

Lipegfilgrastim, efektívna možnosť ako sa vyhnúť chemoterapiou indukovanej neutropénii

Jana Ďurková

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie, FNŠP Nitra

Východiská: Toxicita je neoddeliteľnou súčasťou onkologickej liečby. Závažným nežiaducim účinkom systémovej liečby, ktorý limituje jej podanie, je neutropénia. Riziko vzniku neutropénie je spojené najmä s použitým chemoterapeutickým režimom, ale do veľkej miery ho ovplyvňuje aj rizikový profil pacienta. Komplikácie vzniknuté v dôsledku neutropénie sú spojené s nárastom morbidita, mortality a finančných nákladov na podpornú liečbu. Pri kuratívnom zámere, alebo pri nedodržaní dávkovej intenzity (RDI) môžu nepriaznivo ovplyvniť celkový výsledok liečby.

Súbor, metódy: Práca referuje o vlastných skúsenostiach s použitím dlhodobopôsobiacich rastových faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF) pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu. G-CSF boli podávané 20 pacientkám s rekurentným, alebo metastatickým endometroidným karcinómom pri režime paklitaxel a karboplatina a 20 pacientom s testikulárnym nádorom v štádiu I až III s režimom BEP. V oboch skupinách bol G-CSF podaný ako primárna prevencia vzniku febrilnej neutropénie (FN). Analyzované boli hodnoty neutrofilných granulocytov v deň 1, 8, 21 (D1, 8, 21) pacientok s endometroidným karcinómom a v deň 1, 8, 15 a 21 (D1, 8, 15, 21) u pacientov s testikulárnym nádorom. Na podanie pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu boli pacienti rozdelení v oboch skupinách v pomere 1 : 1.

Výsledky: FN nebola zaznamenaná u žiadneho pacienta v skupine s testikulárnym nádorom, taktiež sa nevyskytla závažná G3-4 neutropénia. Vznik stredne ťažkej neutropénie G2 bol zaznamenaný iba u 3 pacientov. Dva prípady boli zaznamenané v skupine s pegfilgrastimom, v jednom prípade bolo nutné odložiť liečbu. Jedenkrát bola G2 neutropénia pozorovaná v skupine s lipegfilgrastimom. Rovnako u žien s endometroidným karcinómom nedošlo k vzniku FN ani závažnej neutropénie G3-4. Odklad liečby kvôli neutropénii G2 bol nutný iba u dvoch pacientok, u jednej v skupine s lipegfilgrastimom a u jednej v skupine s pegfilgrastimom.

Záver: Efektivita pegfilgrastimu aj lipegfilgrastimu v primárnej prevencii FN a závažnej neutropénie je porovnateľná a porovnateľný je aj profil nežiaducich účinkov oboch liekov.

Kľúčové slová: neutropénia, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, testikulárne nádory, endometroidný karcinóm.

Lipegfilgrastim, effective option how to avoid chemotherapy-induced neutropenia

Background: Toxicity is an integral part of oncological treatment. Serious adverse effects of systemic therapy, which limits its administration is neutropenia. The risk of neutropenia is highly associated with a chemotherapy regimen used, but this risk is also affected by risk profile of patient. Complications of neutropenia are associated with increased morbidity, mortality and financial costs for supportive treatment. Curative intent or poor adherence of planned relative dose intensity (RDI) may adversely affect the overall treatment outcome.

Material, methods: The article discusses the own experience on use of long-acting granulocyte colony stimulating growth factors, (G-CSF) pegfilgrastim and lipegfilgrastim. G-CSF when administered to 20 patients with recurrent or metastatic endometrial carcinoma who had received paclitaxel and carboplatin regimen and 20 patients with testicular cancer stage I-III who received BEP regimen. Both groups received G-CSF as the primary prevention of febrile neutropenia (FN). Values of neutrophil counts were analyzed on day 1, 8, 21 (D1, 8, 21) in patients with endometrial carcinoma and on day 1, 8, 15 and 21 (D1, 8, 15, 21) in patients with testicular cancer. The patients were divided in two groups in 1 : 1 ratio (50 % received pegfilgrastim and 50 % lipegfilgrastim).

Results: Neither FN or severe G3-4 neutropenia was observed at any patient with testicular cancer. G2 moderate neutropenia was observed in 3 patients only. Two cases were reported in the pegfilgrastim group, in one case chemotherapy treatment must have been postponed. One case of G2 neutropenia was observed in the lipegfilgrastim group. Similarly, there was no occurrence of FN or severe G3-4 neutropenia group of patients with endometrial carcinoma. Delay in treatment due to G2 neutropenia was required only in two cases, for one patient in the lipegfilgrastim group and one patient in the pegfilgrastim group.

Conclusion: Effectiveness of pegfilgrastim and lipegfilgrastim used for the primary prevention of chemotherapy-induced FN and severe neutropenia is comparable and comparable is too toxicity profile of both drugs.

Key words: neutropenia, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, testicular tumors, endometrial carcinoma.

Úvod

Z nežiadúcich účinkov, ktoré sú spojené s podaním chemoterapie, je nutné spomenúť najmä zažívacie ťažkosti, kožnú a slizničnú toxicitu. Najčastejšou príčinou oddialenia jednotlivých cyklov alebo redukcie dávok chemoterapie sú však hematologické komplikácie. Zodpovedné zhodnotenie vzniku a závažnosti toxicity liečby lekárom pred každým cyklom dokáže do veľkej miery eliminovať jej vznik, alebo výrazne redukovať jej intenzitu.

