



Rastové faktory v prevencii a liečbe febrilnej neutropénie

MUDr. Iveta Pálkovácová

Ambulancia klinickej onkológie, Nemocnica Rimavská Sobota

Neutropénia je závažný nežiaduci účinok systémovej protinádorovej liečby, limituje jej podávanie. Komplikácie vzniknuté v dôsledku neutropénie sú spojené s nárastom morbidity, mortality, finančných nákladov na podpornú liečbu a pri kuratívnom zámere liečby môžu nepriaznivo ovplyvniť jej celkový výsledok.

Za komplikácie neutropénie považujeme:

- febrilnú neutropéniu (FN)
- zníženie relatívnej intenzity dávky (RDI) chemoterapie

Za určitých okolností je vhodné týmto stavom predchádzať použitím rastových faktorov myelopoézy (G-CSF). Cieľom odporúčania je definovať racionálne použitie G-CSF pre prevenciu a liečbu neutropénie u pacientov liečených chemoterapiou pre malígne nádorové ochorenie s výnimkou myeloproliferatívnych chorôb.

Profylaktické použitie G-CSF je racionálne len v prípade protinádorovej liečby s kuratívnym zámerom alebo paliatívnej liečby preukázateľne predlžujúcej celkové prežívanie alebo čas do progresie ochorenia. K rozvoju prevencie a liečby FN prispel fakt, že v roku 1983 bol objavený a purifikovaný myšací G-CSF (granulocytové kolónie stimulujúci faktor) – glykoproteín, ktorý stimuluje kostnú dreň na produkciu granulocytov a ich vypúšťanie do periférnej krvi. Z pohľadu funkcie ho môžeme označiť za cytokín, má hormonálnu aktivitu a je produkovaný rôznymi tkanivami (endotel, makrofágy a ďalšie imunitné bunky). G-CSF stimuluje prežitie, proliferáciu, diferenciáciu a funkciu neutrofilných prekurzorov a zrelých neutrofilov. Gén pre G-CSF je lokalizovaný na 17. chromozóme, reguluje rast a dozrievanie granulocytov prostredníctvom signálnych dráh Janus kináza (JAK), signálny transduktor a aktivátor transkripcie (STAT), Ras/mitogén – aktivovaná proteín kináza (MAPK) a fosfatidylinozitol 3-kináza (PI3K)/proteín kináza B. Na povrchu prekurzorových buniek v kostnej dreni nachádzame G-CSF receptor, ktorý po stimulácii spúšťa proliferáciu a diferenciáciu buniek na zrelé granulocyty a je účinný spúšťač mobilizácie hematopoetických kmeňových buniek z kostnej drene do periférnej krvi.

Na terapeutické použitie je známych niekoľko glykoproteínových foriem vytváraných biotechnológiou rekombinantnej DNA v bunkách baktérií *Escherichia coli*.

Filgrastim: počas rozpadu 3 – 4 hodiny. Filgrastim sa má podávať denne ako subkutánna injekcia, pokiaľ počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď

sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie lieku. Po 1 až 2 týždňoch liečby sa môže začiatková dávka zdvojnásobiť alebo rozdeliť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa dávka môže individuálne upravovať každé 1 až 2 týždne tak, aby sa priemerný počet neutrofilov udržal medzi hodnotami $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zväziť rýchlejší režim zvyšovania dávky.

