

Wojciech Rogowski

Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających czynników stymulujących wytwarzanie kolonii granulocytów (G-CSF) w neutropenii związanej z chemioterapią mielotoksyczną

Mechanism of action, efficacy and safety of long-acting granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) in neutropenia associated with myelotoxic chemotherapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Rogowski
 Wydział Nauk o Zdrowiu
 Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
 e-mail: wojciech.rogowski@scipro.pl

STRESZCZENIE

W latach 90. ubiegłego wieku w profilaktyce i terapii ciężkiej neutropenii towarzyszącej chemioterapii mielotoksycznej zaczęto stosować czynniki stymulujące wytwarzanie kolonii granulocytów (G-CSF). W ostatnich latach wprowadzono długodziałające rekombinowane G-CSF: pegfilgrastym i lipegfilgrastym. Przegląd danych literaturowych wskazuje, że długodziałające rekombinowane G-CSF cechują się korzystnym profilem farmakokinetycznym po podaniu w jednorazowej dawce 6 mg na cykl cytotoksycznej chemioterapii. Wyniki badań klinicznych sugerują, że skuteczność obu leków zastosowanych w pojedynczej dawce jest porównywalna ze skutecznością krótkodziałającego ludzkiego rekombinowanego G-CSF, filgrastymu, podawanego codziennie przez kolejne dni po zakończeniu chemioterapii. Z uwagi na powyższe dane oraz fakt, że długodziałające rekombinowane G-CSF cechują się zadowalającym profilem działań niepożądanych, leki z tej grupy powinny być rutynowo podawane wszystkim chorym zagrożonym wystąpieniem ciężkiej neutropenii w przebiegu chemioterapii mielosupresyjnej.

Słowa kluczowe: immunosupresja, mielotoksyczność, farmakodynamika, działania niepożądane, filgrastym, pegfilgrastym, lipegfilgrastym

ABSTRACT

Granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) have been used in the prevention and treatment of severe neutropenia associated with myelotoxic chemotherapy since 1990s. In the recent years, long-acting recombinant G-CSFs — pegfilgrastim and lipegfilgrastim — were introduced. The review of available literature data suggests that the long-acting recombinant G-CSFs are characterized by a favorable pharmacokinetic profile after administration at a single dose of 6 mg per cytotoxic chemotherapy cycle. Clinical trials showed that the efficacy of both agents administered at the single dose is comparable to that of short-acting human recombinant G-CSF, filgrastim, injected daily after the course of chemotherapy. Both, the above mentioned evidence and satisfactory adverse event profile of the long-acting recombinant G-CSFs suggest that these agents should be routinely used in all patients at risk of severe neutropenia related to myelosuppressive chemotherapy.

Key words: immunosuppression, myelotoxicity, pharmacodynamics, adverse events, filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim

Wprowadzenie

Jednym z głównych czynników determinujących skuteczność leczenia onkologicznego jest toksyczność limitująca dawkę (DLT, *dose limiting toxicity*) [1]. W przypadku wielu schematów chemioterapii cytotoksycznej zasadniczą DLT stanowi mielotoksyczność, objawiająca się znacznym spadkiem liczby krwinek białych, szczególnie neutrofilów [2]. Neutropenia wiąże się ze wzrostem podatności na zakażenia, w tym na zakażenia oportunistyczne oraz posocznice. U chorych z ciężką neutropenią pojawia się też tak zwana gorączka neutropeniczna [3]. Z uwagi na wymienione wyżej zagrożenia oraz następujący wzrost ryzyka zgonu wystąpienie neutropenii często wymusza przerwanie chemioterapii, odroczenie w czasie kolejnego cyklu leczenia lub zmniejszenie dawki leku mielotoksycznego. Przekłada się to na obniżenie skuteczności leczenia chemioterapią [4, 5].

Ryzyko pojawienia się zakażenia oportunistycznego jest odwrotnie proporcjonalne do całkowitej liczby neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) i dotyczy przede wszystkim chorych z neutropenią poniżej $1,5 \times 10^9/l$ [6]. Zgodnie z wytycznymi amerykańskiego *National Cancer Institute* (NCI) granicznym poziomem ANC, poniżej którego zaleca się zaprzestanie chemioterapii, jest $1,0 \times 10^9/l$ [7]. Pojawienie się ciężkiej neutropenii i/lub gorączki neutropenicznej u chorych otrzymujących leczenie systemowe stanowi wskazanie do dożylniej antybiotykoterapii i hospitalizacji [8, 9].