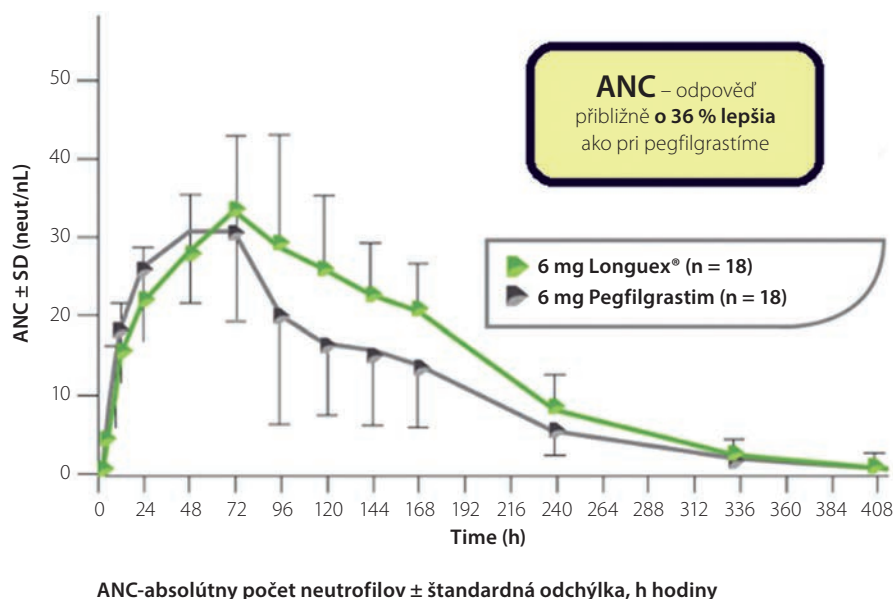
Febrilná neutropénia

Jedným z najčastejších typov toxicity je pokles počtu bielych krviniek, zvlášť neutrofilných granulocytov. Tento jav je klinicky definovaný ako neutropénia. Hoci neutropénia ako taká nie je symptomatická, býva spojená so závažnými komplikáciami, ako je zvýšené riziko infekcií, sepsy a s tým spojená morbidita a mortalita. Závažnosť tohto stavu je nepriamo úmerná absolútnemu počtu neutrofilov v krvi a začína stúpať pri poklese neutrofilov pod $1,5 \times 10^9/l$. Jediným prejavom závažného poklesu neutrofilov môže byť horúčka. FN označuje stav, keď počet neutrofilov (granulocytov) je $<0,5 \times 10^9/l$ alebo je menší ako $1,0 \times 10^9/l$ s predpokladom poklesu pod $0,5 \times 10^9/l$ a súčasne je prítomná horúčka. Za horúčku sa považuje teplota $>38^\circ C$ (trvajúca viac než 1 hodinu, alebo 2 výstupy nad $38^\circ C$ v priebehu 12 hodín), alebo jednorazový výstup telesnej teploty nad $38,5^\circ C$. FN patrí k najväčším komplikáciám chemoterapie s dopadom na morbiditu a mortalitu a viac ako polovica prípadov sa vyskytuje už pri prvom cykle podanej chemoterapie (1, 2, 3).

Rastové faktory granulopoézy

Na zníženie rizika vzniku trvania neutropénie sa používajú stimulačné faktory myelopoézy, ktoré dokázateľne znižujú incidenciu chemoterapiou indukovanej neutropénie. Faktory

Obr. 1. Lepší farmakodynamický profil lipegfilgrastimu

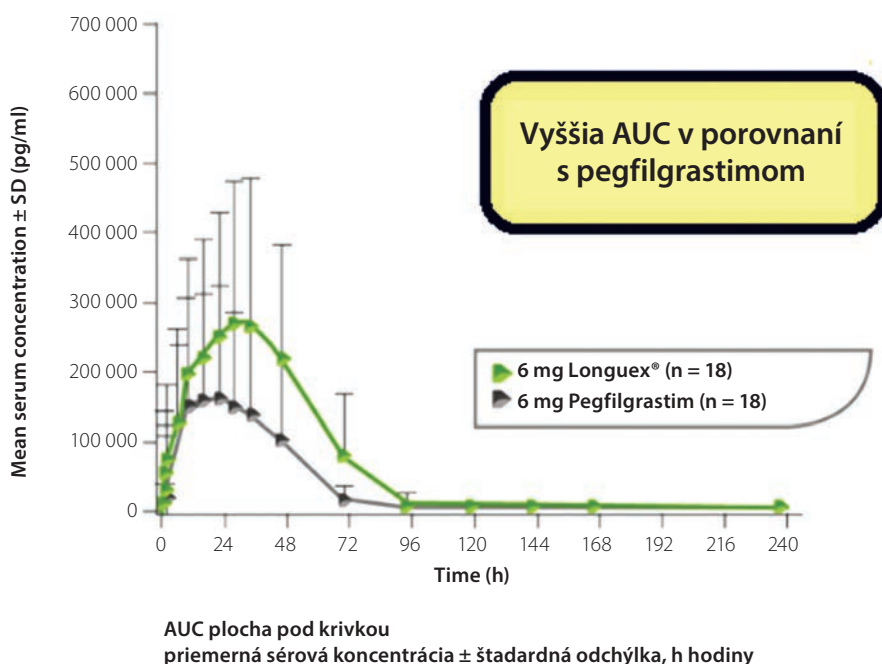


stimulujúce kolónie granulocytov (G-CSF) sú rastové faktory myeloidnej rady, ktoré stimulujú proliferáciu, diferenciáciu a aktiváciu neutrofilov v kostnej dreni (4, 5). **Filgrastim** je dostupný od roku 1998. Je to krátkodobo pôsobiaci, rekombinantný rastový faktor identický s ľudským G-CSF, ale bez glykozylácie, ktorý vyžaduje denné podávanie. Jeho zavedenie do podpornej liečby v onkológii a hematológii znamenalo obrovské rozšírenie kauzálnych liečebných možností intenzívnej kuratívnej systémovej liečby. Zefektívnilo použitie vysokodávkovanej dose-dense liečby ale predovšetkým transplantáciu periférnych kmeňových buniek a kostnej drene (6, 7).

Pegfilgrastim je dlhodobo pôsobiaci preparát dostupný od roku 2004. Jedná sa o rekombinantný G-CSF, ktorý sa vďaka pegylácii polyetylén glykolovým reťazcom viaže na N-koniec filgrastimového aminokyselinového reťazca, čím sa predlžuje jeho biologický polčas a zlepšuje farmakodynamika. Pegfilgrastim sa podáva v jednej dávke pri každom cykle chemo-

terapie zvyčajne jeden raz za 3 týždne. NCCN guidelines na základe štúdií fázy II pripúšťajú aj aplikáciu každých 14 dní (8). **Lipegfilgrastim** je inovovaný G-CSF schválený Európskou liekovou agentúrou v júli 2013 pre pacientov s nádorovým ochorením (s výnimkou myelodysplastického syndrómu a chronickej myelocytovej leukémie), ktorí dostávajú myelosupresívnu liečbu na redukciu chemoterapiou indukovanej neutropénie. Štrukturálne je odlišný od pegfilgrastimu. Pri lipegfilgrastime vďaka enzýmovu sprostredkovanej glykopegyllácii sa molekula metoxypolyetylén glykolu pripája na miesto glykozylácie v rámci filgrastimového polypeptidového reťazca (8, 9). Vďaka odlišnému priestorovému usporiadaniu molekuly má lipegfilgrastim lepší farmakodynamický účinok (obr. 1) a dosahuje lepšiu biologickú dostupnosť v porovnaní s ekvivalentnou dávkou pegfilgrastimu (obr. 2). Detailnejší prehľad porovnania farmakodynamiky a farmakokinetiky týchto dvoch dlhodobo pôsobiacich G-CSF poskytuje tabuľka 1 a 2. Lipegfilgrastim sa podáva

Obr. 2. Lepšia biologická dostupnosť lipegfilgrastimu



Tab. 1. Farmakodynamika dlhodobo pôsobiacich G-CSF

| Parameter | Lipegfilgrastim | Pegfilgrastim | Referencia |
|--|------------------------------|------------------------------|------------|
| ANC AOBEC, h.neut/n)* (90% CI) | 5913,89 (5503,00–6355,46) | 4559,84 (3958,73–5252,23) | 9 |
| ANC _{max} , neut/n)* (90% CI) | 40,07 (36,3–44,20) | 37,15 (33,47–41,22) | 9 |
| ANC _{tmax} , (h)† | 72,00 | 60,01 | 9 |
| ANCtime to return to baseline (h)† | 504 | 484,17 | 9 |
| Klinická účinnosť | | | |
| DSN ± SD | 0,76 ± 1,10 | 0,87 ± 0,99 | 10 |
| SN | 38,0 | 53,7 | |
| FN | 1,0 | 3,0 | 11 |

