSF synergistisch wirken und zu einer reduzierten Gesamt mortalität führen. Wenn die infektionsbedingte Mortalität unter CSF deutlich reduziert wird, die Gesamt mortalität jedoch nicht, ist eine Prognoseverbesserung durch eine hohe Dosisintensität von geringer Relevanz oder wird durch bisher nicht ausreichend identifizierte nachteilige Effekte von CSF abgeschwächt [8]. Die diskutierte höhere Inzidenz von myelodysplastischen Syndromen nach CSF-Therapie könnte einer dieser Faktoren sein, ist quantitativ jedoch kaum relevant [10, 11]. Eine bessere Erklärung ist, dass sowohl das Risiko eines infektionsbedingten Todes als auch die Notwendigkeit der Dosisreduktion möglicherweise für ein Patientenkollektiv mit primär ungünstiger Ausgangslage charakteristisch ist, dessen Chancen durch die CSF-Gabe nur vorübergehend verbessert werden können.

Auch in den USA ist eine ökonomiefreie Bewertung der Indikationen nicht unumstritten [12]. International hat die World Health Organization (WHO) inzwischen eine Guideline für die Entwicklung von Guidelines formuliert, die über alle bisherigen Qualitätskriterien hinaus als zweiten Schritt fordern, die Auswirkungen der Empfehlungen auf Kosten und die gesamte Gesundheitssituation der Bevölkerung auszuarbeiten [13].

Fazit

Insbesondere solange hinsichtlich des Überlebens eine Prognoseverbesserung durch CSF nicht gesichert ist, sollte die Indikationsstellung für diese Präparate kritischer unter Berücksichtigung der Relation zwischen Kosten und Nutzen bewertet werden. Vorsichtige Schätzungen auf der Basis deutscher und europäischer Kostenstrukturen lassen vermuten, dass die gegenwärtigen Empfehlungen für die Primärprophylaxe bei einem Risiko für eine febrile Neutropenie von mehr als 20% für eine Prophylaxe zu gesellschaftlichen Kosten von 20.000 Euro bis 30.000 Euro pro verhinderter febriler Neutropenie führen könnten. Kosten bei Patienten mit einer febrilen Neutropenie sollten entsprechend der lokalen Situation kalkuliert werden, und nicht unkritisch beispielsweise von Leukämien auf solide Tumoren übertragen werden. Bei der Kalkulation sowie in neuen Studien sollten auch alternative Strategien (Beschränkung der CSF-Prophylaxe auf den ersten Zyklus, reduzierte CSF-Dosierungen) sowie die Kosteneffektivität einer Sekundärprophylaxe nach einer febrilen Neutropenie für nachfolgende Therapiezyklen evaluiert werden. ■

Literatur

- [1] ASCO (1994) J Clin Oncol 12: 2471–2508
- [2] NCCN (2006) Myeloid Growth Factors
[http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf]
- [3] Smith TJ et al. (2006) J Clin Oncol 24: 3187–3205
- [4] Aapro MS et al. (2006) Eur J Cancer 42: 2433–2453
- [5] Lyman GH et al. (1993) J Natl Cancer Inst 85: 488–493
- [6] Timmer-Bonte JN et al. (2005) J Clin Oncol 23: 7974–7984
- [7] Timmer-Bonte JN et al. (2006) J Clin Oncol 24: 2991–2997
- [8] Kuderer NM et al. (2005) J Clin Oncol 23, Suppl 1: #8117
- [9] Pfreundschuh M et al. (2004) Blood 104: 634–641
- [10] Hershman D et al. (2007) J Natl Cancer Inst 99: 196–205
- [11] Le Deley MC et al. (2007) J Clin Oncol 25: 292–300
- [12] Winn RJ (2007) J Natl Compr Canc Netw 5: 117
- [13] WHO (2003) [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf]

Therapie der febrilen Neutropenie

Prof. Dr. Georg Maschmeyer und Dr. Antje Haas, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik, Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH, Potsdam

Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie und einer klinisch oder mikrobiologisch gesicherten Infektion ist eine sofortige antimikrobielle Therapie indiziert. Patienten mit einer Neutropenie und Fieber unklarer Ätiologie sollten ebenfalls innerhalb weniger Stunden mit antimikrobiellen Substanzen behandelt werden, da eine Infektion bei diesen Patienten mit einer hohen Letalitätsrate verbunden ist.

Infektionen sind die häufigsten Komplikationen bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die krankheits- oder therapiebedingt eine hochgradige Neutropenie entwickeln. Hinsichtlich des Risikos komplizierter Infektionsverläufe werden Patienten mit einer erwarteten Neutropeniedauer (<500 Granulozyten/ μ l) von bis zu fünf Tagen in der Regel als Niedrigrisiko-Patienten und solche mit einer Neutropeniedauer von mindestens zehn Tagen als Hochrisiko-Patienten eingestuft [1, 2]. Es können zusätzlich andere Faktoren wie beispielsweise eine gravierende Komorbidität oder kombinierte Formen der Immunsuppression vorliegen, die die Einordnung eines Patienten unabhängig von der Neutropeniedauer in die Hochrisikogruppe rechtfertigen. Die

klinischen Symptome können trotz ausgeprägter Infektion leicht sein. So können bei neutropenischen Patienten mit einer Bakteriämie die typischen klinischen Anzeichen einer Sepsis fehlen. Dies ist durch die krankheits- und behandlungsbedingte Supprimierung der proinflammatorischen Immunantwort von Granulozyten und Monozyten/Makrophagen bedingt. Dabei ist die unverzügliche Einleitung einer antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit Neutropenie, die Fieber, aber keine sonstigen Symptome einer Infektion haben, unverzichtbar, da eine verzögerte oder inadäquate Infektionsbehandlung bei diesen Patienten mit einer Letalitätsrate von bis zu 50% während der ersten 48 Stunden verbunden sein kann [3]. Insofern besteht Konsens darüber, dass innerhalb weniger Stunden eine breit wirksame empirische antimikrobielle Therapie begonnen werden muss (**Tabelle 1**) [1, 2, 4].

