

Lipegfilgrasztim – hosszú hatású G-CSF a kemoterápia indukálta neutropénia megelőzésében

GÁLFFY GABRIELLA

Tüdőgyógyintézet Törökbálint, Onkológiai és Járóbeteg Centrum, Törökbálint

Levelezési cím:

Dr. Gálffy Gabriella, Tüdőgyógyintézet Törökbálint, Onkológia és Járóbeteg Centrum, 2045 Törökbálint, Munkácsy Mihály u. 70. Tel.: 20-932-3169, e-mail: ggalffy@hotmail.com

Közlésre érkezett:

2018. július 21.

Elfogadva:

2018. augusztus 20.

A kemoterápia következtében kialakuló csontvelő-szuppresszió egyik legveszélyesebb szövődménye a lázas neutropénia. Az érintett betegek ellátása multidiszciplináris feladat. A kemoterápia mellett a megfelelően adott G-CSF-terápiát primer és szekunder profilaxisként alkalmazva a lázas neutropéniás események nagy része kivédhető. Minden kemoterápiás ciklus előtt értékelni kell a lázas neutropénia rizikóját, figyelembe véve a kemoterápiás kombinációt és a betegspecifikus paramétereket egyaránt. Lázas neutropénia esetén az időben elkezdett megfelelő antibiotikus és G-CSF-terápia elengedhetetlen a kezelés sikere szempontjából. A szekunder prevencióban adható egyik hosszú hatású G-CSF-terápia, a lipegfilgrasztim hatékony, biztonságos és egyszerű adagolású a beteg számára. A lipegfilgrasztim nem biohasonló, hanem egy kétlépcsős emzimatis glikopegilációs eljárás során létrehozott új molekula. Akkor érhet el a kezelő onkológus megfelelő sikert a betegnél a terápiával, ha megfelelő időben megfelelő szupportációs kezelésben is részesíti a beteget. *Magy Onkol 62:195–200, 2018*

Kulcsszavak: lázas neutropénia, szolid tumor, empirikus antibiotikum-terápia, granulocita-kolóniastimuláló faktor, lipegfilgrasztim

One of the most dangerous complications of bone marrow suppression due to chemotherapy is febrile neutropenia. The treatment of the affected patients is a multidisciplinary task. In addition to chemotherapy, adequate G-CSF therapy as a primary or secondary prophylaxis can be used to prevent a large part of febrile neutropenic events. Before each chemotherapy cycle, the risk of febrile neutropenia should be evaluated, taking into account the chemotherapeutic combination and patient-specific parameters. Appropriate antibiotic and G-CSF therapy initiated in the course of febrile neutropenia is essential for the success of the therapy. Long-acting G-CSF therapy for secondary prevention, lipegfilgrastim is effective, safe and simple dosing for the patient. The oncologists can reach treatment success in the patient's therapy if he or she provides the patient the adequate supportive medications at the appropriate time. Lipegfilgrastim is not a biosimilar, but a new molecule created by a two-step empiric glycopegylation process.

Gálffy G. Lipegfilgrastim – long acting G-CSF in prevention of chemotherapy-induced neutropenia. Magy Onkol 62:195–200, 2018

Keywords: febrile neutropenia, solid tumor, antibiotics, granulocyte colony-stimulating factor, lipegfilgrastim

NEUTROPÉNIA, LÁZAS NEUTROPÉNIA (FEBRILE NEUTROPENIA, FN) ELŐFORDULÁSA, MORTALITÁSA

A kemoterápia következtében kialakuló csontvelő-szuppresszió egyik legveszélyesebb szövődménye a keringő neutrofil granulociták számának csökkenése, amelyet neutropéniának nevezünk. A neutropénia 4 súlyosság szerinti csoportba (grade) sorolható az abszolút neutrofilszám (ANC) alapján: I. 1,5–2 G/L, II. 1,0–1,5 G/L, III. 0,5–1,0 G/L, IV. <0,5 G/L.