ANC – absolútny počet neutrofilov; AOBEC – plocha nad bazálnou krivkou; ANC_{max} – maximálna nameraná hodnota neutrofilov; ANC_{tmax} – čas, kedy bola nameraná ANC_{max}; CI – confidence interval; neut neutrofilov; * geometrický priemer; † stredná hodnota; h – hodiny
DSN – trvanie závažnej neutropénie (dni), priemerná hodnota ± štandardná odchýlka; SN – závažná neutropénia, miera výskytu (%); FN – febrilná neutropénia, miera výskytu (%)

Tab. 2. Farmakokinetika dlhodobo pôsobiacich G-CSF

| Parameter | Lipegfilgrastim | Pegfilgrastim | Referencia |
|--|-----------------|---------------|------------|
| C _{max} , ng/mL ^a | 156,74 | 138,61 | |
| | 36,24 | 42,71 | 10 |
| AUC _{0-last} , ng/mL·h ^a | 13,328.2 | 8613,0 | 10 |
| | 2632,1 | 2598,4 | |
| AUC _{0-inf} , ng/mL·h ^a | 13,342.3 | 8623.5 | 10 |
| | 2657,0 | 2607,5 | |
| t _{max} , h ^b | 30 | 21 | 9 |
| t _{1/2} , h ^b | 32,41 | 27,21 | 9 |

AUC_{0-last} – AUC od času 0 (podanie) do času poslednej merateľnej vzorky; AUC_{0-inf} – AUC od času 0 (podanie) do nekonečna; C_{max} – maximálna sérová koncentrácia; h – hodiny; AUC – plocha pod krivkou
T_{1/2} – eliminačný polčas; T_{max} – čas do maximálnej sérovej koncentrácie
^a Dáta pre C_{max}, AUC_{0-last} a AUC_{0-inf} sú geometrickým priemerom
^b Dáta pre T_{max} a T_{1/2} sú aritmetickým priemerom

subkutánne, 24 hodín po podaní chemoterapie, jedenkrát pri každom cykle, zvyčajne jeden raz za 3 týždne. Účinnosť krátkodobo pôsobiacich aj dlhodobo pôsobiacich preparátov je porovnateľná a bola preukázaná v klinických štúdiách (5, 9, 10).

Klinické štúdie s lipegfilgrastimom

Lipegfilgrastim bol testovaný v niekoľkých klinických štúdiách, kde preukázal svoju efektivitu pri rôznych režimoch chemoterapie. Prvá kľúčová štúdia *XM22-03* (fáza III) bola aktívne kontrolovaná štúdia, ktorej sa zúčastnilo 202 pacientov s rakovinou prsníka v štádiu II–IV, podané im boli najviac 4 cykly chemoterapie doxorubicín a docetaxel. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie 6 mg lipegfilgrastimu alebo 6 mg pegfilgrastimu. Primárnym cieľom tejto pilotnej štúdie bolo dokázať noninferioritu lipegfilgrastimu. V skupine pacientov s lipegfilgrastimom nebolo nutné vynechanie dávky alebo jej redukcia, v skupine pacientov s pegfilgrastimom došlo k zníženiu dávky alebo k nepodaniu dávky počas 2.–4. cyklu u 8 pacientov. Štúdia dosiahla svoj primárny koncový cieľ, lipegfilgrastim nepreukázal horšie výsledky ako pegfilgrastim. Výskyt a trvanie závažnej neutropénie u pacientov, ktorí dostali lipegfilgrastim, boli podobné, alebo dokonca nižšie ako u pacientov, ktorí boli randomizovaní do ramena s aktívnou kontrolou – pegfilgrastimom. Priemerné trvanie ťažkej neutropénie bolo 0,7 dňa pri lipegfilgrastime a 0,9 dňa pri pegfilgrastime ($p = 0.126$). Závažná neutropénia sa vyskytla u 38 % pacientov s lipegfilgrastimom a u 54 % pacientov s pegfilgrastimom. Absolútny počet najnižšej hodnoty neutrofilov (nadir) po 2.–4. cykle bol vyšší v skupine s lipegfilgrastimom ako v skupine s pegfilgrastimom (2,6 vs. 2,0; 2,5 vs. 2,0; a 2,7 vs. 2,3 × 10⁹/l; $P = 0.0189$, $P = 0.0353$, a $P = 0.1122$). Rovnako čas do obnovy normálnej hladiny neutrofilov bol pre lipegfilgrastimovú skupinu o 1,5 dňa kratší ako pre pegfilgrastimovú skupinu ($P < 0.05$). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 3 pacientov liečených pegfilgrastimom (vždy v 1. cykle) a u žiadneho pacienta liečeného lipegfilgrastimom. Nežiadúce udalosti boli hlásené u 28 % pacientov v lipegfilgrastimovej a u 26 % pacientov v pegfilgrastimovej skupine. Štúdia demonštrovala rovnakú efektivitu lipegfilgrastimu a pegfilgrastimu v redukcii rizika neutropénie u pacientov s karcinómom prsníka (10, 12).

NADIR je prospektívna neintervenčná multicentrická štúdia, ktorá bola iniciovaná v decembri 2013 v 270 onkologických centrách a nemocniciach v Nemecku. Plánované bolo zaradenie 2500 pacientov liečených cytotoxickou chemoterapiou pre rakovinu prsníka, pľúc, non-Hodgkinov lymfóm (NHL), karcinóm ovárií, kolorektálny karcinóm, karcinóm prostaty, pankreasu a ďalšie malignity. Primárnym cieľom štúdie je výskyt ťažkej neutropénie (G3–4) a FN. Sekundárnymi cieľmi je načasovanie podávania lipegfilgrastimu, použitie antibiotík/antimykotík, počet leukocytov/ANC a ich meranie v bežnej praxi, skúsenosti pacientov s lipegfilgrastimom, posúdenie účinnosti a použiteľnosti lipegfilgrastimu onkológmi. Ako FN je definovaný jednorázový výstup teploty $> 38,2^{\circ}\text{C}$ alebo vyššie po akokoľvek dlhú dobu, alebo $> 38^{\circ}\text{C}$ na viac ako 1 hodinu a súčasne počet leukocytov menej ako $1 \times 10^9/\text{l}$ (neutrofily $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Lipegfilgrastim je podávaný v dávke 6 mg s.c. približne 24 hodín po podaní chemoterapie (13).

Pri subanalýze podskupín štúdie NADIR v roku 2016 bolo hodnotených 741 pacientov s rakovinou prsníka, z ktorých 274 bolo liečených dose-dense režimom. Väčšina pacientov (89,1 %) dostávala (neo-)adjuvantnú chemoterapiu. 96,1 % pacientov dostávalo režim s antracyklínom a/alebo taxánom. Väčšina pacientov (91,9 %) mala výborný výkonnostný stav ECOG 0–1. Viac ako polovica pacientov (50,7 %) mala minimálne jednu komorbiditu. Podľa stratifikácie rizika pre rozvoj FN bolo 55,9 % a 68,6 % pacientov v skupine s dose-dense režimom považovaných za high risk ($> 20\%$ riziko rozvoja FN). Závažná neutropénia (G3–4) sa vyskytla celkovo u 29,4 % a 33,9 % pacientov s dose-dense režimom. FN bola zaznamenaná približne u 2 % pacientov v oboch skupinách (14).

