



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Oddělení klinické hematologie 3. LF UK a FNKV

Jan Vachek

Profylaxe a terapie febrilních neutropenií
Management of Febrile Neutropenia

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Jan Vachek

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **As. MUDr. Milada Jankovská**

Pracoviště vedoucího práce: **Oddělení klinické hematologie 3. LF**

UK a FNKV

Datum a rok obhajoby: 30. ledna 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 20.1.2007

Jan Vachek

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval své školitelce paní As. MUDr. M. Jankovské, a panu MUDr. R. Kodýmovi z firmy AMGEN s.r.o., za konzultace a vedení diplomové práce.

Obsah

ÚVOD	6
1. DEFINICE POUŽITÝCH TERMÍNŮ, PŘEHLED ZKRATEK	7
2. FYZIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE NEUTROFILNÍCH GRANULOCYTŮ	9
3. KLASIFIKACE LEUKOPENIÍ A NEUTROPENÍ.....	11
4. PATOGENEZE FEBRILNÍ NEUTROPENIE INDUKOVANÉ PROTINÁDOROVOU CHEMOTERAPIÍ, VŠEOBECNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY	14
5. FARMAKOLOGICKÉ ASPEKTY PROFYLAXE A TERAPIE FEBRILNÍCH NEUTROPENÍ.....	18
5.1 HISTORICKÝ PŘEHLED LÉČEBNÝCH MOŽNOSTÍ	18
5.2 FARMAKOLOGIE RŮSTOVÝCH FAKTORŮ GRANULOCYTOPOEZY	19
6. KOMPLEXNÍ PROFYLAXE A TERAPIE FEBRILNÍCH NEUTROPENÍ.....	22
6.1 IDENTIFIKACE RIZIKOVÝCH PACIENTŮ Z HLEDISKA PLÁNOVÁNÍ LÉČBY	23
6.2 PROFYLAKTICKÉ A TERAPEUTICKÉ PODÁNÍ RŮSTOVÝCH FAKTORŮ GRANULOCYTOPOEZY VČETNĚ DÁVKOVÁNÍ	25
6.3 ANTIBIOTIKA V PROFYLAXI A TERAPII FEBRILNÍCH NEUTROPENÍ	29
7. DOPORUČENÉ POSTUPY LÉČBY FEBRILNÍ NEUTROPENIE V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU BRNO	32
8. FARMAKOEKONOMICKÉ ASPEKTY PROFYLAXE A TERAPIE RŮSTOVÝMI FAKTORY	35
ZÁVĚR.....	36
SOUHRN.....	37
SUMMARY.....	38
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	39
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	39
SEZNAM PŘÍLOH	41
PŘÍLOHY	42

Úvod

Neutropenie je závažnou a veľmi častou komplikácií protinádorové chemoterapie. Febrilní neutropenie je závažným následkem neutropenie způsobené protinádorovou chemoterapií, často vede k hospitalizaci, nutnosti parenterálního podání antibiotik a letálnímu konci. Při terapii hematologických malignit dochází k rozvoji febrilní neutropenie téměř u všech nemocných, léčba solidních tumorů je zatížena přítomností této komplikace cca v 10 – 20 procentech.

V poslední době, zejména v posledních dvou desetiletích, došlo k významnému pokroku v profylaxi a terapii této obávané komplikace, hlavním přínosem bylo bezesporu zavedení růstových faktorů granulocytopenie. Historickému přehledu se věnuje samostatná kapitola této práce.

Tato práce si klade za cíl pojednat komplexně o febrilních neutropeniích způsobených především protinádorovou chemoterapií, věnovat se vývoji možností profylaxe a terapie a rovněž srovnat doporučené postupy na různých pracovištích, která se těmito komplikacemi zabývají. Poslední část je věnována ekonomickým aspektům terapie febrilních neutropenií růstovými faktory granulocytopenie.

1. Definice použitých termínů, přehled zkratk

AA	aplastická anémie
ALL	akutní lymfatická leukemie
AML	akutní myeloidní leukemie
ANC	absolute neutrophile count – absolutní počet neutrofilních granulocytů, je podmnožinou WBC (ANC = WBC x (procento tyčkovitých forem neutrofilních granulocytů + procento zralých forem))
ATB	antibiotika
CIN	chemotherapy-induced neutropenia, snížení ANC následkem chemoterapie
CLL	chronická lymfatická leukemie
CML	chronická myeloidní leukemie
Febrilní neutropenie	jednorázově naměřená teplota v dutině ústní rovná nebo vyšší než 38,5°C, nebo naměření teploty 38°C nebo více třikrát za sebou v rozmezí 24 hodin minimálně v ve čtyřhodinových odstupech u pacienta s neutropenií (definice podle Immunocompromised Host Society)
Filgrastim	rekombinantní technologií vyráběný růstový faktor granulocytopenie (G-CSF)
FUO	fever of unknown origin – horečka neznámého původu
G-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů
GM-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
Granocyte®	firemní označení pro lenograstim
Lenograstim	rekombinantní technologií vyráběný růstový faktor granulocytopenie (G-CSF)

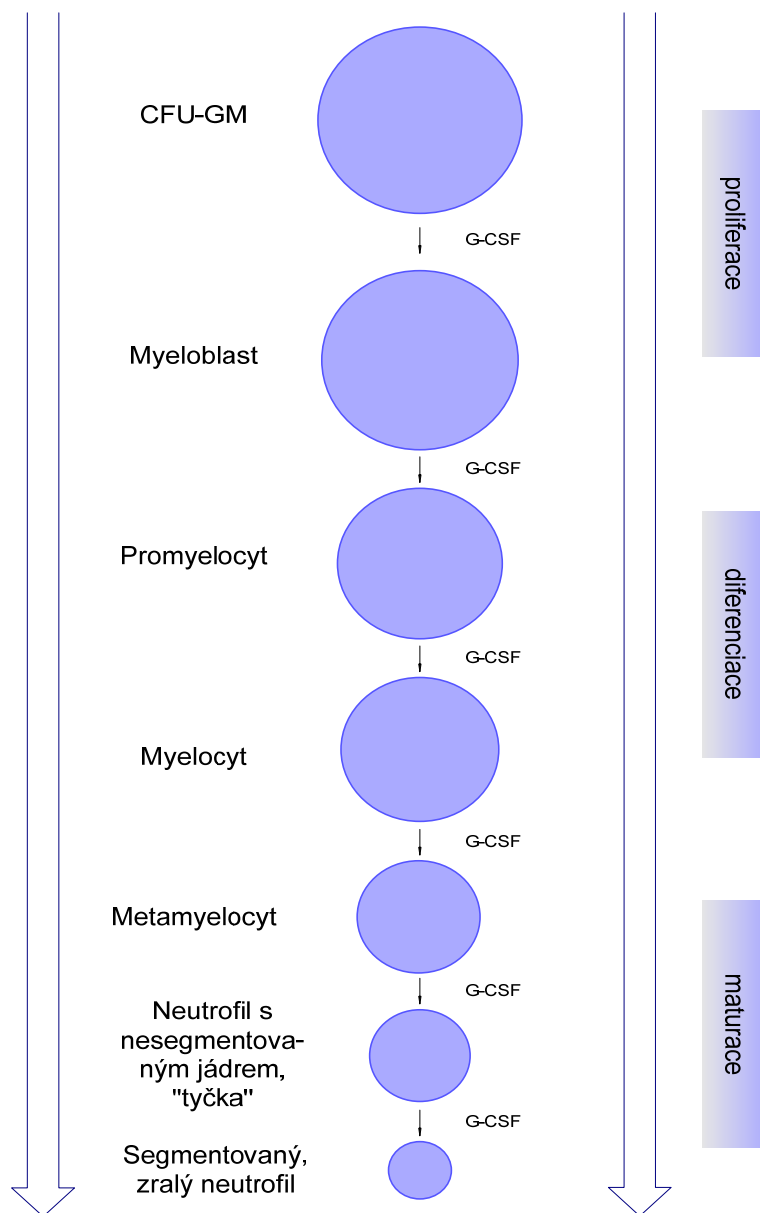
Leucomax ®	firemní označení pro molgramostim
Leukopenie	pokles počtu leukocytů (WBC) pod normální hranici (4000/mm ³)
MDS	myelodysplastický syndrom
Molgramostim	rekombinantní technologií vyráběný růstový faktor stimulující kolonie franulocytů a makrofágů (GM-CSF)
Neulasta ®	firemní označení pro pegfilgrastim
Neupogen ®	firemní označení pro filgrastim
Neupopeg ®	firemní označení pro pegfilgrastim
Neutropenie	pokles ANC na 1500 neutrofilů/mm ³ nebo méně (definice podle Immunocompromised Host Society)
PBPC	počet progenitorových buněk v periferní krvi
Pegfilgrastim	rekombinantní technologií vyráběný růstový faktor granulocytopenie (G-CSF), pegylovaná forma
Pegylace	dodání molekuly polyethylenglykolu (PEG) do sloučeniny
Performance index (např. dle Karnovského) - index výkonnosti	onkologických pacientů vyjádřený v procentech (100% – 10%)
SC	stem cell – kmenová buňka
WBC	white blood cells – leukocyty

2. Fyziologie a patofyziologie neutrofilních granulocytů

Neutrofilní granulocyty (neutrofilly) jsou leukocyty, které se podílejí na obraně proti bakteriální infekci. Při vyšetření diferenciálního krevního rozpočtu je neutrofil nejpočetnějším druhem (50 – 70%), jejich počet v krvi stoupá při infekcích a bakteriálních zánětech jako součást obrany organismu. Neutrofil má segmentované jádro, počet segmentů odráží stáří neutrofilu.

