

# Lipegfilgrastím v profylaxii febrilnej neutropénie u pacientov s lymfómom – klinické skúsenosti

MUDr. Juliána Holasová<sup>1,3</sup>; doc. RNDr. Roman Alberty, CSc.<sup>2</sup>;  
MUDr. Alexander Wild, PhD.<sup>1,3</sup>; MUDr. Eva Králiková<sup>1</sup>;  
MUDr. Imrich Markuljak<sup>1</sup>; MUDr. Daniela Kubincová<sup>1</sup>; MUDr. Erika Čellárová<sup>1</sup>;  
MUDr. Anna Vallová<sup>1</sup>; MUDr. Viera Štulajterová<sup>1</sup>; MUDr. Margaréta Králiková<sup>1</sup>;  
MUDr. Martin Sedmina<sup>1</sup>; MUDr. Erika Rauschová<sup>1</sup>; MUDr. Alžbeta Púčaťová<sup>1</sup>;  
MUDr. Miriam Sokolová<sup>1</sup>; MUDr. Silvia Borková<sup>1</sup>; MUDr. Anna Ondrejčeková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica;

<sup>2</sup>Fakulta prírodných vied Univerzity Mateja Bela, Banská Bystrica; <sup>3</sup>Lekárska fakulta SZU, Bratislava

## Úvod

Febrilná neutropénia predstavuje závažnú komplikáciu chemoterapeutickej liečby (ChT), ktorá vedie k zvýšeniu morbidity a mortality spojenej s infekciou a môže viesť k zmenám v liečebnom pláne, napr. zníženiu dávky alebo oneskoreniu podávania ďalšieho cyklu, alebo dokonca k prechodu na menej účinné možnosti liečby, čo zhoršuje výsledky terapie onkologického ochorenia.<sup>1-3</sup>

Na zníženie rizika febrilnej neutropénie (FN) vyvolanej ChT sa používajú granulocyty stimulujúce faktory (G-CSF), v prípade ktorých bola potvrdená účinnosť, pretože stimulujú produkciu a diferenciaciu buniek myeloidného radu, obzvlášť neutrofilov.<sup>4-5</sup> Podľa výsledkov metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií podávanie G-CSF v primárnej profylaxii znížilo všetky príčiny mortality v porovnaní s pacientmi, ktorí G-CSF nedostali, s poklesom rizika FN v závislosti od dávky a harmonogramu podávania ChT.<sup>6</sup> Podľa súčasných európskych odporúčaní sa primárna profylaxia G-CSF odporúča podávať všetkým pacientom, ktorí dostávajú ChT režim spojený s vysokým (> 20 %) alebo stredným (10–20 %) rizikom FN, pre dávkovo denzné alebo dávkovo intenzívne ChT stratégie, prípadne v nasledujúcich cykloch ChT po epizóde FN v tzv. sekundárnej profylaxii. Súčasne sa odporúča prihliadať pri indikovaní primárnej profylaxie febrilnej neutropénie aj na rizikové faktory zo strany pacienta, ktorými sú predchádzajúca chemoterapia alebo rádioterapia, neutropénia, infiltrácia kostnej drene, chirurgický výkon alebo otvorená rana, hepatálna a renálna insuficiencia, vek  $\geq$  65 rokov, zlý výkonnostný stav, infekcia HIV či chronická imunosupresia po orgánovej transplantácii.<sup>8</sup>

Aktuálne sú k dispozícii dáta z reálnej klinickej praxe zo Spojených štátov amerických o rutinnom používaní profyla-

xie G-CSF pre ChT indukovanú neutropéniu a FN, kde sa medzi rokmi 2010 a 2016 zvýšilo používanie G-CSF, čo viedlo k poklesu výskytu FN u pacientov liečených ChT režimom so stredným a vysokým rizikom FN v prvom cykle ChT aj napriek nedostatočnému podávaniu odporúčanej primárnej profylaxie.<sup>9</sup>

Lipegfilgrastím je glykopegylovaný G-CSF, schválený na používanie v Európskej únii v júli 2013.<sup>10</sup> Bezpečnosť a účinnosť lipegfilgrastímu bola hodnotená vo viacerých európskych štúdiách. Štúdie LEOS, AVOID aj NADIR potvrdili účinnosť a bezpečnosť jeho podávania v profylaxii u onkologických pacientov.<sup>11-13</sup>

## Cieľ štúdie

Primárnym cieľom našej práce bolo vyhodnotenie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov s hematologickou malignitou, ktorým bol podaný glykopegylovaný faktor stimulujúci kolónie granulocytov lipegfilgrastím v primárnej a sekundárnej profylaxii febrilnej neutropénie. Sekundárny cieľ zahŕňal vyhodnotenie charakteristiky pacientov liečených profylakticky lipegfilgrastímom z hľadiska typu a štádia ochorenia pacienta a druhu podávanej chemoterapeutickej liečby so zameraním na riziko vzniku FN (vysoké  $\geq$  20 %, stredné 10–20 %, nízke < 10 %), riziko FN zo strany pacienta a výskyt infekčných komplikácií.