W latach 90. ubiegłego wieku w profilaktyce ciężkiej neutropenii towarzyszącej chemioterapii mielotoksycznej oraz leczeniu jej następstw zaczęto stosować czynniki stymulujące wytwarzanie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factors*) [10–12]. Leki z tej grupy skracają czas trwania neutropenii, stymulując wzrost i różnicowanie neutrofilów [11, 13]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi G-CSF powinny być podawane wszystkim chorym, u których ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej wynosi co najmniej 20% [14–17]. Podczas oceny ryzyka tego powikłania, której należy dokonywać przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii, oprócz ANC bierze się pod uwagę również wiek chorego i stopień zaawansowania choroby [18–21].

Pierwszym rekombinowanym G-CSF wprowadzonym do praktyki klinicznej był filgrastym, rekombinowany metioninowy ludzki czynnik stymulujący wytwarzanie kolonii granulocytów, otrzymywany metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*. Stosowanie tego leku ograniczało jednak krótki okres półtrwania, wymagający jego codzienne podawanie w trakcie leczenia systemowego [22–24]. Dlatego na początku XXI wieku wprowadzono na rynek pierwszy długodziałający rekombinowany czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów — pegfilgrastym — kowalencyjny koniugat rekombinowanego ludzkiego G-CSF z jedną cząsteczką

glikolu polietylenowego (PEG, *polyethylene glycol*) [25, 26]. W 2013 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dopuściła do obrotu kolejny długodziałający preparat, lipegfilgrastym, który jest koniugatem rekombinowanego ludzkiego G-CSF połączonego kowalencyjnie z PEG za pomocą łącznika węglowodanowego [27]. Dołączenie PEG do cząsteczki G-CSF spowodowało ograniczenie klirensu osocznego leku i wydłużenie jego okresu półtrwania. W rezultacie możliwe stało się zmniejszenie częstości podawania analogów G-CSF do pojedynczej dawki w cyklu chemioterapii przy zachowaniu dotychczasowej skuteczności i poprawie profilu bezpieczeństwa [28].

Z uwagi na liczne zalety długodziałających rekombinowanych G-CSF uzasadnione jest przeprowadzenie przeglądu dostępnych danych na temat ich farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

Farmakodynamika

Długodziałające czynniki stymulujące wytwarzanie kolonii granulocytów (kod ATC: L03AA14) zalicza się do grupy leków immunostymulujących. Leki te wiążą się z ludzkim receptorem G-CSF, co skutkuje istotnym wzrostem liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania. Jednocześnie nieznacznie zwiększa się liczba monocytów i/lub limfocytów. Pod wpływem G-CSF dochodzi do pobudzenia proliferacji krwiotwórczych komórek progenitorowych w szpiku kostnym, ich różnicowania w formy dojrzałe i uwalniania do krwi obwodowej. Ponadto G-CSF zwiększają aktywność przeciwbakteryjną neutrofilów, w tym nasilają fagocytozę [13].

Farmakokinetyka

Właściwości farmakokinetyczne lipegfilgrastymu oceniano w trzech badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie leku we krwi osiągnęto po upływie 30–36 godzin (mediana) od podania, a średni okres półtrwania po jednorazowym zastosowaniu w dawce 6 mg mieścił się w przedziale od 32 do 62 godzin. Lipegfilgrastym wykazywał najwyższą biodostępność [ocenianą na podstawie stężenia szczytowego i pola pod krzywą (AUC, *area under the curve*)] po wstrzyknięciu podskórnym. Wyższy poziom biodostępności lipegfilgrastymu stwierdzono również u mężczyzn. Jednak powyższe obserwacje nie przekładały się na występowanie istotnych — związanych z płcią lub miejscem podania leku — różnic w farmakodynamice lipegfilgrastymu [29, 30].