Terápiát a III-as és IV-es súlyossági fokú neutropénia igényel. Amennyiben a IV-es súlyosságú neutropénia legalább két órán át tartó, 38 fok feletti, szájból mért testhőmérséklettel vagy egyszer mért, 38,3 fok feletti testhőmérséklettel jár együtt, lázas neutropéniáról, amikor bármilyen mértékű neutropénia 6 héten át fennáll, elhúzódó neutropéniáról beszélünk. Az FN kialakulásának a hátterében leggyakrabban a kemo- vagy radioterápia okozta csontvelő-károsodás vagy a daganat okozta csontvelő-infiltráció áll. Ha a kemo/radioterápiát kapó neutropéniás betegnél láz alakul ki, infekcióra kell gondolnunk. Egyes esetekben a szepszis láz nélkül is kialakulhat. Ilyen megjelenésre számíthatunk az idősebb, diszszeminált tumorban szenvedő és a kortikoszteroid-terápiát kapó betegnél [1].

A lázas neutropénia kialakulása hátráltatja a daganatellenes terápia hatékonyságát a kezelési ciklusok halasztása vagy a dózisredukció miatt. A kórkép jelentősen emeli az infekció okozta halálozás rizikóját.

A legtöbb standard dózisu kemoterápia után 6–8 napig kialakul változó fokú neutropéniás periódus vagy más néven nadír. Az FN előfordulási gyakorisága 8/1000 beteg. Az irodalmi adatok szerint a komplikációk miatt kórházba került betegek között az FN morbiditása 20–30%, és a kórkép mortalitása kórházi körülmények között is 10%. Az FN miatt kórházba került beteg költsége magas, a nyugati országokban megjelent közlemények szerint eléri a 13 500 eurót egy kórházi kezelés ára [2].

PRIMER ÉS SZEKUNDER PROFILAXIS G-CSF-TERÁPIÁVAL

Tudottan egyértelmű összefüggés van a kemoterápia intenzitása és a neutropénia súlyossága között. A különböző kemoterápiás kombinációkban alkalmazott citosztatikumok közül számos készítmény nagy rizikót jelent a lázas neutropénia kialakulása szempontjából, amely profilaxist indokol (tekintettel az FN magas mortalitására). Amennyiben az adott beteg esetében még nem alakult ki FN, a megelőzés primer profilaxis formájában történhet. Korábbi, III-IV-es súlyossági fokozatú FN anamnézise esetén a következő ciklusok profilaxisa szekunder profilaxis formájában történik. A már kialakult, III-as és IV-es súlyosságú neutropénia kezelendő, ilyen esetben a kolóniastimuláló faktorok (G-CSF) adása terápiás célzatú [1–4]. Számos metaanalízis igazolta, hogy a primer profilaxisban adott G-CSF-terápiával 50%-kal csökkenthető az FN rizikója anélkül, hogy befolyásolná a tumorválaszt és a túlélést [5–9].

Akár primer, akár szekunder profilaxis alkalmazásának eldöntéséről van szó, az FN rizikóját minden kemoterápiában részesülő beteg minden egyes kemoterápiás ciklusa előtt meg kell határozni, és ennek megfelelően kell a beteget profilaktikus granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) kezelésben részesíteni. A rizikóbecsléshez mindig a kemoterápia okozta rizikót a beteggel kapcsolatos tényezőkkel együtt kell értékelni (1. ábra), így lehet helyesen meghatározni a lázas neutropénia kumulatív rizikóját. A kemoterápia okozta kumulatív neutropéniaz rizikó tehát két tényező alapján határozható meg [1–4]: 1. magának az alkalmazott kemoterápiás protokollnak az FN-rizikója, amely lehet 10% alatt, 10–20% között vagy 20%-ot meghaladó [1]; 2. a beteggel kapcsolatos tényezők (1. ábra). Ezek között kiemelkedő szerepet játszik a beteg életkora, az idősebb betegeknek nagyobb a rizikója az FN kialakulására, magasabb a morbiditása és a mortalitása ebben az életkorban (II-III-as evidenciaszint).

