

29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

29.1 Doporučení pro léčbu anémie u onkologických pacientů erythropoezu stimujícími proteiny (ESP)

Úvod

Příčina anémie u onkologicky nemocných je multifaktoriální. Pro objasnění příčiny onemocnění je proto nutné spolehlivě vyloučit jiné příčiny anémie, tj. akutní nebo chronické krvácení, hemolýzu, deficit vitamínu B12, folátu nebo železa, špatný nutriční stav pacienta, nebo anémii při renální insuficienci. Ke správnému zhodnocení příčiny anémie doporučujeme provést následující laboratorní vyšetření: KO+diff + retikulocyty, hladina železa a jeho vazebná kapacita, hladiny ferritinu, transferinu, vitamínu B12, folátu, LDH, bilirubinu konjugovaného a nekonjugovaného, urey, kreatininu, clearance kreatininu, albuminu, celkové bílkoviny, dále Coombsův test a v neposlední řadě vyloučit krvácení.

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně anémie:

• mírná	Hb	95–109 g/l
• střední	Hb	80–94 g/l
• těžká	Hb	65–79 g/l
• život ohrožující	Hb	< 65 g/l

29.1.1 Zahájení léčby anémie

V úvodu léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujících komorbidit a určit, zda stav pacienta a/nebo závažnost anémie vyžadují její rychlou korekci krevní transfúzí. Pro léčbu symptomatické mírné až střední anémie pacientů s maligním onemocněním nemyeloidního typu, kteří podstupují chemoterapii, jsou v současnosti jako alternativa krevních převodů k dispozici tři ESP (epoetin alfa, epoetin beta a darbepoetin alfa). V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním ESP k výraznému zúžení indikace k jejich podání. Dle doporučení ASCO a ASH z r. 2010 a NCCN z roku 2012 je třeba při indikaci ESP zohlednit následující skutečnosti

1. Všechny preparáty ESP vedou u anemie navozené protinádorovou léčbou k vzestupu koncentrace Hb a snížení potřeby krevních převodů. Pozitivní vliv ESP na kvalitu života je však sporný.
2. Všechny ESP vedou ke zkrácení celkového přežití a zvýšenému riziku trombembolické nemoci (TEN). Na základě dostupných dat lze definovat podskupiny pacientů, u kterých je riziko TEN výrazně zvýšené. Nelze definovat skupinu pacientů, u kterých by riziko TEN a zkrácení celkového přežití bylo nevýznamné.
3. Nelze obecně stanovit optimální hladinu Hb pro zahájení léčby EPS ani cílovou koncentraci Hb, při které by měla být léčba ukončena.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem by:

1. ESP měly být zvažovány pouze u pacientů léčených chemoterapií s nekurativním („paliativním“) záměrem.
2. ESP by neměly být podávány u pacientů léčených chemoterapií s kurativním záměrem.
3. ESP by neměly být podávány onkologickým pacientům s anemií, kteří nejsou léčeni protinádorovou chemoterapií.
4. Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů. Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6–8 týdnech.

Před nasazením ESP by měl být pacient náležitě poučen o přínosech a rizicích ESP a podání krevních převodů a konečné léčebné rozhodnutí by mělo vycházet z pacientovy preference.

29.1.2 Obecné principy postupu léčby ESP

Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku zkontrolována nejpozději po 4 (u ESP aplikovaných 1× týdně) až 6 (u ESP aplikovaných 1× za 3 týdny) týdnech léčby:

- Za uspokojivou časnou léčebnou odpověď se považuje vzestup hladiny Hb o 10 g/l a v daném případě se doporučuje pokračovat v zavedené léčbě ESP.
- V případě neuspokojivé (< 10 g/l) léčebné odpovědi je možno dávku postupně zvyšovat až do 100 % úvodní dávky. V případě aplikace darbepoetinu 1× za 3 týdny se doporučuje změnit léčbu na aplikaci darbepoetinu 1× týdně s dávkou 4,5 µg/kg ≈ 300 µg. Dále je nutné znovu vyšetřit stav zásobního železa v organismu, případně pátrat po jiné příčině selhání léčby. V případě nadměrné (> 20 g/l) léčebné odpovědi je možno dávku snížit o 25 %. Pokud došlo k vzestupu hladiny Hb nad 120g/l ukončete aplikaci ESP a v průběhu léčby chemoterapií pravidelně sledujte hladinu Hb. Obnovte podávání ESP při poklesu Hb < 120 g/l. Zvolte dávku ESP o 25% nižší, než byla podávána před přerušением léčby ESP.