Farmakokinetykę tego preparatu oceniano też w trzech badaniach u chorych na nowotwory. W dwóch

badaniach, które objęły chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię składającą się z dokсорubicyny i docetakselu, średnie maksymalne stężenie lipegfilgrastymu we krwi (odpowiednio 227 ng/ml i 262 ng/ml) osiągnięto po upływie odpowiednio 44 i 48 godzin (mediana) od podania w pierwszym cyklu leczenia systemowego. Maksymalne stężenia leku uzyskane po jego podaniu w czwartym cyklu chemioterapii były niższe (odpowiednio 77 ng/ml i 111 ng/ml), ale zostały osiągnięte po krótszym czasie od wstrzyknięcia (mediana 8 godz.). Średnie okresy półtrwania lipegfilgrastymu po jego jednorazowym podaniu w dawce 6 mg w pierwszym i czwartym cyklu chemioterapii wyniosły odpowiednio 29–31 i 39–42 godziny [27, 31]. Również w badaniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących chemioterapię złożoną z cisplatyny i etopozydu średnie maksymalne stężenie lipegfilgrastymu po podaniu w pierwszym cyklu leczenia systemowego okazało się wyższe niż w czwartym cyklu (odpowiednio 317 ng/ml i 149 ng/ml); mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła odpowiednio 24 i 8 godzin, a średni okres półtrwania — odpowiednio 28 i około 34 godzin [27].

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lipegfilgrastym nie wywiera istotnego wpływu na aktywność ludzkich enzymów cytochromalnych, co mogłoby sugerować, że lek ten nie wchodzi w poważniejsze interakcje z innymi preparatami. Jednak dotychczas nie oceniano lipegfilgrastymu pod kątem występowania ewentualnych interakcji z jakimikolwiek chemioterapeutykami wykorzystywanymi u ludzi, a wyniki badań na zwierzętach sugerują, że jednoczesowe podawanie rekombinowanych G-CSF i fluorouracylu lub innych metabolitów może nasilać mielosupresję. W związku z tym leki z tej grupy należy stosować nie wcześniej niż po upływie 24 godzin od podania chemioterapii cytotoksycznej [29].

Lipegfilgrastym jest metabolizowany zewnątrzkomórkowo przez elastazę granulocytarną oraz inne proteazy osoczowe, a także ulega wewnątrzkomórkowej degradacji przez endogenne enzymy proteolityczne neutrofilów. Z tego względu stężenie lipegfilgrastymu w surowicy zmniejsza się powoli w czasie przejściowego nadiru neutrofilów wywołanego chemioterapią, by następnie szybko się obniżyć wraz z początkiem odnowy komórek linii granulocytarnej. Z uwagi na dominującą rolę klirensu osoczowego z udziałem neutrofilów w dezaktywacji i eliminacji lipegfilgrastymu nie wydaje się, by wydolność wątroby i nerek istotnie wpływała na farmakokinetykę tego leku. Nie ma również doniesień na temat różnic w farmakokinetyce lipegfilgrastymu u osób w młodym wieku i starszych (65–74 lata). Wykazano natomiast, że jego biodostępność jest mniejsza u osób z dużą masą ciała (powyżej 95 kg), co może implikować niższą skuteczność lipegfilgrastymu w tej grupie chorych [27, 29].

Charakterystyki farmakokinetyczne pegfilgrastymu są podobne jak w przypadku lipegfilgrastymu. Po podaniu leku w jednorazowej dawce 6 mg maksymalne stężenie osoczowe (w zależności od cyklu terapii wynoszące 42,71–138,61 ng/ml) obserwuje się w ciągu 17,7–23,4 godziny, a średni okres półtrwania wynosi około 29,5 godziny [29, 31]. Stężenie maksymalne utrzymuje się przez cały czas trwania neutropenii związanej z chemioterapią mielosupresyjną. Główną drogą eliminacji pegfilgrastymu jest klirens z udziałem neutrofilów, nasilający się wraz z początkiem odnowy komórek z tej linii. Podobnie jak w przypadku lipegfilgrastymu stopień wydolności wątroby i nerek nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę pegfilgrastymu. Istotnych odchyleń w farmakokinetyce leku nie wykazano w niewielkim otwartym badaniu, którym objęto 31 chorych z różnego stopnia niewydolnością nerek (w tym ze schyłkową niewydolnością). Właściwości farmakokinetyczne pegfilgrastymu u osób w wieku podeszłym (powyżej 65. rż.) wydają się podobne jak w pozostałych grupach wiekowych [28]. W badaniu 37 młodych chorych z rozpoznaniem mięsaków, którzy otrzymywali pegfilgrastym w dawce 100 µg/kg mc. po zakończeniu chemioterapii VAC/IE, stwierdzono natomiast, że biodostępność leku w grupie najmłodszych dzieci (0–5 lat) jest wyższa niż wśród dzieci starszych (6–11 lat) i młodzieży (12–21 lat) [32].