Prinzipien der antimikrobiellen Therapie

Durch eine sorgfältige körperliche Untersuchung kann der Infektionsherd lokalisiert werden. Wegen der bei vielen Infektionen typischen Erregerätiologien kann die Auswahl der antimikrobiellen Substanzen dann gezielter erfolgen. Werden die vermuteten Erreger mikrobiologisch nachgewiesen oder durch das schnelle klinische Ansprechen der Patienten indirekt bestätigt, wird die Behandlung fortgesetzt. In der Regel soll bei Patienten mit Neutropenie die Therapie nach der Sicherung des Behandlungserfolgs

- für mindestens zwei Tage weitergeführt werden, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten bereits wieder auf mehr als 1.000/ μ l angestiegen ist,
- für mindestens sieben Tage weitergeführt werden, wenn eine anhaltende Neutropenie (neutrophile Granulozyten <1.000/ μ l) vorliegt.

Als Kriterien des Behandlungserfolgs gelten bei Fieber unklarer Ätiologie die stabile Entfieberung (<38,0°C) und bei klinisch gesicherten Infektionen die Beseitigung aller klinischen Infektionssymptome. Bei

Indikation

- Granulozytenzahl <500/ μ l oder <1.000/ μ l mit erwartetem Abfall unter 500/ μ l in den nächsten 2 Tagen
- oral gemessene Temperatur \geq 38,3°C oder mehrfach \geq 38,0°C innerhalb 12 Stunden
- kein Hinweis für nicht infektiöse Genese, z.B.
 - Fieber als Ausdruck der Krankheitsaktivität (z.B. B-Symptomatik bei malignen Lymphomen)
 - Reaktion auf Transfusion von Blutprodukten
 - Reaktion auf Gabe von Zytostatika, Antikörpern, Zytokinen bzw. hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, Interferon- α , Interleukin-2)

Tabelle 1 ▶ Indikation zur Einleitung einer empirischen antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit febriler Neutropenie (modifiziert nach [1, 2])

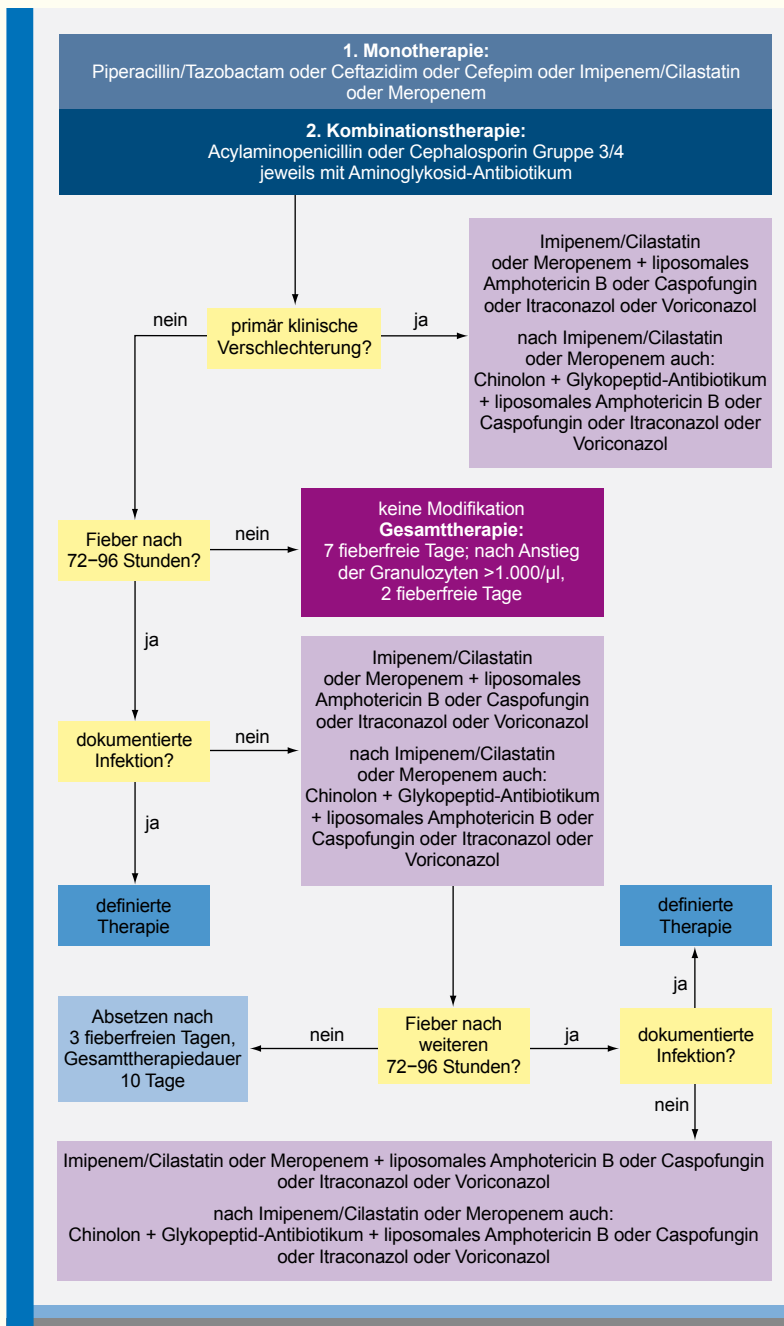


Abbildung 1 ▶ Behandlungsalgorithmus bei Hochrisiko-Patienten mit febriler Neutropenie (modifiziert nach [1])