Další kontrola efektu léčby by měla v závislosti na zvoleném přípravku proběhnout nejpozději po 6–8 týdnech léčby:

- Při uspokojivé léčebné odpovědi se doporučuje dávku snížit o 25 % a pokračovat do dosažení cílové hladiny Hb.
- Pokud bylo při první kontrole dosaženo uspokojivé odpovědi a dále již přetrvává stabilní hladina Hb během léčby chemoterapií, doporučuje se pokračovat v zavedené léčbě ESP.
- Při neuspokojivé léčebné odpovědi (pokud se nedosáhne vzestupu Hb o alespoň 10 g/l), nemá smysl pokračovat v léčbě ESP.

V současné době je v ČR kromě originálních preparátů epoetinu alfa (Eprex®), beta (Neorecormon®) a darbepoetinu alfa (Aranesp®) registrováno několik preparátů tzv. biosimilars ESP (epoetin alfa: Binocrit®, epoetin theta: Eporatio®, epoetin zeta: Retacrit®). Data srovnávající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti.

29.1.3 Suplementace železa

Při hodnotě ferritinu < 100 mg/l, a/nebo saturaci transferinu < 20 % je nutné zahájení suplementace preparáty železa. Perorální podávání preparátů železa nedosahuje takové účinnosti, jako intravenózní aplikace železa. Intravenózní aplikace železa je však spjata s rizikem nežádoucích účinků, včetně alergické reakce, a proto je preferována až po selhání perorálních přípravků nebo v případě nutnosti rychlého doplnění zásoby železa v organismu (absorpce Fe ze střeva činí maximálně 15 % podaného množství). Absorpce železa je dokonalejší, je-li preparát podáván na lačný žaludek a je potencována nápoji s obsahem kyseliny askorbové (vitamín C, 70–100 mg), citrónové a jablečné. V případě parenterální aplikace železa je nezbytné vypočítat celkovou chybějící dávku Fe, aby nedošlo k předávkování organismu. Potřebná dávka Fe (mg) = (150 – pacientův Hb g/l) × tělesná hmotnost (kg) × 3.

Literatura:

1. Bokemeyer C, Aapro MS, et al.: EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*, 2007, 43, str. 258-270.
2. Practice Guidelines in Oncology - v.3.2007 Cancer- and Treatment-Related Anemia. www.nccn.org.
3. Buliková A. Anémie z poruchy syntézy hemu. In: Penka M, Buliková A, Matýšková J., et al. *Hematologie I - neoncologická hematologie*. Grada 2001, 1. vydání, 201 stran, str. 18-19.
4. Rizzo, D., J., Brouwers, M., Hurley, P. et al. ASCO/IASH Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients with Cancer. *JCO*, 28(33), 2010. str. 4996-5010.
5. Kleinová J. Anémie onkologicky nemocného. *Interní medicína pro praxi*, 2011;13(Suppl.C), str. C20-C26.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Cancer and Chemotherapy Induced Anemia, V.2.2012. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf

29.2 Doporučení pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění

Úvod a definice pojmů

Neutropenie je nejvýznamnější nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. Za komplikace neutropenie považujeme: I) febrilní neutropenii (FN), II) snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Za určitých okolností je vhodné těmto stavům předcházet použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF). Cílem tohoto doporučení je definovat racionální použití G-CSF pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (mimo myeloproliferativní choroby).