Skuteczność

Skuteczność pegfilgrastymu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Uczestniczyły w nich kobiety chore na raka piersi w stopniu zaawansowania II–IV, poddawane chemioterapii mielosupresyjnej dokсорubicyną i docetakselem. Zastosowanie pegfilgrastymu w pojedynczej dawce podczas cyklu chemioterapii skróciło czas trwania neutropenii i częstość występowania gorączki neutropenicznej w takim samym stopniu jak podawanie filgrastymu średnio przez 11 dni [33]. W pierwszym z badań, dotyczącym 157 chorych, średni czas trwania neutropenii IV stopnia w grupie otrzymującej pegfilgrastym w jednorazowej dawce 6 mg i u chorych przyjmujących filgrastym wyniósł odpowiednio 1,8 i 1,6 dnia, a częstość występowania neutropenii z gorączką wyniosła odpowiednio 13 i 20% [34]. W drugim badaniu, obejmującym 310 chorych, pegfilgrastym stosowano w jednorazowej dawce 100 µg/kg mc. Średni czas trwania neutropenii w grupie otrzymującej pegfilgrastym i filgrastym wyniósł odpowiednio 1,7 i 1,8 dnia, a łączna częstość występowania neutropenii z gorączką — odpowiednio 9 i 18% [1]. W kolejnym badaniu, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniano wpływ pegfilgrastymu na występowanie gorączki neutropenicznej u chorych

leczonych docetaksemem z powodu raka piersi. Pacjentki (928 kobiet) były losowo kwalifikowane do ramienia otrzymującego pojedynczą dawkę pegfilgrastymu lub placebo po upływie 24 godzin od podania chemioterapii. W grupie przyjmującej pegfilgrastym odnotowano istotnie mniej przypadków gorączki neutropenicznej (1% vs. 17%), hospitalizacji (1% vs. 14%) i konieczności stosowania leczenia zakażeń związanych z neutropenią (2% vs. 10%) [35]. Skuteczność pegfilgrastymu (6 mg w pojedynczej dawce) i filgrastymu porównywano też w niewielkim randomizowanym badaniu fazy II, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie 83 chorych, których poddano indukcyjnej chemioterapii z powodu ostrej białaczki szpikowej. Porównywane grupy nie różniły się pod względem średniego czasu do normalizacji ciężkiej neutropenii (średnio 22 dni) [36].

Skuteczność lipegfilgrastymu podawanego w jednej dawce na cykl leczenia systemowego była przedmiotem dwóch badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z losowym przydziałem chorych. Obejmowały one osoby poddawane chemioterapii mielosupresyjnej. Pierwszym ze wspomnianych badań było badanie fazy III z udziałem 202 chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania II–IV, otrzymujących cztery cykle chemioterapii składającej się z dokсорubicyny i docetakselu. Chore losowo przydzielano do grupy otrzymującej lipegfilgrastym lub pegfilgrastym w jednorazowej dawce 6 mg na cykl chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był średni czas trwania ciężkiej neutropenii (DSN, *duration of severe neutropenia*), a drugorzędowym — częstość występowania ciężkiej neutropenii (SN, *severe neutropenia*) i gorączki neutropenicznej (FN, *febrile neutropenia*). Badanie wykazało podobną skuteczność lipegfilgrastymu i pegfilgrastymu w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego i drugorzędowych punktów w pierwszym cyklu chemioterapii (DSN: $0,7 \pm 1,0$ dni vs. $0,9 \pm 0,9$ dni; SN: 43,6% vs. 51,5%; FN: 1,0% vs. 3,0%) [37]. Kolejne badanie kliniczne fazy III dotyczyło 375 chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy otrzymywali do czterech cykli chemioterapii składającej się z cisplatyny i etopozydu. Chorych przydzielano losowo w stosunku 2 : 1 do grupy otrzymującej 6 mg lipegfilgrastymu lub placebo. Średni czas trwania ciężkiej neutropenii w obu grupach wyniósł odpowiednio 2,4 i 5,6 dnia, a częstość występowania gorączki neutropenicznej oraz ciężkiej neutropenii osiągnęła odpowiednio 2,4% i 5,6% oraz 32,1% i 59,2% [38].