Neutrofilly vznikají z prekurzorových buněk, které dozrávají v kostní dřeni. G-CSF, faktor stimulující kolonie granulocytů, je klíčový endogenní cytokin, který stimuluje tvorbu a maturaci neutrofilů. Endogenní G-CSF je secernován monocyty, fibroblasty a endoteliálními buňkami a reguluje produkci neutrofilů v kostní dřeni. Za normálních okolností trvá asi pět dní, než myeloblast dozraje do metamylocytu, který zůstává v kostní dřeni ještě další tři – čtyři dny. Zralé neutrofilly se vyplavují do periferní krve a je-li zapotřebí zvládnout infekci, cestují do tkání, kde se účastní nespecifické imunitní odpovědi. Cirkulující neutrofilly mají poločas životnosti asi jen šest – sedm hodin, za den se tedy obmění cca 3 – 4x, což je možné díky značné zásobě prekurzorů, která je podstatně větší než množství neutrofilů cirkulujících v krvi.

Je-li pacient léčen protinádorovou chemoterapií, dochází k útlumu prekurzů neutrofilů v kostní dřeni, což vede po 5 – 7 dnech k neutropenii. Pravděpodobnost, že dojde k neutropenii, ovlivňují další faktory ze strany pacienta, jako věk, předchozí chemoterapie nebo radioterapie.

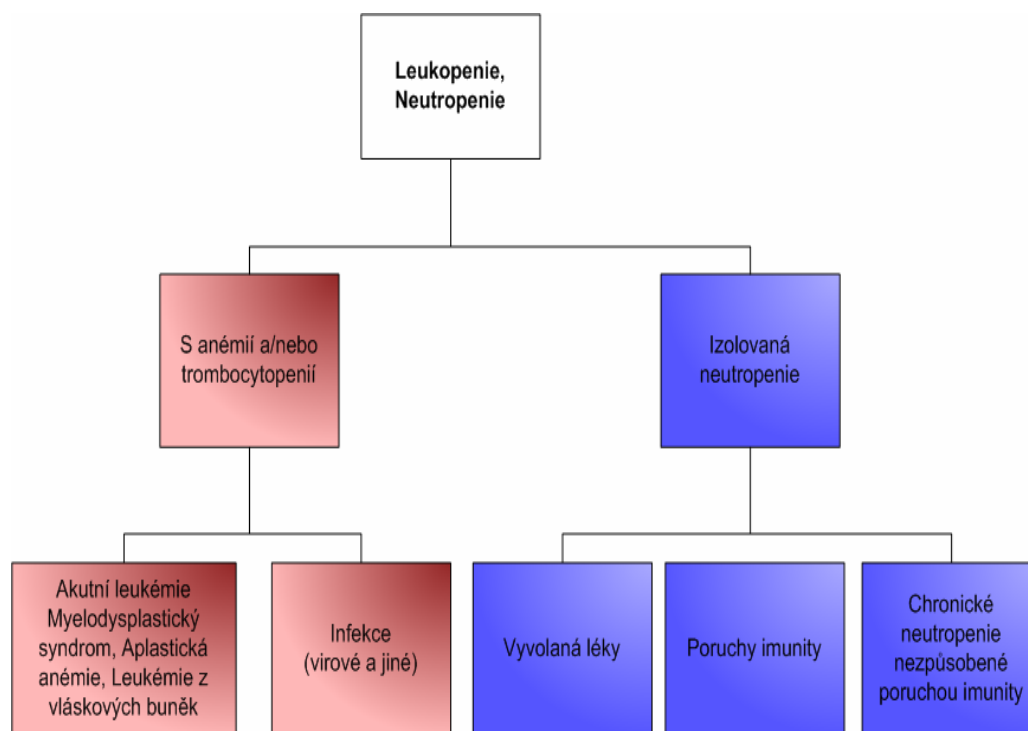


Obrázek 1. Vývoj neutrofilních granulocytů (podle [13], [24], [25])

3. Klasifikace leukopenií a neutropenií

Termín leukopenie označuje pokles počtu leukocytů (WBC) v periferní krvi pod normální hranici, která se uvádí 4000/ μ l. Tato hodnota je nezávislá na věku a pohlaví, ale může být značně ovlivněna mnohými faktory v preanalytické fázi.

U dospělých pacientů jsou neutropenie zdaleka nejčastější formou leukopenií. Nejčastěji jsou způsobeny nežádoucími účinky léků a infekcemi.



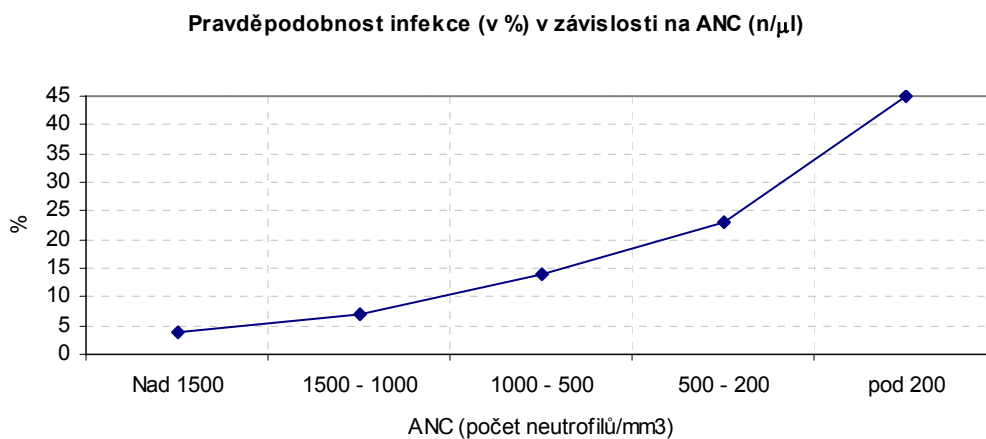
Obrázek 2. Rozdělení leukopenií a neutropenií dle etiologie (podle [15], [16], [21])

Uvádí se čtyři stupně závažnosti neutropenií podle poklesu počtu neutrofilních granulocytů a tomu odpovídající míry pravděpodobnosti infekčních komplikací:

Tabulka 1. Stupně závažnosti neutropenií podle ANC a odpovídající riziko infekce (podle [16], [20])

ANC (počet neutrofilů/mm ³)	Stupeň závažnosti	Riziko infekce	Terapie při febrilních stavech
1500 - 1000	Lehká neutropenie	Není zvýšeno	je možná ambulantní terapie antibiotiky
1000 - 500	Středně závažná neutropenie	Lehce zvýšeno	
500 - 200	Závažná neutropenie	Významně zvýšeno	hospitalizace, parenterální podávání antibiotik
pod 200	Velmi závažná neutropenie	Silně zvýšeno	

Mezi hodnotou ANC a pravděpodobností infekce existuje jednoznačný vztah nepřímé úměrnosti, jak ukazuje následující obrázek:



Obrázek 3. Vztah pravděpodobnosti infekce a ANC u pacientů se solidním tumorem (podle [20])

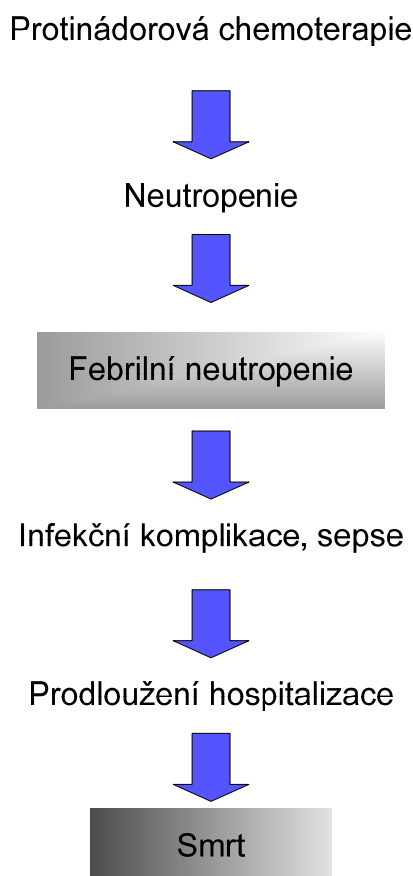
Přehled o hlavních rozdílech mezi prvními dvěma skupinami izolovaných neutropenií, tj. (1) stavy způsobenými nežádoucími účinky léků neutropenií, a (2) neutropeniemi imunitního původu, kam patří i CIN, podává tabulka 2:

