

Podpůrná léčba v onkologii: stimulace bílé krevní řady

Tomáš Svoboda

KOC FN Plzeň

Neutropenie a febrilní neutropenie jsou běžným nežádoucím účinkem většiny chemoterapeutických režimů. Riziko vzniku infekce a nutnost hospitalizace pacienta a užívání antibiotik lze snížit podáváním G-CSF. Všechny hodnocené charakteristiky, včetně nákladové efektivity, umožnění podání plné dávky chemoterapie a dokonce lepšího krátkodobého přežití a nižší mortality upřednostňují pegfilgrastim před filgrastimem. Jednoznačně by rovněž měla být preferována profylaxe primární před sekundární.

Klíčová slova: neutropenie/febrilní neutropenie, pegfilgrastim, filgrastim, nákladová efektivita, primární vs. sekundární profylaxe.

Supportive care in oncology: stimulation of white blood cells

The common side effect of majority of chemotherapy regimens is neutropenia and febrile neutropenia. Risk of infection development and need of hospital admission or antibiotic use can be reduced by G-CSF administration. All evaluated characteristics including cost-effectivity, possibility of full chemotherapy dose administration and even better short-term outcome as far as lower mortality give preference for pegfilgrastim over filgrastim. Definitely, primary rather than secondary prophylaxis should be favoured.

Key words: neutropenia/febrile neutropenia, pegfilgrastim, filgrastim, cost-effectivity, primary vs. secondary prophylaxis.

Onkologie 2013; 7(5): 239–241

Úvod

Přestože celosvětový trend velí zavádět cílenou léčbu u většiny nádorových onemocnění, jen u některých diagnóz a omezeně ji lze indikovat samostatně. Ve většině případů bývá podávána současně s chemoterapií a často je její efekt omezen spíše na zmírnění nežádoucích účinků provázejících cytostatickou léčbu, než na výraznější benefit ve smyslu přežití. I když se to v prvních měsících často přehnaného optimismu a nadšení z cílené léčby téměř nečekalo, zůstává chemoterapie i nadále nedílnou součástí většiny onemocnění a u některých má zcela zásadní význam. Naopak jsou zkoušeny nové kombinace a sekvence léčiv. Stále větší snahu je možno spatřit spíše na úrovni udržení kvality života pacientů, počínaje již téměř nadpozemsky dokonalými informovanými souhlasy, vtažením pacientů do rozhodování o navrhovaných léčebných algoritmech, ale bezpochyby také využíváním podpůrných prostředků omezujících toxicitu konvenční chemoterapie. V dnešní době již máme běžně k dispozici profylaxi antiemetickou, stejně jako hematopoetické růstové faktory, využíváme výživových a jiných poraden nebo ambulancí bolesti, takže nedokonalé zajištění těchto problémů lze považovat za neadekvátní postup.

I když v průzkumech mezi nejnepříjemnějšími projevy léčby jsou nadále na předních místech alopecie, nauzea a zvracení, z hlediska bezpečnosti nemocných na jedné straně a výrazného nárůstu nákladů nutně vynaložených na úpravu potíží má výsadní postavení toxicita

hematologická a z ní především neutropenie, resp. febrilní neutropenie. Ta je spojena se zhoršením kvality života (slabost, únava), především však s rizikem vzniku infekčních komplikací s nutností podávání antibiotické clony, potřebou hospitalizace, opakovaných vyšetření zdravotnickým personálem, provádění častějších kontrolních laboratorních odběrů, odkladu dalšího plánovaného cyklu nebo podání redukováných dávek chemoterapie. Své místo při řešení neutropenie má rovněž aplikace růstových faktorů stimulujících dělení a vyžrávání buněk bílé krevní řady – G-CSF. Lze je podat sekundárně v případě vzniku uvedených projevů, mnohem výhodnější je však jejich aplikace profylaktická v případech, kdy je toto riziko očekávaně vyšší.