Bezpieczeństwo

Wyniki badań przedklinicznych

Wyniki badań przedklinicznych nie wskazują na istotną toksyczność długodziałających rekombinowa-

nych G-CSF, ale brak danych klinicznych na temat bezpieczeństwa leków z tej grupy uzasadnia ostrożne ich podawanie wybranym grupom chorych. W badaniu toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa królików obserwowano zwiększenie częstości występowania obumierania zarodków po zagnieżdzeniu i poronień przy dużych dawkach lipegfilgrastymu (prawdopodobnie było to następstwo nasilonego działania farmakodynamicznego swoistego dla królików). Nie ma dowodów, by rekombinowane G-CSF wykazywały działanie teratogenne. Nie potwierdzono również niekorzystnego wpływu na płodność oraz rozwój zarodkowy i płodowy u szczurów. Wykazano jednak, że filgrastym i pegfilgrastym w niskich stężeniach mogą przenikać przez łożysko u szczurów [25, 27].

Z uwagi na brak danych na temat wpływu długodziałających rekombinowanych G-CSF na czynności reprodukcyjne u ludzi nie zaleca się stosowania leków z tej grupy u ciężarnych. Nie ma także danych dotyczących ewentualnej penetracji rekombinowanych G-CSF i ich metabolitów do mleka kobiecego, w związku z czym rekomenduje się zaprzestanie karmienia piersią na czas trwania terapii preparatami z tej grupy.

Profil działań niepożądanych

Informacje o częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu długodziałających rekombinowanych G-CSF zestawiono w tabeli 1.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu długodziałających rekombinowanych G-CSF są przemijające bóle mięśniowo-szkieletowe, zazwyczaj o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Może im towarzyszyć ból głowy i ból w klatce piersiowej. W większości przypadków dolegliwości te ustępują po zażyciu standardowych leków przeciwbólowych [25, 27].

Leki z grupy G-CSF wpływają głównie na komórki szeregu granulocytarnego i nie zapobiegają wystąpieniu małopłytkowości ani niedokrwistości. Co więcej, do rozwoju przejściowej małopłytkowości może również dochodzić po podaniu długodziałających rekombinowanych G-CSF. Z tego względu u chorych otrzymujących leki z grupy G-CSF zaleca się regularną kontrolę liczby płytek krwi i poziomu hematokrytu, szczególnie jeśli równocześnie przyjmują oni chemioterapeutyki mogące wywoływać ciężką małopłytkowość. Z uwagi na mechanizm działania następstwem stosowania G-CSF może być również leukocytoza, dlatego podczas przyjmowania leków z tej grupy należy monitorować poziom leukocytów (leczenie trzeba przerwać, gdy liczba krwinek białych po wystąpieniu przewidywanego nadiru przekracza $50 \times 10^9/l$) [25, 27].