mikrobiologisch gesicherten Infektionen sollten darüber hinaus auch die wiederholten mikrobiologischen Untersuchungen eine erfolgreiche Eradikation der Erreger belegen. Liegt kein Keimnachweis vor und wird eine ausschließlich empirische Therapie durchgeführt, sollte diese bei ausbleibender Entfieberung in Intervallen von 72 Stunden bis 96 Stunden überprüft und gegebenenfalls modifiziert werden.

Empirische antimikrobielle Therapie

Bei Hochrisiko-Patienten mit Neutropenie und Fieber unklarer Ätiologie erfolgt die Auswahl der empirischen antimikrobiellen Initialtherapie auf Grundlage der bei mikrobiologisch gesicherten Infektionen diagnostizierten Erreger und der in klinischen Studien gesicherten Erfolgsraten (**Abbildung 1**). Dabei sollte nicht nur die Häufigkeit der möglicherweise beteiligten Mikroorganismen, sondern auch die Bedrohlichkeit einer Infektion mit diesen Erregern berücksichtigt werden. Dementsprechend sind gramnegative Aerobier wie *Escherichia coli*, *Klebsiella*-Spezies und *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Streptococcus*-Spezies und *Staphylococcus aureus* das Hauptziel der Initialtherapie.

Als Standardregimes in der empirischen Initialtherapie der Hochrisiko-Patienten mit febriler Neutropenie sind Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem oder Meropenem, jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum, geeignet. Eine Kombinationstherapie kann in Zentren mit problematischer Resistenzlage sinnvoll sein.

Führt die initiale antimikrobielle Therapie nicht innerhalb von 72 Stunden bis 96 Stunden zur Entfieberung, ist möglicherweise eine Therapieumstellung erforderlich. Eine erneute genaue klinische Untersuchung (Haut, Venenkatheter, Fundus, Perianalregion) und eine Computertomographie der Thoraxorgane sind zu diesem Zeitpunkt unverzichtbar. Liegen klinische oder laborchemische Hinweise auf einen möglichen Infektionsfokus in Leber, Milz oder Nieren vor, sollte zusätzlich eine Computertomographie oder eine Sonographie der abdominalen Organe veranlasst werden. Bei klinisch stabilen Patienten, bei denen weiterhin kein Erregernachweis oder Infektionsfokus vorliegt, kann die antimikrobielle Therapie für weitere 72 Stunden bis 96 Stunden unverändert beibehalten werden [1, 2, 4]. Ist der Patient nicht klinisch stabil und ein Wiederanstieg der Zahl neutrophiler Granulozyten in den nächsten Tagen nicht zu erwarten, ist die zusätzliche Gabe eines Breitspektrum-Antimykotikums wie beispielsweise liposomales Amphotericin B oder Caspofungin indiziert. Der Stellenwert eines gleichzeitigen Wechsels der antibakteriellen Therapie ist nicht gesichert. Häufig wird dabei ein Carbapenem-Antibiotikum anstelle des Penicillin- oder Cephalosporin-Präparats eingesetzt. Ein Glykopeptid-Antibiotikum ist als rein empirische Second-line-Therapie ineffektiv [5, 6].

Bei Patienten mit kurz andauernder Neutropenie, die keine sonstigen Hochrisikomerkmalen haben (**Tabelle 2**), ist in Abweichung von diesen Therapien oftmals eine weniger breit angelegte und zum Teil oral

applizierbare antimikrobielle Behandlung, in der Regel unter Verwendung von Amoxicillin-Clavulansäure in Kombination mit Ciprofloxacin oder Levofloxacin, möglich.

Modifikation der Initialtherapie

Etwa 85% der Patienten mit Hautinfiltraten oder Entzündungssymptomen an den Eintrittsstellen bzw. subkutanen Verlaufswegen zentraler Venenkatheter sprechen auf eine kalkulierte Initialtherapie mit einem Betalactam-Antibiotikum und einem Glykopeptid-Antibiotikum (Teicoplanin oder Vancomycin) an [7]. Die sofortige Entfernung des Katheters ist meistens bei einem Nachweis von *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Candida*-Spezies indiziert.

Bei abdominellen oder perianalen Infektionen sollte die antimikrobielle Therapie eine gegen Anaerobier wirksame Substanz beinhalten. Wird Piperacillin/Tazobactam oder ein Carbapenem appliziert, kann auf die Zugabe eines weiteren gegen Anaerobier wirksamen Antibiotikums verzichtet werden. Bei einer Enteritis mit Nachweis von *Clostridium-difficile*-Enterotoxinen ist die orale Gabe von Metronidazol, in schweren oder refraktären Fällen auch von Vancomycin erforderlich.