V jednotlivých fázích klinického zkoušení je určena optimální dávka chemoterapie a účinnost režimu je ověřena pomocí randomizovaných studií. Pro její zajištění je tedy nutné dodržet dávkování ve smyslu intenzity i denzity, tedy nejlepší možný efekt za přijatelných a zvládnutelných nežádoucích účinků. Již dlouhou dobu je známo, že v opačném případě je léčebný efekt minimální, pokud vůbec nějaký (1). Aby bylo možno podávat chemoterapii v plánované dávce a čase, je často nutno zajistit pacienta před možným dřeňovým útlumem právě podáním G-CSF filgrastimu/pegfilgrastimu. Především v kurativní neadjuvantní a adjuvantní léčbě bychom neměli dopustit jakoukoliv redukci dávky, která by zcela devalvovala terapeutický cíl.

V dnešní době jsou k dispozici 2 formy G-CSF: denně podávaný filgrastim a jednorázově po che-

moterapii podávaný pegfilgrastim. Aplikace těchto růstových faktorů je zahájena vždy 24 hodin po chemoterapii. U pegfilgrastimu jediná aplikace dostahuje k tomu, aby sérová koncentrace léku byla udržena po celou dobu neutropenie a není tedy zapotřebí kontrol nemocných a provádění odběrů. Filgrastim je proti tomu nutno podávat opakovaně, podle provedených studií by mělo být aplikováno 8–10 dávek, avšak klinická praxe je zcela jiná a lék bývá nejčastěji podáván odlišně od doporučení podle nadiru absolutního počtu neutrofilů. To znamená opakované návštěvy zdravotnického zařízení s monitorací hodnot krevního obrazu (2, 3, 4). Navíc lze mezi oběma preparáty zaznamenat větší množství odlišností, které je nutno brát v úvahu.

Porovnání základních charakteristik pegfilgrastimu a filgrastimu

Aplikace: Pegfilgrastim má složitější molekulu díky připojení polyetylglykolu (PEG) k N-terminálnímu konci filgrastimu, G-CSF derivovanému od *E. coli*. Důsledkem je pak omezení clearance přípravku pouze na retikuloendoteliální systém, zatímco filgrastim je odstraňován i prostřednictvím glomerulární filtrace, což zaručuje dlouhodobé působení prvního z nich a tak jedinou nutnou aplikaci (5).

Účinnost podle snížení počtu febrilních neutropenií: v multicentrických, randomizovaných a dvojité zaslepených studiích u pacientek s karcinomem prsu léčených myelotoxickou kombinací doxorubicinu a docetaxelu i v jejich

následné souhrnné analýze byla potvrzena superiorita pegfilgrastimu jak v zajištění prvního cyklu, tak cyklů následujících. Celková incidence febrilní neutropenie byla 11 % vs. 19 % (RR 0,56; $p = 0,05$) (6). Zatímco filgrastim snižuje incidenci FN o 50 %, pegfilgrastim o 71 %, a to při léčbě podle guidelines, tedy s alespoň 8 aplikacemi denního G-CSF. Tento výsledek byl potvrzen i metaanalýzou dalších 5 randomizovaných klinických studií II. a III. fáze u karcinomu prsu a lymfomů, v kterých bylo navíc aplikováno dokonce 11 dávek filgrastimu (sdružené RR 0,64; $p = 0,033$) (7). Jak bylo zmíněno, v klinické praxi se na aplikacích denního G-CSF spíše šetří a jeho podávání je tedy výrazně suboptimální. Tomu také odpovídá hodnocení účinnosti, kdy je RR vzniku neutropenie sníženo pouze o 28 %, což při nezměněném efektu pegfilgrastimu u pacientek s karcinomem prsu léčených režimem TAC vede k navýšení rozdílu v jeho prospěch, které činí 61 % ($p = 0,001$) (10). Zatímco aplikace pegfilgrastimu probíhá standardně následující den po chemoterapii, v běžné praxi je podávání filgrastimu zahajováno pozdě, především sekundárně až po vzniku neutropenie nebo febrilní neutropenie – pouze 22 % nemocných v intervalu do 3 dnů, 25 % v období 4–9 dnů a v 52 % dokonce 10 a více dní po chemoterapii (12). V kombinaci se snížením počtu podaných dávek je nasnadě, že výsledky musí být ve skutečnosti významně horší a vlastním přístupem k této podpurné léčbě podkopáváme její účinnost.