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně neutropenie:

- G1 neutrofilů v rozmezí $1,5-1,9 \times 10^9/l$
- G2 neutrofilů v rozmezí $< 1,0-1,5 \times 10^9/l$
- G3 neutrofilů v rozmezí $< 0,5-1,0 \times 10^9/l$
- G4 neutrofilů v rozmezí $< 0,5$

I) Febrilní neutropenie je definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$ (nebo $1,0 \times 10^9/l$ s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně $38,3^\circ\text{C}$ (orální teplota); nebo teplota 38°C a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně 38°C dvakrát během 24 hodin.

II) Snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Ke snížení RDI dochází v důsledku redukce intenzity dávky chemoterapie (i jednotlivých cytostatik) a/nebo prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie oproti původnímu plánu. Intenzita dávky = $\text{mg}/\text{m}^2/\text{týden}$, relativní intenzita (%) je poměr mezi dosaženou (skutečnou) intenzitou dávky a plánovanou intenzitou dávky.

29.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progresu onemocnění. I v případě použití G-CSF k profylaxi FN by nemělo být opomenuto realizovat režimová opatření vedoucí ke snížení rizika výskytu infekce v době neutropenie, včetně sanace infekčních fokusů.

29.2.2 Primární profylaxe febrilní neutropenie

Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spjaty s pacientem nebo souviset s aplikovanou léčbou. Profylaktickým použitím G-CSF je možné snížit riziko vzniku těžké neutropenie G4 a zkrátit dobu jejího trvání. V důsledku použití G-CSF může být celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to z několika důvodů: a) většina běžně používaných chemoterapeutických režimů není spojena s vyšším rizikem vzniku FN než 20 %, b) riziko vzniku FN je možné individualizovat na základě rizikových faktorů, c) finanční náklady spjaté s použitím G-CSF.

Vznik konkurenčního prostředí na trhu s G-CSF, který nastal v souvislosti s příchodem G-CSF v podobě tzv. biosimilars (podobných biologických přípravků), vede k významné redukci finančních nákladů na tuto podpůrnou léčbu, což umožňuje i rozšířit její použití při zachování stejné nákladové efektivity (cost-effectiveness).

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:

Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74 % epizod) v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie. Rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN G-CSF je možné stanovit na základě algoritmu, který obsahuje schéma č. 1. Jako první krok zhodnotíme rizikové faktory spjaté s plánovanou léčbou (myelotoxický potenciál a incidence febrilní neutropenie spojená s uvedeným režimem), následně rizikové faktory související se stavem pacienta.

Obecně platí, že primární profylaxe FN pomocí G-CSF je doporučena pro pacienty mající zvýšené riziko vzniku FN, případně i riziko komplikací jejího průběhu, u kterých je plánována léčba s vysokou incidencí FN a/nebo neutropenie G4. Jedná se například o dávkově-denzní režimy, nebo i „standardní“ režimy s incidencí FN $\geq 20\%$ (nebo neutropenie G4 $\geq 70\%$ – režimy, kde není známé riziko FN). Naopak primární profylaxe FN pomocí G-CSF se nedoporučuje u nerizikových pacientů nebo při aplikaci chemoterapie s nízkým výskytem FN. Odkaz na podrobný seznam chemoterapeutických režimů s údaji o incidenci FN a neutropenie G3 a G4 naleznete na konci této kapitoly v seznamu literatury. Při rozhodování o zahájení primární profylaxe FN je nezbytné hodnotit všechny rizikové faktory. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární profylaxi neutropenie u paliativní léčby, zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci, i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, použití jiného chemoterapeutického režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale s nižším rizikem vzniku FN.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:**a. související s protinádorovou léčbou:**

- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadiru neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$),
- předpokládaný pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů $< 0,25 \times 10^9/l$ a lymfocytů $< 0,7 \times 10^9/l$,
- konkomitantní radioterapie,
- závažné poškození slizničních a kožních bariér (G3 a G4 toxicita).

b. související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání nebo hemodynamicky nestabilní pacient (hypotenze, arytmie), špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, nedostatečné renální funkce (GFR < 30 ml/s), infiltrace kostní dřeně nebo předchozí radioterapie na rozsáhlou část osového skeletu, primární imunodefekt),
- věk ≥ 65 let,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- nedostatečná compliance pacienta.