Tabulka 2. Hlavní rozdíly mezi neutropeniemi indukovanými cytostatickou léčbou a neutropeniemi vyvolanými nežádoucími účinky léčiv (podle [16])

	Neutropenie jako následek protinádorové chemoterapie	Neutropenie jako nečekaný nežádoucí účinek léčiv
Závislost na dávce	ano	ne
Předpověditelné	ano	ne
Incidence	časté	zřídka
Začátek neutropenie	10 - 12 dní po začátku protinádorové chemoterapie	v řádech dnech až do 6 měsíců
Trombocytopenie/anémie	téměř vždy	většinou chybí
Dobu trvání neutropenie	lze všeobecně pro určitý druh chemoterapie předvídat	lze těžko předvídat
Léčba růstovými faktory granulocytopenie	zkracuje dobu trvání těžké neutropenie o 4-5 dní, ale nesnižuje letalitu	používá se v praxi, i když zatím nejsou data z randomizovaných studií
Patogeneze	myelosuprese	nejednotná - např. poškození granulocytů specifickými protilátkami (tyreostatika), poškození progenitorových buněk v kostní dřeni (klozapin, fenothiazin), vliv cytotoxických T-buněk (rituximab)

4. Patogeneze febrilní neutropenie indukované protinádorovou chemoterapií, všeobecné rizikové faktory

Typický průběh komplikované neutropenie indukované chemoterapií ukazuje obrázek 4:



Obrázek 4. Průběh komplikované neutropenie (podle [19], [25])

Rizikové faktory komplikované neutropenie (CIN) lze rozdělit do tří velkých skupin: (1) Rizika vzniku neutropenie a febrilní neutropenie, (2) rizika pro komplikované léčení febrilní neutropenie a (3) rizika nutnosti snížit v dalším cyklu dávky chemoterapie, resp. nutnosti vyčkat normalizace krevního obrazu – obojí má za následek snížení účinnosti léčby základního onemocnění.

Do první skupiny rizikových faktorů patří zejména (podle [19], [25]):

- v souvislosti s léčbou:
 - **těžká neutropenie v anamnéze**, spojená s podobným schématem chemoterapie
 - terapie antracykliny
 - plánována intenzita relativní dávky: více než 80%
 - preexistující neutropenie nebo lymfocytopenie
 - předchozí extenzivní chemoterapie
 - radioterapie – současně probíhající nebo v anamnéze
- na straně pacienta
 - **věk**
 - **ženské pohlaví**
 - **nízký „performance-status“**
 - hypalbuminémie, **špatný stav výživy**
 - snížená imunita
- základní onemocnění
 - **kostní dřeň postižena nádorem**
 - pokročilý tumor
 - **zvýšení LDH (lymfom)**
- náchylnost k závažné infekci
 - floridní infekce tkání
- přidružené stavy
 - CHOPN
 - onemocnění srdce
 - onemocnění jater (zvýšený bilirubin, alkalická fosfatáza)
 - diabetes mellitus
 - **nízká hladina hemoglobinu**

Poznámka: Rizikové faktory potvrzené jednoznačně na základě metaanalýzy více studií jsou uvedeny tučně.

Rizikové faktory pro komplikace febrilní neutropenie:

- hematologické komplikace
 - **závažná a protrahovaná neutropenie**
 - anémie
 - **trombocytopenie, monocytopenie**
- věk
- **základní onemocnění**
 - leukemie
 - lymfom
 - tumor plic
 - jiný pokročilý tumor
- přidružené stavy
 - **azotémie**
 - onemocnění srdce
 - CHOPN
 - selhání ledvin
 - cerebrovaskulární postižení
 - plicní embolie
 - **diabetes mellitus (hyperglykémie)**
- infekční komplikace
 - **febrilie**
 - **hypotenze** (šok, hypovolémie, tachykardie)
 - seps (G+, G-, polymikrobiální)
 - **pneumonie**
 - mykotická infekce
 - katéťrová infekce
 - **antimykotická profylaxe**
 - **nepodání antibiotik**

Poznámka: Rizikové faktory potvrzené jednoznačně na základě metaanalýzy více studií jsou uvedeny tučně.

Rizika pro snížení/odsunutí dalších cyklů chemoterapie:

- neutropenie
 - febrilní neutropenie, především první cyklus
 - závažná neutropenie, především první cyklus
- faktory na straně pacienta
 - věk
 - etnická příslušnost
 - vzdělání
 - compliance
- přidružená onemocnění
 - onemocnění srdce
 - renální insuficience, selhání ledvin
 - obezita nebo tělesný povrch nad 2 m²
 - špatný stav výživy, snížená výkonnost
 - onemocnění pojivové tkáně
- základní onemocnění
 - stádium
 - předchozí léčba
 - postižení kostní dřeně
- druh léčby
 - předchozí léčba
 - chemoterapeutické schéma
 - cíl terapie, dávkování a režim
- faktory na straně lékaře (erudice, zkušenost, apod.)

5. Farmakologické aspekty profylaxe a terapie febrilních neutropenií

5.1 Historický přehled léčebných možností

Zásadní mezníky v možnostech profylaxe a terapie shrnuje následující odstavec:

- zavedení prvních antibiotik – zpočátku většinou bakteriostatických
- pokroky v antibiotické léčbě
 - zavedení nových baktericidních antibiotik
 - zavedení empirické terapie u febrilních neutropenií, kde nebyl původce zjištěn
 - hledání účinných kombinací antibiotik
- poznání cytokinů
- zavedení antivirotik a antimykotik
- **zavedení růstových faktorů granulocytopenie**

Vývoj léčebných možností u febrilních neutropenií se dá rozdělit na tři hlavní období:

Do 60. let 20. století, kdy byl k dispozici omezený počet antibiotik většinou pouze se statickým účinkem, dále období mezi 60. léty až do roku 1991, kdy se začala používat nová antibiotika a také nové jejich kombinace, a konečně období od roku 1991, kdy byl uveden na trh filgrastim, růstový faktor granulocytopenie.

Do 60. let minulého století se neutropenickým pacientům nepodávala antibiotika, dokud se neidentifikoval původce infekce. Dnes se odhaduje, že u 50 – 70% se žádný původce nezjistí, jde tedy o horečku neznámého původu (FUO), kde musí být zavedena empirická léčba. Následkem toho nepřežilo mnoho pacientů, přestože by již tehdy užívaná antibiotika byla mohla být účinná.

Empirická léčba se nasazovala jen u malého počtu onemocnění až do zveřejnění velké studie zveřejněné roku 1971 (*Schimpff et al.: Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 284: 1061 – 1065*), kdy se zkoušela kombinace beta-laktamů a aminoglykosidů u febrilních pacientů s nádorem a granulocytopenií. Dalším významným pokrokem, který znamenal značné zlepšení prognózy pacientů s febrilní neutropenií, bylo uvedení nových antibiotik, antivirotik a antimykotik.

Nejdůležitějším pokrokem v profylaxi a terapii febrilních neutropenií bylo zavedení růstových faktorů granulocytopenie do klinické praxe roku 1991. Tehdy byl schválen americkým Úřadem pro léky a potraviny (FDA) pro klinické použití filgrastim (Neupogen® Amgen). O jedenáct let později, roku 2002, byl uveden na trh zdokonalený preparát pegfilgrastim (Neulasta®, Neupopeg® Amgen).

5.2 Farmakologie růstových faktorů granulocytopenie

Už téměř čtyřicet let je známa existence cytokinů, látek se specifickým stimulačním účinkem na hematopoetické kmenové buňky kostní dřeně. Cytokiny jsou zpravidla glykoproteiny o molekulové hmotnosti 10 – 30 kDa. Jde zároveň o velmi účinná léčiva, z nichž zatím tři jsou schválena pro klinické použití:

- G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim)
- GM-CSF (molgramostim)
- EPO (erythropoetin)

Další růstové faktory jsou zatím ve stádiu výzkumu.

G-CSF byl první růstový faktor, který byl použit terapeuticky. Vyrábí se rekombinantně (používá se E. coli nebo eukaryotické ovariální buňky). Rozlišují se dvě formy – filgrastim (+ pegfilgrastim) a lenograstim. Srovnání biochemických vlastností uvádí tabulka 3.

Tabulka 3. Srovnání biochemických vlastností forem G-CSF (podle [2], [3])

	Filgrastim	Lenograstim	Pegfilgrastim
Počet aminokyselin	175	174	175
N-terminální aminokyselina	methionin	Threonin	methionin
molekulární hmotnost (kDa)	18,7	21,6	39
způsob produkce	E. coli	ovariální buňky	E. coli
glykosylace	ne	Ano	ne

G-CSF působí specificky jak na progenitorové, tak na zralé buňky. Po subkutánním podání zdravým dobrovolníkům dochází k vzestupu neutrofilů, přičemž první peak nastává 2-4 hodiny po injekci a další 24-48 hodin později. Počet neutrofilů přitom může stoupnout až na pětinasobek. Počet lymfocytů a monocytů je ovlivněn jen minimálně.