Die Initialtherapie bei Patienten mit pulmonalen Infiltraten und lang andauernder Neutropenie sollte aufgrund der häufigen Beteiligung von Fadenpilzen auch ein gegen *Aspergillus*-Spezies wirksames Antimykotikum wie beispielsweise Voriconazol oder liposomales Amphotericin B enthalten [8, 9, 10]. Dies gilt insbesondere, wenn Lungeninfiltrate unter antibiotischer Therapie aufgetreten sind oder bereits initial nachgewiesene Lungeninfiltrate auf eine antibiotische Therapie nicht ansprechen oder in einer vorausgehenden Neutropeniephase bereits eine vermutete oder gesicherte Pilzinfektion der Lunge aufgetreten ist. Bei einer gegen *Aspergillus*-Spezies wirksamen Therapie ist der frühzeitige Behandlungsbeginn entscheidend für die Effektivität [9, 10].

Bei Nachweis von *Pneumocystis jiroveci* muss unverzüglich eine hoch dosierte parenterale Cotrimoxazol-Therapie für zwei bis drei Wochen eingeleitet werden.

Bei Patienten, die nach allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation Lungeninfiltrate entwickeln, ist immer an eine Zytomegalievirus-Infektion (CMV) zu denken.

Bei gesichertem Nachweis der Erreger sollten bei der Auswahl der geeigneten Antibiotika folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- das In-vitro-Resistenzspektrum der nachgewiesenen Erreger,

Kriterien

lebensbedrohlicher Infektionsverlauf nicht zu erwarten

- erwartete Neutropenedauer maximal 5 Tage
- keine Hinweise auf ZNS-Infektion, hochgradige Pneumonie, Venenkatheter-Infektion
- Allgemeinzustand nicht wesentlich beeinträchtigt (Karnofsky-Index >60%)
 - keine Anzeichen von Sepsis oder Schock
 - keine ausgeprägten abdominellen Beschwerden (± Diarrhoen)
 - keine Dehydratation
- keine Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z.B. entgleister Diabetes mellitus, Hyperkalzämie) oder intravenösen Supportivtherapie

orale Antibiotika möglich

- kein rezidivierendes Erbrechen
- keine Chinolonprophylaxe oder -therapie innerhalb der letzten 4 Tage
- Compliance mit oraler Medikation zu erwarten

ambulante Behandlung möglich

- medizinische Betreuung sichergestellt
 - Patient lebt nicht allein
 - Patient/Mitbewohner haben Telefon
 - Patient kann innerhalb 1 Stunde eine Klinik erreichen, die in der Behandlung von Patienten mit Neutropenie erfahren ist
 - Patient ist bewusstseinsklar, kennt und versteht die Risiken

Tabelle 2 ▶ Kriterien für die Einordnung in die Niedrigrisikogruppe (modifiziert nach [1, 2])

- die pharmakokinetischen Eigenschaften der Antibiotika (Konzentration am Infektionsort),
- das typische Nebenwirkungsprofil,
- die individuellen Kontraindikationen,
- die klinikinternen Erfahrungen und Applikationsgewohnheiten und
- pharmakoökonomische Faktoren. ■

Literatur

- [1] Link H et al. (2003) *Ann Hematol* 82, Suppl 2: S105–S117
- [2] Maschmeyer G et al. (2004) *Chemother J* 13: 134–141
- [3] Bodey GP et al. (1985) *Arch Intern Med* 145: 1621–1629
- [4] Hughes WT et al. (2002) *Clin Infect Dis* 34: 730–751
- [5] Cometta A et al. (2003) *Clin Infect Dis* 37: 382–389
- [6] Erjavec Z et al. (2000) *J Antimicrob Chemother* 45: 843–849
- [7] Link H et al. (1994) *Ann Hematol* 69: 231–243
- [8] Commers JR et al. (1984) *Pediatr Infect Dis J* 3: 423–428
- [9] Maschmeyer G et al. (2003) *Ann Hematol* 82, Suppl 2: S118–S126
- [10] Maschmeyer G et al. (1994) *Cancer* 73: 2296–2304

Adhäsionsmoleküle und G-CSF



Interview mit
Prof. Dr. Anthony D. Ho,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg

Adhäsionsmoleküle induzieren nach dem Rezeptor-Ligand-Prinzip einen Kontakt zwischen den Zellen sowie Folgereaktionen, wie beispielsweise die Stammzellmobilisierung bzw. das Homing. Darüber hinaus sind Adhäsionsmoleküle für die Bindung der normalen und leukämischen Stammzellen an den Knochenmarknischen von Bedeutung.

■ **Welche Bedeutung haben Adhäsionsmoleküle bei der Stammzellmobilisierung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF)?**

Ho: Adhäsionsmoleküle sind entscheidend am so genannten Homing, d.h. der Anreicherung von Stammzellen im Knochenmark, beteiligt. Über die Adhäsionsmoleküle werden die Stammzellen dort verankert. Die Selbsterneuerung der Stammzellen erfolgt im Knochenmark. Hinweisen zufolge können Enzyme, wie beispielsweise neutrophile Elastase, die durch G-CSF hochreguliert werden, die Adhäsionsmoleküle spalten. Die Stammzellen lösen sich daraufhin aus dem Knochenmark und gelangen ins periphere Blut, wo sie für die Transplantation entnommen werden können.

■ **Warum lassen sich nicht bei allen Patienten bei einer autologen Stammzelltransplantation genügend eigene Stammzellen mobilisieren?**

Ho: Zumeist haben diese Patienten eine intensive stammzelltoxische Vorbehandlung bekommen,

sodass kumulativ eine dauerhafte Reduktion der Stammzellen induziert wurde. Das Risiko einer dauerhaften Stammzellschädigung ist um so höher, je intensiver die Vorbehandlung, d.h. die Chemo- oder Strahlentherapie, war. Je mehr Stammzellen geschädigt wurden, desto schwieriger ist es, bei diesen Patienten ausreichend Stammzellen zu mobilisieren. Darüber hinaus gelingt es bei etwa 7% der Patienten nicht, eine ausreichende Menge der Stammzellen zu mobilisieren, obwohl diese Patienten nicht zuvor mit knochenmarktoxischen Substanzen behandelt wurden. Vermutlich ist bei diesen Patienten die Bindung über die Adhäsionsmoleküle so stark, dass die bislang übliche Mobilisierung der Stammzellen mit G-CSF nicht erfolgreich ist.