## Metodika

V práci sme retrospektívne hodnotili pacientov, ktorým bola podávaná chemoterapeutická liečba s monoklonálnou protilátkou proti povrchovému receptoru CD20 B-lymfocytov alebo bez nej od roku 2015 do 1. augusta 2022 na

našom pracovisku. Pacientom bol podaný lipegfilgrastím podľa medzinárodných odporúčaní a podľa lekárskej indikácie. Kritériami pre zaradenie boli vek  $\geq 18$  rokov a podávanie lipegfilgrastímu ako v primárnej, tak aj v sekundárnej profylaxii febrilnej neutropénie (po neutropenickej udalosti v predchádzajúcom ChT cykle). Do hodnotenia boli zaradení pacienti s diagnózou B-non-hodgkinského lymfómu, T-non-hodgkinského lymfómu a Hodgkinovho lymfómu. Pacienti boli sledovaní od prvého použitia lipegfilgrastímu do 4–6 týždňov po poslednej dávke.

V súlade s Európskou spoločnosťou pre lekársku onkológiu (ESMO) je FN definovaná ako telesná teplota  $> 38,3$  °C alebo dve po sebe idúce febrility  $> 38,0$  °C do dvoch hodín s absolútnym počtom neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$ , prípadne s očakávaným poklesom pod  $0,5 \times 10^9/l$ .<sup>14</sup>

### Štatistická analýza

Analýza bola vykonaná na kompletnom súbore vzoriek, ktorý zahŕňal všetkých zaradených pacientov spĺňajúcich príslušné kritériá. Pacienti boli stratifikovaní podľa podskupín nasledovne: typ profylaxie (primárna vs. sekundárna), typ lymfómu, štádium ochorenia (počiatočné vs. pokročilé), vek, pohlavie, riziko FN (nízke, stredné a vysoké) a oneskorenie ChT (áno vs. nie). Miery kontinuálneho výsledku sú prezentované ako priemer  $\pm$  štandardná odchýlka (SD), zatiaľ čo kategorické miery sú opísané v absolútnych alebo relatívnych frekvenciách (v percentách).

## Výsledky

### Charakteristika pacientov

Celkovo bolo do štúdie zaradených a hodnotených 131 pacientov. Všetkých 131 pacientov dostalo aspoň jednu dávku lipegfilgrastímu, po ktorej nasledovalo vyhodnotenie výskytu febrilnej neutropénie.

Základné charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 1. Priemerný vek bol  $64,9 \pm 13,5$  roka, pričom 77 (61,1 %) pacientov bolo vo veku  $\geq 65$  rokov, z toho 66 (50,4 %) bolo žien a 65 (49,6 %) bolo mužov. Lipegfilgrastím bol podaný v primárnej profylaxii u 121 (92,4%) pacientov a ako sekundárna profylaxia u 10 (7,6 %) pacientov, celkovo v 492 cykloch.

Podľa jednotlivých typov lymfómov malo 64 (48,9 %) pacientov difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL), 22 (16,8 %) pacientov folikulový lymfóm (FL), 12 (9,1 %) pacientov lymfóm z plášťových buniek (MCL), 2 (1,5 %) pacienti nemalobunkový lymfóm, 2 (1,5 %) pacienti Burkittov lymfóm (BL), 6 (4,6 %) pacientov malobunkový lymfóm, 11 (8,4 %) pacientov periférny T-bunkový lymfóm (PTCL) a 12 (9,2 %) pacientov Hodgkinov lymfóm.