Nejdůležitější účinky G-CSF po podání jsou tyto (podle [23], [24])

- tvorba granulocytárních progenitorových buněk
- zkrácení doby diferenciaci neutrofilů
- vyplavování progenitorových buněk a zralých neutrofilů do periferní krve
- zlepšení imunologických vlastností neutrofilů – zvýšená produkce superoxidu, rychlejší chemotaxe a efektivnější fagocytóza

Jediným klinicky relevantním a relativně častým nežádoucím účinkem je nástup bolestí kostí a svalů. Tomu se dá předejít rozdělením denní dávky nebo podáním běžných analgetik. Někdy dochází k lokálním reakcím v místě vpichu.

Neonkologické indikace pro podání růstových faktorů granulocytopenie

Kromě hemato-onkologických indikací se růstové faktory granulocytopenie podávají u různých chronických neutropenií. Nejlépe je dokumentován účinek růstových faktorů u Kostmannova syndromu, vzácné kongenitální neutropenie. Zkoušelo se s úspěchem podání u pacientů s AIDS, u chirurgických pacientů jako prevence a terapie infekčních stavů a u novorozeneckých sepsí.

6. Komplexní profylaxe a terapie febrilních neutropenií

Febrilní stavy jsou u více než 95% způsobeny infekcemi, často se ale žádný vyvolavatel nezjistí. Přesto se musí zahájit léčba širokospektrými antibiotiky, aby se zabránilo rozvoji život ohrožujících infekcí.

U obvyklých protokolů cytostatické léčby nejsou febrilní stavy u neutropenií častější než ve 25 – 40%. Riziko horečnatých stavů je však vyšší u intenzifikovaných režimů nebo zvýšených dávek cytostatik, které se v posledních letech používají u karcinomu mammy, non-Hodgkinských lymfomů a M. Hodgkin. Při adekvátní léčbě je prognóza febrilních stavů u neutropenie dobrá a mortalita nízká (<5%) .

Pokud se vyskytne u neutropenie infekce, výrazně se zvyšuje riziko úmrtí, pokud nedojde ke zvýšení ANC. U pacientů s hematologickou malignitou, kultivačně prokázanou infekcí a poklesem ANC pod 1000/ μ l je riziko úmrtí u dokumentované infekce 20,5%, nedojde-li ke zvýšení ANC, případně dojde-li k poklesu. Zvýší-li se ANC, snižuje se počet úmrtí na 7%. Negativním následkem je také odklad podání dalšího cyklu chemoterapie – další cyklus se podá po adekvátním zvýšení leukocytů a neutrofilů, nebo snížení dávek v následujících cyklech chemoterapie. Tím se snižuje úspěšnost léčby.

U neutropenie spočívá obvyklá léčebná strategie v podání růstového faktoru granulocytopenie, snížení dávek cytostatik nebo prodloužení intervalů mezi cykly.

Febrilní neutropenie zvyšuje náklady na diagnostiku a léčbu a prodlužuje dobu hospitalizace. Její eliminace podstatně zvyšuje kvalitu života.

6.1 Identifikace rizikových pacientů z hlediska plánování léčby

Řada pacientů s rizikem neutropenie nebo s febrilní neutropenií vzhledem k vysokým nákladům není růstovými faktory granulocytopenie léčena. K identifikaci pacientů, kteří by nejvíce profitovali z profylaxe růstovými faktory granulocytopenie, by se vždy mělo před začátkem terapie odhadnout riziko neutropenie a febrilní neutropenie. Při posouzení rizika se musí uvážit různé faktory, jako např. druh chemoterapie, dávka, schéma, anamnéza, přidružené stavy a cíl léčby (kurativní nebo paliativní). Hlavní rozhodovací kritéria uvádí tabulka 4.

Tabulka 4. Rizikové faktory neutropenie a febrilní neutropenií (podle [2])

Rizikový faktor	Nízké riziko	Vysoké riziko
Základní onemocnění	Solidní tumor	Akutní leukémie, vysoce maligní lymfom, chronická lymfatická leukémie s nedostatkem protilátek
Věk	Pod 60 let	Nad 60 let
Tumorová masa	Malá	Velká
Přidružené stavy	Nízká komorbidita	Vysoká komorbidita
Všeobecný stav	Dobrý	Špatný
Cyklus chemoterapie	Další (následný) cyklus	První cyklus
Intervaly mezi cykly	Delší než 4 - 5 týdnů a úplná obnova krvetvorby	Kratší než 4 týdnů
Dávkování cytostatik	Standardní dávkování	Zvýšené dávkování
Druh cytostatik	Nízká myelotoxicita	Vysoká myelotoxicita
Režim	Monoterapie	Kombinace
Vliv na sliznice	Malý	Toxické působení na sliznice
Hojení po operaci	Per primam	Per secundam
Onemocnění	Primární terapie	V recidivě

Dále v hodnocení rizika neutropenií a febrilních neutropenií hrají významnou úlohu individuální faktory, jako především cíl terapie, farmakokinetika cytostatik, rezerva zachovalé kostní dřeně, léčba v nemocnici nebo ambulantně, erudice personálu, prognóza, kumulativní toxicita a doprovodná terapie přidružených stavů. Z hlediska prodělaných

a plánovaných terapií má pro prognózu rizika febrilních neutropenií význam: anamnéza prodělané těžké neutropenie u srovnatelné léčby v minulosti, druh chemoterapie (antracykliny), plánovaná relativní intenzita dávky nad 80%, již přítomná neutropenie ($<1000/\mu\text{l}$) nebo lymfocytopenie, více prodělaných chemoterapií v minulosti a současná nebo předchozí radioterapie s vlivem na kostní dřeň.

Vyšší riziko neutropenií znamená vyšší věk (nad 65 let), ženské pohlaví, skóre WHO/ECOG rovné nebo horší než 2 (tj. pacient je symptomatický a tráví na lůžku méně než polovinu dne, špatný stav výživy (hypalbuminémie), porušená funkce imunity a nedostatek protilátek.

Z hlediska typu nádoru horší prognózu rizika neutropenií znamená nádorová infiltrace kostní dřeně, zvýšená hodnota laktát-dehydrogenázy u lymfomu, leukémie, maligní lymfom a nádorové onemocnění plic. Má-li pacient otevřené rány nebo floridní infekci v tkáních, znamená to rovněž horší prognózu febrilních komplikací. Mezi nejvýznamnější přidružené stavy, které zvyšují riziko neutropenie/febrilní neutropenie, patří kardiovaskulární onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, onemocnění jater (zvýšení hodnot bilirubinu nebo alkalické fosfatázy), diabetes mellitus a nízká výchozí hodnota hemoglobinu.

6.2 Profylaktické a terapeutické podání růstových faktorů granulocytopenie včetně dávkování

Profylaktické podání růstových faktorů granulocytopenie snižuje riziko neutropenie, její závažnost a může zabránit život komplikujícím onemocněním. Platné doporučené postupy National Comprehensive Cancer Network (NCCN) stanovují tři typy cíle léčby:

- kurativní, resp. adjuvantní
- léčba s cílem prodloužit život
- symptomatická terapie, snaha o zvýšení kvality života

Růstové faktory granulocytopenie by se měly profylakticky nasadit tehdy, existuje-li vysoké riziko febrilní neutropenie, případně pokud by mohly jiné komplikace nepříznivě ovlivnit léčbu (viz tabulku 5).

Tabulka 5. Doporučení pro podání růstových faktorů granulocytopenie

	Léčebný cíl		
	kurativní, adjuvantní léčba	prodloužení života	symptomatická léčba, zlepšení kvality života
Riziko febrilní neutropenie nebo jiných komplikací neutropenie, které by mělo vliv na léčbu	<i>Indikace k podání růstových faktorů granulocytopenie</i>		
vysoké (nad 20%)	ano, podat	ano, podat	ano, podat
střední (10-20%)	podání je možné	podání je možné	podání je možné
nízké (pod 10%)	nepodávat	nepodávat	nepodávat

Klinické studie a ekonomické modelové výpočty ukazují, že profylaxe růstovými faktory granulocytopenie přichází v úvahu, obnáší-li odpovídající riziko 20% a více. Při profylaktickém použití růstových faktorů se sníží riziko febrilních neutropenií o 50%. U již vzniklé neutropenie je k dispozici méně dat k redukci rizika růstovými faktory.