Pegfilgrastim: konjugáciou s polyetylénoglykolom (PEG) vznikla pegylovaná forma filgrastimu, ktorá má polčas rozpadu 15 – 80 hodín. V dvoch randomizovaných, dvojito slepých štúdiách s pacientmi užívajúcimi myelosupresívnu chemoterapiu doxorubicínu a docetaxelu, znížilo podávanie pegfilgrastimom raz počas cyklu trvanie neutropénie a výskyt febrilnej neutropénie podobne, ako to bolo pozorované v prípade denného podávania filgrastimom (stredná hodnota 11 denných podaní). V prípade neprítomnosti podpory rastového faktora viedlo toto obmedzenie k stredne dlho trvajúcej (5 až 7 dní) neutropénii stupňa 4 a 30 – 40% výskytu febrilnej neutropénie. V jednej štúdii (n = 157), kde bola podávaná stála dávka 6 mg pegfilgrastimom, sa v skupine s pegfilgrastimom stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 pohybovala na úrovni 1,8 dňa v porovnaní s 1,6 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,23 dňa, 95% interval spoľahlivosti – 0,15; 0,63). Počas celej štúdie bol nárast febrilnej neutropénie 13% u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 20% u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 7%, 95% interval spoľahlivosti – 19%, 5%). V druhej štúdii (n = 310), kde bola podávaná dávka upravená podľa hmotnosti (100 $\mu g/kg$), v skupine s pegfilgrastimom bola stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 1,7 dňa v porovnaní s 1,8 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,03 dňa, 95% interval spoľahlivosti – 0,36, 0,30). Celkový nárast febrilnej neutropénie bol 9% u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 18% u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 9%, 95% interval spoľahlivosti – 16,8%, – 1,1%).

Lipegfilgrastim je nová molekula filgrastimom, analógu G-CSF, ktorá bola uvedená do klinického používania v roku 2013. Úpravou štruktúry, pridaním kovalentného konjugátu s metoxypolyetylénoglykolom sa významne zmenili farmakokinetické vlastnosti pôvodného liečiva, polčas rozpadu na 30 – 60 hodín. Prvá kľúčová klinická štúdia XM22-03 (fázy III) bola aktívne kontrolovaná štúdia u 202 pac. s rakovinou prsníka v štádiu II – IV, dostávajúcich najviac 4 cykly chemoterapie obsahujúcej doxorubicín a docetaxel. Pacientky boli randomizované v pomere 1:1 na podávanie 6 mg lipegfilgrastimom alebo 6 mg pegfilgrastimom. Táto štúdia preukázala noninferioritu dávky 6 mg lipegfilgrastimom v porovnaní s dávkou 6 mg pegfilgrastimom z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa, ktorým bolo trvanie závažnej neutropénie v prvom cykle chemoterapie. Najnovšie dostupná analýza Interim štúdie LEOS (poster ESMO 2016),

ktorá zahŕňala pacientky s rôznymi typmi nádorov liečené cytotoxickou chemoterapiou, bolo cieľom posúdenie účinku lipegfilgrastimu v primárnej alebo sekundárnej prevencii neutropénie. V analýze bolo hodnotených 621 pacientov (z nich 39,8% liečených pre Ca prsníka a 24% pre lymfóm), vysoké riziko FN malo 53,1%, stredné 37,2% pac., u 80,7% (501) pac. bol lipegfilgrastim podaný v PP; vynechanie dávky CHT bolo pozorované u 0,3% pac. v skupine, ktorá užívala lipegfilgrastim v PP, nebolo zaznamenané pri použití lipegfilgrastimu v SP; odloženie dávky CHT bolo pozorované: u 10,2% pac. pri podaní v PP, u 15,2% pac. pri podaní v SP; k zníženiu dávky CHT došlo: u 4,8% pac. pri podaní v PP a u 7,6% pac. pri podaní v SP; výskyt neutropénie/FN bol pozorovaný u 7,7%, resp. 2,4% pac. pri podaní v PP a u 13,3%, resp. 1,2% pac. pri podaní v SP. Druhou je Interim analýza štúdie NADIR: nemecká prospektívna neintervenčná multicentrická štúdia prebiehala v 270 ambulantných centrách a nemocniciach v Nemecku, jej úlohou bolo posúdiť účinky lipegfilgrastimu v profylaxii neutropénie indukovanej chemoterapiou u pacientok s karcinómom prsníka. Z analýzy vyplýva, že: 274 z 741 pac. s Ca prsníka bolo liečených chemoterapiou podávanou v dávkovo denzných režimoch (DDR) a obsahujúci aspoň jednu z troch látok: epirubicín, cyklofosamid, taxan; 50,7%, resp. 41,6% (pri DDR) pac. malo minimálne jednu komorbiditu; 89,1%, resp. 97,1% (pri DDR) pac. bolo liečených v (neo)adjuvancii; 96,1% pac. bolo liečených režimami s antracyklínmi a/alebo taxánmi; vysoké riziko FN malo 55,9%, resp. 68,6% (pri DDR) pac., stredné 42,4%, resp. 29,9% (pri DDR) pac., u 83,7%, resp. 98,5% (pri DDR) pac. bol lipegfilgrastim podaný v primárnej profylaxii; u 2,2%, resp. 1,8% (pri DDR) pac. sa počas daného obdobia vyskytla aspoň jedna epizóda FN; nutnosť zníženia dávky CHT bola hlásená v 5,5%, resp. 4,2% (pri DDR) cyklov; len v 0,7%, resp. 0,6% (pri DDR) cyklov CHT bola dávka znížená v dôsledku neutropénie indukovanej chemoterapiou.