Podľa druhu ChT režimu z hľadiska rizika FN bolo 91 (69,5 %) pacientov klasifikovaných ako so stredným rizikom a 40 (30,5 %) ako s vysokým rizikom. Ani jeden pacient nemal nízke riziko FN. Celkovo 122 (96,2 %) pacientov malo aspoň jeden individuálny rizikový faktor FN; najčastejšie individuálne rizikové faktory pre FN boli ženské pohlavie (66 pacientov; 52,4 %), vek  $> 65$  rokov (77 pa-

tabuľka 1 Charakteristiky účastníkov pri zaradení

Charakteristika	Súbor pre hodnotenie bezpečnosti (n = 131)
Priemerný vek $\pm$ SD	64,9 $\pm$ 13,5 roka
Počet žien	66 (50,4 %)
<b>Lymfóm</b>	
Difúzny veľkobunkový B	64 (48,9 %)
Folikulárny	22 (16,8 %)
Z plášťových buniek	12 (9,2 %)
Klasický Hodgkinov	12 (9,2 %)
Periférny T-bunkový	11 (8,4 %)
MALT	6 (4,6 %)
Nodulárny zmiešaný	2 (1,5 %)
Burkittov	2 (1,5 %)
<b>Rizikový faktor pre febrilnú neutropéniu</b>	
Akýkoľvek	126 (96,2 %)
Ženské pohlavie	66 (52,4 %)
Vek $> 65$ rokov	77 (61,1 %)
Febrilná neutropénia v anamnéze	10 (7,9 %)
Pokročilé ochorenie	101 (80,2 %)
Žiadny	5 (3,8 %)
Oddialenie chemoterapie	25 (19,1 %)

cientov; 61,1 %) a pokročilé ochorenie (štádium III a IV (101 pacientov; 80,2 %) (tabuľka 1).

Väčšina pacientov (94; 71,8 %) bola liečená prvolíniovým ChT režimom CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón) každých 21 dní alebo R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón) každých 21 dní. Tridsať jeden (23,6 %) pacientov bolo liečených druholíniovým, dávkovo denzným ChT režimom DHAP (cisplatina, cytozín-arabinosid, dexametazón) (27; 20,6 %), režimom ICE (etopozid, karboplatina, ifosfamid) (2; 1,5%) a režimom GIFOX (oxaliplatina, gemcitabín, ifosfamid) (2; 1,5 %).

### Výskyt febrilnej neutropénie a infekčných komplikácií

Celkovo u 10 (9,1 %) pacientov bola zaznamenaná FN, tri z nich boli ženy. Febrilná neutropénia bola hlásená u troch pacientov s FL, u dvoch s PTCL a u jedného pacienta s DLBCL, s MCL, s nemalobunkovým lymfómom, s BL a s malobunkovým lymfómom. Všetkých desať pacientov dostalo lipegfilgrastím v primárnej profylaxii (PP) a malo stredné (štyria pacienti) a vysoké (šiesti pacienti) riziko FN.

Celkovo 25 (19,1 %) pacientov užívalo antiinfekčnú liečbu a bolo u nich zaznamenané oddialenie podania ďalšieho cyklu CT. Všetci títo pacienti dostávali lipegfilgrastím v primárnej profylaxii.

## Diskusia

Celkovo bola FN v našej práci pozorovaná u 10 (9,1 %) pacientov. V porovnaní s našou prácou sa v celoeurópskej

tabuľka 2 Charakteristiky pacientov s febrilnou neutropéniou

Charakteristika	Súbor pre hodnotenie bezpečnosti (n = 10)
Priemerný vek ± SD	59,2 ± 16,6
Počet žien	3 (30,0 %)
<b>Lymfóm</b>	
Folikulárny	3 (30,0 %)
Periférny T-bunkový	2 (20,0 %)
Difúzny veľkobunkový B	1 (10,0 %)
Z plášťových buniek	1 (10,0 %)
MALT	1 (10,0 %)
Nodulárny zmiešaný	1 (10,0 %)
Burkittov	1 (10,0 %)
Klasický Hodgkinov	0 (0 %)
<b>Rizikový faktor pre febrilnú neutropéniu</b>	
Akýkoľvek	10 (100 %)
Ženské pohlavie	3 (30,0 %)
Vek > 65 rokov	5 (50,0 %)
Febrilná neutropéniá v anamnéze	0 (0 %)

štúdiu NADIR pozoroval nižší výskyt FN (2,7 %).<sup>15</sup> Všetci pacienti s FN v našej práci mali aspoň jeden rizikový faktor (tabuľka 2) a všetci pacienti mali pokročilé ochorenie, t. j. štádium III a IV.

