

Použitie rastových faktorov myelopoézy v profylaxii febrilnej neutropénie

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Matej Hrnčár², MUDr. Juraj Sokol, PhD.¹, MUDr. Ivana Plameňová, PhD.¹, MUDr. Lubica Váleková, PhD.¹, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Onkologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Febrilná neutropénia (FN) je charakterizovaná poklesom počtu neutrofilov pod $0,5 \times 10^9/l$ a výstupom telesnej teploty nad 38°C . Najčastejšie sa vyskytuje u onkologických pacientov, ktorým je podávaná antineoplastická chemoterapia. Teplota je hlavným klinickým príznakom FN. Neutropénia je závažná toxicita chemoterapie ovplyvňujúca jej dávkovanie a FN často vyžaduje prolongovanú hospitalizáciu a liečbu širokospektrálnymi antibiotikami. Môže zapríčiniť redukciiu dávok alebo odklady ďalších cyklov chemoterapie a negatívne tak ovplyvniť požadovaný výsledok liečby. Výskyt FN je podmienený množstvom rizikových faktorov, ako napr. typom nádorového ochorenia, vekom, pohlavím pacienta, ale aj typom a intenzitou protinádorovej liečby. Mortalita a morbidita na FN v posledných rokoch klesá. Je to spôsobené adekvátnou antibiotickou liečbou, preventívnymi opatreniami, zohľadnením rizika rozvoja FN a zlepšujúcim sa manažmentom o pacienta.

Kľúčové slová: myelotoxicita, febrilná neutropénia, rastové faktory

Use of myelopoiesis growth factors in prophylaxis of febrile neutropenia

Febrile neutropenia (FN) is characterized by a decrease in neutrophils number to values below $0.5 \times 10^9/L$ and an occurrence of fever higher 38°C . It commonly occurs in cancer patients as a result of chemotherapy regimens. Fever is one of the characteristic symptoms of FN. Neutropenia is a serious side effect of chemotherapy, affecting its dosage, and FN often requires prolonged hospitalization and treatment with broad spectrum antibiotics. It may cause dose decreases or delays in next chemotherapy cycle which could negatively affect treatment outcome. The incidence of FN is variable according to a multitude of factors such as the type of cancer, the age, and sex of the patient, and the type of treatment. The morbidity and mortality rates of FN have decreased over the years as a result of the use of appropriate antibiotic treatment, preventive measures, risk assessment procedures and adequate patient management plans.

Key words: myelotoxicity, febrile neutropenia, growth factors

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(2):128-132

Úvod

Rastové faktory stimulujúce biely vývojový rad (G-CSF; granulocyte colony-stimulating factor) je skupina liečiv, ktoré regulujú proliferáciu, diferenciáciu a aktiváciu buniek myeloidného radu. Cieľom podávania G-CSF u pacientov, ktorí dostávajú myelosupresívnu liečbu, je redukciiu výskytu febrilnej neutropénie (FN).

FN je definovaná (1, 2):

- počtom neutrofilov = ako absolútny počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ alebo $< 1,0 \times 10^9/l$ s predpokladom poklesu pod $0,5 \times 10^9/l$ počas 48 hodín,
- horúčkou. Definície horúčky a spôsoby jej merania sú rôzne, zvyčajne sa za horúčku považuje teplota $> 38^\circ\text{C}$ (trvajúca viac než jednu hodinu alebo dva výstupy nad 38°C za 12 hodín alebo jednorazový výstup telesnej teploty nad $38,5^\circ\text{C}$). Meranie teploty v axilách, orálne, vnútrošne je považované za optimálne, rektálne meranie pacien-

tom s neutropéniou neodporúčame. Niekedy sa však prejaví infekcia u neutropenického pacienta aj bez horúčky. Osobitnú pozornosť je preto potrebné venovať pacientom vo vyššom veku, pacientom s urémiou či v liečbe kortikoidmi, kde nemusia byť typické príznaky infekcie a prvým prejavom neutropénie je až septický šok.