Použitie G-CSF v profylaxii febrilnej neutropénie

Pri hodnotení rizika berieme do úvahy typ ochorenia, chemoterapeutický režim (výška dávky, dávkovo denzný režim), rizikové faktory zo strany pacienta (vek nad 65 rokov, predliečenie chemoterapiou alebo rádioterapiou, preexistujúca neutropénia, nízky performans status, komorbidita) a liečebný zámer (kuratívna/adjuvantná liečba, liečba zameraná na predĺženie prežívania, liečba symptómov).

Na podklade týchto rizikových faktorov pacientov stratifikujeme na skupiny:

- s vysokým rizikom (> 20 % riziko FN),
- intermediárnym rizikom (10 – 20 % riziko FN),
- nízkym rizikom (< 10 % riziko FN).

U pacientov s vysokým rizikom febrilnej neutropénie sa profylaktické použitie G-CSF odporúča. Odporúčanie je založené na výsledkoch viacerých randomizovaných štúdií, ktoré dokumentujú, že riziko vzniku febrilnej neutropénie je signifikantne redukované pri profylaktickom použití G-CSF. Na ilustráciu, v jednej z týchto štúdií znížil pegfilgrastim incidenciu FN na 1% oproti placebo (17%)⁽⁷⁾. U pacientov s vysokým rizikom vzniku FN sa preto odporúča profylaktické podanie G-CSF bez ohľadu na to, či ide o kuratívnu liečbu, liečbu predlžujúcu prežitie, alebo liečbu symptómov.

Pacientov s intermediárnym rizikom vzniku FN je potrebné posúdiť vždy individuálne a zväžiť pomer rizika a benefitu v konkrétnom prípade. Berieme do úvahy jednotlivé rizikové faktory zo strany pacienta, pravdepodobnosť rozvoja FN

a jej možné dôsledky. Pacienti s nízkym rizikom vzniku FN sa nepovažujú za vhodných na podpornú liečbu G-CSF, no v prípade, že liečime kuratívnu chemoterapiou a následky vzniknutej FN môžu byť fatálne, je vhodné liečbu G-CSF podať⁽⁸⁾.

Osobitá situácia vzniká u pacientov s nižším rizikom, kde dôjde k vzniku FN po prvom cykle chemoterapie a v pláne je podanie ďalších cyklov s rovnakými dávkami cytostatík. V takomto prípade pacienta považujeme za vysokorizikového a je potrebné mu v ďalších cykloch aplikovať profylaktickú liečbu G-CSF- vtedy už hovoríme o sekundárnej profylaxii FN.