Nové platné guidelines NCCN vedly k rozšíření indikací pro podání růstových faktorů v profylaxi – zde jsou srovnány odlišnosti oproti starým guidelines ASCO:

Tabulka 6. Srovnání platných guidelines NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a starých guidelines ASCO (American Society of Clinical Oncology) z roku 2000

	NCCN 2005	ASCO 2000
Nasazení růstových faktorů granulocytopenie od 1. cyklu chemoterapie	Při riziku febrilních neutropenií vyšším než 20%	Při riziku febrilních neutropenií vyšším než 40%
Zvážit nasazení růstových faktorů	Při riziku febrilních neutropenií mezi 10-20%, nasadit při přídatných rizikových faktorech	Při riziku febrilních neutropenií rovném 40% ("watch and wait")
Rizikové faktory na straně pacienta	Podrobný seznam	Krátký seznam
Význam dávkování chemoterapie	Zohlednit při posouzení rizika	Nezohledňovat
Postup u následných cyklů	Posouzení rizika febrilní neutropenie/nasazení růstových faktorů granulocytopenie k začátku každého cyklu	Před nasazením růstových faktorů granulocytopenie zvážit redukci dávky
Doporučené léky	Pegfilgrastim *) Filgrastim	žádné

Výsledkem doporučení NCCN je přehled, seřazený dle smysluplnosti indikace pro profylaktické a terapeutické podání růstových faktorů:

Třída 1: Jednoznačná indikace pro podání, všeobecně přijato, prokázáno za užitečné a účinné, podání je doporučeno

- Mobilizace kmenových hematopoetických progenitorových a kmenových buněk z kostní dřeně do periferní krve (pegfilgrastim ještě pro tuto indikaci není schválen – stav z VII/2005)

Třída 2: Přijatelné indikace

- Iniciální profylaxe po mírně myelotoxické protinádorové chemoterapii, očekávaná doba neutropenie 5-7 dní, přítomnost rizikových faktorů, očekávané riziko febrilní neutropenie je vyšší než 20%
- Sekundární profylaxe po cytostatické chemoterapii, pokud po prvním cyklu nastoupila neutropenie (ANC <500 / μ l) s trváním delším než 5 dnů
- Po myeloablativní terapii a transplantaci kostní dřeně (po autologní transplantaci se ale používá zcela výjimečně)
- Aplastická anémie
- Leukémie z vlasatých buněk
- Po myeloablativní terapii a autologní nebo allogenní transplantaci periferních kmenových buněk

Třída 3: Pravděpodobně smysluplné indikace

- Stimulace myeloidních blastů před protinádorovou chemoterapií
- Léčba neutropenie po radioterapii
- Autoimunní neutropenie
- Neutropenie u myelodysplastického syndromu (ne profylaktické podání)

Dávkování růstových faktorů granulocytopoezy

Německá společnost pro hematologii a onkologii (DGHO) uvádí, že doporučené dávky výrobce jsou akceptovatelné. Vyšší dávky jsou potřebné k mobilizaci hematopoetických kmenových buněk bez předchozí chemoterapie než ke stimulaci regenerace krvetvorby. Pegylovaný filgrastim (pegfilgrastim, Neulasta®) má tu výhodu, že může být podán jen v jedné dávce po chemoterapii, účinnost s konvenčním filgrastimem (Neupogen®) je však srovnatelná

Používají se následující dávkovací schémata (podle [23], [24]):

Filgrastim (Neupogen®): 5 µg/kg tělesné hmotnosti/den s.c. nebo jako i.v. injekce během 1 – 3 dnů po chemoterapii.

K mobilizaci kmenových buněk se podává 10 µg/kg tělesné hmotnosti/den s.c. od prvního dne po chemoterapii.

Pegfilgrastim (Neulasta®, Neupopeg®): Na jeden cyklus chemoterapie jednotlivá dávka 6 mg od prvního dne po chemoterapii

Lenograstim (Granocyte®): 150 µg/m² tělesné plochy/den s.c. nebo jako i.v. injekce během 1-3 dnů po chemoterapii; mobilizace kmenových buněk: 10 µg/kg tělesné hmotnosti/den jako s.c. injekce od prvního dne po chemoterapii

Molgramostim (Leucomax®): 5 – 10 µg/kg tělesné hmotnosti/den jako s.c. injekce během 1-3 dnů po chemoterapii (v ČR t.č. není k dispozici).

6.2.1 Odlišnosti u některých skupin nemocných

Děti s nádorovým onemocněním a febrilní neutropenií: Bezpečnost a účinnost se prakticky neliší od dospělých, dávkování je stejné.

Těhotné ženy a kojící ženy: Bezpečnost podávání filgrastimu u těhotných žen nebyla stanovena, i když výsledky studií na zvířatech neukazují na

teratogenitu. Protože filgrastim přestupuje do mateřského mléka, nedoporučuje se jej podávat kojícím ženám.

U pacientů starších 65 let nebylo stanoveno doporučené dávkování.

6.3 Antibiotika v profylaxi a terapii febrilních neutropenií

6.3.1 Profylaktické podání antibiotik

Antibiotiky (přesněji antiinfekčními chemoterapeutiky) používanými pro antibakteriální profylaxi u imunosuprimovaných pacientů jsou zejména **trimethoprim-sulfamethoxazol a chinolony**.

Kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu je vysoce účinná v prevenci pneumocystových pneumonií. Nežádoucí účinky sulfonamidů jsou časté. K těm méně závažným patří gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení), alergické kožní reakce a fototoxicita. K závažnějším nežádoucím účinkům patří myelotoxicita, kandidová superinfekce, Lyellův nebo Stevens-Johnsonův syndrom a selhání ledvin. Při dlouhodobějším podávání dochází k rozvoji rezistence. Nevýhodou kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu je neúčinnost proti *Pseudomonas aeruginosa*.

Chinolony snižují výskyt horečky a infekcí u pacientů s neutropenií, ale nejsou dostatečně účinné proti grampozitivním bakteriím. Podávají se výhradně chinolonová chemoterapeutika III. a IV. generace, která jsou zatížena poměrně vysokou incidencí nežádoucích účinků, i když nepříliš závažných (nauzea, vomitus, cefalgie, zvýšená náchylnost ke křečím, bolesti v kloubech, neurotoxicita, riziko vzniku superinfekce). Pro možnost poškození kloubní chrupavky jsou chinolony kontraindikovány do 18 let věku.

Dá-li se očekávat **mykotická infekce**, doporučuje se profylaktické podávání antimykotik. U pacientů, kteří se mají podrobit transplantaci kmenových buněk, se doporučuje podávání triazolových systémových antimykotik (flukonazolu nebo itrokonazolu), stejně jako u starších

pacientů s akutní leukémií, kteří mají být léčeni intenzivním chemoterapeutickým schématem.

Profylaktické podávání **antivirotik** se běžně neuplatňuje, s výjimkou příjemců hematopoetických kmenových buněk.

6.3.2 Léčba febrilních neutropenií antibiotiky

Je-li znám nebo zjištěn původce infekční komplikace, mají se indikovat antibiotika dle citlivosti. Ve více než polovině případů se však původce identifikovat nepodaří, a je tedy nutné léčit empiricky.

Výběr empirických antibiotik se řídí několika principy:

- Antibiotikum musí rychle dosáhnout baktericidní koncentrace
- Spektrum musí pokrývat potenciální patogeny (kůže, měkké tkáně, střevo, katérové infekce)
- Pacienti s nízkým rizikem mohou být léčeni ambulantně perorálními preparáty
- Hospitalizovaní pacienti mají dostávat vhodné kombinace antipseudomonádových penicilinů (piperacilin-tazobaktam, tikarcilin-klavulanát) nebo cefalosporin (cefepim, ceftazidim) a aminoglykosid, případně kombinaci beta-laktamu účinného proti pseudomonádám, aminoglykosidu a glykopeptidu (vankomycin)
- Nelze však kombinovat nefrotoxická antibiotika, aby nedošlo k rozvoji selhání ledvin
- Některé novější studie naznačují, že monoterapie může být stejně účinná jako kombinace, přičemž je levnější a zřejmě lépe snášena
- Léčiva v monoterapii – ceftazidim, cefepim, imipenem/cilastatin, meropenem a piperacilin-tazobaktam.
- Současné guidelines hodnotí monoterapii a kombinovanou terapii antibiotiky jako stejně správné postupy.

Nejčastější původci infekčních komplikací pro potřeby empirické terapie jsou uvedeni v tabulce 7.

Tabulka 7. Nejčastější původci infekčních komplikací (podle [9], [11])

Gramnegativní tyčky	Pseudomonas aeruginosa
	Burkholderia cepacia
	Citrobacter spp.
	Acinetobacter spp. (např. A. calcoaceticus, resp. A. baumannii komplex)
	Stenotrophomonas maltophilia
Grampozitivní koky	Staphylococcus aureus
	Stafylokoky koaguláza negativní (S. epidermidis)
	Streptococcus viridans
	Enterococcus faecalis a Enterococcus faecium
Houby	Candida spp.
	Aspergillus spp.
	Jiné vzácněji (Fusarium spp., Trichosporon spp.).
Viry	Herpes simplex virus
	Varicela-zoster virus
	Virus Epsteinova a Barrové
	Cytomegalovirus
	Respirační syncytiální virus
	Virus hepatitidy B
	Virus hepatitidy C

7. Doporučené postupy léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu Brno

Stratifikace pacientů podle rizika

Pacienti s nově diagnostikovanou febrilní neutropenií jsou na základě fyzikálního, laboratorního, mikrobiologického vyšetření a RTG vyšetření stratifikováni do tří skupin:

- pacienti s nízkým rizikem (absence závažné infekce a sepse, klinicky stabilní) – mohou být v domácím léčení za podmínky, že spolupracují a mohou se dostavit kdykoli bez prodlení k hospitalizaci do nemocnice s lůžky akutní péče;
- pacienti se středním rizikem (závažnější základní onemocnění, vyšší, komplikace, intenzivnější režim chemoterapii) mohou být rovněž v domácím léčení za stejných podmínek jako pacienti s nízkým rizikem;
- pacienti s vysokým rizikem, stejně jako pacienti s nižšími riziky, ale nespolupracující nebo nemající možnost okamžité hospitalizace v případě zhoršení stavu, jsou léčeni v nemocnici.