A szolid tumoros betegek kezelésében alkalmazott kemoterápiás protokollok FN-rizikóját minden alkalommal figyelembe kell venni. A kemoterápia típusa mellett a beteggel kapcsolatos tényezőket is fel kell mérni, mint ezt fent már említettük [10, 11]. E tényezőket foglalja össze az alábbi felsorolás, ami az ESMO 2016-os és az NCCN 2017-es ajánlásának együttes feldolgozásával készült. Ezek közül bármelyik jelenléte 10–20% közötti, kemoterápiával kapcsolatos neutropéniaz rizikó esetén 20% fölé emeli a rizikót [2, 3]:

- életkor >65 év
- előrehaladott betegség (III/B, IV-es evidenciaszint)
- ECOG \geq 2
- megelőző FN vagy súlyos neutropénia
- társbetegségek >1 [kardiovaszkuláris, kóros májfunkciók (bilirubin >2), veseelégtelenség (GFR <50)].
- mukozitisz
- sem profilaktikus antibiotikum, sem G-CSF (III-IV-es evidenciaszint)
- csontvelőt infiltráló tumor
- megelőző kemo- vagy sugárterápia
- hemoglobinszint <120 g/L
- kezelés előtti neutrofilszám <1,5 G/L

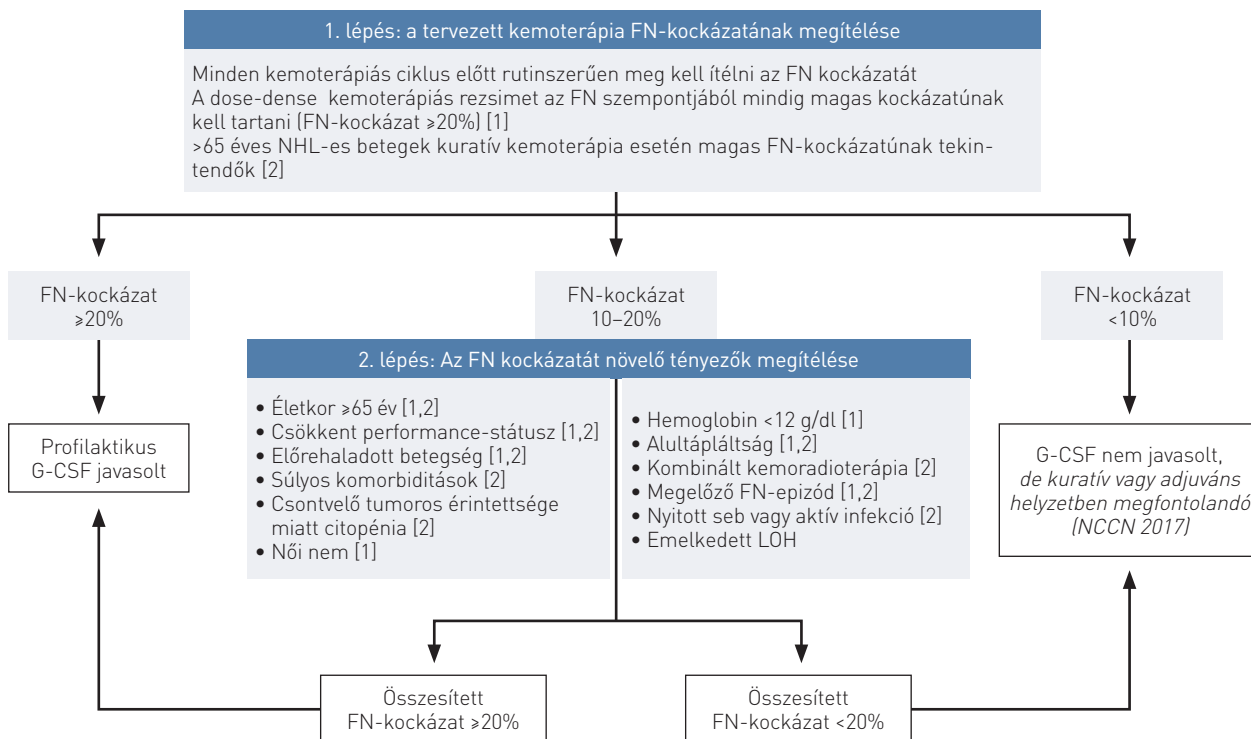
Az FN rizikójának felmérését követően az 1. ábrán látható algoritmus szerint kell eljárni.