Napriek významnému pokroku v prevencii a liečbe FN ostáva jednou z najzávažnejších komplikácií chemoterapie. Celková miera úmrtnosti je okolo 5 % u pacientov so solídnyim nádorom a okolo 11 % u pacientov s hematoonkologickou diagnózou. Najhoršiu prognózu majú pacienti s dokázanou bakteriémiou. Pri dokázanej gram negatívnej infekcii je úmrtnosť až 18 %. Pri gram pozitívnych infekciách je úmrtnosť podstatne nižšia (5 %). Tento článok vychádza z najnovších NCCN odporúčaní (National Comprehensive Cancer Network) vydaných v roku 2017 (1).

Hodnotenie rizika rozvoja febrilnej neutropénie

Pred podaním prvého cyklu chemoterapie je potrebné zhodnotiť potenciálne riziko rozvoja FN u daného pacienta. Po zohľadnení rizikových faktorov na strane pacienta a chemoterapeutického režimu delíme pacientov do troch skupín (1):

- vysoké riziko rozvoja FN ($> 20\%$ riziko),
- stredné riziko rozvoja FN ($10\% - 20\%$ riziko),
- nízke riziko.

Chemoterapeutické režimy a riziko rozvoja febrilnej neutropénie

Režimy s vysokým rizikom rozvoja FN sú podľa NCCN odporúčaní tie, pri ktorých klinické štúdie preukázali rozvoj FN u $> 20\%$ pacientov. Títo pacienti nemali predchádzajúcu skúsenosť s chemoterapiou. Zároveň treba zdôrazniť, že aj pridanie monoklonovej protilátky

k chemoterapeutickému režimu ešte viac zvyšuje riziko rozvoja FN. V tabuľke sú zhrnuté režimy s vysokým rizikom FN (1, 3).

Rizikové faktory rozvoja febrilnej neutropénie na strane pacienta

Najdôležitejším rizikovým faktorom rozvoja FN je vysoký vek (> 65 rokov) (4 – 9). K ďalším faktorom patrí predchádzajúca skúsenosť s podávaním chemoterapie alebo rádioterapie, pre-existujúca neutropénia, infiltrácia kostnej drene nádorom, nízky výkonnostný stav, komorbidity (najmä obličkové a hepatálne zlyhávanie), HIV (human immunodeficiency virus) infekcia alebo preexistujúci iný infekčný stav. Väčšina týchto faktorov bola identifikovaná Lymanom et al. v roku 2011 (10).

Rizikové kategórie pacientov

Pacienti s vysokým rizikom rozvoja febrilnej neutropénie

NCCN odporúčania uvádzajú, že profylaktické podanie G-CSF má byť vždy realizované u pacientov v kategórii s vysokým rizikom. Toto odporúčanie bolo následne implementované aj do odporúčaní ASCO (American Society of Clinical Oncology) a EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (11, 12). Tieto dôkazy sú založené na výsledkoch niekoľkých veľkých randomizovaných štúdií, ktoré preukázali signifikantné zníženie rizika rozvoja FN u pacientov, u ktorých bol predpoklad rozvoja FN 20 % v prípade nepodávania profylaxie. Napríklad randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná štúdia Vogel et al. (pegfilgrastím vs. placebo) ukázala jednoznačné zníženie výskytu FN u pacientov, u ktorých bol 20 % predpoklad výskytu FN. Ide o dosiaľ najväčšiu randomizovanú štúdiu, kde bol profylakticky podávaný G-CSF. Do štúdie boli zaradené ženy s karcinómom prsníka, ktoré boli liečené monoterapiou docetaxelom (100 mg/m² každé tri týždne). Pacientky boli randomizované na rameno s placebom (n = 465) a pegfilgrastímom (n = 463). Oba lieky boli aplikované 24 hodín po podaní che-