Použitie G-CSF v sekundárnej profylaxii febrilnej neutropénie

Predchádzajúca epizóda FN je rizikovým faktorom pre výskyt ďalších epizód FN v priebehu chemoterapie, tým sa zvyšuje riziko vzniku komplikácií vrátane predĺženia intervalov medzi jednotlivými aplikáciami chemoterapie a/alebo redukcia intenzity dávky chemoterapie. Platí odporúčenie použiť G-CSF k sekundárnej profylaxii FN v prípade kuratívnej liečby alebo paliatívnej liečby predlžujúcej celkové prežívanie pacientov alebo čas do progresie ochorenia.

S ohľadom na cieľ a možnosti onkologickej liečby je racionálnym alternatívnym riešením využiť v sekundárnej profylaxii FN redukciiu dávky chemoterapie alebo jej zmenu za režim s nižšou myelotoxicitou. Toto riešenie je možné pri paliatívnej chemoterapii, ktorá si kladie za cieľ len zmierniť symptómy ochorenia.

Použitie G-CSF v liečbe febrilnej neutropénie

Rutinná aplikácia G-CSF pri nekomplikovanej FN sa neodporúča. Randomizované štúdie dokázali, že podanie rastových faktorov skracuje dĺžku trvania neutropénie, zvyšuje liečebnú odpoveď na antibiotický režim, skracuje dĺžku hospitalizácie. Neznižuje úmrtnosť na FN a neskracuje čas podávania antibiotík.

Z aplikácie G-CSF v čase vzniku alebo v priebehu FN má prospech len skupina chorých s prítomnosťou závažných komplikácií alebo s rizikovými faktormi ich rozvoja. Ide o pacientov s:

FN komplikovanou multiorgánovým zlyhávaním pri septickom syndróme, kardio-pulmonálnom zlyhávaní, generalizovanej mykotickéj infekcii, zápalovým pľúcny infiltrátom, rizikovými faktormi morbidita a mortality FN (v čase vzniku/v priebehu FN):

súvisiacimi s protinádorovou liečbou: protrahovaná (> 10 dní) neutropénia, pokles neutrofilov < 0,1 × 10⁹/l, pokles CD4⁺ lymfocytov < 0,2 × 10⁹/l,

súvisiacimi so stavom pacienta: prítomnosť dvoch a viac závažných komorbidít (CHOCHP, DM, nutričný stav, anémia, nízky PS – performance status), vek > 65 rokov, vznik FN v priebehu hospitalizácie, prítomnosť otvorenej rany, katétrov, akútna infekcia, poškodenie slizničných bariér, renálne zlyhávanie, nedostatočné compliance, hemodynamická nestabilita.

Pokiaľ febrilná neutropénia vznikne v čase profylaktického podávania G-CSF, po tom, ako bol podávaný filgrastim, pokračuje sa ďalej v jeho aplikácii, ak bol použitý profylakticky pegfilgrastim, ďalší G-CSF sa neaplikuje.

Dávkovanie a spôsob podávania prípravkov G-CSF

Výber G-CSF závisí od rozhodnutia lekára. V prípade biosimilars bola pri všetkých registrovaných prípravkoch preukázaná rovnaká biologická účinnosť a zameniteľnosť s originálnym prípravkom – Neupogen.

Prvá dávka filgrastimu má byť aplikovaná v rozmedzí 24 hodín pred a 24 hodín po chemoterapii. Filgrastim sa podáva denne, uprednostňuje sa subkutánne podanie. Denné podávanie by malo pokračovať až dovtedy, kým sa neprekoná najnižšia očakávaná hranica množstva (nadir) neutrofilov a/alebo kým sa ich počet nevráti do normálneho rozmedzia.

Pegfilgrastim a lippegfilgrastim – u osôb s hmotnosťou nad 45 kg sa odporúča jednorazová podkožná aplikácia pegylovaného filgrastimu 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegylovaný filgrastim by nemal byť podaný skôr ako za 24 hodín po chemoterapii a zároveň nie neskôr ako 14 hodín pred začatím ďalšieho cyklu. Jeho použitie je tak výhodné pri chemoterapii s 3-týždňovými cyklami, navyše nie je potrebná denná, často bolestivá subkutánna aplikácia.