■ **Welche Möglichkeiten bestehen, die Stammzellmobilisierung bei diesen Patienten zu verbessern?**

Ho: Mit AMD 3100 wird eine Substanz klinisch untersucht, die den Rezeptor CXCR4 (Chemokine (C-X-C motif) Receptor 4) auf der Oberfläche der Stammzellen blockiert. CXCR4 interagiert mit SDF (Stromal Cell-Derived Factor)-1alpha, einem Liganden auf der Zellmembran der Stromazellen. Die Interaktion von CXCR4 mit SDF-1alpha ist ein wesentlicher Mechanismus der Adhäsion der Stammzellen im Knochenmark. Indem AMD 3100 den Rezeptor CXCR4 blockiert, inhibiert die Substanz die Anreicherung der Stammzellen im Knochenmark. Es kommt zur Mobilisierung der Stammzellen, die ins periphere Blut ausschweben.

■ **Welche Bedeutung haben andere Adhäsionsmoleküle für die Stammzellmobilisierung?**

Ho: Derzeit sind mindestens 20 Adhäsionsmoleküle bekannt, die in die Wechselwirkung zwischen Blutstammzellen und ihren Nischen im Knochenmark involviert sind. Deren Funktionsmechanismen müssen jedoch noch weiter untersucht werden. Hat der Rezeptor CXCR4 an den Liganden SDF-1alpha gebunden, wird beispielsweise eine Kaskade weiterer

durch Adhäsionsmoleküle vermittelter Mechanismen induziert. Offensichtlich kommt es zu einem Informationsaustausch zwischen beiden Zellarten, in dessen Verlauf Transduktionssignale eingeschaltet werden, die den Selbsterneuerungsprozess der Stammzellen aktivieren. Die Herausforderung besteht darin, die relative Bedeutung der verschiedenen Adhäsionsmoleküle bzw. der durch sie induzierten Prozesse für die Anreicherung im Knochenmark und die Selbsterneuerung der Stammzellen zu identifizieren. Die CXCR4/SDF-1alpha-Interaktion scheint – zumindest für die erste Stufe der Stammzellenanreicherung im Knochenmark – von großer Bedeutung zu sein. Den Ergebnissen von Tierversuchen zufolge wird durch die Blockade von SDF-1alpha die Interaktion mit CXCR4 zu 90% inhibiert.

■ **Wird AMD 3100 als Monotherapie eingesetzt oder mit G-CSF kombiniert?**

Ho: Den vorliegenden Daten zufolge ist AMD 3100 zur Stammzellmobilisierung in Kombination mit G-CSF und als Monotherapie wirksam. Im Tiermodell potenzieren sich beide Substanzen gegenseitig, sodass von einer synergistischen Wirkung ausgegangen werden kann. Wie Untersuchungsergebnisse zeigen, verhindert AMD 3100 in Kombination mit G-CSF die Adhäsion der Stammzellen im Knochenmark nahezu vollständig.

■ **Welche Patienten profitieren von der Kombinationstherapie mit AMD 3100 und G-CSF?**

Ho: Die Kombinationstherapie mit AMD 3100 und G-CSF wurde bei Patienten mit multiplem Myelom bzw. Lymphom-Erkrankungen untersucht, bei denen vor einer autologen Stammzelltransplantation nicht ausreichend Stammzellen mobilisiert werden konnten. Es gab keine Therapieversager. In weiteren klinischen Studien soll evaluiert werden, ob auch Patienten, die ausreichend Stammzellen mobilisieren, von dieser Kombinationstherapie profitieren.

■ **Welche Bedeutung haben Adhäsionsmoleküle für die Mobilisierung bei Leukämiezellen aus dem Knochenmark?**

Ho: Auch die leukämischen Stammzellen – Ausgangspunkt der Leukämie – überleben die Chemo- oder Strahlentherapie durch Adhäsion in ihren Nischen im Knochenmark. Analog zu den gesunden Stammzellen lassen sich die leukämischen Stammzellen ebenfalls durch AMD 3100 plus G-CSF aus dem Knochenmark herauslösen und in das zirkulierende Blut ausschwemmen, wo sie für zytotoxische Substanzen angreifbar sind. Im

Knochenmark sind die leukämischen Stammzellen dagegen therapeutisch kaum angreifbar. Dies erklärt auch, warum bei Patienten mit Leukämie nach Jahren oder Jahrzehnten ein Rezidiv auftreten kann. Ergebnissen früherer Untersuchungen zufolge ist dieses Prinzip – eine Mobilisierung persistierender leukämischer Stammzellen aus dem Knochenmark – möglich. Die Mobilisierung mit G-CSF und AMD 3100 könnte die Effektivität erhöhen. Darüber hinaus scheinen weitere spezifische Antikörper und Adhäsionsmoleküle an der Anreicherung der Stammzellen im Knochenmark beteiligt zu sein, sodass möglicherweise zukünftig Rezidive gezielt verhindert werden könnten. Die Herausforderung besteht darin, die relative Bedeutung der verschiedenen Adhäsionsmechanismen zu identifizieren und Unterschiede zwischen normalen Stammzellen und Leukämiezellen sowie individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten für die Therapie zu nutzen.