• Ha minden tényezőt figyelembe veszünk és az FN rizikója a kemoterápiás ciklus előtt értékelve >20%, primer profilaxisként G-CSF (filgrasztim) adása szükséges (II/A evidenciaszint) [1–3].

• Ha az összes rizikótényezőt figyelembe véve az FN rizikója <10%, akkor profilaktikus G-CSF-adás nem szükséges. Minden kemoterápiás ciklus előtt újra kell értékelni a rizikóbecslést [1–3].

• 10–20% rizikó esetén a beteggel kapcsolatos tényezők értékelése szükséges. Ha jelen van olyan beteggel kapcsolatos rizikótényező, ami emelt rizikót jelent az FN-re, akkor G-CSF adása szükséges. Ha nincs, akkor 10–20%-os rizikó

EORTC és ASCO G-CSF irányelvek összefoglalása (minden kemoterápiás ciklus előtt értékelendő)



1. ÁBRA. A lázas neutropénia (FN) profilaxisa szükségességének meghatározása (G-CSF: granulocita-kolóniasztimuláló faktor)

esetén nem kell profilaktikus G-CSF-kezelés. Minden kemoterápiás ciklus előtt újra kell értékelni az FN rizikóját (1–3).

A lázas neutropénia profilaxisa történhet napi adagolású filgrasztimmal vagy tartós hatású pegfilgrasztim-készítményekkel. A már fennálló neutropénia kezelésében viszont terápiás célzattal, az antiinfektív terápia mellett kizárólag a napi adagolású filgrasztim alkalmazható. A hazai támogatási viszonyok között a napi adagolású filgrasztimok rendelkeznek primer vagy szekunder profilaxisra és terápiás célzattal egyaránt, míg a tartós hatású pegfilgrasztim/lipegfilgrasztim kizárólag szekunder profilaxisként írható fel támogatással.

A napi adagolású filgrasztimok profilaxisként a kemoterápia beadása után 24–72 órával indítva naponta egy alkalommal, összesen 5–14 napig alkalmazandók; ennél rövidebb ideig adott profilaxis nem javasolt. A napi adag 30 000–48 000 NE, szubkután injekció formájában (0,5 millió NE/ttkg/nap). A naponkénti adást addig kell folytatni, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámon, a nadíron túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Egy tartós hatású injekció 11 rövid hatású injekciónak felel meg dózisban. Tartós hatású pegfilgrasztim/lipegfilgrasztim egy 6 mg-os szubkután injekció formájában

a kemoterápia beadását követően 24 órával azon kemoterápiás protokollok mellett adható, amelyeknél a kezelést követően 14 napig a beteg nem kap újabb citosztatikus készítményt (Magyarországon kiemelt támogatással kizárólag szekunder profilaxis feltételeinek teljesülése esetén rendelhetők ezek a készítmények). Az EMA/FDA a bioszimilerek használatát is engedélyezte. A G-CSF adása mellett a leggyakoribb mellékhatás az enyhe vagy közép súlyos csontfájdalom, amelyre fájdalomcsillapító terápia használata javasolt (1–3).

LÁZAS NEUTROPÉNIA G-CSF-KEZELÉSE

Az antibiotikus terápia kiegészítése napi adagolású G-CSF-kezeléssel FN esetében csökkenti az infekció okozta mortalitást, a kórházi kezelés hosszát és a grade 3-4 neutropénia időtartamát. Fennálló FN esetében, terápiás célra kizárólag napi adagolású G-CSF alkalmazható, a kezelés időtartama 5–14 nap, az adagolás 30 000–48 000 NE/nap. Kórházi felvételt indokol FN esetén az alábbi tényezők bármelyikének jelenléte: tartós lázzal járó neutropénia, visszatérő láz, kezelés mellett megjelenő infekcióra utaló tünetek, szájon át történő gyógyszerelés nehezítettsége, antibiotikum-váltás szükségessége (1–4).