29.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie

Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progresu onemocnění. U paliativní léčby by mělo použití G-CSF předcházet komplexním zvážení situace, kdy bereme v úvahu dobu do restituce myelopoézy, komorbidit pacienta, možnosti další protinádorové léčby, včetně zodpovězení si otázky, zda lze od redukce dávky hematotoxického cytostatika reálně očekávat zkrácení délky tr-

vání a závažnosti neutropenie. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním alternativním řešením využít v sekundární profylaxi FN u paliativní léčby redukcí dávky chemoterapie nebo její změnu za režim s nižší myelotoxicitou. Toto řešení je primárně voleno u paliativní chemoterapie, která si klade za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci.

29.2.4 Léčba febrilní neutropenie

Není doporučeno rutinní užívání G-CSF v léčbě nekomplikované FN. Randomizované studie prokázaly, že podání růstových faktorů myeloidní řady zkracuje délku trvání neutropenie, zvyšuje léčebnou odpověď na antibiotický režim a v některých studiích také zkracuje délku hospitalizace. Nesnižuje úmrtnost na FN a nezkracuje dobu podávání antibiotik. Z aplikace G-CSF v době vzniku nebo v průběhu FN má prospěch pouze skupina nemocných s přítomností závažných komplikací nebo s rizikovými faktory jejich rozvoje.

Jedná se o nemocné s:

1) FN komplikovanou:

- multiorgánovým selháváním při septickém syndromu,
- kardiopulmonálním selháváním,
- generalizovanou mykotickou infekcí,
- zánětlivým plicním infiltrátem.

2) rizikovými faktory morbidity a mortality FN (v době vzniku/v průběhu FN):

a) související s protinádorovou léčbou:

- protrahovaná (≥ 10 dnů) neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$,
- pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- pokles CD4+ lymfocytů $\leq 0,2 \times 10^9/l$.

b) související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, primární imunodefekt, zmatenost),
- věk ≥ 65 let,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4),
- nedostatečná compliance,
- renální selhání,
- hemodynamická nestabilita (hypotenze, arytmie),
- krvácení, DIC.

Poznámka:

Pokud febrilní neutropenie vznikne v době profylaktického podávání G-CSF, pak je-li podáván filgrastim pokračuje se dál v jeho aplikaci, pokud byl profylakticky použit pegfilgrastim, další G-CSF se již neaplikují.

29.2.5 Použití G-CSF v primární a sekundární profylaxi snížení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie (RDI)

Použití G-CSF v primární i sekundární profylaxi redukce RDI je racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem, a to pouze u těch diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána závislost mezi výsledkem léčby (délkou OS – celkové přežití, DFS – čas do progresu choroby) a dodržením plánované RDI (včetně dávkově-denzních režimů). Za účelem hodnocení intenzity dávky chemoterapie byl vytvořen projekt DIOS, který je dostupný na internetové adrese: <http://dios.registry.cz>. Projekt DIOS nabízí mimo jiné i možnost správně spočítat RDI.

29.2.6 Dávkování a způsob podání přípravků G-CSF

Výběr přípravku faktoru G-CSF závisí na rozhodnutí lékaře. V případě biosimilars byla u všech registrovaných přípravků (Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) prokázána stejná biologická účinnost a zaměnitelnost s originálním přípravkem. Správně vedená léčba filgrastimem a pegfilgrastimem přináší srovnatelné výsledky.