„Die Kombinationstherapie mit AMD 3100 und G-CSF wurde bei Patienten mit multiplem Myelom bzw. Lymphom-Erkrankungen untersucht, bei denen vor einer autologen Stammzelltransplantation nicht ausreichend Stammzellen mobilisiert werden konnten.“

■ **Gibt es weitere Ansatzpunkte, die Kenntnisse über die CXCR4/SDF-1alpha-Interaktion in der Onkologie zu nutzen?**

Ho: Die Metastasierung einiger solider Tumoren, z.B. des Mamma- und Prostatakarzinoms, läuft ebenfalls über die Expression von CXCR4 und die Interaktion mit SDF-1alpha ab. Offensichtlich wandern die Metastasen dieser Tumoren mit dem beschriebenen Homing-Mechanismus ins Knochenmark, wo sie sich festsetzen und vermehren können. Es könnte somit möglich sein, durch die Blockade der CXCR4/SDF-1alpha-Interaktion die Metastasierung entweder zu verhindern oder zu behandeln, indem maligne Zellen aus dem Knochenmark herausgelöst und analog zu leukämischen Stammzellen therapeutisch angreifbar gemacht werden. ■

Modellbasierte Optimierung der G-CSF-Prophylaxe

Dr. Markus Scholz, Dr. Christoph Engel und Prof. Dr. Markus Löffler,
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig

Vorhersagen zur Prophylaxe bzw. Behandlung einer Neutropenie nach Chemotherapie sind mithilfe eines mathematischen Modells der menschlichen Granulopoese für verschiedene Einsatzmöglichkeiten von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) möglich. So können optimierte Therapieschemata ausgewählt werden, die anschließend in klinischen Studien untersucht werden.

Trotz der Entwicklung neuer spezifischer Therapieansätze wie beispielsweise monoklonale Antikörper ist die zytotoxische Chemotherapie ein Standard in der kurativen und adjuvanten Behandlung vieler Tumorerkrankungen (Mamma-, Ovarial-, Keimzell- und Bronchialtumoren sowie hämatologische maligne Erkrankungen). Infolge der in Studien nachgewiesenen Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden bei einigen Tumorerkrankungen die Therapieschemata intensiviert.

Aufgrund der geringen Gewebsspezifität der eingesetzten zytotoxischen Substanzen kommt es jedoch u.a. verstärkt zu hämatologischen Nebenwirkungen. Grad-3/4-Neutropenien sind dabei besonders problematisch, da diese mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, therapiebedingter Mortalität, Hospitalisierung, Antibiotikagabe, Therapieabbrüchen, -verzögerungen oder -reduktionen assoziiert sind. Deshalb wird zur Prophylaxe bzw. Behandlung der Neutropenie das Zytokin Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) appliziert.

Es gibt jedoch nur wenige Untersuchungen zum optimalen Einsatz von G-CSF während der Chemotherapie. Die Effektivität der G-CSF-Prophylaxe hängt von der angewandten Chemotherapie, dem Beginn und der Dosierung der G-CSF-Gabe, dem G-CSF-Derivat sowie von individuellen Faktoren der Patienten ab. Aufgrund dieser zahlreichen Therapieparameter ist eine Untersuchung der optimalen G-CSF-Prophylaxe allein anhand klinischer Studien nicht mit vertretbarem Zeit- und Kostenaufwand zu realisieren.

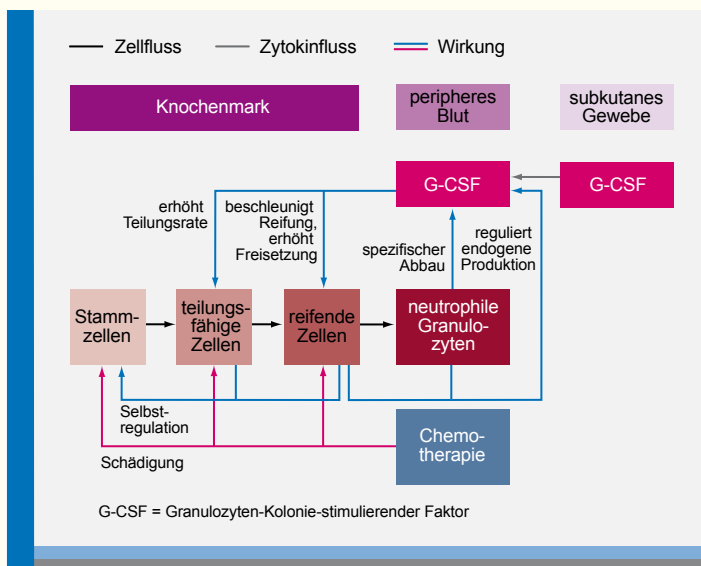


Abbildung 1 ▶ Schematische Darstellung des Modells der Granulopoese (modifiziert nach [1, 2])

Mathematisches Modell

Mit einem mathematischen Modell der menschlichen Granulopoese unter einer Chemotherapie und G-CSF-Einsatz ist es möglich, Therapieschemata zu identifizieren, die bei gleicher Wirksamkeit mit einem möglichst geringen Risiko für eine Neutropenie assoziiert sind (**Abbildung 1**).