moterapie. V skupine s placebom sa FN vyskytla u 17 % pacientok. Naproti tomu v skupine pacientok s pegfilgrastímom bol výskyt FN len 1 %. Hospitalizáciu vyžadovalo 1 % pacientov v skupine s pegfilgrastímom. Celkovo 14 % pacientov bolo hospitalizovaných v placebovej skupine. Po prvom cykle chemoterapie bol výskyt FN 11 % v placebovej skupine a < 1 % v pegfilgrastímovej skupine (13). Do druhej štúdie, ktorú uvádzame, bolo zaradených 175 pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín:

1. profylaxia len antibiotikami,
2. profylaxia antibiotikami + G-CSF.

V prvej skupine bol výskyt FN po prvom cykle chemoterapie 24 %, zatiaľ čo v druhej bol len 10 %. V druhom až piatom cykle bol výskyt 17 % v prvej skupine vs. 11 % v druhej skupine. Autori štúdie v závere uvádzajú, že podanie G-CSF redukovalo výskyt FN a infekčných komplikácií u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc, ktorí dostávali chemoterapiu (14).

V súhrne, u pacientov s vysokým rizikom vzniku FN sa jednoznačne odporúča profylaktické podanie G-CSF, a to aj bez ohľadu na liečebný zámer (kuratívna liečba, liečba predlžujúca prežitie alebo liečba symptómov). V rámci profylaxie FN rozoznávame primárnu (podanie G-CSF v 1. cykle chemoterapie 24 – 72 h po jej ukončení a vo všetkých ďalších na základe opätovného zhodnotenia cyklu) a sekundárnu profylaxiu (aplikácia G-CSF od 2. cyklu, ak v 1. cykle došlo k vzniku FN).

Pacienti so stredným rizikom rozvoja febrilnej neutropénie

NCCN definuje stredné riziko rozvoja FN ako 10 % až 20 % pravdepodobnosť objavenia sa FN alebo chemoterapiou indukovanej neutropénie. V tomto prípade sa odporúča individualizovaný prístup k pacientovi. Lekár musí zvážiť potenciálne akútne následky prípadnej neutropenickej udalosti, ako aj následné protipatrenia, napr. vplyv redukcie dávky chemoterapie na prognózu pacienta. Ak je výsledok zvýšeného rizika FN daný predovšetkým faktormi zo strany pacienta, potom je podanie G-CSF rozumné. Ale v prípade, že zvýšené riziko FN je dané len chemoterapeutickým režimom,

Tabuľka. Chemoterapeutické režimy s vysokým predpokladom rozvoja febrilnej neutropénie (upravené podľa Crawford J et al., 2017)

Nádory močového mechúra
- MVAC (metotrexát, vinblastín, doxorubicín a cisplatina)
Nádory prsníka
- TAC (docetaxel, doxorubicín, cyklofosfamid)
- TC (docetaxel, cyklofosfamid)
- TCH (docetaxel, karboplatina, trastuzumab)
Hodgkinov lymfóm
- eskalovaný BEACOPP (bleomycín, etopozid, doxorubicín, cyklofosfamid, vinkristín, prokarbazín, prednizón)
Nádory obličiek
- doxorubicín/gemcitabín
Non-Hodgkinov lymfóm
- EPOCH (etopozid, prednizón, vinkristín, cyklofosfamid, doxorubicín)
- ICE (ifosfamid, karboplatina, etopozid)
- CHOP-14 (cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón)
- MINE (mesna, ifosfamid, mitoxantrón, etopozid)
- DHAP (dexametazón, cisplatina, cytarabín)
- hyper-CVAD (cyklofosfamid, vinkristín, doxorubicín, dexametazón)
Malígný melanóm
- režimy založené na dakarbazíne, ktoré sú kombinované s aplikáciou interferónu alfa
Mnohopočetný myelóm
- DT-PACE (dexametazón/talidomid/cisplatina/doxorubicín/cyklofosfamid/etopozid)
± bortezomib
Nádory vaječníkov
- topotekan
- docetaxel
Sarkómy
- MAID (mesna, doxorubicín, ifosfamid, dakarbazín)
- doxorubicín
- ifosfamid/doxorubicín
Malobunkový nádor pľúc
- topotekan
Nádory semenníkov
- VelP (vinblastín, ifosfamid, cisplatina)
- VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatina)
- BEP (bleomycín, etopozid, cisplatina)
- TIP (paklitaxel, ifosfamid, cisplatina)
<i>* tento zoznam nie je kompletný (existujú aj iné režimy/lieky, pri ktorých je dokázaný vysoký predpoklad rozvoja febrilnej neutropénie)</i>

