

Einsatz von G-CSF und GM-CSF

C. Straka

Eine durch Chemo- oder Strahlentherapie induzierte Neutropenie resultiert klinisch in einer erhöhten Infektanfälligkeit. Bei ausgeprägter Neutropenie erhöht sich die Morbidität und unter Umständen auch die Mortalität einer Therapie. Zur therapeutischen Intervention hinsichtlich einer therapieinduzierten Neutropenie stehen zwei myeloepoetische, rekombinant hergestellte Wachstumsfaktoren zur Verfügung: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF). Beide Faktoren stimulieren die Proliferation von Vorläuferzellen im Knochenmark. G-CSF beschleunigt die Ausreifung der Vorstufen hin zu den neutrophilen Granulozyten des peripheren Bluts. GM-CSF fördert auch die Bildung von Eosinophilen und Monozyten. Von G-CSF stehen zwei variante, rekombinant hergestellte Moleküle zur Verfügung (Tabelle 1). Filgrastim (F) besteht aus 175 Aminosäuren inklusive eines zusätzlichen N-terminalen Methionins zur Expression in *E. coli*. Eine Glykosylierung fehlt. Lenograstim (L) besteht aus den natürlichen 174 Aminosäuren mit einem Kohlenhydratanteil von 4% nach Expression in Hamsterovazellen. Dem

gegenüber besteht das in *E. coli* ohne Glykosylierung exprimierte GM-CSF Molgramostim (M) aus 127 Aminosäuren.

Trotz Unterschieden in der Pharmakologie und im Wirkungsspektrum werden die Substanzen weitgehend identisch angewandt. Wegen einer vermutlich höheren Nebenwirkungsrate von GM-CSF wird jedoch häufig G-CSF der Vorzug gegeben. Hinsichtlich der zugelassenen Indikationen gibt es Unterschiede (Tabelle 2). Auch im Rahmen der autologen und allogenen Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation ergeben sich Anwendungen.

Bislang sind die in Tabelle 2 aufgeführten Indikationen zugelassen.

Die folgenden Empfehlungen zum Einsatz der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (CSF) orientieren sich an den Richtlinien der ASCO von 1994, 1996 und 2000 (1–3), die auf einer kritischen Bewertung der vorhandenen Studienergebnisse basieren. In diesen Richtlinien wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Einhaltung derselben auf freiwilliger Basis und unter Berücksichtigung der individuellen Umstände eines Patienten erfolgen muss. Darüber hinaus

Tabelle 1. Myeloische Wachstumsfaktoren.

Faktor	Bezeichnung	Molekül	Firma	Präparatname
G-CSF	Filgrastim	175 Aminosäuren nicht glykosyliert	Amgen	Neupogen®
	Lenograstim	174 Aminosäuren glykosyliert	Chugai	Granocyte®
GM-CSF	Molgramostim	127 Aminosäuren nicht glykosyliert	Novartis/ Essex	Leucomax®

Table 2. Zugelassene Indikationen für die rekombinanten myeloischen Wachstumsfaktoren.

1. Verkürzung der Dauer von Neutropenie und Verminderung der Häufigkeit neutropenen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer CML und MDS) (F) bzw. einer nicht-myeloischen malignen Erkrankung (L, M) mit konventioneller myelosuppressiver Chemotherapie behandelt werden.
2. Verkürzung der Dauer der Neutropenie bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten (F, L, M^a).
3. Schwere, kongenitale, zyklische und idiopathische Neutropenie mit einer Neutrophilenzahl < 500/μl (F)
4. Mobilisierung von Blutstammzellen (PBSC) in das periphere Blut. (F, L)
5. Behandlung von andauernder Neutropenie bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (F)

^a Keine Empfehlung zur Gabe nach allogener Knochenmarktransplantation, da ausreichende klinische Daten nicht vorliegen.

beziehen sich diese Richtlinien nur auf die klinische Routine, nicht aber auf klinische Studien mit spezifischen Fragestellungen.

Die beiden derzeitigen Hauptziele bei der CSF-Anwendung sind die Vermeidung neutropenen Fiebers sowie die Mobilisierung von Blutstammzellen. Beides ist dazu geeignet, die Durchführbarkeit von Chemotherapien zu erhöhen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und Krankenhauskosten zu vermindern.