Das Modell beschreibt den zeitlichen Verlauf der Entwicklung reifer neutrophiler Granulozyten aus hämatopoetischen Stammzellen während verschiedener Teilungs- und Reifungsstadien im Knochenmark sowie die körpereigene Regulation dieser Prozesse, die durch unterschiedliche Zytokine, darunter auch endogen produziertes G-CSF, erfolgt. Dabei werden die durch die Applikation von Chemotherapie bzw. G-CSF induzierten Änderungen der Zellzahlen einzelner Entwicklungs-

stufen im Knochenmark und im peripheren Blut quantitativ erfasst. Die durch die Chemotherapie verursachte Reduktion der Knochenmarkszellen ist von der Dosierung und der Art der eingesetzten Substanzen abhängig. Das applizierte G-CSF bewirkt, wie sein körpereigenes Pendant, eine vermehrte Zellteilung, eine schnellere Reifung und eine erhöhte Freisetzung der Zellen aus dem Knochenmark. Messungen der G-CSF-Konzentration im Serum zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Applikation wurden genutzt, um ein pharmakokinetisches Modell zu konstruieren.

Mithilfe des Modells lassen sich Vorhersagen zu Änderungen der Zellzahlen und der G-CSF-Konzentration im Blut nach Applikation zytotoxischer Substanzen und G-CSF treffen. Zur Überprüfung der Gültigkeit des Modells wurden die erstellten Vorhersagen mit Daten aus klinischen Studien von mehr als 3.000 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen, die unterschiedliche Chemotherapieeregime erhalten hatten, verglichen. Es konnten gute Übereinstimmungen beobachtet werden (**Abbildung 2**) [z.B. 1].

Das Modell kann dazu verwendet werden, Vorhersagen zu noch nicht klinisch untersuchten Therapievarianten zu treffen. Dazu ist es jedoch notwendig, die toxische Wirkung der Chemotherapie zuvor anhand verfügbarer Daten von Patienten unter dieser Therapie zu schätzen. Gut geeignet sind die Ergebnisse großer multizentrischer Studien mit einer möglichst engmaschigen Erfassung des Blutbildes der Patienten unter der Therapie. Die Daten der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) wurden beispielsweise für die meisten Modellprojekte verwendet. Auf Basis dieser Studienergebnisse können unterschiedliche, von der bisherigen Standardtherapie abweichende Zeitpunkte oder Dosierungen von G-CSF simuliert und die optimale Neutropenieprophylaxe abgeschätzt werden, die dann in nachfolgenden Studien klinisch geprüft werden kann.

Risikoadaptierte G-CSF-Applikation

Eine weitere Einsatzmöglichkeit des Modells ist die Entwicklung risikoadaptierter G-CSF-Applikationspläne. Mehrere Risikofaktoren für die Entstehung einer Neutropenie sind bekannt. Dazu gehören beispielsweise Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand des Patienten. Mithilfe des Modells sind Vorhersagen möglich, wieviel G-CSF bei Patienten mit einem bestimmten Risiko benötigt wird und wann mit der Applikation begonnen werden sollte. Zudem

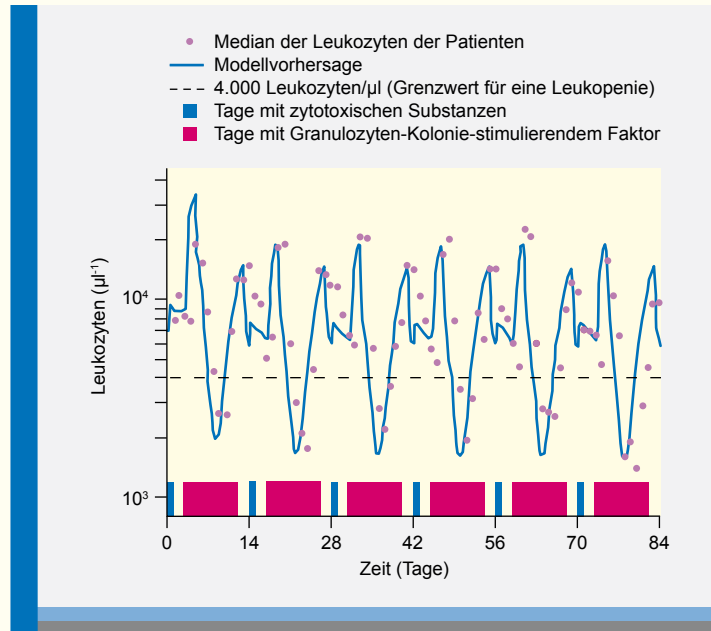


Abbildung 2 ▶ Vergleich der Modellvorhersagen mit klinischen Daten am Beispiel einer Therapie mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (CHOP)-14 bei älteren Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (modifiziert nach [1])

können unter Verwendung geschätzter Dosis-Toxizitätsbeziehungen Aussagen über mögliche weitere Intensivierungen der Therapie bei Patienten mit niedrigem Toxizitätsrisiko getroffen werden. Dies könnte zukünftig zu einer Individualisierung sowohl der Chemotherapie als auch der G-CSF-Prophylaxe führen [2]. Dazu sind jedoch zunächst klinische Studien erforderlich.

Ziel zukünftiger Modellarbeiten ist die Analyse weiterer Chemotherapien und neuer G-CSF-Derivate. Des Weiteren werden Modelle zu anderen Blutzelllinien entwickelt, um die gesamte Hämatotoxizität einer Therapie vorhersagen zu können. ■

Literatur

- [1] Engel C et al. (2004) Blood 104: 2323–2331
- [2] Scholz M et al. (2006) Br J Haematol 132: 723–735

Langzeitbeobachtung gesunder Spender



33rd Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 23rd Meeting of the EBMT Nurses Group, 6th Meeting of the EBMT Data Management Group, Lyon/Frankreich, 25. bis 28. März 2007

G-CSF wird bei gesunden Spendern zur Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut eingesetzt. Mittels Apheresen können die Stammzellen aus dem peripheren Blut des Spenders entnommen und den Patienten transplantiert werden. Die periphere Blutstammzelltransplantation mit G-CSF-mobilisierten Stammzellen wurde vor mehr als zehn Jahren erstmals eingesetzt; heute wird diese Methode häufiger angewendet als Knochenmarktransplantationen.