je potrebné zvážiť aj iné alternatívy, ako napr. zmenu režimu chemoterapie alebo redukciu dávky podávaných liečiv (1).

V súhrne, ak sú rizikové faktory zo strany pacienta priaznivé, prípadne vieme ponúknuť chemoterapiu s nižším myelotoxickým účinkom, vtedy uvažujeme skôr o nepodaní rastového faktora, v opačnom prípade však podanie G-CSF má svoj opodstatnený význam.

Pacienti s nízkym rizikom rozvoja febrilnej neutropénie

Nízke riziko rozvoja FN definujú NCCN odporúčania ako pravdepodobnosť jej výskytu pod úrovňou 10 %. V tomto prípade sa rutinné používanie G-CSF neodporúča. Ale aj v tejto skupine je možné zvážiť podávanie G-CSF, a to u pacientov, ktorí dostávajú kuratívnu alebo adjuvantnú liečbu a existuje tu signifikantné medicínske riziko úmrtia počas FN (1).

V súhrne, pacienti s nízkym rizikom vzniku FN sa nepovažujú za vhodných na podpornú liečbu G-CSF, ale v prípade, že liečime kuratívnu chemoterapiou a následky vzniknutej FN môžu byť fatálne, je vhodné profylaxiu G-CSF podať.

Zhodnotenie pred nasledujúcimi cyklami chemoterapie

Pacient má byť zhodnotený pred každým ďalším cyklom chemoterapie. Ak mal epizódu FN alebo dávku chemoterapie ovplyvňujúce hodnoty krvného obrazu v čase ďalšieho cyklu liečby, zaradi sa do skupiny s vysokým rizikom. Ak mal pacient takúto epizódu aj napriek aplikácii G-CSF, odporúča sa redukcia dávok alebo zmena režimu chemoterapie (1).

Použitie rastových faktorov stimulujúcich biely vývojový rad

Filgrastím, pegfilgrastím, lipegfilgrastím a sargramostím (granulocyty-makrofágové kolónie stimulujúci faktor – GM-CSF) sú liečivá schválené FDA (Food and Drug Administration) pre profylaxiu FN u onkologických pacientov.

Filgrastím

Iniciálna dávka filgrastímu sa podáva 24 hodín od podania chemoterapie, resp. by sa mala podať najneskôr do 3. – 4. dňa od ukončenia podávania chemoterapie, pričom denná dávka je 5 µg/kg. Filgrastím sa podáva denne, uprednostňovaná je subkutánna aplikácia. Podáva sa až do času, keď bola prekonalá najnižšia očakávaná hranica (nadir) neutrofilov, a keď sa ich počet vrátil do normálnych hodnôt (1, 15).