Filgrastim (originální přípravek Neupogen®) a biosimilars G-CSF: 0,5 MIU (5 µg)/kg/den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace podkožní injekcí. Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než byla překonána nejnižší očekávaná hranice množství (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí. Pegfilgrastim (Neulasta®): 6 mg/cyklus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučena jednorázová podkožní aplikace pegfilgrastimu 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegfilgrastim by neměl být podán dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a zároveň ne později než 14 před zahájením dalšího cyklu léčby. Jeho použití je tak vhodnější u chemoterapie s 3 týdenními cykly.

29.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl pozorován v souvislosti s podáváním doporučených dávek G-CSF byly bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity. Tyto bolesti lze obvykle potlačit běžnými analgetiky. G-CSF nesmí být podávány pacientům se známou přecitlivělostí na účinnou nebo na kteroukoli pomocnou látku. Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec ustanovených režimů dávkování. Filgrastim nesmí být podáván pacientům s těžkou vrozenou (kongenitální) neutropenií (Kostmanův syndrom).

29.2.8 Bezpečnost klinického použití G-CSF

Použití filgrastimu a pegfilgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byla podávána chemoterapie s cytostatiky s pozdním myelosupresivním účinkem (např. nitrosurea, mitomycin C). Použití filgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byly podávány antimetabolyty v myelosupresivních dávkách. Stejně tak nebylo studováno podávání filgrastimu konkomitantně s radioterapií a podávání pegfilgrastimu konkomitantně s radioterapií a/nebo konkomitantně s 5-fluorouracilem nebo jinými antimetabolyty.