Primär-prophylaktischer Einsatz von CSF

Mehrere größere randomisierte Studien bei soliden Tumoren und Lymphomen (4–6) belegten, dass der Einsatz von CSF nach aggressiver Chemotherapie die Rate von febriler Neutropenie um etwa 50% senken kann. Dies hatte jedoch keine Auswirkung auf das Überleben. Die Rate an febrilen Neutropenien betrug im Kontrollarm über 40%. Routinechemotherapien haben jedoch keine Rate an febriler Neutropenie, die höher als 15% wäre. Kostenanalysen haben gezeigt, dass eine Kosteneffizienz für CSF bei den derzeitigen Kosten wohl nur gegeben ist, wenn das Risiko für eine febrile Neutropenie tatsächlich > 40% ist. Die Vermeidung einer febrilen Neutropenie verbessert sicher die Lebensqualität des Patienten und führt zu Kosteneinsparungen durch kürzere oder vermiedene Hospitalisierung und in geringerem Umfang erforderliche supportive Maßnahmen. Der primäre Einsatz von CSF kann dementsprechend dann empfohlen werden, wenn das Risiko einer febrilen Neutropenie 40% oder

mehr beträgt. Bei weniger myelosuppressiven Chemotherapien dürfte – bei fraglichem klinischem Gewinn – keine Kosteneffektivität der CSF-Gabe gegeben sein.

Das Ziel einer Dosisintensivierung der Chemotherapie mit CSF-Einsatz besteht in einer Verbesserung der Krankheitskontrolle oder des Überlebens. Eine sichere Grundlage, auf der der routinemäßige Einsatz dosisintensivierter Regime mit CSF-Gabe empfohlen werden kann, ist derzeit jedoch bei keiner Erkrankung gegeben. Möglicherweise ändert sich das in Zukunft, denn erste Studienergebnisse zeigen bei spezifischen Patientengruppen potenzielle Vorteile einer Dosisintensivierung auf. Hierbei muss jedoch auch ein besonderes Augenmerk auf die Früh- und Spättoxizität sowie das Auftreten von Sekundärmalignomen gerichtet werden. Im Rahmen der Deutschen Hodgkin-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Dosisescalation von BEACOPP in Verbindung mit der Gabe von CSF die Krankheitskontrolle verbessern kann. Die Deutsche Studiengruppe für hoch maligne Lymphome beobachtet derzeit bessere klinische Ergebnisse für ein durch Verkürzung des Zeitintervalls unter CSF dosisintensiviertes CHOP bei älteren Patienten. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigte sich ein besseres Überleben für eine dosisintensivierte Chemotherapie mit CSF-Gabe (7). Solange jedoch umfangreiche Ergebnisse nicht vorliegen, sollte eine Dosisintensivierung mit CSF-Gabe nur im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen.

Einige individuelle Konstellationen können den primären Einsatz von CSF nahe legen. So kann z.B. bei stark vorbehandelten Patienten die Knochenmarkreserve so stark eingeschränkt sein, dass auch weniger intensive Regime zu einer ausgeprägten Myelosuppression führen. Risikofaktoren, die den Einsatz von CSF rechtfertigen könnten, sind eine präexistierende Neutropenie aufgrund der Erkrankung oder Vortherapie, großflächige Vorbestrahlungen, insbesondere des Beckens, eine klinisch bereits in Erscheinung getretene Immunsuppression, das Auftreten einer febrilen Neutropenie bei vergleichbar intensiver Vortherapie oder auch präexistierende Infektionen. Hierbei handelt es sich dann um individuelle Entscheidungen, die im Sinne des Patienten getroffen werden. Es ist zu vermuten, dass ein Teil der Patienten in solcher Situation in der Tat von einer CSF-Gabe profitiert. Dies ist jedoch nicht durch Studienergebnisse belegt.