Pegfilgrastím/Lipegfilgrastím

Lipegfilgrastím, predtým známy ako XM22, je dlhodobý pôsobiaci pegylovaný a glykozylovaný rekombinantný rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov v kostnej dreni. Bol schválený Európskou liekovou agentúrou v júli 2013 pre pacientov s nádorovým ochorením (s výnimkou chronickej myelocytovej leukémie a myelodysplastického syndrómu), ktorí dostávajú myelosupresívnu liečbu, pretože redukuje výskyt FN (16). Lipegfilgrastím je štruktúrou podobný pegfilgrastímu, ale glykozylácia mu dodala niektoré nové farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Predklinické štúdie ukázali, že lipegfilgrastím sa viaže na receptor pre G-CSF podobne ako pegfilgrastím, ale podlieha po naviazaní na receptor pomalejšej degradácii elastázou. Výsledkom je dlhší *in vivo* polčas rozpadu (17). Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti ako aj bezpečnosť lipegfilgrastímu boli predmetom dvoch klinických štúdií fázy I. Výsledky oboch štúdií boli publikované v článku od Buchnera et al. (18). Účinnosť a bezpečnosť lipegfilgrastímu v redukcii incidencie FN bola predmetom klinických štúdií fázy II a III. Non-inferiorita lipegfilgrastímu vs. pegfilgrastímu bola preukázaná v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií fázy III (19). Vysokorizikóvi pacienti (klinické štádium II, III a IV) s nádorom prsníka, ktorí dostávali chemoterapiu (doxorubicín/docetaxel) boli randomizovaní na dve skupiny. Prvú skupinu tvorili pacienti (n = 101), ktorým bolo podávané 6 mg lipegfilgrastímu. Druhú skupinu tvorili pacienti (n = 101), ktorým sa aplikoval pegfilgrastím. Oba rastové faktory boli podávané na druhý deň 21-dňového cyklu. Nebol preukázaný štatistický rozdiel vo výskyte FN. Ťažká neutropénia sa vyskytla najmä po prvom cykle chemoterapie (43,6 % pacientov na lipegfilgrastíme vs. 51,1 % na pegfilgrastíme). Väčšina pacientov dostávala chemoterapiu podľa plánovaného časového harmonogramu. V skupine pacientov s lipegfilgrastímom dostalo oneskorene chemoterapiu 31 pacientov; v skupine pacientov s pegfilgrastímom bola chemoterapia podaná oneskorene 36 pacientom a 8 pacienti mali redukovanú dávku v cykloch

2 až 4. Výskyt nežiaducich reakcií bol v oboch skupinách rovnaký. Najčastejšie sa vyskytovala artralgia, bolesti chrbta a kostí, myalgia a iné muskuloskeletálne symptómy. Iná randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III preukázala efektivitu lipegfilgrastímu oproti placebo u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí dostávali chemoterapiu (cisplatina a etopozid) (20). Do štúdie bolo zaradených 375 pacientov (n = 250 pacientov s lipegfilgrastímom a n = 125 pacientov s placebo). Študovaný liek bol podaný 24 hodín po ukončení chemoterapie (štvrtý deň 21-dňového cyklu). Incidencia výskytu FN bola nižšia u pacientov, ktorým bol aplikovaný lipegfilgrastím (2,4 % vs. 5,6 %). Podobne aj výskyt ťažkej neutropénie bol nižší u pacientov s lipegfilgrastímom. Výskyt oneskorení podávania chemoterapie bol nižší v skupine pacientov s lipegfilgrastímom (cyklus 2: 28,5 % vs. 65,1 %; cyklus 3: 42,1 % vs. 66,3 %; cyklus 4: 40,4 % vs. 75,3 %). Nebol pozorovaný žiadny rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov. Poslednou publikovanou štúdiou je prospektívna neintervenčná štúdia NADIR (Non-interventional study on the treatment of chemotherapy-induced neutropenia with Lipegfilgrastim) (21). Do štúdie sa zapojilo 224 pacientov. Pacienti museli absolvovať aspoň jeden cyklus chemoterapie s lipegfilgrastímom. Priemerný vek pacientov bol 61,1 roku. Väčšina pacientov mala performance status (ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group) 0 alebo 1. Pacienti mali najčastejšie nádory prsníka (46 %), nemalobunkový karcinóm pľúc (13,4 %) a non-Hodgkinov lymfóm (10,7 %). Celkovo 67 % pacientov malo aspoň jednu komorbiditu. Do skupiny s vysokým rizikom rozvoja FN bolo zaradených 45,5 % pacientov. V skupine so stredným rizikom bolo 50,4 % a nízke riziko rozvoja FN malo 3,1 % pacientov. Lipegfilgrastím bol aplikovaný v primárnej profylaxii u 67 % pacientov, v sekundárnej profylaxii u 15,2 % a v terapeutickú indikáciu u 17,4 %. 17 pacientov (7,6 %) malo predchádzajúcu skúsenosť s FN. Počas prvého cyklu chemoterapie s lipegfilgrastímom sa FN objavila u 1,3% pacientov. Lipegfilgrastím bol vysokoúčinný u pacientov v primárnej aj sekundárnej profylaxii. Pri jeho aplikácii