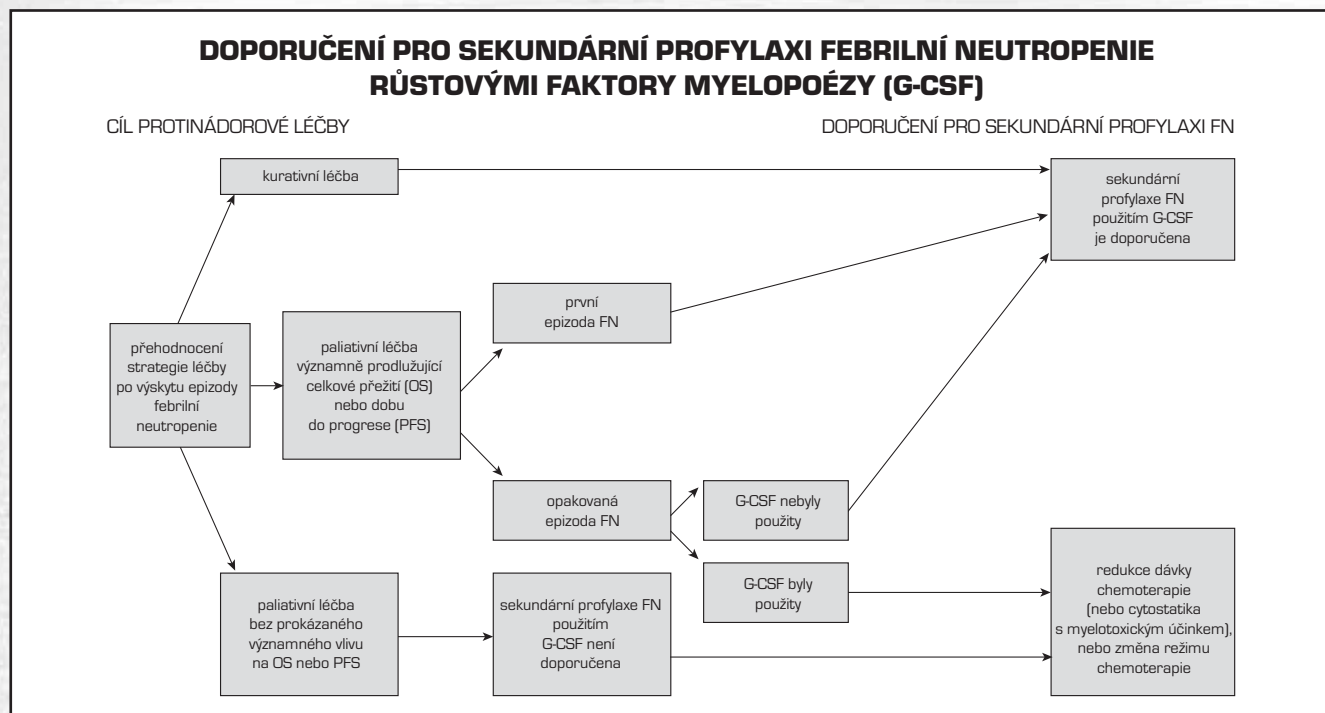
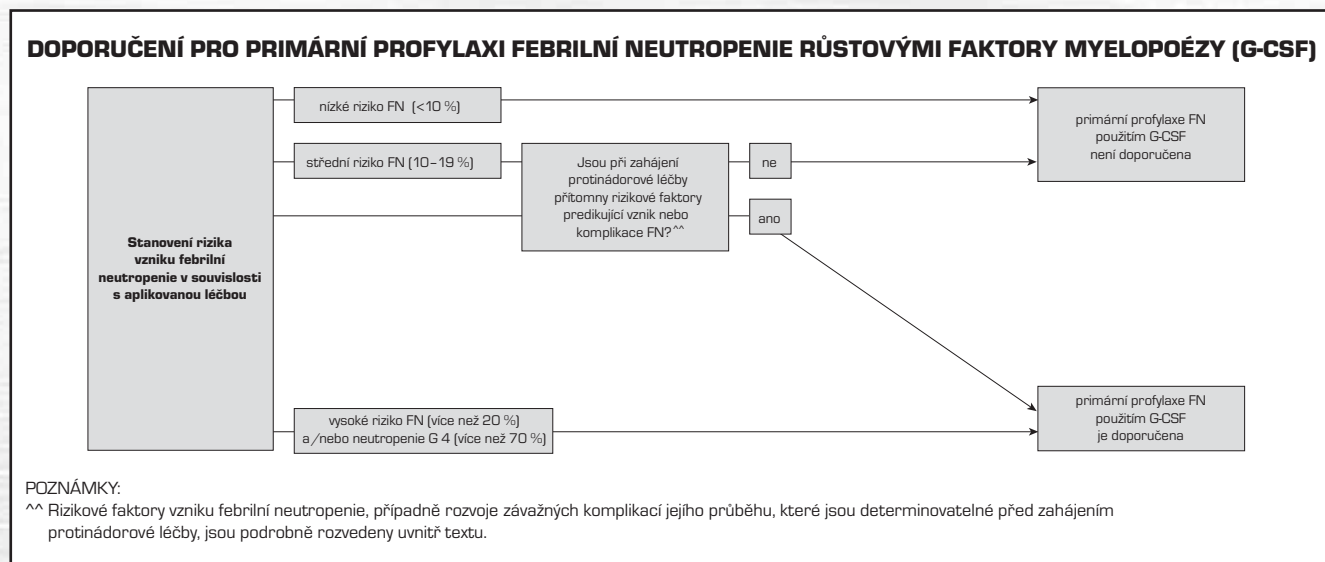
Samotný faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk in vitro a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk in vitro.

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu a pegfilgrastimu pacientům s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelogenou leukémií nebyla dosud stanovena. Použití filgrastimu a pegfilgrastimu není u těchto indikováno.

Literatura:

1. Aapro MS, Cameron DA et al. EORTC guidelines for the use of G-CSF to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *EJC* 2006; 42:2433-2453.
2. Smith T, Khatcheressian J. et al. Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006;24: 4451-4458.
3. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3558-85.
4. Choi CW, et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol.* 2003;73(4):263-6.
5. Tomiška M, Burgetová D, Ráčil Z, Adam Z. Léčba infekcí u pacientů s maligními chorobami. In: Adam Z, et al. *Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada 2003, pp 437-497.*
6. Wolf DA, et al. Risk of neutropenic complications based on a prospective nationwide registry of cancer patients initiating systematic chemotherapy. *ASCO 2004, abstract No. 6125.*
7. Lyman GH. Balancing the benefits and costs of colony-stimulating factors: a current perspective. *Sem Oncol.* 2003a;30(suppl)13:10-17.
8. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Inf Disease* 2001;14:415-422 .
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Myeloid Growth Factors, V.1.2011. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.
10. Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.. <http://www.mou.cz/file.html?id=103>.