Po zhodnocení rizika a rozhodnutí o způsobu léčby je v prvních pěti dnech zavedena empirická antibiotická terapie podle míry rizika, přičemž lze kdykoli provést přehodnocení rizika.

Empirická terapie podle míry rizika

Nízké nebo střední riziko

- monoterapie chinolony p.o.
- dvojkombinace chinolonu p.o./i.v. a co-amoxicilinu, makrolidu nebo linkosamidu (p.o./i.v.)

- dvojkombinace co-amoxicilinu a gentamicinu (p.o./i.v.)
- dvojkombinace i.v. co-amoxicilin a chinolon/gentamicin nebo ciprofloxacin a aminoglykosid
- monoterapie i.v. cefalosporiny IV. generace nebo ceftazidim nebo cefaperazon+sulbaktam nebo piperacilin+tazobaktam nebo karbapenem

Vysoké riziko

- dvojkombinace i.v. ceftazidim nebo cefaperazon+sulbaktam nebo cefalosporin IV. generace nebo piperacilin+tazobaktam nebo karbapenem
- + aminoglykosid i.v. nebo vankomycin/teikoplanin/oxazolidin i.v. v případě prokázané G+ bakteriémie a závažného klinického stavu, klinicky zřejmé závažné katetrové infekce nebo MRSA

U pacientů, kteří jsou během tří dnů empirické antibiotické terapie afebrilní, se řídí další léčba podle výsledků kultivačních vyšetření. Byl-li původce zjištěn, upraví se antibiotická léčba podle citlivosti a dalších kritérií (nežádoucí účinky, ekonomické náklady).

Pokud se původce nepodařilo prokázat, pokračuje se v zavedené léčbě, přičemž pacient s nízkým a středním rizikem může být léčen doma (spolupracuje-li a může-li být kdykoli přijat k hospitalizaci).

Rozvaha u pacienta afebrilního v 7. den

Při kontrole a zhodnocení léčby sedmý den může dojít k ukončení terapie antibiotiky (tato by se měla podávat minimálně sedm dní nebo do eradikace patogenu nebo vymizení symptomů infekce). Antibiotika však dále dostávají pacienti s ANC pod 500 neutrofilů/mm³, kteří jsou nestabilní, mají známky infekce nebo mukositudu nebo byli původně ve velkém riziku, nebo mají ještě závažnější neutropenii.

Terapie u pacientů febrilních ještě v 7. dni

Podle toho, je-li původce znám nebo ne, se pokračuje v antibiotické léčbě (terapie dle citlivosti, úprava empirické léčby), navíc se může přidat antimykotikum. u imunosuprimovaných pacientů, předpokládá-li se delší těžká neutropenie a trvají-li febrilie přes týden.

Indikace pro podání růstových faktorů v rámci léčby a profylaxe

Růstové faktory se zvažují terapeuticky až u pacientů s poklesem ANC pod 100 neutrofilů/mm³, febrilní neutropenií trvající déle než 10 dní, v sepsi, s pneumonií, hypotenzí, mykotickou infekcí, abscesem a starších než 65 let.

Dále se mohou růstové faktory podat v rámci sekundární profylaxe (pacient již prodělal epizodu febrilní neutropenie nebo prokázané infekce), především pak u kurabilních tumorů nebo byla-li již maximálně zredukována dávka myelotoxické chemoterapie.

8. Farmakoekonomické aspekty profylaxe a terapie růstovými faktory

Léčba febrilních neutropenií je spojena s velmi vysokými náklady. Byla provedena celá řada farmakoekonomických studií, kde se jako u jiných metod hodnotí poměr ceny a úspor při použití/nepoužití nové metody pomocí rozhodovacích stromů, resp. Markovových modelů v dlouhodobějším časovém horizontu. ESSER (2001) hodnotil 33 farmakoekonomických studií, které zkoumaly úsporu při léčbě růstovými faktory. Srovnával tři hlavní indikace:

- 1) Profylaxe po konvenční chemoterapii – zde popisovalo ekonomickou úsporu díky nasazení filgrastimu 43% studií, terapie byla celkově levnější u kontrolní skupiny (léčené jinak) o 15% (konfidenční interval (-67%; 43%) ukazuje na značnou heterogenitu designu studií a použitých protokolů),
- 2) Posttransplantační profylaxe po vysokodávkované chemoterapii – úsporu díky nasazení G-CSF popisuje 79% studií, průměrná úspora 5,1% (konfidenční interval (-4% ; 15%) byla dána zkrácením doby hospitalizace
- 3) V indikaci léčby neutropenie indukované chemoterapií byla prokázána úspora ve všech případech studií (průměrná hodnota 19%, konfidenční interval (0% ; 44%))

Tabulka 8. Příklady cen preparátu Neulasta® 1 x 0,6 ml (10 mg/ml) v některých zemích

	Cena preparátu	Přepočet na Kč	Kurs k 20.1.2007
ČR	45 830 Kč	45 830 Kč	-
Slovensko	54 842 Sk	44 285 Kč	80,750
SRN	1 564 EUR	43 411 Kč	27,765
USA	2 950 USD	63 201 Kč	21,424

Závěr

Zavedení růstových faktorů granulocytopenie jako nové profylaktické a léčebné modalit u neutropenií a febrilních neutropenií je velkým přínosem pro pacienty léčené protinádorovou chemoterapií. Léčba G-CSF je při respektování kontraindikací zcela bezpečná. Terapie růstovými faktory granulocytopenie je však jen součástí komplexní léčebné strategie spolu s antibiotiky a dalšími opatřeními.

Limitujícím faktorem podání G-CSF je vysoká cena těchto preparátů. Z toho vyplývá nutnost uvážlivé indikace. Jednoznačný ekonomický přínos byl zatím prokázán ve dvou indikacích – léčba neutropenie indukované chemoterapií a posttransplantační profylaxe po vysokodávkované chemoterapii.

Souhrn

Možnosti profylaxe a terapie febrilní neutropenie, velmi časté a závažné komplikace protinádorové chemoterapie, v posledních letech značně pokročily od prosté antiinfekční terapie dle citlivosti přes nové antiinfekční preparáty a jejich empirické kombinace k zavedení růstových faktorů granulocytopenie (G-CSF) do praxe (1991). Nejnovějším přínosem je pegylovaná formy G-CSF, jež umožňuje stimulaci granulocytopenie po jediné aplikaci.

Práce zkoumá vývoj profylaktických a terapeutických možností a zabývá se i farmakologickými a fyziologickými aspekty neutropenie a febrilní neutropenie a jejich komplikacemi. Pozornost věnuje i ekonomické rozvaze terapie růstovými faktory granulocytopenie v různých indikacích.

Summary

The management of febrile neutropenia, a serious and frequent complication of cancer chemotherapy, passed considerably from simple antiinfective treatment through new antiinfective agents and their empiric combinations to introduction of granulocytopoiesis-stimulating factors (G-CSF) in 1991. The latest contribution is the pegylated form of G-CSF which allows granulocytopoiesis stimulation just after single dosis administration.

The thesis researches the developement of prophylactic and therapeutical modalities as well as pharmacological and physiological standpoints and complications. Attention is also paid to economical views of G-CSF therapy in various indications.