v primárnej profylaxii nebol pozorovaný žiadny rozvoj FN počas prvého cyklu chemoterapie a v sekundárnej profylaxii sa FN rozvinula u jedného pacienta. Rozvoj FN (stupňa 3 alebo 4) bol pozorovaný u dvoch pacientov na primárnej profylaxii a u jedného pacienta na sekundárnej profylaxii. Lipegfilgrastím bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný. Celkovo malo 10,3 % pacientov skúsenosť s rozvojom nežiaducich účinkov. Avšak nebola pozorovaná žiadna závažná nežiaduca reakcia. Nežiaduce reakcie stupňa 1 alebo 2 zahŕňali bolesti kostí, myalgii a artralgiu.

Benefit a riziká použitia rastových faktorov stimulujúcich biely vývojový rad

G-CSF sú začlenené do chemoterapeutických režimov v rámci prevencie rozvoja FN. Štúdie ukázali, že profylaktické použitie G-CSF redukuje incidenciu, dĺžku a závažnosť neutropénie súvisiacej s chemoterapiou u pacientov s malobunkovým/nemalobunkovým karcinómom pľúc, nádorom prsníka, sarkómom, non-Hodgkinovým lymfómom a myeloidným nádorovým ochorením (13, 14, 22 – 37). Podávanie G-CSF redukuje aj mieru potreby redukovať podávané chemoterapeutické režimy (22 – 37). Metaanalýzy štúdií zároveň potvrdili, že s ich použitím klesá riziko rozvoja infekčných komplikácií a neutropénie (38 – 41). Použitie G-CSF je však asociované aj s rizikom rozvoja určitých nežiaducich reakcií. V súčasnosti hlavným pozorovaným nežiaducim účinkom G-CSF je slabá až stredne závažná bolesť kostí (10 – 20 % pacientov) (42 – 44). Táto je však dobre tlmená bežnými analgetikami. Sú hlásené aj raritné prípady ruptúry sleziny pri používaní G-CSF. Niektoré z týchto prípadov mali aj fatálne následky (45 – 49). Presný mechanizmus indukcie ruptúry sleziny G-CSF ostáva neznámy. Inou nežiaducou reakciou na podanie G-CSF je rozvoj alergie až anafylaxie. Ostatné menej časté nežiaduce príhody zahŕňajú akútne respiračný syndróm, alveolárnu hemorágiu a hemoptýzu (1). Kosáčikovita kríza bola hlásená u pacientov s kosáčikovitou anémiou (50 – 52). Pľúcna toxicita bola hlásená najmä

u pacientov s klasickým Hodgkinovým lymfómom, ktorí boli liečení chemoterapiou podľa schémy ABVD (adriamycín, bleomycín, vinblastín a dakarbazín) (53, 54). Nežiaduce reakcie boli hlásené aj v prípade použitia GM-CSF. Najčastejšie je pozorovaná ľahká myalgia, teplota, bolesť hlavy, bolesť kostí, nauzea a dyspnoe (1). Veľmi zriedkavou nežiaducou reakciou je vznik krvnej zrazeniny, ktorá môže spôsobiť pľúcnu embóliu alebo náhlu mozgovú príhodu. Existovali dohady, že aplikácia G-CSF zvyšuje riziko rozvoja akútnej myeloblastovej leukémie alebo myelodysplastického syndrómu. Tieto komplikácie však neboli pozorované v žiadnej individuálnej randomizovanej štúdii.