Hodnocení mortality a přežití: aplikace G-CSF vede nejspíše díky možnosti aplikace plných dávek chemoterapie a jejich lepší tolerance k redukci časně mortality (8) a prodloužení minimálně krátkodobého přežití (9). Přínos pegfilgrastimu je ze všech sledovaných léčiv nejvyšší, naopak nejnižší benefit byl prokázán u lenograstimu. Krátkodobé přežití bylo sledováno na souboru 4458 pacientů a riziko úmrtí bylo vyšší u nemocných bez podání pegfilgrastimu (HR 0,399; $p = 0,001$).

Potřeba ATB profylaxe: ruku v ruce s vyšší účinností je u pegfilgrastimu potvrzena také nižší spotřeba ATB v rámci profylaxe. Ve studii GEPARTRIO (neadjuvantní TAC v terapii karcinomu prsu) byly hodnoceny 4 režimy primární profylaxe. Zatímco incidence febrilní neutropenie při podávání denního G-CSF se velmi blížila profylaktické aplikaci ciprofloxacinem, bylo její riziko při aplikaci pegfilgrastimu třetinové, opět nejen v prvním cyklu, ale i po celou dobu léčby. Nejúčinnější byla kombinace pegfilgrastimu s ciprofloxacinem, ale rozdíl již nebyl tak velký, aby automatické ATB zajištění při vysoké účinnosti samotného pegfilgrastimu ospravedlňoval (10).

Závěry 2 nezávislých studií s pacienty s hematologickou malignitou – NHL léčeným režimem CHOP-14 s podporou denním G-CSF – ukazují, že zkrácení doby podávání léku z 10 na 7 dnů je spojeno se zvýšením počtu závažnějších infekcí z 2,4 % na 5,2 % a nutnosti podat intravenózní antibiotika z 15,2 % na 20,8 % (19).

Počet hospitalizací pro febrilní neutropenii: dalším faktorem hovořícím ve prospěch pegfilgrastimu ve srovnání s filgrastimem je opět asi třetinová ($p < 0,01$) potřeba hospitalizace a ještě větší rozdíl je ve srovnání s ATB profylaxí ($p < 0,001$). S tím souvisí také potřeba lékařské péče, neboť podle studie LEARN je podávání pegfilgrastimu proti filgrastimu spojeno s poklesem počtu hospitalizací i aplikací ATB o 53 %. Stejný rozdíl potvrdila také americká kohortová studie na 4903 pacientech s nádory plic, kolorekta, NHL a prsu (14). Rovněž analýza SEER-Medicare u pacientů s NHL ukázala, že hospitalizace byla nutná u 27,8 % v případě podávání denního G-CSF do 7 dnů a u 14,1 % při aplikaci 7 nebo více dnů (17). Jiná studie u pacientů s nádory plic, prsu a NHL prokázala, že riziko potřeby hospitalizace je skutečně závislé na počtu podaných dávek filgrastimu bez ohledu na základní diagnózu (18).

Možnost podání plné dávky chemoterapie: ta je spojena s maximální účinností této léčebné modality a především v kurativě, adjuvanci a neoadjuvanci je zapotřebí přiblížit se maximální tolerované dávce cytostatik. Ta byla určena v rámci jejich klinického zkoušení a nedodržení dávkové denzity a intenzity (s požadavkem $RDI \geq 85$ % plánované dávky) vede k podléčení s následným vyšším rizikem relapsu nádorového onemocnění. Zatímco bez aplikace růstového faktoru pro bílou krevní řadu bylo potřebnou dávku možno podat jen ve 45 % případů, u filgrastimu (podávaného 7 dnů) v 70,7 % a nejvyšší počet pacientů dostalo potřebnou intenzitu léčby v případě podávání pegfilgrastimu – 85,1 %.¹¹ Ať použijeme primární, nebo sekundární profylaxi neutropenie pomocí G-CSF, je u denního filgrastimu nutno přistoupit k redukci dávky ve 20,7 %, zatímco u pegfilgrastimu pouze v 6,7 % případů. Rozdíly jsou početně dány, ale hodnocení (13) mělo charakter pouze deskriptivní a nemohlo se vyjádřit ve smyslu statistické signifikance.