Az NCCN 2017-es irányelve FN esetén az alábbi javaslatot adja a G-CSF-terápiára (3):

- Ha a beteg jelenleg rövid hatású G-CSF-készítménnyel történő profilaxisban részesül, akkor folytatni kell a G-CSF-kezelést.
- Ha profilaktikusan tartós pegfilgrasztim- vagy lipegfilgrasztim kezelést kapott, akkor nem szükséges további G-CSF-terápia.
- Ha nem kapott profilaktikus G-CSF-terápiát és nincs infekciós kockázat, akkor G-CSF nem szükséges.
- Ha nem kapott profilaktikus G-CSF-terápiát és van infekciós kockázat, akkor rövid hatású G-CSF szükséges.

Az infekciós komplikáció rizikófaktorai a következők: szepszis, életkor >65 év, súlyos neutropénia (ANC <0,1 G/L), több mint 10 napja fennálló neutropénia, pneumónia, invazív gombainfekció, egyéb zajló infekció, láz miatti kórházi felvétel, előző neutropéniás történések.

A megjelent klinikai tanulmányokban a rövid és hosszú hatású G-CSF-készítmények ekvivalens klinikai hatást igazoltak, azonban a hosszú hatású készítmények az incidenciacsökkentésében jobb eredményt mutattak. A beteg számára egyszerűbb a használatuk, mivel csak egy alkalommal kell használniuk, szemben az 5–10 alkalommal.

A LIPEGFILGRASZTIM SZERKEZETE ÉS HATÁSMECHANIZMUSA

A lipegfilgrasztim a hazánkban legutóbb hozzáférhetővé vált hosszú hatású G-CSF-készítmény, amelynek hatékonyságát fázis III-as klinikai vizsgálatok és több obszervációs vizsgálat is igazolta.

A lipegfilgrasztim, a filgrasztimhoz és pegfilgrasztimhoz hasonlóan a G-CSF receptorához kötődve elősegíti a funkcionális neutrofilek termelődését, érett sejtekké differenciálódását és csontvelőből történő felszabadulását. A G-CSF fokozza a neutrofilek antibakteriális aktivitását, ideértve a fagocitózist is.

A rövid hatású G-CSF-et a proteázok gyorsan degradálják, és kis molekulaméretük miatt a vesén át ürülnek ki. Emellett az immunrendszer is képes felismerni és eliminálni ezeket. A hosszú hatású G-CSF-ek elhúzódó plazma-féléletidejét a rövid hatású G-CSF-ek fehérjeláncának pegilációjával – polietilén-glikol (PEG) polimer kémiai hozzáadásával – biztosítják. A hidratált PEG oldallánc ugyanis 5–10-szeresére növeli a molekulaméretet, ezáltal védelmet nyújt a proteolitikus degradációval szemben, és elrejti a molekulát az immunrendszer elől, egyben megakadályozza a vesén át történő clearance-et.

A hosszú hatású G-CSF-eket a neutrofil sejtek internalizálják és eliminálják, vagy a proteolitikus enzimek által intra- vagy extracellulárisan metabolizálódnak, önszabályozó clearance-et eredményezve.

A kémiaiilag kötött PEG oldallánc térbeli elhelyezkedése gyengítheti a farmakodinamikai tulajdonságokat a receptorhoz történő kötődés gyengítésével (12).

A lipegfilgrasztim esetében egy újabb, kétlépcsős, enzimátikus glikepegilációs eljárást alkalmaztak, szemben

a pegfilgrasztim egy lépcsőben történő kémiai pegilációjával. Eredményként a metoxi-polietilén-glikol oldallánc a természetes – az endogén G-CSF-ével megegyező – O-glikozilációs kötőhelyhez kapcsolódik, szemben a pegfilgrasztimmal, melynél a kapcsolódás az N-terminális végen történik. Ez eltérő térbeli szerkezetet és a receptorhoz történő kedvezőbb kötődési kapacitást által eltérő farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságokat eredményez (13, 14). Abdolzade-Bavil és munkacsoportja közölte, hogy a lipegfilgrasztim a neutrofil elasztáznak ellenállóbb a pegfilgrasztimmal szemben (15).