Po podaniu G-CSF może dochodzić do asymptomatycznego powiększenia śledziona; u chorych leczonych krótkodziałającymi lekami z tej grupy opisywano też

Tabela 1. Profil działań niepożądanych występujących po zastosowaniu długodziałających rekombinowanych G-CSF [25, 27]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość*	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość
	Niezbyt często	Leukocytoza
Zaburzenia układu odpornościowego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Działania niepożądane dotyczące płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Reakcje skórne
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi

*Bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$. G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factors*) — czynniki stymulujące wytwarzanie kolonii granulocytów

sporadyczne przypadki pęknięcia tego narządu [39]. Z powodu zbyt krótkiego czasu obserwacji trudno stwierdzić, czy podobne zagrożenia wiążą się ze stosowaniem długodziałających rekombinowanych G-CSF. Niemniej jednak w trakcie leczenia preparatami z tej grupy należy regularnie oceniać wielkość śledziony, zwłaszcza u tych chorych, którzy skarżą się na ból w lewym górnym nadbrzuszu lub szczytce barku. Szczególną ostrożność trzeba zachować w przypadku osób z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, którym podaje się długodziałające analogi G-CSF. Po podaniu krótkodziałających leków z tej grupy opisywano bowiem przypadki występowania przełomu sierpowatokrwinkowego [25, 27].

Z uwagi na farmakodynamikę leki z grupy G-CSF należy stosować z rozwagą u chorych z białaczką szpikową i zespołami mielodysplastycznymi. Z pojedynczych doniesienia wynika, że długotrwałe podawanie rekombinowanych G-CSF może się wiązać ze wzrostem ryzyka nowotworzenia w obrębie układu krwiotwórczego [40].

Po wstrzyknięciu długodziałających rekombinowanych G-CSF może dojść do reakcji miejscowej objawiającej się bolesnością i stwardnieniem w miejscu podania. Możliwe są również reakcje skórne, takie jak rumień czy wysypka. Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowych (pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i ciężkich reakcji alergicznych) u osób wykazujących nadwrażliwość na G-CSF nie należy stosować długodziałających rekombinowanych preparatów z tej grupy [25, 27].

U osób otrzymujących długodziałające rekombinowane G-CSF może też pojawić się hipokaliemia (dotyczy to przede wszystkim tych, którzy są zagrożeni hipokaliemią w związku z chorobą zasadniczą lub jednoczasowym

stosowaniem innych leków). Z pozostałych odchyłeń od normy w wynikach badań laboratoryjnych opisywano łagodne lub umiarkowanego stopnia odwracalne zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej (prawdopodobnie bezpośrednio zależne od zwiększenia liczby neutrofilów) [25, 27].

Istnieją sporadyczne doniesienia na temat występowania działań niepożądanych w obrębie płuc, głównie śródmiąższowego zapalenia płuc, rzadziej — obrzęku płuc, nacieków w płucach, zwłóknienia płuc, niewydolności oddechowej i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*). W związku z tym pojawienie się objawów płucnych (np. kaszel lub duszność) oraz funkcjonalnych i radiologicznych cech niewydolności oddechowej w trakcie leczenia długodziałającymi rekombinowanymi G-CSF stanowi wskazanie do zaprzestania terapii [25, 27].

Podsumowanie

Przytoczone tu dane dowodzą, że długodziałające rekombinowane G-CSF — pegfilgrastym i lipegfilgrastym — cechują się korzystnym profilem farmakokinetycznym po zastosowaniu w jednorazowej dawce 6 mg podczas cyklu cytotoksycznej chemioterapii. Wyniki badań klinicznych sugerują, że skuteczność obu leków podanych w pojedynczej dawce jest porównywalna ze skutecznością krótkodziałającego ludzkiego rekombinowanego G-CSF — filgrastymu — podawanego codziennie przez kolejne dni chemioterapii. Z uwagi na powyższe dane oraz zadowalającą tolerancję długodziałające rekombinowane G-CSF

binowane G-CSF powinny być rutynowo stosowane u wszystkich chorych zagrożonych ciężką neutropenią w przebiegu chemioterapii mielosupresyjnej.