Bei der Entnahme hämatopoetischer Stammzellen steht die Sicherheit für den gesunden Spender im Vordergrund. Verglichen mit der Knochenmarkentnahme wird die Applikation von G-CSF bei gesunden Spendern zur Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen als weniger belastend für die Spender angesehen. Die Langzeitsicherheit der Spender nach G-CSF-Applikation wird genau beobachtet.

In einer gemeinsamen Sitzung der EBMT und der WMDA (World Marrow Donor Association) zur Langzeitnachbeobachtung gesunder Spender wurden die bislang vorliegenden Daten verschiedener Spenderregister und Organisationen aus unterschiedlichen Ländern analysiert.

Es wurden weder bei verwandten noch bei nicht verwandten Spendern erhöhte Inzidenzen maligner Erkrankungen beobachtet. Der Gesundheitsfragebogen vor der Spende sollte laut Vorschlag der WMDA dennoch um die Frage nach einem erstgradig Verwandten mit einer Leukämie oder einer ähnlichen Erkrankung ergänzt werden. Diese Frage dient einer späteren epidemiologischen Auswertung. Eine Familienhistorie mit hämatologischen Erkrankungen ist kein Ausschlusskriterium für eine Spende. Auch Spender mit erstgradig Verwandten mit myeloischen Erkrankungen können G-CSF erhalten. Des Weiteren soll die Aufklärung der gesunden Spender um einen Passus ergänzt werden, der die bisherigen Daten der Langzeitbeobachtung der gesunden Spender beschreibt (siehe Kasten).

G-CSF-Dosierung

Eine weitere Empfehlung der WMDA betrifft die G-CSF-Dosierung. Es wird darauf hingewiesen, dass die G-CSF-Dosis nicht über die empfohlene, zugelassene Dosierung hinaus erhöht werden sollte. In Europa beträgt die zugelassene G-CSF-Dosierung 10µg/kg Körpergewicht. ■

Aufklärung gesunder Spender – neuer Passus

Jeder Mensch kann während seines Lebens an Krebs erkranken, beispielsweise an einer Leukämie, einem Lymphom oder einer ähnlichen malignen Erkrankung.

G-CSF stimuliert das normale Wachstum der Blutzellen. Berichten zufolge kann G-CSF bei Patienten mit Tumorerkrankungen oder abnormalen Blutzellen auch das Wachstum von Leukämiezellen anregen. Es ist aber nicht bekannt, ob G-CSF das individuelle Risiko für eine Tumorerkrankung erniedrigt oder erhöht. Die derzeit verfügbaren Daten von mehreren tausend gesunden Spendern, die G-CSF erhielten, deuten nicht auf Langzeitriskien hin.

Von allen Spendern werden weiterhin die Daten erhoben, um zu prüfen, ob G-CSF langfristig positive oder negative Auswirkungen hat.

Maligne Erkrankungen

Informationsbroschüren für Patienten

SERVICE

Patienten mit malignen Erkrankungen haben einen hohen Informationsbedarf. Das Gespräch mit dem behandelnden Arzt steht dabei an erster Stelle. Schriftliche Informationen, die die Patienten zu Hause lesen können, unterstützen das Arzt-Patienten-Gespräch.

Chugai Pharma stellt zwei Informationsbroschüren für Tumorkranke zur Verfügung. In einer der beiden Broschüren wird die Wirkungsweise der Chemotherapie leicht verständlich erklärt. Zudem werden häufig auftretende Nebenwirkungen beschrieben und Tipps zum Umgang mit unerwünschten Wirkungen gegeben. Ergänzt wird diese Broschüre durch ein Glossar, in dem oft verwendete Begriffe erläutert werden.

In der Broschüre „Wachstumsfaktor G-CSF“ wird das Immunsystem erklärt sowie die durch eine Chemotherapie induzierten Schädigungen des Immunsystems beschrieben.



Des Weiteren wird die Funktion des Wachstumsfaktors G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) dargestellt. In einem ergänzenden Kapitel wird die Applikation von G-CSF bei der Stammzellspende erläutert. Diese Broschüre enthält ebenfalls ein Glossar mit Erklärungen zu verschiedenen Begriffen.

Die Broschüren können bei Chugai Pharma über die Fachreferenten Onkologie oder unter Tel.: 069/66 3000-0 bzw. Fax: 069/66 3000-50 angefragt werden.

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadežda,
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

Ehninger, Gerhard,
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Ho, Anthony D.,
Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

Link, Hartmut,
Medizinische Klinik I, Westfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,
Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Straka, Christian,
Interne Klinik Dr. Argirov, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 2/2007

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin Verlag GmbH
Wissenschaftliche Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Corporate Publishing:

PD Dr. Beate Fruhstorfer (Leitung),
Ulrike Hafner (verantwortlich),
Katharina Finis, Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Ingeborg König,
Dr. Claudia Krekeler, Dr. Christine Leist,
Dr. Sabine Lohrengel, Katrin Stobbe

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Wörmann & Partner, Mannheim

online: www.chugaipharma.de
www.onkodin.de

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

 Springer