Do subanalýzy pacientov s NHL bolo zaradených 205 pacientov s mediánom veku 68,1 rokov. Väčšina (81 %) bola v dobrom výkonnostnom stave ECOG 0–1. 78,5 % pacientov malo minimálne jednu komorbiditu. Väčšina pacientov (76,1 %) bola liečená (R-)CHO(E)P režimom, ktorý bol u 32,2 % pacientov podávaný každých 14 dní. Podľa stratifikácie rizika pre rozvoj FN bolo 59,5 % a 63,6 % pacientov v skupine s dose-dense režimom považovaných za vysoko rizikových. Závažná neutropénia (G3–4) bola pozorovaná u 7,1 % a 36,4 % pacientov v skupine s dose-dense režimom. FN bola zaznamenaná u 2,0 %

a 3,0 % pacientov s dávkovo intenzifikovaným režimom (15).

V poslednej subanalýze boli spracované údaje 172 pacientov s karcinómom pľúc (NSCLC aj SCLC) s mediánom veku 65,2 rokov. 17,4 % malo výkonnostný stav ECOG ≥ 2 a 82,5 % pacientov malo minimálne jednu komorbiditu. Väčšina pacientov (79,1 %) bola liečených paliatívnou chemoterapiou, u 78,5 % pacientov to bola kombinovaná liečba na báze platiny. Podľa stratifikácie rizika pacientov pre rozvoj FN bolo 41,2 % považovaných za vysoko rizikových. Závažná neutropénia (G3–4) bola zaznamenaná u 33,1 % pacientov. FN sa vyskytla iba u jedného (0,6 %) pacienta (16).

Výsledkom uvedených subanalýz je, že lipegfilgrastim je účinný v bežnej klinickej praxi v prevencii vzniku závažnej neutropénie a FN u pacientov s karcinómom prsníka dostávajúcich (neo-)adjuvantnú chemoterapiu, ako aj u starších komorbídnych pacientov s NHL. Jeho podanie zabezpečí nízky výskyt závažnej neutropénie a febrilnej neutropénie aj pri dose-dense režimoch, ktorý je v súlade s údajmi publikovanými v predošlých štúdiách.

Keďže štúdia NADIR je ukončená, možno v krátkom čase očakávať konečnú analýzu, ktorá poskytne ďalšie dáta týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti lipegfilgrastimu v podmienkach štandardnej klinickej praxe.

Cieľ vlastného sledovania

Testikulárne nádory patria medzi zriedkavé ochorenia, predstavujú asi len 1 % zo všetkých nádorov u mužov. Napriek nízkej incidencii sú najčastejším solídnym nádorom u mužov vo veku 15–35 rokov. 95 % všetkých testikulárnych nádorov sú nádory z germinatívnych buniek, ktoré sa môžu vyskytovať v rôznych variáciach a pre potreby diagnostiky a liečby sa rozdeľujú do dvoch skupín: čisté seminómy a ostatné nádory, ktoré sa označujú ako neseminómy. Ich výskyt je približne rovnaký. Testikulárne nádory sa považujú za jedny z najlepšie liečiteľných a vyliečiteľných solídnych nádorov a v súčasnosti sa predpokladá že viac ako 95 % pacientov s týmto ochorením sa definitívne vylieči. Liečba v skorých štádiách nemá vzhľadom na malý počet pacientov jednoznačné doporučenia, tie sa opierajú najmä o skúsenosti z veľkých pracovišť. Dôraz sa však kladie na liečebnú modalitu. Do popredia sa dostáva observácia v skorých

štádiách v snahe vyhnúť sa neskorej toxicite a v prípade systémovej liečby sa prikladá význam dodržaniu dávkovej intenzity (17). Indikácie k profylaktickému podaniu G-CSF pri režime BEP nie sú podľa guidelines jednotné. NCCN zaraďuje režim BEP do kategórie vysokého rizika vzniku FN ($> 20\%$), ale podľa ESMO je režim iba stredne rizikový (10–20%). Nakoľko sa však leukopénia a trombocytopénia vyskytne u väčšiny pacientov prikláňame sa na našom pracovisku k názoru, že preventívne podávanie hemopoetických rastových faktorov je indikované už od prvej kúry chemoterapie u všetkých pacientov. V prezentovanej skupine boli použité dlhodobé pôsobiace G-CSF pegfilgrastim a lipegfilgrastim. Polovica pacientov dostala 24 hodín po podaní chemoterapie v deň 6 pegfilgrastim a druhá polovica lipegfilgrastim. Cieľom bolo porovnať obe skupiny a vyhodnotiť, či dochádza k vzniku závažnej neutropénie, ktorá by mala za následok oddialenie liečby, prípadne redukcii dávky. Rovnaký cieľ bol predmetom aj druhého porovnania. Jednalo sa o pacientky s metastatickým alebo relabujúcim karcinómom tela maternice. Zhubné nádory tela maternice sú štvrtou najčastejšou malignitou žien v rozvinutých krajinách. Súvisí to najmä s predlžujúcou sa dĺžkou života a aktívneho hormonálneho obdobia ženy. 90 % ochorení je diagnostikovaných po 50-tom roku života. Jedným z rizikových faktorov tohto ochorenia je obezita, BMI > 30 zvyšuje 3–4x riziko vzniku karcinómu endometria. Dlhodobé pôsobenie endogénneho alebo exogénneho estrogénu je tiež rizikovým faktorom (polycystické ováriá, nuliparita, tamoxifen, ktorého pôsobeniu sa pripisuje vznik asi 4 % karcinómov). Na druhej strane však poznáme aj faktory, ktoré majú protektívny vplyv na vznik tohto ochorenia, jedným z nich je dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie, alebo vyššia parita žien. Najčastejším zhubným nádorom tela maternice je endometriálny karcinóm vyskytujúci sa v 83 %. Kým väčšina žien je vo včasných štádiách vyliečená chirurgicky prípadne v kombinácii s adjuvantnou rádioterapiou a 5-ročné prežívanie sa pohybuje okolo 83 %, prežívanie v pokročilých štádiách je iba 17 %. Karcinóm endometria je relatívne chemosenzitívny nádor, najviac účinnými liekmi sú antracyklíny, platinové režimy a taxány. Najpoužívannejším režimom v liečbe prvej línie metastatického karcinómu a rekurentného karcinómu je pre pacientky v dobrom