Két fázis I-es vizsgálatban a lipegfilgrasztim AUC- és Cmax-értékei magasabbak voltak azonos dózisban alkalmazva a pegfilgrasztimhoz képest. Eliminációs féléletideje 5–10 órával hosszabb volt, a maximális koncentráció eléréséhez szükséges idő is hosszabb volt. A lipegfilgrasztim az ANC hosszabb ideig tartó emelkedését eredményezte az azonos dózisú pegfilgrasztimhoz képest, míg az ANC csúcspontja nem különbözött. A kiindulási állapothoz viszonyított hatékonysági görbe alatti terület (AOBEC) 30%-os különbséget mutatott a lipegfilgrasztim javára (16).

MILYEN EREDMÉNYEKET IGAZOLTAK A KLINIKAI VIZSGÁLATOK A HOSSZÚ HATÁSÚ LIPEGFILGRASZTIM-KEZELÉssel?

Volovat és munkatársai 2015-ben megjelent közleményükben 375 NSCLC-s beteg bevonásával vizsgálták a lipegfilgrasztim hatékonyságát a placebohoz képest a platinabázisú kemoterápiát kapó betegek lázas neutropéniája megelőzésében (17). Elsődleges végpont az első kemoterápiás ciklus utáni FN incidenciája volt, másodlagos végpont a súlyos neutropénia hossza, az abszolút neutrofileszám (ANC) és az adverz események száma. A lipegfilgrasztim superioritását nem sikerült igazolni az első kemoterápiát utáni FN megelőzésében, azonban az FN rizikója az összes ciklusban nézve szignifikánsan alacsonyabb volt a lipegfilgrasztim mellett. Ezenkívül a lipegfilgrasztimot kapott betegek között kevesebb volt a kemoterápia okozta súlyos neutropénia előfordulása (2,4% vs. 5,6%) a placebohoz képest, és szignifikánsan rövidebb volt az első kemoterápiát utáni neutropéniás időszak (0,6±1,1 nap vs. 2,3±0,5 nap). Ezenkívül szignifikánsan kevesebb volt a súlyos neutropéniás nadírig eltelt idő és a normális ANC felépülési ideje egyaránt a placebohoz képest. Az adverz események száma közel azonos volt a két karon (17).

Volovat és kollégái 2016-ban közzétették a fenti fázis III-as vizsgálat retrospektív analizisét két korcsoportra, 65 év feletti és 65 év alatti betegekre bontva (18). A 65 év alatti betegeknél az első kemoterápiás kezelés után az FN-rizikó csökkenésében nem volt szignifikáns különbség a lipegfilgrasztim mellett (3,0 vs. 3,2%), azonban a magasabb rizikójú, 65 évnél idősebb betegeknél szignifikánsan csökkentette az első kemoterápiát utáni FN rizikóját a primer megelőzésben adott lipegfilgrasztim a placebohoz képest (0 vs. 13,3%). Mindkét korcsoportban szignifikánsan csökkentette a lipegfilgrasztim a súlyos neutropénia rizikóját és a hosszát, ezenkívül a normális ANC

felépülési idejét és az ANC mélységét. Az adverz események között nem volt különbség a két korcsoport között.