Sekundär-prophylaktischer Einsatz von CSF

Nach febriler oder lang dauernder Neutropenie im vorangegangenen Chemotherapiezyklus besteht die Möglichkeit, CSF in den folgenden Zyklen sekundär einzusetzen. Ein solches Vorgehen ist dazu geeignet, die Einhaltung der Dosisintensität eines Regimes zu verbessern oder ganz zu gewährleisten. Solange für definierte Regime, die normalerweise keinen prophylaktischen Einsatz von CSF erforderlich machen, kein Überlebensvorteil durch Einhaltung der Dosisintensität gezeigt wurde, sollten bei palliativem Ansatz jedoch zunächst Dosisreduktionen oder Therapieverzögerungen erwogen werden. Von dieser Empfehlung sind jedoch in den neuen ASCO-Richtlinien (3) kurative Therapieansätze ausdrücklich ausgenommen.

Therapeutischer Einsatz von CSF

Die CSF wurden ursprünglich zugelassen, um die Wahrscheinlichkeit einer febrilen Neutropenie nach Chemotherapie zu senken. Im klinischen Alltag kommt es jedoch nicht selten vor, dass man mit Patienten in der therapieinduzierten Neutropenie konfrontiert ist, bei denen noch keine Gabe eines CSF erfolgt und sich die Frage nach deren Einsatz stellt. Die Ziele der therapeu-

peutischen CSF-Gabe bestehen in einer Reduktion der Infektionsrate sowie in der Reduktion der infektionsbezogenen Morbidität und Mortalität.

In einer Studie (8) wurde der Stellenwert der G-CSF-Gabe bei afebrilen Patienten mit schwerer Neutropenie nach Chemotherapie randomisiert untersucht. Obwohl die Phase der Neutropenie in der G-CSF-Gruppe zwei Tage kürzer war, ergaben sich keine klinischen Vorteile für die Patienten, die G-CSF erhielten. Aus diesem Grunde kann die routinemäßige CSF-Gabe für Patienten in afebriler Neutropenie derzeit nicht empfohlen werden.

Die kollektiven Daten aus acht Studien (3) konnten keinen Vorteil für eine CSF-Gabe bei unkomplizierter febriler Neutropenie neben der Antibiotikagabe etablieren. Eine unkomplizierte febrile Neutropenie war wie folgt definiert: Fieber ≤ 10 Tage und kein Anhalt für Pneumonie, Zellulitis, Abszess, Sinusitis, Hypotension, Multiorgan dysfunktion oder invasive Pilzinfektion. Bei klinisch schwerem Verlauf einer febrilen Neutropenie sollte jedoch der Einsatz von CSF neben der Antibiose erwogen werden. Hierbei handelt es sich dann um eine Einzelfallentscheidung meistens ohne Möglichkeit, den klinischen Nutzen zu belegen. Risikofaktoren, die den CSF-Einsatz bei febriler Neutropenie nahelegen, sind eine schwerste Neutropenie ($ANC < 100/\mu l$), eine nicht kontrollierte Grunderkrankung, Pneumonie, Hypotension, Sepsis und invasive Pilzinfektion. Auch ein Alter über 65 Jahre sowie eine Lymphopenie nach Therapie stellen sich als, wenn auch weniger gesicherte, Risikofaktoren dar.

Stammzellmobilisierung, Hochdosistherapie und Auto- und Allotransplantation hämatopoetischer Stammzellen

Für die Unterstützung der Stammzellmobilisierung zur Steigerung der Stammzellausbeute nach myelosuppressiver Chemotherapie besitzt die CSF-Gabe einen gesicherten Stellenwert (9, 10). Darüber hinaus können durch alleinige CSF-Gabe ohne vorgeschaltete Chemotherapie autologe und auch allogene periphere Blutstammzellen mobilisiert und dann mittels Leukapherese gesammelt werden. Hierbei ist die CSF-Gabe kürzer (4–6 Tage) und normalerweise höher

dosiert als die CSF-Gabe im Anschluss an eine myelosuppressive Chemotherapie. Nur die CSF-Gabe ermöglicht die Mobilisierung und Gewinnung allogener Stammzellen. Hierdurch wird die herkömmliche Knochenmarkentnahme in Vollnarkose umgangen. Durch die Gabe autologer oder allogener mobilisierter Blutstammzellen werden aufgrund der schnelleren hämatopoetischen Regeneration (11–13) sowie der damit verbundenen Reduktion supportiver Maßnahmen und der Hospitalisierung im Vergleich zur Knochenmarktransplantation etwa 20% der Gesamtkosten eingespart. Obwohl die CSF im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation empfohlen werden können, liegen derzeit noch keine abschließenden Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit der allogenen peripheren Stammzellen für die Entwicklung oder Verstärkung einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), insbesondere der chronischen GvHD vor. Die allogene periphere Stammzelltransplantation wird daher weiterhin im Vergleich mit der allogenen Knochenmarktransplantation in Studien evaluiert.