Primární vs. sekundární profylaxe: zatímco filgrastim je často používán v profylaxi sekundární, pegfilgrastim většinou naopak v profylaxi primární. Je tedy na místě také porovnat oba tyto léčebné postupy. Ve studii Mariny a kol. (15) byla incidence neutropenie u filgrastimu a pegfilgrastimu velmi podobná, jednoznačně však bylo prokázáno výhodnější podání již primární profylaxe,

při které došlo k neutropenii G3 a 4 v 5,8 %, resp. 8,1 % případů, zatímco při aplikaci růstového faktoru až sekundárně v 39,1 %, resp. 35,1 % případů. V rameni s filgrastimem byla navíc tato komplikace častější při obvyklé kratší době podávání – 13,6 % do 7 dnů a 3,7 % u 7 a více dnů podávání, $p = 0,018$. Nižší účinnost filgrastimu pak dokládá počet nemocných, u kterých bylo nutno další dávku odložit a která v případě sekundární prevence dosahovala téměř 20 % u pegfilgrastinu, zatímco u filgrastimu 33,3 %. Celkové výsledky tedy vyzněly jak pro profylaxi primární, tak pro trend k lepšímu dodržení plánu chemoterapie u pegfilgrastimu (77,1 % vs. 60,0 %, $p = 0,091$).

Farmakoekonomické hodnocení: v poslední době je stále častěji odkazováno na výsledky hodnocení nákladové efektivity. Na jednu stranu je sice jistá vyšší cena pegfilgrastimu, na straně opačné však stojí řada dalších faktorů. Mezi ně patří např. odlišné dávkování, při jehož dodržení se rozdíl mezi léky snižují. Dalším důležitým faktorem je obvyklé suboptimální podávání filgrastimu, které náklady sice opticky poněkud snižuje, ve skutečnosti však narůstají vlivem vyššího počtu lékařských, ošetření, návštěv zdravotnického zařízení spojených s opakovanou aplikací, opakovaných laboratorních odběrů, vyššího počtu nutných hospitalizací a podáváním antibiotické clony. Farmakoekonomické údaje jsou dostupné z řady zemí, např. Dánska (16), ale k dispozici jsou i naše data lokální.

Diskuze

Uvedené výsledky lze potvrdit vlastní klinickou praxí. Na našem pracovišti jsme náhodně zhodnotili efekt pegfilgrastimu u přibližně stejné populace pacientek léčených chemoterapií pro karcinom prsu. Použit byl podobný režim obsahující antracyklin a taxan, odlišné mezi nimi bylo pouze léčebné zařazení – jedna podstupovala léčbu neadjuvantní, druhá adjuvantní a třetí se záměrem paliativním. Pouze první z nich byla mladá, premenopauzální, zbylé dvě byly postmenopauzální a ve všech případech se jednalo o onemocnění hormonálně nezávislé, kde chemoterapie představovala stěžejní část léčby. U mladé ženy léčené neadjuvantně nebyly primární růstové faktory podány a již po 1. serii se objevila febrilní neutropenie s difúzní mykózou, která vyžadovala hospitalizaci a podávání ATB a denního G-CSF. S ohledem na tyto komplikace byl další cyklus již profylakticky zajištěn pegfilgrastimem. Objevila se pouze mírná leukopenie bez dalších projevů a v dalším průběhu již ani ta. Pacientka tedy léčbu dokončila v plánovaných termínech, bez redukce a s dobrou tolerancí. Nemocné s adjuvantní chemoterapií byla primární profylaxe podána od 1. cyklu a žádná hematolog-