11. Projekt DIOS: Hodnocení zdravotních technologií (HTA) v onkologii - intenzita dávky chemoterapie. <http://dios.registry.cz>.
12. Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2004 Sep;89(9):1109-17.
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;23:1178-1184.



Vybrané klinické studie

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo všechny cykly	1. cyklus	p-value/RR
Crawford	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zasklepená, placebem kontrolovaná studie f. III	filgrastim d.4-17 vs. placebo, podání 24 h po CT	SCLC limited nebo extensive disease, PS 0-2	211	CDE: cyclofosfamid 1000 mg/m ² - d.1, doxorubicin 50 mg/m ² - d.1, etoposid 120 mg/m ² d.1-3	≥ 40%	incidence FN	40% vs. 77%	28% vs. 57%	p<0,001
Trillet-Lenoir	randomizovaná, dvojitě zasklepená, placebem kontrolovaná studie f. III	G-CSF d.4-17 vs. placebo; filgrastim 230 µg/m ²	SCLC	130	CDE	≥ 40%	incidence FN	25 vs. 53%	20 vs. 41%	p<0,002
Vogel	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zasklepená, placebem kontrolovaná studie f. III	pegf vs. placebo; pegfilgrastim 6 mg d.2	karcinom prsu. st. IV patc., PS 0-2	928	docetaxel 100 mg/m ² Q3W	10-20%	incidence FN	1 vs. 17%		p<0,001
Timmer-Bonte	multicentrická, randomizovaná studie f. III	G-CSF+ATB vs. ATB; G-CSF 300 µg/d (<75kg) nebo 480 µg/d (>75kg) d.4-13	SCLC - limitované n. extenzivní onemocnění, PS 0-3	175	CDE	29-53%	incidence FN v cyklu 1	18 vs. 32%	10 vs. 24%	RR=0,47; p=0,01
Galzemeier	multicentrická, randomizovaná studie f. III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 150 µg/d; d.4-13	SCLC	280	ACE	24-32%	odpověď neutrofilů, incidence infekcí, odklad a redukce dávky			
Gisselbrecht	multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie f. III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 5 µg/kg/d; d.6-13	NHL: intermediární nebo pokročilé stádium, PS 2-4	162	ACVB: doxorubicin 75 mg/m ² d.1, cyklofosfamid 1200 mg/m ² d.2, vindesin 2 mg/m ² d.1 a 5, bleomycin 10 mg d.1 a 5	82,50%	incidence neutropenie a infekcí			
Fossá	prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie f. III	filgrastim vs. bez G-CSF; filgrastim 5 µg/kg/d; d.3-9 nebo 6-19	nádory ze zárodečných buněk, stádium 4	259	BEP/EP; BOP/VP-B	10-46%	dávková intenzita, toxicita	20 vs. 30%		
Martin	multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie, metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF(ATB); lenograstim 263 µg/d nebo filgrastim 300 µg/d d.4-10	karcinom prsu T1-3; PS 0-1	1059	adjuvantní TAC; TAC: docetaxel 75 mg/m ² doxorubicin 50 mg/m ² cyklofosfamid 500 mg/m ²	>20%	toxická a HRQOL	7,5 vs. 27,2%		p<0,0001
Kuderer	17 RKS, metaanalýza	G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) vs. placebo; podání G-CSF 1-3 dny po CT	ST, NHL, HL	3493		10-46%	incidence FN	22,4% vs. 39,5%		p<0,001; RR=0,54
Lyman	8RKS, metaanalýza	filgrastim nebo lenograstim vs. placebo n. bez G-CSF	ST, NHL	1144	CAE VAPEC-B, VNCOP-B - FEC, MAID, ACVB n. NCVB, BEP/EP n. BOP/VP-B	0-63%	incidence FN, infekcí, mortalita z důvodu infekce, bolest kostí	32 vs. 51%; OR=0,38; RR=0,63		p=0,001
Hackshaw	6RKS a 1KS (ne randomizovaná), metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF; G-CSF 5 µg/kg/d nebo 230 µg/m ² nebo GM-CSF 2,5 µg/kg/d	NHL pokročilé stádium	779	VAPEC-B, COP-BLAM, ESAP, m-BECCO, MV/VP-Bleo, P-VEBEC, CEOP/MVP-dexa, LNH-84, VNCOP-B	30-44%	účinnost G-CSF a GM-CSF v PP			
Sung	148 RKS	G-CSF(57,6%) n. GM-CSF vs. bez G-CSF n. placebo	ST, lymfomy, leukemie, transplantace kmen.b.	16839		25-44%	mortalita	25,3 vs. 44,2%; RR=0,71		p<0,001