Verschiedene Studien zu G-CSF und GM-CSF nach autologer und allogener Knochenmarktransplantation belegten, dass hierdurch die Neutropeniedauer nach Transplantation signifikant reduziert werden konnte, verbunden mit einer kürzeren Hospitalisierung und einer Verringerung der Tage mit Fieber (14–19). Für eine Verstärkung der GvHD durch CSF nach allogener Knochenmarktransplantation ergaben sich keine Hinweise. Auch nach autologer peripherer Stammzelltransplantation kann die Regeneration der Neutrophilen noch begrenzt weiter durch den Einsatz von CSF gesteigert werden (20). Da die Regeneration der Neutrophilen hier allerdings ohnehin schnell erfolgt, werden derzeit auch Regime mit reduzierter CSF-Gabe nach Autotransplantation untersucht. Im Falle eines verzögerten Engraftments nach peripherer Stammzelltransplantation sollten CSF gegeben werden.

CSF bei akuten Leukämien und MDS

Studienergebnisse der Therapie akuter Leukämien zeigten eine signifikante Verkürzung der Neutropeniedauer und der Hospitalisierung im

Rahmen von Induktion und Konsolidierung um etwa fünf Tage durch die Gabe von CSF. Diese Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes bedeutet, dass der Einsatz von CSF kosteneffektiv sein kann. Hinsichtlich der Krankheitskontrolle ergaben sich nach derzeitigem Wissensstand weder Vor- noch Nachteile. Diese Ergebnisse beziehen sich auf den primärprophylaktischen Einsatz von CSF. Dieser erscheint somit indiziert, es sind jedoch insbesondere die Festlegungen in Studienprotokollen zu beachten. Gerade bei älteren Patienten, die aufgrund von Komorbidität häufiger außerhalb von Studien behandelt werden, stellt sich dann insbesondere die Frage einer CSF-Gabe nach Chemotherapie.

Im Rahmen der Deutschen Multizentrischen AML-Therapiestudie der AMLCG, wird derzeit das G-CSF-„Priming“ in Hinsicht auf Anzahl und Dauer der erzielten Remissionen untersucht.

Die aktuellen Richtlinien der ASCO (3) empfehlen bei ALL die CSF-Gabe nach Induktion und Konsolidierung. G-CSF wird bereits generell als Teil der Induktions- und Konsolidierungstherapie im Rahmen der Deutschen Multizentrischen ALL-Therapiestudie für Erwachsene der GMALL eingesetzt.

Bei MDS kann eine längerfristige G-CSF-Gabe derzeit nicht empfohlen werden. Eine intermittierende Gabe bei Patienten mit schwerer Neutropenie und wiederkehrenden Infektionen sollte erwogen werden.

CSF bei kombinierter Chemo-/Radiotherapie

Die CSF-Gabe bei kombinierter Chemo-/Radiotherapie kann die Neutropeniedauer verkürzen. Möglicherweise bestehen auch positive Wirkungen auf den Schweregrad einer Mukositis. Andererseits wurden unter CSF-Gabe bei kombinierter Chemo-/Radiotherapie verstärkt Thrombozytopenien und ein Anstieg der pulmonalen Toxizität beobachtet (21). Demzufolge wird von CSF in diesem Zusammenhang abgeraten, insbesondere bei mediastinaler Bestrahlung.

Die derzeitigen Empfehlungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Empfehlungen zum Einsatz von CSF.

