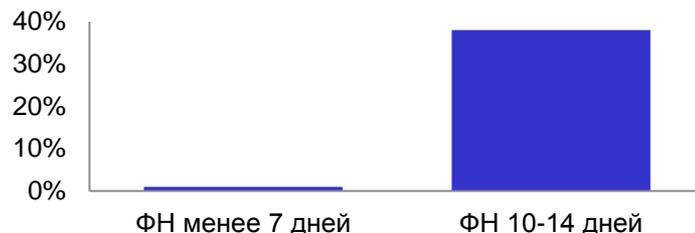


Профилактика нейтропении у онкогематологических больных

к.м.н. Желнова Евгения Ивановна

Фебрильная нейтропения

Риск рецидива лихорадки после эмпирической терапии



- **95% больных с ФН менее 7 дней отвечают на первую линию а/б**
- **2/3 больных с ФН более 10 дней требуют модификации терапии**

(Glaser M.P., Calandra T., Ed. by M.A. Glaser, P.A. Pizzo. W.B. Saunders Company, Ltd., 2000. P. 141–188)

▪ **Более половины эпизодов нейтропении и ФН при различных химиотерапевтических режимах возникало во время проведения первого курса химиотерапии**

(Crawford J., Wolff D., Dale D.C., Blood 2004. Vol. 104. P. 11)

▪ **Смертность в стационаре от ФН от 7-11% (более 60000 онкологических больных с ФН)**

(Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S., Cancer. 2005. Vol. 103. P. 1916–1924.)

Факторы риска развития нейтропении

Variables	No.	Derivation N=2500 %	Validation N=1260 %	P
Age, y				
≥65	1445	38.4	38.6	.464
Prior chemotherapy	880	24.4	21.6	.029
Baseline labs				
AST>35 U/L	479	13.5	12.5	.211
AP>120 U/L	715	19.5	19.7	.456
Bilirubin>1 mg/dL	153	4.1	4.4	.353
GFR<60 mL/min	732	19.5	19.4	.508
WBC<5000/mm ³	499	12.8	14.3	.106
Cancer type				
Colorectum	521	14.0	13.7	
Small cell lung	210	5.8	5.2	
Non-small cell lung	697	19.0	17.5	.714
Ovary	312	8.4	8.1	
Breast	1473	38.7	40.1	
Lymphoma	547	14.1	15.4	
Medications				
Immunosuppressives	534	14.4	13.7	.296
Planned RDI				
≥85%	2623	69.9	69.4	
<85%	880	23.2	23.9	.862
Chemotherapy				
Anthracyclines	1469	37.8	41.5	.016
Platinum(s)	1200	32.5	30.8	.156
Taxanes	1083	29.0	28.3	.340
Alkylating agents	1615	42.1	44.6	.078
Topoisomerase II inhibitors	232	6.2	6.0	.432
Gemcitabine	257	6.9	6.7	.415
Topoisomerase I inhibitors	41	1.1	1.01	.476
Vinorelbine	120	3.4	2.8	.178
Primary CSF prophylaxis	779	19.6	22.9	.012

Индивидуальные факторы риска развития ФН

Наибольший риск

- **Тип химиотерапии**

Антрациклины

Другие миелосупрессивные препараты высокого риска: топотекан, митомицин, доцетаксел, этопозид, гемцитабин, цисплатин/карбоплатин, циклофосфамид, ифосфамид, винорельбин

- **Количество миелосупрессивных препаратов, включенных в режим лечения (>2)**
- **Необходимость поддержания дозовой интенсивности лечения >85% от запланированной**
- **Отсутствие плановой профилактики с использованием КСФ**

Индивидуальные факторы риска развития ФН

Промежуточный риск

- Вид опухоли

 - Мелкоклеточный рак легкого

 - Лимфома

 - Рак молочной железы

- **Снижение функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30мл/мин или возраст >65 лет и повышенный уровень креатинина**