Tab. 3. Charakteristika súboru pacientov s karcinómom semenníka

| Počet pacientov | 10 lipegfilgrastim | 10 pegfilgrastim |
|--|---|---|
| Vek | 25–37 rokov | 30–48 rokov |
| Výkonnostný stav | ECOG 0-1 | ECOG 0-1 |
| Histologický typ | 2x čistý seminóm 8x neseminóm | 1x čistý seminóm 9x neseminóm |
| Štádium | seminóm 2 pacienti IIC neseminóm 1 pacient I 2 pacienti II 2 pacienti IIIA 2 pacient IIIB 1 pacient IIIC | seminóm 1 pacient IIIA neseminóm 1 pacient I 4 pacienti II 2 pacienti IIIA 1 pacient IIIB 1 pacient IIIC |
| Komorbidity | 4x Arteriálna hypertenzia 2x DM 2 typu na diéte 1x DM na PAD | 3x Arteriálna hypertenzia 1x Fenylketonúria 1x DM 2 typu na diéte 1x DM na PAD |
| Počet cyklov chemoterapie | 2x BEP 1 pacient 3x BEP 6 pacientov 4x BEP 3 pacienti | 2x BEP 1 pacient 3x BEP 7 pacientov 4x BEP 2 pacienti |
| Výskyt neutropénie | 1x neutropénia G2 | 2x neutropénia G2 |
| ECOG Easter Cooperative Oncology Group; BEP bleomycín, etoposid, cisplatina; DM diabetes mellitus; PAD perorálne antidiabetiká | | |

Tab. 4. Charakteristika súboru pacientok s karcinómom tela maternice

| Počet pacientok | 10 lipegfilgrastim | 10 pegfilgrastim |
|---|--|--|
| Vek | 53 až 68 rokov | 57 až 72 rokov |
| Výkonnostný stav | ECOG 1–2 | ECOG 1–2 |
| Histologický typ | 5x endometroidný karcinóm 4x clear cell karcinóm 1x serózný papilárny karcinóm | 7x endometroidný karcinóm 1x clear cell karcinóm 2x serózný papilárny karcinóm |
| Komorbidity | 5x arteriálna hypertenzia 3x ICHS 2x DM na PAD | 7x arteriálna hypertenzia 2x ICHS 4x DM na PAD |
| Absolvovaná liečba | 7x EBRT +/- BRT 5x iniciálne metastatické štádium | 5x EBRT +/- BRT 3x iniciálne metastatické štádium |
| Výskyt neutropénie | 1x neutropénia G2 | 1x neutropénia G2 |
| MM močový mechúr; LU– lymfatické uzliny; ICHS ischemická choroba srdca; DM diabetes mellitus; PAD perorálne antidiabetiká; EBRT externá rádioterapia; BRT brachyterapia | | |

výkonnostnom stave kombinácia karboplatiny a paklitaxelu s odpoveďami 40–62 % a s celkovým preživaním 13–29 mesiacov (18).

Stratifikácia režimu karboplatina – paklitaxel je opäť z hľadiska rizika rozvoja FN rozdielna. V prípade NCCN guidelines je režim považovaný za vysokorizikový a podľa ESMO odporúčaní iba za stredne rizikový. V prezentovanej skupine boli použité dlhodobo pôsobiace G-CSF pegfilgrastim a lipegfilgrastim. Polovica pacientov dostala 24 hodín po podaní chemoterapie, v deň 2 pegfilgrastim a druhá polovica lipegfilgrastim. Cieľom bolo porovnať obe skupiny a vyhodnotiť, či dochádza k vzniku závažnej neutropénie, ktorá by mala za následok oddialenie liečby, prípadne redukciu dávky

Metodika a pacienti

Dáta pre porovnanie efektivity a toxicity pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu boli získané v priebehu klinického hodnotenia liečby

v oboch skupinách pacientov. Zber dát bol zahájený v 6/2014 a pokračoval 24 mesiacov. Do prvej skupiny bolo zaradených 20 pacientov s testikulárnym nádorom vo veku 25–48 rokov, v štádiu I–III (tabuľka 3). Histologicky sa jednalo o čistý seminóm u 3 pacientov a 17 pacientov malo neseminóm. Adjuvantná chemoterapia v režime 3x BEP bola podaná v dvoch prípadoch pri čistom seminóme v štádiu IIC a jednému pacientovi v štádiu IIIA. 8 pacientov s neseminómom bolo diagnostikovaných vo včasnom štádiu a 9 pacientov v pokročilom štádiu ochorenia. Adjuvantnú chemoterapiu 2. kúry BEP-u dostali 2 pacienti v I. štádiu ochorenia. 3 cykly BEP-u boli podané v šiestich prípadoch v II. štádiu a 4 pacientom s dobrou prognózou v štádiu IIIA. V pokročilých štádiách so strednou a zlou prognózou IIIB a IIIC bolo diagnostikovaných 5 pacientov s neseminómom, ktorí dostali 4 kúry BEP-u. Adjuvantná chemoterapia v režime BEP bola podaná v schéme: Etoposid 100 mg/m² D1–5,

cisplatina 20 mg/m² D1–D5, bleomycín v celkovej dávke 30 mg D1, 8, 15, cyklus sa opakoval á 21 dní. Pacienti boli vo výbornom výkonnostnom stave, ECOG 0–1. Z komorbidít sa vyskytovala najčastejšie arteriálna hypertenzia u 7 pacientov, jeden pacient mal diagnostikovanú fenylketonúriu a traja diabetes mellitus 2. typu na diéte a jeden pacient aj na perorálnych antidiabetikách. V laboratórnych parametroch neboli zaznamenané výrazné odchýlky od normálnych hodnôt, okrem elevovaných onkomarkerov u pacientov IIIB a IIIC štádia. U ostatných pacientov došlo po orchiektómii k normalizácii onkomarkerov. Aj keď je hematologická toxicita kombinácie BEP pomerne dobrá, dostávajú sa u väčšiny pacientov leukopénia a trombocytopenia. Nakoľko by pri liečbe testikulárných nádorov nemalo dochádzať k odloženiu nasledujúcej chemoterapie z dôvodu leukopénie a trombocytopenie, okrem prípadov, ktoré sú spojené so závažnou klinickou komplikáciou je na našom pracovisku štandardom podanie dlhodobo pôsobiaceho rastového faktora. 50 % pacientov malo v deň 6 podaný pegfilgrastim (24 hodín po podaní chemoterapie) s. c. do ramena pravej alebo ľavej ruky a 50 % dostalo za rovnakých podmienok lipegfilgrastim. Pri použití krátkodobo pôsobiaceho rastového faktora nie je možné dodržanie dávkovacieho intervalu, dochádza k zníženiu dávky cytostatík, alebo oddialeniu jednotlivých cyklov, čo sa prejaví zníženým počtom vyličených pacientov a skrátením prežívania. Účinok dlhodobo pôsobiaceho rastového faktora negatívne neovplyvní podanie bleomycínu v D8 a 15, nakoľko hematologická toxicita bleomycínu je minimálna a charakteristická je preň najmä plúcna toxicita.