Nežiaduce účinky a kontraindikácie použitia G-CSF

Najčastejším nežiaducim účinkom v súvislosti s aplikáciou G-CSF boli bolesti pohybového systému miernej až strednej intenzity, dajú sa potlačiť bežnými analgetikami. G-CSF nesmie byť podávaný pacientom so známou precitlivosťou na účinnú a/alebo pomocnú látku. Filgrastim nesmie byť použitý na zvýšenie dávky cytotoxickej chemoterapie nad rámec ustanovených režimov dávkovania.

Syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže ohrozovať život, ak sa oneskorí liečba, sa po podaní G-CSF alebo derivátov zaznamenal väčšinou u pacientov s nádorovým ochorením podstupujúcich chemoterapiu.

Liečba G-CSF nevyklučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. G-CSF môže spôsobovať aj reverzibilnú trombocytopeniu, odporúča sa pravidelné sledovanie počtu trombocytov a hematokritu.

Záver

Najnovšie klinické údaje svojimi výsledkami podporujú opodstatnenosť klinického používania G-CSF v onkologickej terapii na skrátenie trvania ťažkej neutropénie a zníženia počtu febrilných neutropénií. S použitím G-CSF sa dosiahlo, že aj myelotoxické režimy chemoterapie je možné pacientom podávať s minimalizáciou rizika vzniku febrilnej neutropénie, a takto zabrániť fatálnym komplikáciám cytotoxickej liečby. Takýmto spôsobom sme schopní maximalizovať efektívnosť chemoterapie a dosiahnuť čo najlepší terapeutický efekt. Nežiaduce účinky, vyskytujúce sa počas liečby, nie sú výnimočné a sú typické pre danú farmakologickú skupinu.



LEKÁRSKE NOVINY

Mesačník slovenských lekárov
a zdravotníckych pracovníkov

Číslo: September 2018

Ročník I.

Evidenčné číslo: EV 5695/18

ISSN 2585-9595

Vydavateľ:

VEEVENT s.r.o.

Sídlo: Harmónia 3003, 900 01 Modra

Obchodný register Okresného súdu Bratislava

I, Oddiel: Sro, Vložka číslo: 120127/B

IČO: 50 910 639

DIČ: 2120531853

IČ DPH: SK2120531853

IBAN SK29 7500 0000 0040 2575 0172

Šéfredaktorka

Mgr. Karolína Kolesárová, PhD.

Redakcia

Peter Valo, Mgr. Jana Matisová, Mgr. Jozef Breza

Jazykové korektúry

Mgr. Diana Židová, PhD.

Email - redakcia: redakcia@lekarskenoviny.sk

Telefón: +421 917 799 278

Obchod a marketing

Radoslav Kolesár

Email - inzercia: inzercia@lekarskenoviny.sk

Email - obchod: obchod@lekarskenoviny.sk

Layout a grafika

Bc. Miroslav Pekár (www.mpg.sk)

Web stránka

www.lekarskenoviny.sk

FB

www.facebook.com/Lekárske-noviny-2444027439005327

Upozornenie

Na všetky texty sa vzťahuje autorské právo. Za obsah textov a reklám zodpovedajú ich autori a zadávateľ. Vydavateľ si vyhradzuje právo na skrátenie a formálnu úpravu textov a na ich jazykovú úpravu. Vydavateľ si tiež vyhradzuje právo na umiestnenie inzercií, reklamných článkov, pokiaľ nebolo ich umiestnenie dohodnuté so zadávateľom. Kopírovanie a rozširovanie textov, grafov a fotografií alebo ich častí je povolené len s výslovným súhlasom vydavateľa. Uverejnené texty, reklamné články a inzercie majú výlučne informatívny charakter a v žiadnom prípade nemôžu nahradiť odborné stanovenie diagnózy odborným vyšetrením. Vydavateľ nezodpovedá za škody, ktoré by mohli vzniknúť nedodržením vyššie uvedených povinností a záväzkov.