Záver

Jedným z významne limitujúcich faktorov antineoplastickej liečby je jej myelotoxicita, ktorá môže nepriaznivo ovplyvniť priebeh onkologickej terapie, dochádza k odkladom liečby, redukcii dávok a k novej kompromitácii liečebného efektu. Riziko infekcie a následných komplikácií je počas chemoterapiou indukovaného neutropénie rôzne. Závisí od základného onkologického ochorenia, liečebnej intenzity a modality, celkového stavu a komorbidity, veku a niektorých špecifických faktorov. Febrilná neutropénia je akútny stav vyžadujúci rýchle diagnostické a terapeutické kroky. Následky febrilnej neutropénie, okrem ohrozenia pacientovho života, môžu tak isto vyústiť do odkladov a zníženia dávok onkologickej terapie. Rastové faktory stimulujúce biely vývojový rad sú dnes nevyhnutnou súčasťou podpornej liečby v onkológii. Ich racionálne indikovanie a používanie je „nákladovo efektívne“ a zlepšuje kvalitu života onkologických pacientov (58). Pomer rizika a výhod profylaxie by mal byť zvažovaný individuálne. V porovnaní s profylaktickým použitím existuje menej údajov podporujúcich terapeutické použitie rastových faktorov spolu s antibiotikami – skrátenie hospitalizácie neutropénie nevedlo k zlepšeniu celkového prežitia (40). Pacienti, ktorí dostávajú rastový faktor preventívne, majú v prípade FN a liečby antibiotikami v jeho aplikácii pokračovať. Tí, ktorí dostali

v rámci profylaxie pegfilgrastím, nemajú dostávať ďalšie rastové faktory. Dôkazy o terapeutickú účinnosť dlhodobopôsobiacich rekombinantných rastových faktorov myelopoézy nie sú k dispozícii, preto sa v prípade takejto indikácie odporúča použitie filgrastímu (40).

Literatúra

1. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2. 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(12):1520-1541.
2. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. Support Cancer Ther. 2003;1:23-35.
3. Moore DC. Drug-induced neutropenia: a focus on rituximab-induced late-onset neutropenia. P T 2016;41(12):765-768.
4. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, et al. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. Cancer. 2000;88(4):796-803.
5. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, et al. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Control. 2002;9(3):203-211.
6. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nation wide study. J Clin Oncol. 2004;22(21):4302-4311.
7. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2003;98(11):2402-2409.
8. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2003;44(12):2069-2076.
9. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. Clin Lymphoma. 2001;2(1):47-56.
10. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Cancer. 2011;117(9):1917-1927.
11. Smith TJ, Bohike K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2015;33(28):3199-3212.
12. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47(1):8-32.
13. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2005;23(6):1178-1184.
14. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study. J Clin Oncol. 2005;23(31):7974-7984.
15. Weycker D, Li X, Tziveleki S, et al. Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor. Support Care Cancer. 2017;25(2):439-447.
16. Lonquex. Summary of Product Characteristics. London: European Medicines Agency; 2013.
17. Abdolzade-bavil A, Cooksey BA, Scheckermann C, et al. Pegylated versus glycopegylated G-CSFs and their bio-