Bondarenko és munkatársai 2013-ban megjelent munkájukban 202 emlőkarzinóma beteg között hasonlították össze a két hosszú hatású G-CSF-készítményt, a lipegfilgrasztim és pegfilgrasztim G-CSF-szupportációt hatékonyság és biztonságosság szempontjából [19]. A betegek mieloszuppresszív kemoterápiát kaptak doxorubicin és docetaxel kombinációban. A kezelés másnapján kapták a G-CSF primer prevenciót. Az első ciklus utáni súlyos neutropénia hossza 0,7, illetve 0,8 nap volt, és a betegek 56, illetve 49%-ánál nem alakult ki súlyos neutropénia a lipegfilgrasztim-, illetve a pegfilgrasztimcsoportban. Az adverz események száma azonos volt a két terápiás karon (28% vs. 26%). A fázis III-as klinikai vizsgálat igazolta a lipegfilgrasztim noninferioritását a pegfilgrasztimhoz képest. Az ANC visszarendeződéséhez szükséges idő, amely alatt magasabb a lázas neutropénia kockázata, szignifikánsan, több mint 1 nappal rövidebb volt a lipegfilgrasztimcsoportban az első három ciklus során és a negyedik ciklusban a trendet lehetett látni. Ez a vizsgálat egyik másodlagos végpontja volt.

Kurbacher és munkatársai közölték 2015-ben a NADÍR obszervációs vizsgálat első interim analízis eredményeit, amelyben 80 német centrum onkológusai vettek részt 224 beteg bevonásával [20]. Az emlőkarzinóma mellett a második leggyakoribb daganat a tüdőrák volt, amelyben a betegek kemoterápia mellett szupportációként lipegfilgrasztimot kaptak. A lipegfilgrasztim-szupportáció hatékony és biztonságos terápiának bizonyult a „való élet” vizsgálatban is, nemcsak a randomizált klinikai vizsgálatokban. Később a NADÍR vizsgálat emlőkarzinóma-kohorszát, ami 741 beteget jelentett, Kurbacher és kollégái közölték 2016-ban, majd Fietz és kollégái 205 beteg bevonásával a non-Hodgkin-limfóma (NHL) kohorszot szintén 2016-ban. Mindkettőben a lipegfilgrasztim hatékony és biztonságos terápiának bizonyult a való életben a lázas neutropénia prevenciójaként.

Bond és munkatársai 2017-ben közölt metaanalízisében, amely 24 vizsgálatot dolgoz fel 5769 beteg bevonásával, a lipegfilgrasztim hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze a pegfilgrasztimmal és a filgrasztimmal [21]. Öt fő szempontot értékelték, a lázas neutropénia rizikóját, a súlyos neutropénia kockázatát és hosszát, a normális neutrofilszám rendeződéséig eltelt időt és a csontfájdalom gyakoriságát. Lipegfilgrasztim és pegfilgrasztim direkt vizsgálatok voltak, azonban a lipegfilgrasztim és filgrasztim hatékonyságát

összehasonlító direkt vizsgálatok nem voltak, csak indirekt módon lehetett összehasonlítani. Az összes kemoterápiás ciklus alatti FN rizikóját tekintve a lipegfilgrasztim mellett alacsonyabb volt az FN rizikója, mint a pegfilgrasztim vagy a filgrasztim mellett, de a szignifikancia határát nem érte el. A 2–4 kemoterápiás ciklust értékelve a lipegfilgrasztim szignifikánsan és klinikailag jelentősen csökkentette a súlyos neutropénia kockázatát, illetve szignifikánsan rövidebb volt a normális neutrofilszám visszarendeződéséig eltelt idő, mind a filgrasztimmal, mind a pegfilgrasztimmal szemben. Az első ciklus utáni FN-t és súlyos neutropéniát értékelve nem volt szignifikáns különbség a G-CSF-terápiák között. A csontfájdalmat értékelve nem volt szignifikáns különbség a három készítmény között.

Holubec és munkatársai közleménye a lipegfilgrasztimmal végzett „való élet” vizsgálatokat foglalja össze, a NADÍR emlőrák- (741 beteg) és non-Hodgkin-limfóma- (205 beteg) kohorszát és a LEOS vizsgálatot, amelyben különböző tumorfajták voltak (39,8% emlőkarzinóma és 24% limfóma). Mindkét vizsgálatban mind primer, mind szekunder prevencióban kaphatták a betegek a kemoterápiás protokoll mellé a lipegfilgrasztim G-CSF-szupportációs terápiát [22]. A LEOS vizsgálat összeurópai obszervációs prospektív vizsgálat volt a különböző daganattípusban lázas neutropénia primer, illetve szekunder prevenciójaként adott lipegfilgrasztimmal, 621 beteg bevonásával. Így Holubec munkacsoportja a három „való élet” vizsgálatot együtt értékelve 1567 bevont beteggel megállapította, hogy a lipegfilgrasztim hatékony és biztonságos kezelés a közepes és magas rizikójú kemoterápia, akár 14 napos dose-dense protokollok okozta lázas neutropénia megelőzésére a különböző szolid tumorok és a hematológiai malignitások esetén (NHL) is.