Piśmiennictwo

- Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. i wsp. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 727–731.
- Bennett C.L., Djulbegovic B., Norris L.B., Armitage J.O. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1131–1139.
- Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Cosler L.E., Lyman G.H. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258–2266.
- Liou S.Y., Stephens J.M., Carpiuc K.T., Feng W., Botteman M.F., Hay J.W. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27: 381–396.
- Pettengell R., Schwenkglenks M., Leonard R. i wsp. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support. Care Cancer* 2008; 16: 1299–1309.
- Jenkins P., Freeman S. Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 34–40.
- US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2013. Adres: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> [dostęp 24.11.2014].
- Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 979–995.
- Flowers C.R., Seidenfeld J., Bow E.J. i wsp. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 794–810.
- Herbst C., Naumann F., Kruse E.B. i wsp. Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; CD007107.
- Cooper K.L., Madan J., Whyte S., Stevenson M.D., Akehurst R.L. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11: 404.
- Potosky A.L., Malin J.L., Kim B. i wsp. Use of colony-stimulating factors with chemotherapy: opportunities for cost savings and improved outcomes. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 979–982.
- Crawford J., Allen J., Armitage J. i wsp. Myeloid growth factors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011; 9: 914–932.
- Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. i wsp. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2433–2453.
- Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. i wsp. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3187–3205.
- Crawford J., Caserta C., Roila F., Group E.G.W. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v248–v251.
- Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
- Balducci L., Al-Halawani H., Charu V. i wsp. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007; 12: 1416–1424.
- Dranitsaris G., Rayson D., Vincent M. i wsp. Identifying patients at high risk for neutropenic complications during chemotherapy for metastatic breast cancer with doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin: the development of a prediction model. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008; 31: 369–374.
- Lyman G.H., Kuderer N.M., Crawford J. i wsp. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1917–1927.
- Schwenkglenks M., Pettengell R., Jackisch C. i wsp. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Support. Care Cancer* 2011; 19: 483–490.
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report: Nivestim. Adres: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001142/WC500093664.pdf [dostęp 24.11.2014].
- Crawford J., Ozer H., Stoller R. i wsp. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 164–170.
- Trillet-Lenoir V., Mornex F., Chauvin F. i wsp. Limited disease small cell lung cancer: alternating combination of doxorubicin, etoposide, ifosfamide and hyperfractionated radiotherapy. Final results of a multicentric pilot study for the Groupe Lyonnais d'Oncologie Thoracique (GLOT). *Lung Cancer* 1993; 10: 35–45.
- European Medicines Agency. Neulasta: EPAR — Scientific Discussion. Adres: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000420/WC500025941.pdf [dostęp 24.11.2014].
- Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 1235–1244.
- European Medicines Agency. Assessment Report: Lonquex. Adres: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf [dostęp 24.11.2014].
- Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 295–306.
- Buchner A., Lammerich A., Abdolzade-Bavil A., Muller U., Bias P. Lipepegfilgrastim: pharmacodynamics and pharmacokinetics for body-weight-adjusted and 6 mg fixed doses in two randomized studies in healthy volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 1–11.
- Shin K.H., Lim K.S., Lee H., Jang I.J., Yu K.S. An assessment of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of GCPGC, a novel pegylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), in healthy subjects. *Invest. New Drugs* 2014; 32: 636–643.
- Buchner A., Bias P., Kaufmann M. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of XM22, glycopegfilgrastim, in patients with breast cancer receiving myelosuppressive therapy [abstract 9080]. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 9080.
- Wendelin G., Lackner H., Schwinger W., Sovinz P., Urban C. Once-per-cycle pegfilgrastim versus daily filgrastim in pediatric patients with Ewing sarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27: 449–451.
- Siena S., Piccart M.J., Holmes F.A., Glaspy J., Hackett J., Renwick J.J. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II–IV breast cancer. *Oncol. Rep.* 2003; 10: 715–724.
- Green M.D., Koelbl H., Baselga J. i wsp. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 29–35.
- Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. i wsp. 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.
- Sierra J., Szer J., Kassis J. i wsp. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial. *BMC Cancer* 2008; 8: 195.
- Bondarenko I., Gladkov O.A., Elsaesser R., Buchner A., Bias P. 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.
- Volovat C., Bondarenko I.M., Gladkov O.A. i wsp. Efficacy and safety of lipegfilgrastim in elderly patients with non-small-cell lung cancer receiving cisplatin/etoposide chemotherapy. *J. Geriatr. Oncol.* 2012; 3: S97–S98.
- Dincer A.P., Gottschall J., Margolis D.A. Splenic rupture in a parental donor undergoing peripheral blood progenitor cell mobilization. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 26: 761–763.
- Bennett C.L., Evens A.M., Andritsos L.A. i wsp. Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Br. J. Haematol.* 2006; 135: 642–650.