V druhej skupine pacientov bolo 20 žien s rekurentným, alebo metastatickým karcinómom tela maternice (tabuľka 4). Histologicky sa jednalo o endometroidný karcinóm u 12 žien, 5 malo clear cell karcinóm a 3 serózný papilárny karcinóm. Relaps ochorenia bol diagnostikovaný u 12 pacientok po externej rádioterapii, prípadne aj brachyterapii a 8 žien bolo diagnostikovaných iniciálne v metastatickom štádiu. Pacientky boli vo veku 53 až 72 rokov, vo výkonnostnom stave ECOG 1–2. Každá mala minimálne jednu komorbiditu, najčastejšie to bola arteriálna hypertenzia u 12 žien, ischemická choroba srdca u 5 žien, diabetes mellitus na perorálnych antidiabetikách u 6 žien. Vo vstupných laboratórnych parametrech

troch pred zahájením prvého cyklu chemoterapie bola prítomná anémia stredne ťažkého stupňa, zvýšené boli hodnoty N-katabolitov, hepatálnych testov a hyperglykémia. Pacientky v tejto skupine dostali v súlade s aktuálnymi doporučeniami pre prvú líniu liečby kombináciu karboplatina AUC 5 + paklitaxel 175 mg/m² á 21 dní. Primárna profylaxia rastovým faktorom bola podaná z dôvodu rizikových faktorov na strane pacienta (ženské pohlavie, metastatické ochorenie, anémia, vek > 65 rokov, absolvovaná rádioterapia, abnormality hepatálnych testov, prítomnosť komorbidít). Každá pacientka mala minimálne jeden rizikový faktor.

Výsledky

FN nebola zaznamenaná u žiadneho pacienta v skupine s testikulárnym nádorom, taktiež sa nevyskytla závažná G3–4 neutropénia. Vznik stredne ťažkej neutropénie G2 bol zaznamenaný iba u 3 pacientov (tabuľka 5.1 a 5.2). Dva prípady boli zaznamenané v skupine s pegfilgrastimom a jeden v lipegfilgrastimovej skupine. Odklad liečby (4. cyklus) o 7 dní bol nutný iba v jednom prípade pri podpore pegfilgrastimom. Pri výskyte neutropénie G2 v rámci druhého cyklu D15 v oboch skupinách liečba odložená nebola, vzhľadom k nízkej hematologickej toxicite bleomycínu. Ani u jedného z pacientov nedošlo k redukcii dávok chemoterapie. V druhej sledovanej skupine žien s karcinómom tela maternice taktiež nedošlo k vzniku FN ani závažnej neutropénie G3–4 (tabuľka 6.1 a 6.2). Odklad liečby kvôli neutropénii G2 bol nutný iba u dvoch pacientok. Odložený o 7 dní musel byť 3. cyklus v skupine s lipegfilgrastimom, následne bola dávka chemoterapie redukovaná. V skupine s pegfilgrastimom došlo podobne k odkladu 3. cyklu ale až o 10 dní s následnou redukciou dávky chemoterapie. Z nežiaducich účinkov, ktoré mohli súvisieť s podaným rastovým faktorom, sa jednalo najmä o nezávažné muskuloskeletálne bolesti. Frekvencia ani závažnosť sa nelíšila v oboch súboroch v závislosti od podaného rastového faktora. Celkovo boli muskuloskeletálne bolesti pozorované u 6 pacientov (15 %).

Cost-benefit analýza

Lipegfilgrastim má identické terapeutické indikácie a je určený pre rovnakú cieľovú populáciu pacientov, ako pegfilgrastim. Liečivá sa vyznačujú

Tab. 5.1. Pacienti s testikulárnym nádorom, chemoterapiou v režime BEP a podporou RF

| CHT/pts | 1981 | 1977 | 1982 | 1977 | 1991 | 1972 | 1992 | 1984 | 1991 | 1979 |
|---------|---|-------|-------|-------|-------|---|-------|-------|-------|-------|
| C1/D1 | 7,12 | 3,72 | 6,52 | 4,78 | 7,32 | 7,56 | 5,78 | 4,68 | 5,34 | 3,78 |
| C1/D8 | 12,93 | 10,08 | 11,15 | 14,05 | 14,23 | 38,34 | 31,21 | 25,42 | 28,82 | 20,57 |
| C1/D15 | 10,15 | 11,12 | 8,64 | 11,08 | 12,65 | 15,66 | 11,08 | 14,76 | 15,17 | 10,37 |
| C2/D1 | 7,84 | 2,82 | 5,78 | 10,32 | 4,98 | 10,26 | 17,26 | 11,68 | 8,65 | 9,54 |
| C2/D8 | 25,23 | 11,18 | 16,63 | 22,71 | 10,62 | 38,14 | 39,36 | 25,51 | 28,53 | 24,78 |
| C2/D15 | 8,78 | 1,38 | 9,12 | 5,32 | 4,17 | 17,32 | 27,42 | 13,24 | 11,92 | 22,68 |
| C3/D1 | 8,92 | 5,76 | 8,34 | 8,98 | 8,25 | 14,62 | 15,81 | 8,61 | 9,12 | 6,39 |
| C3/D8 | 29,78 | 14,64 | 23,58 | 15,93 | | 28,63 | 33,67 | 17,63 | 22,78 | |
| C3/D15 | 6,78 | 2,98 | 10,45 | 5,71 | | 17,56 | 20,26 | 15,98 | 14,71 | |
| RF | pegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l | | | | | lipegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l | | | | |

CHT chemoterapia; BEP bleomycin, cisplatina, etoposid; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

Tab. 5.2. Pacienti s testikulárnym nádorom, chemoterapiou v režime BEP a podporou RF

| CHT/pts | 1983 | 1979 | 1995 | 1982 | 1993 | 1991 | 1990 | 1968 | 1978 | 1965 |
|---------|---|-------|-------|-------|-------|---|-------|-------|-------|-------|
| C1/D1 | 7,16 | 6,23 | 4,46 | 5,61 | 4,85 | 6,23 | 5,23 | 5,67 | 6,4 | 3,8 |
| C1/D8 | 19,15 | 16,86 | 14,23 | 16,72 | 15,26 | 35,23 | 28,34 | 28,58 | 16,89 | 19,87 |
| C1/D15 | 14,65 | 14,67 | 13,17 | 17,93 | 14,86 | 23,45 | 16,13 | 21,45 | 18,78 | 16,45 |
| C2/D1 | 6,23 | 5,05 | 4,45 | 5,86 | 10,36 | 5,46 | 5,56 | 8,45 | 8,65 | 9,23 |
| C2/D8 | 15,64 | 17,45 | 10,67 | 17,95 | 16,56 | 28,76 | 10,78 | 24,45 | 26,34 | 23,21 |
| C2/D15 | 16,76 | 13,38 | 11,56 | 15,26 | 12,54 | 19,56 | 1,32 | 15,34 | 18,23 | 15,32 |
| C3/D1 | 7,56 | 4,47 | 6,35 | 5,97 | 6,45 | 8,78 | 3,34 | 8,45 | 9,76 | 11,65 |
| C3/D8 | 15,45 | 13,34 | 15,54 | 11,78 | 13,56 | 25,34 | 18,56 | 22,45 | 19,87 | 30,32 |
| C3/D15 | 12,45 | 10,34 | 14,46 | 9,36 | 8,98 | 17,76 | 16,45 | 15,78 | 14,32 | 13,43 |
| C4/D1 | 4,35 | 1,15 | 5,23 | 3,23 | 4,54 | 4,54 | 7,25 | 4,54 | 6,32 | 5,34 |
| C4/D8 | 13,45 | 10,34 | | | | 19,56 | 21,65 | 18,56 | | |
| C4/D15 | 15,43 | 12,32 | | | | 24,45 | 36,87 | 23,56 | | |
| RF | pegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l | | | | | lipegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l | | | | |