Primär-prophylaktischer Einsatz	
normal dosierte Chemotherapie	nicht empfohlen
aggressive Chemotherapie	empfohlen, wenn erwartete Rate an febriler Neutropenie > 40%
Dosiseskalation	derzeit nur in Studien
Risikokonstellation	Einzelfallentscheidung
Sekundär-prophylaktischer Einsatz	
palliativer Therapieansatz	nicht empfohlen
kurativer Therapieansatz	empfohlen
Therapeutischer Einsatz	
afebrile Neutropenie	nicht empfohlen
febrile Neutropenie	nicht generell empfohlen, jedoch Einzelfallentscheidung bei Risikokonstellation
Stammzellmobilisierung	
autolog	empfohlen
allogen	empfohlen
Einsatz nach Transplantation	
autologes Knochenmark	empfohlen
allogenes Knochenmark	empfohlen
autologe PBSC	empfohlen
allogene PBSC	empfohlen
Akute Leukämien und MDS	
AML	Einsatz sollte erwogen werden, Studienprotokolle sind zu beachten
ALL	empfohlen
MDS	keine Empfehlung der längerfristigen Gabe
Kombinierte Chemo-/Radiotherapie	nicht empfohlen

Dosierung und Anwendung der CSF

Die empfohlenen Dosierungen der CSF sind in Tabelle 4 aufgeführt. Nach Chemotherapie sollte die CSF-Gabe frühestens 24 Stunden nach deren Verabreichung erfolgen. Häufig wird zwei bis drei Tage nach Chemotherapie mit der CSF-Gabe begonnen. Derzeit wird auch der verzögerte CSF-Einsatz untersucht. Diese Ergebnisse müssen für weitere Empfehlungen abgewartet werden. Generell ist das Ziel, die CSF-Gabe über den Nadir hinaus so lange fortzusetzen, bis wieder normale und stabile Neutrophilenzahlen erreicht sind. Nach myelosuppressiver Chemotherapie wird empfohlen, die CSF-Gabe bis zum Wiedererreichen einer normalen Neutrophilenzahl im Blut (mindestens 2000 Neutrophile/ μ l)

fortzusetzen. Im Rahmen der Mobilisierung und Blutstammzellgewinnung wird die CSF-Gabe normalerweise so lange erfolgen, bis die Stammzellensammlungen abgeschlossen worden sind. Nach Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation erfolgt die CSF-Gabe häufig so lange, bis an drei aufeinander folgenden Tagen die Neutrophilenzahl > 1000/ μ l liegt oder an einem Tag > 10 000/ μ l erreicht worden sind.

Vergleich zwischen G-CSF und GM-CSF

Richtlinien zur relativen Wertigkeit und Anwendung von G-CSF versus GM-CSF können nicht vorgeschlagen werden, da nur einzelne größere Vergleichsstudien existieren. Die Nebenwirkungsrate unter GM-CSF erscheint zumindest

Tabelle 4. Empfohlene Dosierungen der CSF.

G-CSF (Filgrastim)

nach myelosuppressiver Chemotherapie: 5 µg/kg subkutan (oder intravenös) täglich
 Blutstammzellmobilisierung allein mit CSF: 10 µg/kg täglich subkutan für 4–6 Tage
 autologe Blutstammzellmobilisierung in der Kombination von CSF mit Chemotherapie: 5 µg/kg subkutan täglich
 nach Blutstammzelltransplantation: 5 µg/kg subkutan (oder intravenös) täglich
 nach Knochenmarktransplantation: 10 µg/kg subkutan (oder intravenös) täglich als
 Anfangsdosis, bei eintretender Neutrophilenregeneration Reduktion auf 5 µg/kg

G-CSF (Lenograstim)

nach myelosuppressiver Chemotherapie: 150 µg/m² subkutan täglich
 Blutstammzellmobilisierung allein mit CSF: 10 µg/kg subkutan täglich für 4–6 Tage
 autologe Blutstammzellmobilisierung in der Kombination von CSF mit Chemotherapie: 150 µg/m² subkutan
 täglich
 nach Blutstammzelltransplantation: 150 µg/m² subkutan (oder intravenös) täglich
 nach Knochenmarktransplantation: 150 µg/m² subkutan (oder intravenös) täglich