- chemical and physiological properties [abstract]. *Blood*. 2013;122(21):4851.
18. Buchner A, Lammerich A, Abdolzade-Bavil A, et al. Lipegfilgrastim: pharmacodynamics and pharmacokinetics for body-weight-adjusted and 6 mg fixed doses in two randomized studies in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2523-2533.
 19. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386.
 20. Volovat C, Bondarenko I, Gladkov OA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *Springerplus*. 2015;4:316.
 21. Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, et al. NADIR: A Non-Interventional Study on the Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia Using Lipegfilgrastim - First Interim Analysis. *Oncol Res Treat*. 2015;38(5):221-229.
 22. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Grouped'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma*. 1997;25:289-300.
 23. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1993;29A:319-324.
 24. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol*. 1995;13:2629-2636.
 25. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1564-1571.
 26. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1991;325(3):164-170.
 27. Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(4):393-400.
 28. Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, et al. Prophylactic filgrastim (G-CSF) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. *Am J Clin Oncol*. 1996;19:232-234.
 29. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood*. 2003;101(10):3840-3848.
 30. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood*. 1992;80(6):1430-1436.
 31. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3974-3979.
 32. Burdach SE, Muschenich M, Josephs W, et al. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for prevention of neutropenia and infections in children and adolescents with solid tumors. Results of a prospective randomized study. *Cancer*. 1995;76:510-516.
 33. Eguchi K, Kabe J, Kudo S, et al. Efficacy of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for chemotherapy-induced leukopenia in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;34(1):37-43.
 34. Jones SE, Schottstaedt MW, Duncan LA, et al. Randomized double-blind prospective trial to evaluate the effects of sargramostim versus placebo in a moderate-dose fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide adjuvant chemotherapy program for stage II and III breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:2976-2983.
 35. Arnberg H, Letocha H, Nou F, et al. GM-CSF in chemotherapy-induced febrile neutropenia—a double-blind randomized study. *Anticancer Res*. 1998;18:1255-1260.
 36. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1993;82(8):2329-2339.
 37. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood*. 1995;86(2):457-462.
 38. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003189.
 39. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):400-411.
 40. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4198-4214.
 41. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD003039.
 42. Lubenau H, Bias P, Maly AK, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of new biosimilar filgrastim XM02 equivalent to marketed filgrastim Neupogen: single-blind, randomized, crossover trial. *Bio Drugs*. 2009;23(1):43-51.
 43. Lubenau H, Sveikata A, Gumbrevicius G, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor products after subcutaneous injection in healthy volunteers. *Int J Clin. Pharmacol. Ther*. 2009;47(4):275-282.
 44. Food and Drug Administration. Filgrastim label information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103353s5188.pdf. Accessed August 22, 2017.
 45. Akyol G, Pala C, Yildirim A, et al. A rare but severe complication of lgrastim in a healthy donor: splenic rupture. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(1):53-55.
 46. Funes C, Garcia-Candel F, Majado MJ, et al. Splenic rupture in a plasma cell leukemia, mobilized with G-CSF for autologous stem cell transplant. *J Clin Apher*. 2010;25(4):223-225.
 47. O'Malley DP, Whalen M, Banks PM. Spontaneous splenic rupture with fatal outcome following G-CSF administration for myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2003;73:294-295.
 48. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:361-364.
 49. Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ. Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma. *Am J Emerg Med*. 2007;25:247-248.
 50. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood*. 2001;97(10):3313-3314.
 51. Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta+ thalassemia. *Blood*. 2001;97:3998-3999.
 52. Kang EM, Areman EM, David-Ocampo V, et al. Mobilization, collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait. *Blood*. 2002;99(3):850-855.
 53. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7614-7620.
 54. Azoulay E, Attalah H, Harf A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest*. 2001;120(5):1695-1701.
 55. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood*. 2003;101(10):3862-3867.
 56. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1195-1204.
 57. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):196-205.
 58. Bielik J. Profylaxia febrilnej neutropénie. *Farmakoekonomika a lieková politika*. 2006;2(3):36-37.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie,
JLF a UK, UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
durochudej@pobox.sk