Seznam použité literatury

1. Burgis, E.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Jena : Urban+Fischer, 2002. ISBN: 3-437-42611-7.
2. Dempke, W. et al.: Lehrbuch Hämato-Onkologie. Hämatologie - Onkologie – Hämostaseologie. Bern: Huber, 2006. ISBN: 34-568-3835-2
3. Esser, M.: Ökonomische Evaluation des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF in Prophylaxe und Therapie zytostatikainduzierter Infektionen. Düsseldorf : Heinrich-Heine-Universität, 2001.
4. Fleischhack, G. et al.: Therapie von Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. Der Onkologe, Vol. 3, Suppl. 1., pp. S44-S48, 1997. ISSN: 0947-8965
5. Ganong, W. F. et al.: Přehled lékařské fyziologie. Praha: Galén, 1995. ISBN: 80-726-2311-7
6. Green M. D. et al.: A randomized double blind multicenter phase III study of fixed dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy (on-line) 2006. Dostupnost na http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12488289&dopt=
7. Gvozdjak, J. et al.: Interná medicína. Martin : Osveta, 1995. ISBN: 80-217-0464-0
8. Hahn, J. M. et al.: Checkliste Innere Medizin. Stuttgart : Thieme, 2006. ISBN: 31-310-7245-8
9. Heineman, V. et al.: Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckerschwedt, 2001. ISBN: 38-860-3732-0
10. Herold, G. et al.: Innere Medizin. Köln: Dr. Gerd Herold, 2006. ISBN: 11-1118-501-9
11. Holub, M. et al.: On-line studijní materiály z infekčního lékařství. Dostupnost na <http://www1.lf1.cuni.cz/~hrozs/idsmh1.htm>
12. Hugo, J., Vokurka, M.: Velký lékařský slovník. Praha : Maxdorf, 2006. ISBN: 80-7345-105-0
13. Junqueira, C. L., Carneiro J., Kelley R. O.: Základy histologie. Praha : H+H, 2002. ISBN: 80-85787-37-7
14. Kozák, T. et al.: Hematologie. Praha: Karolinum – Galén, 2001. ISBN: 80-7262-085-1

15. Kubisz, P. et al.: Hematológia a transfuziológia. Praha : Grada, 2006. ISBN: 80-247-1779-4
16. Lechner, K., Scharzinger, I.: Die Leukopenie des Erwachsenen. Ärztemagazin MMA, Vol. 40, pp. 10-13, 2005.
17. Lobovská, A.: Infekční nemoci. Praha : Karolinum, 2002. ISBN: 80-246-0116-8
18. Lüllmann, H. et al.: Taschenatlas der Pharmakologie. Stuttgart : Thieme, 2001. ISBN: 3-13-707704-4
19. Lyman G. H. et al.: Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the Use of Myeloid Growth Factors with Cancer Chemotherapy: A Review of the Evidence. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Vol. 3, pp. 689-698, 2005
20. Petru, E. et al.: Supportive medikamentöse Massnahmen der gynäkologischen Onkologie. ÖAZ Aktuell, Vol. 22, pp. 13-16, 2003
21. Pfreundschuh, M. et al.: Pathophysiologie – Pathobiochemie. Jena : Urban+Fischer, 2000. ISBN: 3-437-42000-3
22. Různí autoři: Doporučené postupy léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu Brno. Dostupnost na <http://www.mou.cz>
23. Různí autoři: AISLP – informační systém o léčivých přípravcích. Dostupnost na <http://www.aislp.cz>
24. Různí autoři: Materiály firmy AMGEN pro lékaře. Dostupnost na <http://www.amgen.com/>
25. Různí autoři: Materiály firmy AMGEN pro lékaře. Dostupnost na <http://www.neulasta.com/professional/>,
<http://www.neupogen.com/pi.html>
26. Různí autoři: Odborné stránky „Kompetenznetz Leukämie“. Dostupnost na <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/>
27. Různí autoři: Stránky AMGEN Oncology Institute. Dostupnost na http://wwwext.amgen.com/unified_donations/amgen_med_overview.html
28. Sharma A., Lokeshwar N.: Febrile Neutropenia in haematological malignancies. Journal of Postgraduate Medicine (on-line) 2005. <http://www.jpjgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2005;volume=51;issue=5;spage=42;epage=48;aulast=Sharma>
29. Schimpff S. et al.: Empiric therapy with carbenicilin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. Vol. 284, pp. 1061-1065, 1971.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obrázek 1.	Vývoj neutrofilních granulocytů	10
Obrázek 2.	Rozdělení leukopenií a neutropenií dle etiologie	11
Obrázek 3.	Vztah pravděpodobnosti infekce a ANC	12
Obrázek 4.	Průběh komplikované neutropenie	14
Tabulka 1.	Stupně závažnosti neutropenií podle ANC a odpovídající riziko infekce	12
Tabulka 2.	Hlavní rozdíly mezi neutropeniemi indukovanými cytostatickou léčbou a neutropeniemi vyvolanými nežádoucími účinky léčiv	13
Tabulka 3.	Srovnání biochemických vlastností forem G-CSF	20
Tabulka 4.	Rizikové faktory neutropenie a febrilní neutropenií	23
Tabulka 5.	Doporučení pro podání růstových faktorů granulocytopenie	25
Tabulka 6.	Srovnání platných guidelines NCCN starých guidelines ASCO	26
Tabulka 7.	Nejčastější původci infekčních komplikací	31
Tabulka 8.	Příklady cen preparátu Neulasta® 1 x 0,6 ml (10 mg/ml) v některých zemích	35

Seznam příloh

Příloha č. 1: Výtah z platných souhrnů informací o přípravcích (SPC) pro růstové faktory granulocytopenie, aktuálně dostupné v ČR

Přílohy

Příloha č. 1 Výtah z platných souhrnů informací o přípravcích (SPC) pro růstové faktory granulocytopenie, aktuálně dostupné v ČR

Zdroj: AISLP

Rp. **NEUPOGEN 0.3 mg/ml inj. sol.**

Výrobce: Amgen Europe B.V., Breda, Nizozemí.

Držitel registračního rozhodnutí: Amgen Europe B.V., Breda, Nizozemí.

Složení: Filgrastimum 0,3 mg (odp. 30 mil. IU) v 1 ml injekčního roztoku.

Pomocné látky: Natrii acetatis solutio acetica 1 mol/l, Sorbitolum, Polysorbatum 80, Aqua pro inj.

Indikační skupina: Cytokin, hemopoetický růstový faktor.

Charakteristika: Humánní faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Filgrastim je rekombinantní humánní methionyl G-CSF; během 24 hodin po podání působí významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi spolu s lehkým zvýšením monocytů. Neutrofilie vytvořené jako odpověď na působení filgrastimu mají normální nebo zlepšenou funkci. Podávání filgrastimu rovněž mobilizuje hematopoetické kmenové (progenitorové) buňky do periferní krve.

Farmakokinetické údaje: Při i.v. nebo s.c. podání existuje pozitivní lineární korelace mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu. Následně po s.c. podání doporučených dávek se sérové koncentrace udržovaly na hodnotách vyšších než 10 ng/ml po dobu 8-16 hodin. Distribuční objem je přibližně 150 ml/kg. Průměrný eliminační poločas v séru je přibližně 3,5 hodiny, clearance přibližně 0,6 ml/min./kg. U pacientů po autologní transplantaci kostní dřeně, kterým byly podávány pravidelné infuze filgrastimu po dobu delší než 28 dní, nebyla prokázána jeho akumulace, přičemž eliminační poločas látky byl srovnatelný po celou dobu podávání.

Indikace: Ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukemie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení období neutropenie u pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně, kteří jsou považováni za zvýšeně ohrožené prodlouženou těžkou neutropenií. Bezpečnost a účinnost přípravku jsou podobné u dospělých i dětí, léčených cytotoxickou chemoterapií. K mobilizaci růstu počtu progenitorových buněk v periferní krvi (PBPC). U pacientů, dětí i dospělých, s vážnou vrozenou, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií (ANC pod nebo rovno $0,5 \times 10^9$ na $9/l$) a s prodělanými vážnými nebo opakovanými infekcemi je dlouhodobé

podávání přípravku indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a k omezení výskytu a trvání nežádoucích účinků spojených s infekcí. K léčbě přetrvávající neutropenie (absolutní počet neutrofilů /ANC/ pod nebo rovno $1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou HIV infekcí s cílem snížit riziko bakteriální infekce v případech, kdy jsou další možnosti léčby neutropenie nevhodné.

Kontraindikace: Přecitlivělost na složky přípravku, Kostmanův syndrom s abnormální cytogenetikou. Přípravek by neměl by být užíván ke zvýšení dávek cytotoxické chemoterapie nad úroveň stanovenou dávkovacím režimem.

Speciální upozornění: Bezpečnost a účinnost přípravku u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myeloidní leukemií nebyly stanoveny. V těchto případech není přípravek indikován. Zvláštní pozornost je třeba věnovat odlišení diagnózy blastické transformace při chronické myeloidní leukemii od akutní myeloidní leukemie. Opatrnost je nutná u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukemií vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Nežádoucí účinky: Bolesti svalů a kostí, bolesti hlavy, dysurické obtíže, reakce v místě vpichu, přechodné zvýšení krevního tlaku, průjem, alergické kožní reakce; méně často leukocytóza, u pacientů s chronickou neutropenií splenomegalie; vzácně vaskulitida, akutní febrilní dermatóza, celková alergická reakce, u pacientů s chronickou neutropenií trombocytopenie a osteoporóza.

Dávkování: Cytotoxická chemoterapie: 5 mikrogramů/kg/den s.c. nebo i.v. infuzí po dobu 30 minut, léčba by neměla být přerušena před dosažením nejnižší hranice počtu neutrofilů a návratu jejich počtu k normálním hodnotám (až po dobu 14 dnů u pacientů se solidním nádorem a až po dobu 38 dnů u pacientů s akutní myeloidní leukemií po dokončené indukční terapii).