- **Печеночная дисфункция**

 - Повышение уровня билирубина

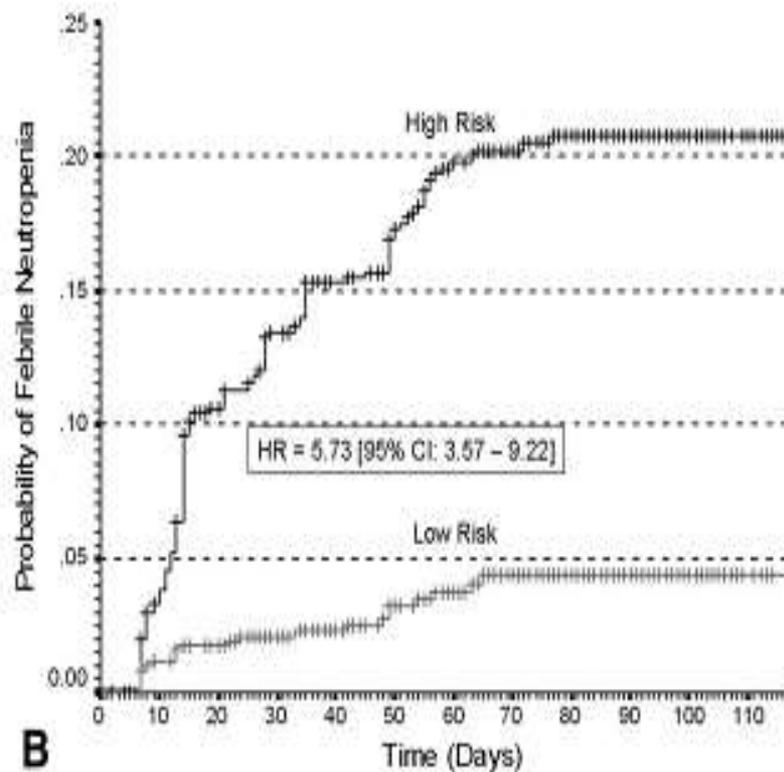
 - Повышение уровня щелочной фосфатазы

- **Пациенты ранее получавшие химиотерапию и/или лучевую терапию**

- **Наличие на момент начала лечения**

 - Нейтропении

Риск развития фебрильной нейтропении



Затраты на лечение больных с ФН

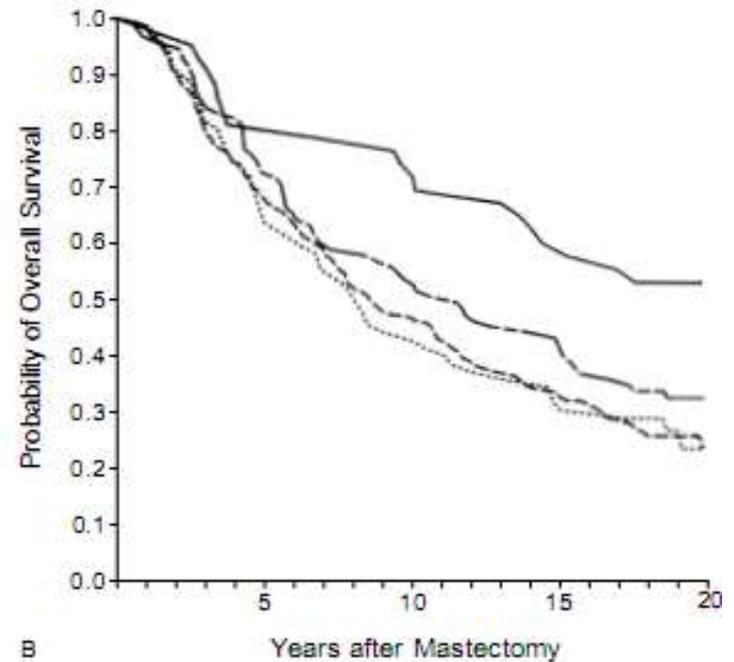
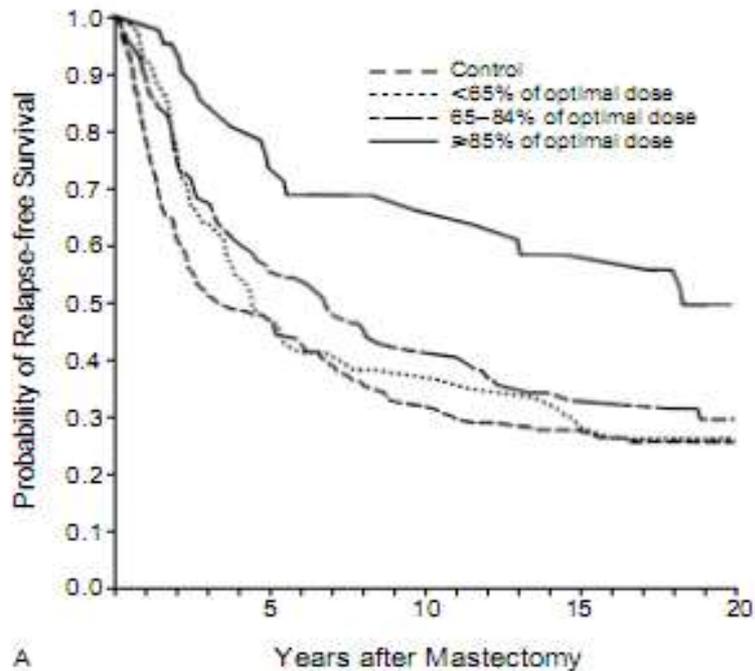
- **Прямые медицинские затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, в США составляют от 10000 до 20000 \$ на одну госпитализацию**