Akkor érhet el a kezelő onkológus megfelelő sikert a betegnél a terápiával, ha megfelelő időben megfelelő szupportációs kezelésben is részesíti a beteget. Az FN a kemoterápiás kezeléseknél egyik legsúlyosabb mellékhatása, de ha megfelelően alkalmazzák primer és szekunder prevencióban a G-CSF-terápiákat, akkor kevesebb lesz az FN szövődmény. Ha pedig kialakul az FN még ennek ellenére is, akkor az időben elkezdett adekvát antibiotikus és G-CSF-kezeléssel uralható ez a mellékhatás is. A lipegfilgrasztim, mint hosszú hatású G-CSF-terápia hatékonyságát és biztonságosságát a fenti fázis III-as klinikai és „való élet” vizsgálatok igazolták. Használata egyszerű a beteg számára, hiszen egy 6 mg-os injekció 11 filgrasztiminjekciónak felel meg.

IRODALOM

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47:8–32, 2011
2. Klastersky J, Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 27(Suppl 5):111–118, 2016
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Myeloid growth factors, 2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
4. ASCO Clinical Practice Guideline: Antimicrobial Prophylaxis in Neutropenic Adult Oncology Outpatients 2012. www.instituteforquality.org/sites/instituteforquality.org/files/fn_slide_set_12.13.12.pdf
5. 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* 23:4198–4214, 2005
6. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 11:404, 2011
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:3158–3167, 2007
8. Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 23:3131–3140, 2015
9. Mitchell S, Li X, Woods M, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract* 22:702–716, 2016
10. Müller V, Tamási L, Gálffy G, Losonczy Gy. Tüdőrák miatt kemoterápiában részesített betegek szupportív kezelése a mindennapi gyakorlatban. *Magy Onkol* 56:159–165, 2012
11. Gálffy G. A kemoterápia indukálta lázas neutropénia kezelése szolid tumorkban. *Magy Onkol* 61:261–266, 2017
12. Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J Pharm Sci* 97:4167–4183, 2008
13. Pasut G, Veronese FM. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. *J Control Release* 161:461–472, 2012
14. Hoggatt J, Tate TA, Pelus LM, et al. Role of lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Int J Nanomedicine* 10:2647–2652, 2015
15. Abdolzade-Bavil A, von Kerczek A, Cooksey BA, et al. Differential sensitivity of lipegfilgrastim and pegfilgrastim to neutrophil elastase correlates with differences in clinical pharmacokinetic profile. *J Clin Pharmacol* 56:186–194, 2016
16. Buchner A, Lammerich A, Abdolzade-Bavil A, et al. Lipegfilgrastim: pharmacodynamics and pharmacokinetics for body-weight-adjusted and 6 mg fixed doses in two randomized studies in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 30:2523–2533, 2014
17. Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *Springerplus* 4:316, 2015
18. Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with placebo in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: post hoc analysis of elderly versus younger patients. *Support Care Cancer* 24:4913–4920, 2016
19. Bondarenko I, 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* 13:386, 2013
20. Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, et al. A non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipegfilgrastim – first interim analysis. *Oncol Res Treat* 38:221–229, 2015
21. Bond TC, Szabo E, Gabriel S, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract* 24:412–423, 2018
22. Holubec L, Polivka J, Lisnerova L, et al. The effectiveness of febrile neutropenia prophylaxis with lipegfilgrastim in routine clinical practice. *In Vivo* 31:303–306, 2017

A publikáció megjelenését a **Teva Gyógyszergyár Zrt.** támogatta.