CHT chemoterapia; BEP bleomycin, cisplatina, etoposid; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

rovnakým klinickým profilom z hľadiska účinnosti (non inferiorita lipegfilgrastimu voči pegfilgrastimu) a rovnakým odporúčaným dávkovaním. Odporúčaná dávka lipegfilgrastimu rovnako ako pegfilgrastimu je 6 mg, 1 dávka (jedna naplnená injekčná striekačka) pre každý cyklus, približne 24 hodín po podaní cytotoxického chemoterapie. Náklady na podanie jednotlivých rastových faktorov počas 6 cyklov chemoterapie pacientok s karcinómom tela maternice sú vyčíslené v tabuľke 7. Podanie Neulasty 6 mg znamená pri aktuálnych cenách liekov úsporu vo výške 66,58 EUR na 1 podanie pri jednom cykle chemoterapie. Farmakoekonomická analýza vypracovaná v roku

2014, ktorá porovnávala úhrady za jednu 6mg dávku pegfilgrastimu (861,17€) a lipegfilgrastimu (860,38€) platných k 1. 2. 2014 pri zavádzaní Lonquex-u do zoznamu kategorizovaných liekov však počítala s úsporou vo výške 3,16 EUR na 1 pacienta za rok (v súlade s výsledkami klinických štúdií, ako aj s názorom panelu odborníkov, bolo počítané použitie rastového faktora v priemere pri 4 cykloch chemoterapie). Aktuálny vysoký rozdiel v neprospech Lonquex-u je daný výrazným poklesom ceny Neulasty v posledných troch rokoch. Z ekonomického hľadiska je preto pri porovnateľnej efektívnosti oboch liekov výhodnejšie použitie Neulasty (19).

Tab. 6.1. Pacientky s Ca endometria, chemoterapiou (CBDCA + PTX) a podporou RF

| CHT/pts | 1955 | 1949 | 1961 | 1945 | 1957 | 1946 | 1958 | 1960 | 1950 | 1953 |
|---------|--|-------|-------|-------|-------|--|-------|-------|-------|-------|
| C1/D1 | 7,17 | 4,73 | 5,43 | 7,33 | 5,76 | 6,18 | 5,38 | 4,66 | 3,96 | 6,45 |
| C1/D8 | 13,29 | 12,62 | 13,52 | 15,23 | 12,56 | 26,03 | 22,31 | 25,43 | 16,83 | 14,56 |
| C2/D1 | 5,45 | 3,05 | 9,32 | 4,15 | 7,67 | 8,25 | 6,56 | 5,86 | 7,47 | 6,45 |
| C2/D8 | 11,15 | 16,24 | 18,71 | 13,72 | 12,32 | 30,13 | 24,64 | 18,54 | 18,98 | 17,45 |
| C3/D1 | 4,41 | 1,38 | 2,8 | 4,21 | 5,76 | 7,75 | 9,58 | 8,76 | 10,76 | 5,67 |
| C3/D8 | 16,43 | 14,32 | 12,8 | 13,05 | 17,34 | 24,61 | 26,36 | 20,56 | 22,89 | 18,56 |
| C4/D1 | 6,01 | 4,65 | 5,15 | 2,86 | 5,67 | 5,35 | 10,35 | 6,59 | 4,67 | 4,65 |
| C4/D8 | 14,28 | 16,93 | 10,7 | 16,13 | 10,65 | 22,38 | 24,05 | 18,36 | 14,32 | 16,45 |
| C5/D1 | 3,25 | 3,51 | 4,24 | 3,52 | 6,76 | 6,54 | 5,67 | 6,76 | 6,56 | 8,76 |
| C5/D8 | 12,93 | 15,17 | 11,73 | 15,92 | 14,67 | 20,85 | 21,93 | 17,64 | 16,45 | 18,45 |
| C6/D1 | 3,98 | 4,28 | 5,81 | 3,5 | 7,65 | 5,16 | 4,86 | 7,34 | 5,87 | 5,67 |
| C6/D8 | 15,72 | 13,83 | 10,84 | 16,14 | 15,45 | 16,46 | 12,76 | 15,56 | 12,54 | 16,67 |
| RF | pegfilgrastim, neutrofilix10 ⁹ /l | | | | | lipegfilgrastim, neutrofilix10 ⁹ /l | | | | |

CHT chemoterapia; CBDCA karboplatina; PTX paklitaxel; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

Tab. 6.2. Pacientky s Ca endometria chemoterapiou v režime CBDCA + PTX a podporou RF

| CHT/pts | 1957 | 1948 | 1961 | 1955 | 1947 | 1944 | 1954 | 1963 | 1963 | 1958 |
|---------|---|-------|-------|-------|-------|---|-------|-------|-------|-------|
| C1/D1 | 6,28 | 3,57 | 2,58 | 4,13 | 6,44 | 5,42 | 4,43 | 5,35 | 5,45 | 6,78 |
| C1/D8 | 11,43 | 12,86 | 10,48 | 12,25 | 10,57 | 17,45 | 21,13 | 19,65 | 19,48 | 14,65 |
| C2/D1 | 4,67 | 4,26 | 5,45 | 4,76 | 5,87 | 5,34 | 3,56 | 4,57 | 5,43 | 6,56 |
| C2/D8 | 14,16 | 9,59 | 12,49 | 13,3 | 12,56 | 14,67 | 16,54 | 26,78 | 25,45 | 17,45 |
| C3/D1 | 3,27 | 3,17 | 5,67 | 4,56 | 4,23 | 4,67 | 8,45 | 7,52 | 4,58 | 1,27 |
| C3/D8 | 11,98 | 15,73 | 10,28 | 10,64 | 9,28 | 17,24 | 24,36 | 18,53 | 18,46 | 19,43 |
| C4/D1 | 3,56 | 4,75 | 3,47 | 4,45 | 3,43 | 6,45 | 9,52 | 5,58 | 3,54 | 4,45 |
| C4/D8 | 9,14 | 11,54 | 11,37 | 15,45 | 14,56 | 16,56 | 23,42 | 20,34 | 21,45 | 17,58 |
| C5/D1 | 4,65 | 3,43 | 5,47 | 4,67 | 6,47 | 6,45 | 5,45 | 8,45 | 4,76 | 6,78 |
| C5/D8 | 12,54 | 13,54 | 11,45 | 16,41 | 14,67 | 17,78 | 23,58 | 18,26 | 9,45 | 14,73 |
| C6/D1 | 3,64 | 5,46 | 5,67 | 4,56 | 4,43 | 5,34 | 6,56 | 6,45 | 6,25 | 8,45 |
| C6/D8 | 10,53 | 14,31 | 12,45 | 12,47 | 11,57 | 13,45 | 17,54 | 15,45 | 17,56 | 20,52 |
| RF | pegfilgrastim, neutrofilix 10 ⁹ /l | | | | | lipegfilgrastim, neutrofilix 10 ⁹ /l | | | | |

CHT chemoterapia; CBDCA karboplatina; PTX paklitaxel; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