Naša práca ukázala, že oddialenie podania ďalšieho cyklu ChT bolo zaznamenané u 19,1 % pacientov, v porovnaní so štúdiou NADIR, kde bolo podávanie ďalšieho cyklu ChT oddialené u 11,2 % pacientov. Príčinou oddialenia cyklu ChT bola u všetkých našich pacientov infekčná komplikácia (stupňa 3/4 podľa CTCAE) s nutnosťou podávania antiinfekčnej liečby. V našom hodnotení sa nevyskytla fatálna infekčná komplikácia ani u jedného pacienta, v porovnaní so štúdiou NADIR, kde bola fatálna komplikácia zaznamenaná u 0,6 % pacientov.<sup>15</sup>

Rozdiel v uvedených výsledkoch je spôsobený nerovnomerným podielom pacientov podľa rizika vzniku FN – v našej práci neboli zaradení pacienti s nízkym rizikom FN,

na rozdiel od štúdie NADIR, kde bolo pacientov s nízkym rizikom 10 %.<sup>15</sup> Objektívnemu porovnaniu dát v oboch prácach bránia takisto rozdiely v charakteristikách pacientov – sú to rozdiely v type nádorového ochorenia, štádiu ochorenia, veku a výkonnostnom stave alebo v riziku FN.

Ako možnú príčinu zlyhania profylaxie FN u našich pacientov zvažujeme aj samotné podanie lipegfilgrastímu v domácom prostredí. Napriek edukácii pacientov ohľadom spôsobu podávania a uskladnenia profylaxie G-CSF môže byť zlyhanie spôsobené technicky nesprávnym podaním lipegfilgrastímu alebo jeho neadekvátnym uskladnením. Tomuto faktoru zlyhania liečby je dôležité predchádzať adekvátnym poučením pacienta a jeho príbuzných, keďže podanie G-CSF je mnohokrát zabezpečené nimi.

Napriek rozdielnym výsledkom obe práce ukazujú, že lipegfilgrastím je účinný pri profylaxii vzniku FN.<sup>15</sup> Účinok jednotlivých dlhodobopôsobiacich G-CSF lipegfilgrastímu a pegfilgrastímu bol hodnotený metaanalýzou, ktorej záverom bolo, že lipegfilgrastím vykazuje nesignifikantne nižšie riziko febrilnej neutropénié v porovnaní s pegfilgrastímom – (pomer rizika 0,34; 95 % CI: 0,05–2,14). Avšak pri lipegfilgrastíme bol zaznamenaný štatisticky významne kratší čas zotavenia absolútneho počtu neutrofilov,<sup>16</sup> čo potenciálne predstavuje skrátenie doby rizika febrilnej neutropénié po podaní chemoterapeutickej liečby.

Naša práca má niekoľko potenciálnych obmedzení. Ide o dáta z jedného centra, čo v celkovom hodnotení účinku liečby lipegfilgrastímom nie je reprezentatívne, so skreslením výsledkov práce vzhľadom na zvyklosti nášho pracoviska.

Uvedené dáta pre nás predstavujú výzvu k zlepšeniu starostlivosti o pacientov s rizikom febrilnej neutropénié a zníženiu výskytu febrilnej neutropénié a infekčných komplikácií u našich pacientov.

## Záver

Možno zhrnúť, že použitie lipegfilgrastímu v primárnej alebo sekundárnej profylaxii počas cytotoxickej ChT liečby viedlo k relatívne nízkemu podielu pacientov s febrilnou neutropéniou v klinickej praxi. Podávanie lipegfilgrastímu bolo dobré znášané.

## Literatúra

- Lalami Y, Klustersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:163–79.
- Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:99–108.
- Drgoňa L. Febrilná neutropéniá. *Onkológia* 2012;7(1):20–3.
- Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD003039.
- Bendall LJ, Bradstock KF. G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25:355–67.
- 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;24:2475–84.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, 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. *Eur J Cancer* 2011;47:8–32.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Myeloid Growth Factors, 2022.
- Weycker D, Bensink M, Lonshteyn A, et al. Use of colony-stimulating factor primary prophylaxis and incidence of febrile neutropenia from 2010 to 2016: A longitudinal assessment. *Curr Med Res Opin* 2019;35:1037–80.
- Lonquex – Súhrn údajov o prípravku, 2019.
- Pichler P, Claes N, Mazza P, et al. Use of lipegfilgrastim in clinical practice for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: Interim results of a pan-european non-interventional study. 2016 ESMO Meeting, poster 1459P.
- Link H, Illerhaus G, Martens UM, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study comparing the efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim in elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): results of the randomized, open-label, non-inferiority AVOID neutropenia study. *Support Care Cancer* 2021;29:2519–27.
- Kurbacher CM, Fietz T, Trarbach T, et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia with lipegfilgrastim in patients with breast cancer: Results from an interim analysis of the non-interventional study NADIR. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):vi505.
- Klustersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27:v111–8.
- Fietz T, Luck A, Schulz H, et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia with lipegfilgrastim in 2489 cancer patients: final results from the non-interventional study NADIR. *Curr Med Res Opin* 2019;35:1127–38.
- 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. *Oncol Pharm Pract* 2018;24:412–23.