GM-CSF (Molgramostim)

nach myelosuppressiver Chemotherapie: 5–10 µg/kg subkutan täglich, Anfangsdosis 5 µg/kg
 nach autologer Knochenmarktransplantation: 10 µg/kg täglich intravenös, Infusion über 4–6 Stunden

etwas höher als die unter G-CSF. Insgesamt ist die Verträglichkeit beider Faktoren gut. Häufig beobachtete Nebenwirkungen bei Patienten mit malignen Erkrankungen durch Filgrastim sind leichte bis mäßige (10%) und auch schwere Knochen- und Muskelschmerzen (3%), die normalerweise mit Standard-Schmerzmitteln behandelt werden können. Nicht selten findet sich eine reversible Erhöhung von LDH und alkalischer Phosphatase. Unter Lenograstim sind Knochen- und Muskelschmerzen bei diesen Patienten etwa gleich häufig. Die häufigsten Nebenwirkungen von Lenograstim bei der Blutstammzellmobilisierung gesunder Personen bestehen in Kopfschmerzen (30%), Knochenschmerzen (23%), Rückenschmerzen (17,5%) und Schwäche (11%). Auch vorübergehende Erhöhungen von GOT, GPT und alkalischer Phosphatase werden unter Lenograstim beobachtet. Unter Molgramostim wurden neben den chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen auch häufiger Knochenschmerzen, Fieber und allergische Reaktionen an den Injektionsstellen bei subkutaner Gabe beobachtet. Schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten unter allen drei Substanzen selten auf, z.B. das ARDS, wobei jedoch die Kausalität unklar ist. Die hier gemachten prozentualen Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen basieren auf den Angaben der

Hersteller. In einer größeren Studie zum Vergleich von GM-CSF mit G-CSF bei Patienten mit afebriler Neutropenie nach Chemotherapie (22) zeigte sich für G-CSF eine geringfügig schnellere Neutrophilenerholung, jedoch ohne Auswirkung auf den klinischen Verlauf hinsichtlich der Inzidenz von Fieber oder Hospitalisierung. Es gab auch keine signifikanten Unterschiede in der Nebenwirkungsrate. In einer weiteren Studie zeigte sich eine effektivere Stammzellmobilisierung nach Chemotherapie mit G-CSF als mit GM-CSF (23).

Literatur

- 1 American Society of Clinical Oncology (1994) Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 12: 2471–2508
- 2 American Society of Clinical Oncology (1996) Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 14: 1957–1960
- 3 Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al (2000) 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 18: 3558–3585
- 4 Crawford J, Ozer H, Stoller R et al (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of

- fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (r-metHuG-CSF). *New Engl J Med* 325: 164–170
- 5 Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C et al (1993) Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29 A: 319–324
 - 6 Pettengell R, Gurney H, Radford JA et al (1992) Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 80: 1430–1436
 - 7 Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P et al (2000) Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 18: 395–404
 - 8 Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM et al (1997) Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *New Engl J Med* 336: 1776–1780
 - 9 Schwartzberg LS, Birch R, Hazelton B et al (1993) Peripheral blood stem cell mobilization by chemotherapy with and without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Hematology* 1: 317–327
 - 10 Gianni AM, Siena S, Bregni M et al (1989) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* ii: 580–585
 - 11 Beyer J, Schwella N, Zingsem J et al (1995) Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: A randomized comparison. *J Clin Oncol* 13: 1328–1335
 - 12 Schmitz N, Linch DC, Dreger P et al (1996) Randomized trial of filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 347: 353–357
 - 13 Pavlevic S, Bishop M, Tarantolo S et al (1997) Hematopoietic recovery after allogeneic blood stem-cell transplantation compared with bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 15: 1608–1616
 - 14 Advani R, Chao NJ, Homing SJ et al (1992) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as an adjunct to autologous hemopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Ann Intern Med* 116: 183–189
 - 15 Gulati S, Bennett C (1992) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as adjunct therapy in relapsed Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 116: 177–182
 - 16 De Witte T, Gratwohl A, Van Der Lely N (1992) Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor accelerates neutrophil and monocyte recovery after allogeneic T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Blood* 79: 1359–1365
 - 17 Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R et al (1995) Phase III randomized, double-blind placebo-controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 15: 949–954
 - 18 Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M et al (1989) Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* ii: 891–895
 - 19 Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A et al (1994) Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. *Lancet* 343: 696–700
 - 20 Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL et al (1995) Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 13: 1323–1327
 - 21 Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K et al (1995) Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: A prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 13: 1632–1641
 - 22 Beveridge RA, Miller JA, Kales AN et al (1998) A comparison of the efficacy of sargramostim (yeast-derived RhuGM-CSF) and filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. *Cancer Invest* 16: 366–373
 - 23 Weaver CH, Schulman KA, Wilson-Relyea B et al (2000) Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 18: 43–53