Tab. 7. Porovnanie úhrady za jednu 6mg dávku pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu platnej k 1. 4. 2017 v SR

| Porovnanie nákladov | Náklady ZP na 1 dávku | Počet cyklov na pacienta | Rozdiel pac./1 dávka | Rozdiel pac./6 cyklov |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Neulasta 6 mg (pegfilgrastim) | 759,84 EUR | 6 cyklov | - 66,58 EUR v prospech Neulasty | - 399,48 EUR v prospech Neulasty |
| LONQUEX 6 mg (lipegfilgrastim) | 826,42 EUR | | | |

Diskusia

Efektivita myelosupresívnej chemoterapie je často limitovaná toxicitou, ktorá si vynúti odklad jednotlivých cyklov, alebo redukciu dávkovej intenzity. V poslednej dobe sa kladie zvýšený dôraz na podpornú liečbu ako na faktor, ktorý môže zlepšiť prežívanie pacientov. V tomto smere sa možno oprieť o metaanalýzu Lymana a kol., založenú na hodnotení 59 klinických štúdií s takmer 25 000 pacientami. Jej primárnym

cieľom bolo zistiť dodržanie relatívnej dávkovej intenzity (RDI) v závislosti na aplikácii G-CSF a zrealizovať hodnotenie počtu úmrtí z akejkoľvek príčiny. RDI bola výrazne častejšie dodržaná u pacientov s primárnou profylaxiou G-CSF než bez nej (1,21 vs. 0,92), čo sa následne premietlo v poklese úmrtí (4 251 vs. 5 188 pacientov). Došlo teda k výraznej redukcii mortality ($p = 0,0043$). Primárna profylaxia G-CSF tak na veľmi rozsiahom súbore dokázateľne prispela k zlepšeniu

prežitia. To okrem iného by mohlo podporiť názor, že aplikácia rastových faktorov nestimuluje nádorový rast (20, 21). Z hodnôt neutrofilných granulocytov uvedených v tabuľke 5.1–6.2 je zreteľný lepší farmakodynamický aj farmakokineticý profil lipegfilgrastimu v porovnaní s pegfilgrastimom. Lipegfilgrastim dokáže zvýšiť hladinu neutrofilných granulocytov výraznejšie a udržať ju vo vyšších hladinách dlhší čas ako identická dávka pegfilgrastimu. Tieto vlastnosti možno považovať za kľúčové pri efektívnej profylaxii chemoterapiou indukovanej febrilnej neutropénie. Aktuálne smernice uznávajú, že neutropénia a FN sú častými a potencionálne život ohrozujúcimi komplikáciami myelosupresívnej chemoterapie. Smernice EORTC, ESMO, NCCN a ASCO zhodne odporúčajú primárnu profylaxiu G-CSF ak je riziko vzniku FN $\geq 20\%$. EORTC a NCCN zhodne udávajú, že riziko FN sa má opätovne prehodnotiť na začiatku každého cyklu. K dispozícii máme dlhodobu pôsobiace rastové faktory: pegfilgrastim a lipegfilgrastim alebo krátkodobu pôsobiace napr. filgrastim. Liečba by mala byť zahájená 24 hodín po ukončení chemoterapie. V prípade filgrastimu by podávanie malo trvať tak dlho, až kým sa absolútny počet neutrofilných granulocytov po nadire nevráti k normálu, alebo k jemu blízkej hodnote, čo predstavuje 10–11 aplikácií. Klinická prax je však tomuto doporučeniu veľmi vzdialená. Faktom je, že aplikácia G-CSF býva zahájená neskoro, často až po vzniku komplikácií a je ukončená predčasne, pri naznačenom vzostupe neutrofilov. Efekt takto vedenej profylaxie je obmedzený a vynúti si zvyčajne odloženie cyklu. Dlhodobu pôsobiace G-CSF si po jednej dávke udržiavajú potrebné sérové koncentrácie po celú dobu neutropénie a predstavujú tak vhodnú terapeutickú voľbu (21).

Záver

Rozrastajúce sa skúsenosti s použitím lipegfilgrastimu ukazujú, že sa jedná o vysoko účinný a veľmi dobre tolerovaný liek, ktorý je vhodný u všetkých pacientov v primárnej aj sekundárnej prevencii chemoterapiou indukovanej FN. Z výsledkov vyššie menovaných štúdií a aj na základe skúseností z praxe možno konštatovať, že efektivita pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu v primárnej prevencii FN a závažnej neutropénie je porovnateľná a porovnateľný je aj ich toxický profil.

LITERATÚRA

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DS, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours: EurJCancer 2011; 47(1): 8–32.
2. J. Crawford C. Caserta & F. Roila. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v248–v251.
3. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6: 109–118.
4. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2005; 23(18): 4198–4214.
5. Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost–efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Oncol Pharm Pract 2012; 18(2): 171–179.
6. Kubeček O. Kazuistika: Výskyt grade IV neutropenie a febrilní neutropenie u pacientky s generalizovaným karcinomem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosamid/Myocet Klin Onkol 2013; 26(2): 135–139.
7. Petra Tesařová, Účinnost a bezpečnost přípravku Zarzio® potvrzují výsledky klinických studií i praktické zkušenosti lékařů, Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 37–38.
8. Zündorf I, Dingermann T. PEGylation-a well-proven strategy for the improvement of recombinant drugs. Die Pharmazie. 2014; 69: 323–326.
9. Anton Buchner, Andreas Lammerich, Lipegfilgrastim: pharmacodynamics and pharmacokinetics for body-weight-adjusted and 6mg fixed doses in two randomized studies in healthy volunteers, Curr Med Res Opin 2014; 1–11.
10. Anton Buchner, Reiner Elsässer, Peter Bias, A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy, Breast Cancer Res Treat 2014; 148(1): 107–116.
11. SPC Lonquex, p.8[online], [cit. 2017-04-12]. Dostupné z https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126232/anx_126232_sk.pdf.
12. Bondarenko Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer 2013; 13: 386.
13. Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, et al. NADIR: a non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipegfilgrastim – first interim analysis. Oncol Res Treat. 2015; 38(5): 221–229.
14. ESMO 2016, Poster Number 1457.
15. DGHO Jahrestagung 2016, Posternummer: P950.
16. DGHO Jahrestagung 2016, Posternummer: P949.
17. Jozef Mardiak a kol., Nádory genitourinárneho traktu. [online]. 2013; p. 9–32 [cit. 2017-04-12]. Dostupné z: https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_knihnica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Nadory_genitourinarneho_traktu_01.pdf.
18. Josef Chovanec. MOU, Diagnosticko-léčebné protokoly, Karcinom děložního těla. [online]. 2016; [cit. 2017-04-12]. Dostupné z <https://www.mou.cz/5-4-karcinom-delozniho-tela/f91>.
19. Farmakoeconomický rozbor lieku na účely kategorizácie. [online]. 2017; [cit. 2017-04-12]. Dostupné z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestAttachment/21477>.
20. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol 2013; 24: 2475–2484.
21. Svoboda T, Primární profylaxe febrilní neutropenie-klinický pohled, Remedia 2014; 24: 32–35.