ká toxicita ani jiné problémy se neobjevily. Poslední pacientka léčená paliativně při generalizaci tumoru do jater a hepatoduodenálního ligamenta měla již při vstupu před podáním léčby leukopenii G1. Vzhledem k pokročilosti nálezů jsme chemoterapii nechtěli dále odkládat a její aplikaci jsme tedy podpořili podáním pegfilgrastimu. Po prvním cyklu došlo pouze k mírnému prohloubení leukopenie na G2 bez dalších projevů a následující série byla při počtu leukocytů $3,7 \times 10^9/l$ odložena o týden (pouze paliace), v dalším průběhu se však již žádný pokles bílé krevní řady neobjevil a léčba opět proběhla podle plánu. Vše tedy dokazuje, že primární profylaxe je velmi úspěšná, umožní absolvovat myelotoxickou chemoterapii v předpokládaných termínech a dávkách a za velmi dobré tolerance pacientkami. Lze tudíž souhlasit s tím, že by měla být jednoznačně preferována. Vzhledem k problematickému podávání denních G-CSF pak kromě výše uvedených výhod využití pegfilgrastimu ušetří čas a peníze jak pacientům, tak zdravotnickému zařízení, neboť není třeba opakovaných návštěv zdravotnického zařízení, kontrol krevního obrazu a dalších náklady navyšujících faktorů, jakými jsou vyšší počty nutných hospitalizací nebo podávání ATB a jejich kombinací.

Další problematickou otázkou je využití biosimilars. U růstových faktorů pro červenou krevní řadu již bylo doloženo, že žádný takto připravený lék nemá podobný efekt a strukturu, jako preparát originální a podle FDA jich bylo 32 z 36 zkoušených v USA nevyhovujících (20). Potvrzení účinnosti by mělo být založeno na rozsáhlých studiích a přede-

vším dlouhodobém sledování. I u originálních léčiv byla při biologické povaze růstových faktorů – a to se týká i bílé krevní řady – věnována velká pozornost sledování, zda nedochází rovněž k podpoře nádorového růstu. To je zapotřebí v případě biosimilars ověřit dvojnásobně, neboť léky originální již díky dlouhodobému používání takto zhodnotit lze, zatímco zkušenosti s jejich biotechnologickými náhradami jsou stále velmi omezené a krátkodobé.

Závěr

Součástí chemoterapeutických režimů s vysokým rizikem vzniku neutropenie/febrilní neutropenie, ale i u režimů s rizikem středním v kombinaci s dalšími negativními faktory – u těžce předléčených pacientů, nemocných s komorbiditami, s další souběžnou léčbou, např. radioterapií, vyčerpanou kostní dření či u pacientů ve vyšším věku atd. – by standardně měly být podány růstové faktory pro bílou krevní řadu, G-CSF. Jednoznačně by před vyčkáváním na projev neutropenie a následnou aplikací sekundární mělo být preferováno jejich podávání v primární profylaxi. Zejména při radikálním záměru léčby se bez tohoto zajištění lze jen těžko obejít vzhledem k tomu, že u adjuvantního a neadjuvantního podání je nutné dodržet potřebnou dávkovou intenzitu, tedy zabránit podání redukováných dávek cytostatik nebo odkladu zahájení další léčby. Chemoterapie podaná jiným způsobem je totiž většinou neúčinná, resp. se blíží placebu a představuje tak spíše jen zbytečnou zátěž pro nemocné, než aby pro ně byla přínosem.

Z dostupných léčiv – filgrastimu a pegfilgrastimu – je ve všech aspektech výhodnější použití pegfilgrastimu. Je totiž spojeno s vyšší účinností, jednodušší (jednorázovou a dlouhodobě působící) aplikací, nevyžadující časté návštěvy zdravotnických zařízení a absolvování opakovaných kontrolních odběrů krevního obrazu. Díky nižší nutnosti hospitalizací a podávání ATB pro febrilní neutropenii dochází výsledně k poklesu nákladů spojených s léčbou, takže je tato forma vhodnější také z ekonomického hlediska.

Většina srovnání je založena navíc na aplikaci denního G-CSF podle doporučení, tedy v počtu 8–10 dávek, skutečnost v klinické praxi je však výrazně horší. Filgrastim je podáván opožděně a v malém počtu aplikací, benefit související s podáváním pegfilgrastimu je tak reálně mnohem vyšší. Právě jednoduchost, spolehlivost a lepší compliance pacientů s jasnými daty proti méně jasné účinnosti nejčastěji suboptimálně podávaného denního G-CSF jsou pro onkology hlavním argumentem pro preferenci pegfilgrastimu v této indikaci.

Literatura u autora.

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 7. 10. 2013

MUDr. Tomáš Svoboda

KOC FN Plzeň

Doudlevecká 69, 301 33 Plzeň

svobodat@fnplzen.cz