Pacienti, kteří podstoupili myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně: doporučená úvodní dávka je 10 mikrogramů/kg/den 24hodinovou kontinuální i.v. infuzí (ve 20 ml 5% roztoku glukózy). Po překonání dolní hranice počtu neutrofilů by mělo být denní dávkování titrováno v závislosti na počtu neutrofilů. Po zvýšení jejich počtu nad $1,0 \times 10^9/l$ po 3 po sobě jdoucí dny lze dávku snížit na 5 mikrogramů/kg/den. Pokud počet neutrofilů zůstává nad $1,0 \times 10^9/l$ po dobu dalších 3 dnů, lze aplikaci filgrastimu přerušit, pokud klesne pod tuto hodnotu, je třeba dávku zvýšit na 10 mikrogramů/kg/den. Doporučená dávka pro mobilizaci PBPCs je 10 mikrogramů/kg/den 24hodinovou s.c. kontinuální infuzí nebo jednorázově s.c. injekcí 1krát denně po 5-7 po sobě následujících dnů (až do doby provedení poslední leukoferézy).

Doporučená dávka pro mobilizaci po myelosupresivní chemoterapii je 5 mikrogramů/kg/den podávaná denně s.c. injekcí od 1. dne po skončení chemoterapie, dokud není překročena nejnižší očekávaná hladina počtu

neutrofilů a do návratu počtu neutrofilů k normálním hodnotám. K mobilizaci PBPCs u zdravých dárců se podává 10 mikrogramů/kg/den s.c. po 4-5 po sobě následujících dnů. Leukoferéza by měla být zahájena 5. den a může pokračovat 6. den. Vrozená neutropenie: počáteční dávka je 12 mikrogramů/kg/den s.c. v 1 dávce nebo rozděleně. Idiopatická nebo cyklická neutropenie: počáteční dávka je 5 mikrogramů/kg/den s.c. v 1 dávce nebo rozděleně. Přípravek by měl být podáván dokud počet neutrofilů nedosáhne $1,5 \times 10$ na 9/l. Jakmile je dosaženo odpovědi na léčbu, měla by být stanovena minimální účinná dávka.

K reverzi neutropenie u pacientů s HIV: počáteční dávka je 1 mikrogram/kg/den s.c. s titrací do max. dávky 4 mikrogramy/kg/den do dosažení a udržení normálního počtu neutrofilů ($ANC > 2,0 \times 10$ na 9/l). Po dosažení reverze by měly být podávány minimální účinné dávky (zpočátku se doporučuje podávat 300 mikrogramů s.c. každý 2. den).

Způsob podání: Přípravek může být podáván subkutánní injekcí nebo subkutánní či intravenózní infuzí. Dle potřeby se může ředit 5% roztokem glukózy. Nemá být ředěn na koncentraci nižší než 2 mikrogramy/ml. Při koncentraci nižší než 15 mikrogramů/ml by měl být přidán lidský sérový albumin do výsledné koncentrace 2 mg/kg. Neměl by být podáván 24 hod. před a 24 hod. po aplikaci chemoterapie.

Datum aktualizace: 2006/07/17

Rp. **NEULASTA 6 mg inj. sol.**

Výrobce: Amgen Europe B.V., Breda, Nizozemí.

Držitel registračního rozhodnutí: Amgen Europe B.V., Breda, Nizozemí.

Složení: Pegfilgrastimum 10 mg v 1 ml injekčního roztoku.

Pomocné látky: Natrii acetatas, Sorbitolum, Polysorbatum 20, Aqua pro inj.

Indikační skupina: Cytokin, hemopoetický růstový faktor.

Charakteristika: Humánní faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentní konjugát filgrastimu, rekombinantního G-CSF, s jednou molekulou polyethylenkoglykolu (PEG) o relativní molekulové hmotnosti 20 tis. Vzhledem ke snížené renální clearance má oproti filgrastimu prodlouženou dobu účinku. Pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu, neutrofilie vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu mají normální nebo zlepšenou funkci.

Farmakokinetické údaje: Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholových hladin v séru dosaženo za 16-120 hodin po

podání a sérové koncentrace jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je nelineární s ohledem na dávku; sérová clearance klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearance zprostředkovanou neutrofily, jež je při vyšších dávkách již saturována; sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů. Nepředpokládá se, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater.

Indikace: Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukemie a myelodysplastického syndromu).

Kontraindikace: Přecitlivělost na složky přípravku, přecitlivělost na proteiny pocházející z *E. coli*.

Speciální upozornění: Opatrnost je nutná u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukemií vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Bezpečnost a účinnost přípravku dosud nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukemií a u pacientů se sekundární AML; proto by u těchto pacientů neměl být používán. Zvláštní pozornost by měla být věnována rozlišení blastického zvratu u chronické myeloidní leukemie od akutní myeloidní leukemie. Terapie přípravkem by neměla být využívána k umožnění zvýšení dávek cytostatik nad daný dávkovací režim. Bezpečnost a účinnost přípravku při mobilizaci krevních progenitorových buněk u pacientů ani u zdravých dárců nebyla dostatečně zhodnocena.

Nežádoucí účinky: V randomizovaných klinických studiích u pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří dostávali přípravek následně po cytotoxické chemoterapii, byla většina nežádoucích příhod způsobena základním maligním nádorovým onemocněním nebo cytotoxickou chemoterapií.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčivem byla bolest kostí (26%). Dále bolestivost v místě aplikace, bolest na hrudi (nikoliv kardiální), bolest hlavy, artralgie, myalgie, bolesti zad, končetin. Byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaxe, vyrážky, angioedému, dyspnoe a hypotenze.

Interakce: Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; výsledky klinických studií nenaznačují existenci interakcí s jiným léčivým přípravkem.

Dávkování: Na 1 cyklus chemoterapie se doporučuje 1 dávka 6 mg (1 předplněná injekční stříkačka) podaná přibližně za 24 hodin po aplikaci cytostatik.

Podávání dětem a dospívajícím do 18 let věku nelze pro nedostatek údajů doporučit. Terapie má být zahajována a sledována lékařem se zkušenostmi v onkologii nebo hematologii.

Způsob podání: Podává se subkutánní injekcí. Silné třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Datum aktualizace: 2005/12/06

NEUPOPEG 6 mg inj. sol.

Výrobce: Amgen Europe B.V., Breda, Nizozemí.

Držitel registračního rozhodnutí: Dompé Biotec S.p.A., Milano, Itálie.

Složení: Pegfilgrastimum 10 mg v 1 ml injekčního roztoku.

Pomocné látky: Natrii acetat, Sorbitolum, Polysorbatum 20, Aqua pro inj.

Indikační skupina: Cytokin, hemopoetický růstový faktor.

Charakteristika: Humánní faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentní konjugát filgrastimu, rekombinantního G-CSF, s jednou molekulou polyethylenkoglykolu (PEG) o relativní molekulové hmotnosti 20 tis. Vzhledem ke snížené renální clearance má oproti filgrastimu prodlouženou dobu účinku. Pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu, neutrofilie vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu mají normální nebo zlepšenou funkci.

Farmakokinetické údaje: Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholových hladin v séru dosaženo za 16-120 hodin po podání a sérové koncentrace jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je nelineární s ohledem na dávku; sérová clearance klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearance zprostředkovanou neutrofilie, jež je při vyšších dávkách již saturována; sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů. Nepředpokládá se, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater.

Indikace: Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukemie a myelodysplastického syndromu).

Kontraindikace: Přecitlivělost na složky přípravku, přecitlivělost na proteiny pocházející z *E. coli*.

Speciální upozornění: Opatrnost je nutná u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukemií vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Bezpečnost a účinnost přípravku dosud nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukemií a u pacientů se sekundární AML; proto by u těchto pacientů neměl být používán. Zvláštní pozornost by měla být věnována rozlišení blastického

zvratu u chronické myeloidní leukemie od akutní myeloidní leukemie. Terapie přípravkem by neměla být využívána k umožnění zvýšení dávek cytostatik nad daný dávkovací režim. Bezpečnost a účinnost přípravku při mobilizaci krevních progenitorových buněk u pacientů ani u zdravých dárců nebyla dostatečně zhodnocena.

Nežádoucí účinky: V randomizovaných klinických studiích u pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří dostávali přípravek následně po cytotoxické chemoterapii, byla většina nežádoucích příhod způsobena základním maligním nádorovým onemocněním nebo cytotoxickou chemoterapií.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčivem byla bolest kostí (26%). Dále bolestivost v místě aplikace, bolest na hrudi (nikoliv kardiální), bolest hlavy, artralgie, myalgie, bolesti zad, končetin. Byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaxe, vyrážky, angioedému, dyspnoe a hypotenze.

Interakce: Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; výsledky klinických studií nenaznačují existenci interakcí s jiným léčivým přípravkem.

Dávkování: Na 1 cyklus chemoterapie se doporučuje 1 dávka 6 mg (1 předplněná injekční stříkacka) podaná přibližně za 24 hodin po aplikaci cytostatik.

Podávání dětem a dospívajícím do 18 let věku nelze pro nedostatek údajů doporučit. Terapie má být zahajována a sledována lékařem se zkušenostmi v onkologii nebo hematologii.

Způsob podání: Podává se subkutánní injekcí. Silné třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Datum aktualizace: 2005/12/06