Vybrané klinické studie – pokračování

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo všechny cykly	1. cyklus všechny cykly	p-value/RR
Balducci	multicentrická, prospektivní randomizovaná ovlivěná placebem kontrolovaná studie	pegF vs. placebo; PPP vs. SP	pac. >65 let s karcinoměním plic (46%), prsu (22%), vaječnicků (14%), NHL (18%), PS 0-2	852	carbo-paklitaxel n. etoposid n. docetaxel; a cyklofosfamid+doxorubicin; docetaxel;CHOP-R	21-47%	incidence FN	ST 4 vs.10%; NHL 15 vs. 37%	ST 3 vs. 7%; NHL 7 vs. 25%	ST p=0,001; NHL p=0,004
Shayne	prospektivní studie	G-CSF 96%	pacienti s ≥ 70 let; s karcinomem plic, vaječnicků, s lymfomy, s kolorektálním a uroteliálním karcinomem a lymfomy	976		17-48%	závažná neutropenie a FN (4 cykly)	2,2% vs. 7,1%	1,5% vs. 3,7%	p=0,02
Papaldo	prospektivní studie	filgrastim 300 µg/d n. 480 µg/d 8-14 n. d. 8, 10, 12 a 14	karcinom prsu stádium I,II	506	epirubicin 120 mg/m ² + cyclofosfamid 600 mg/m ² d.1 ± filgrastim; a 2.1 dni, 4 cykly	7%	bezpečnost a účinnost filgrastimu 2x/cyklus vs. pro-longované podání filgrastimu	1 vs. 7%		p=0,004

Vysvětlivky: pegF – pegfilgrastim, CT – chemoterapie, NHL – non Hodgkinův lymfom, PPP – primární profylaxe pegfilgrastimem, CDE – cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid, RKS – randomizovaná kontrolovaná studie

Literatura:

- Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G et al (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164-170.
- Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D et al (1993) Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29A:319-324.
- 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;23:1178-83.
- 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 randomised phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:7974-84. patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-31.
- Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomised study. *Am J Clin Oncol* 2000;23:393-400.
- 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. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma* 1997;25:289-300.
- Fossá S, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. *European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol* 1998;16:716-24.
- Martin M, Luch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodriguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez-Chacón C, Roset M, Antón A, Isla D, del Prado PM, Iglesias L, Zaluski J, Arcusa A, López-Vega JM, Muñoz M, Mel JR (2006) Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 17:1205-1212.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:3158-3167.
- Lyman GH, Kuderer NM, Djilbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112: 406-411.
- Hackshaw A, Sweetenham J, Knight A. Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma?. *Br J Cancer* 2004;90:1302-5.
- Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J (2007) Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 147:400-411.
- Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, Erchler WB (2007) Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 12:1416-1424.
- Shayne M, Cuiakova E, Poniewierski MS, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 2007;110:1611-20.
- Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23:6908-18.