(Cosler L.E., Calhoun E.A., Agboola O., Pharmacotherapy. 2004. Vol. 24. P. 488-494)

- **74 % от всех дней госпитализации и приблизительно 80 % от всей расчетной стоимости лечения приходится на 1/3 больных, длительность госпитализации которых по поводу ФН была наибольшей (более 10 дней)**

(Kuderer N.M., Dale D., Crawford J., Lyman G.H., J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. 14 S.)

Поддержание запланированной интенсивности противоопухолевого лечения и улучшение результатов лечения



Lancet. 2005. Vol. 365. P. 687–1717.

Качество жизни

- **Разработана анкета качества жизни для больных с нейтропенией.**

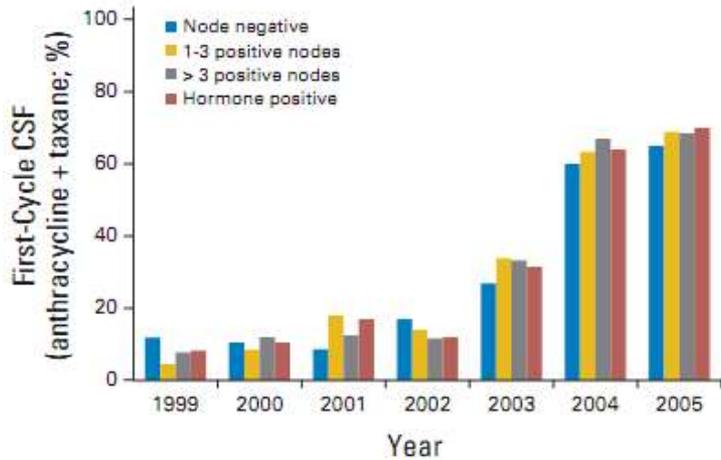
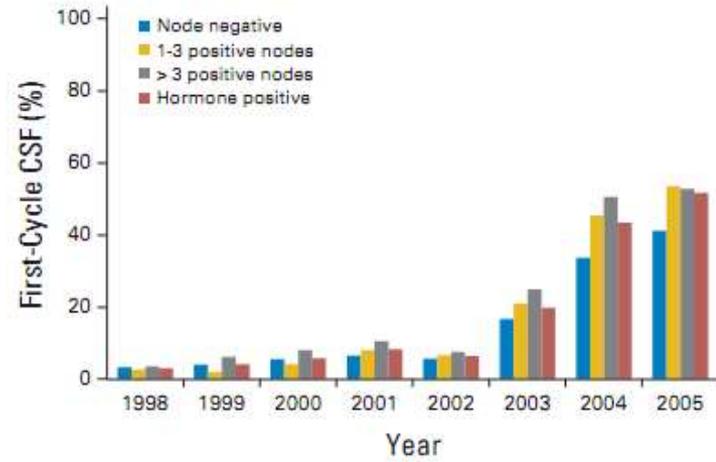
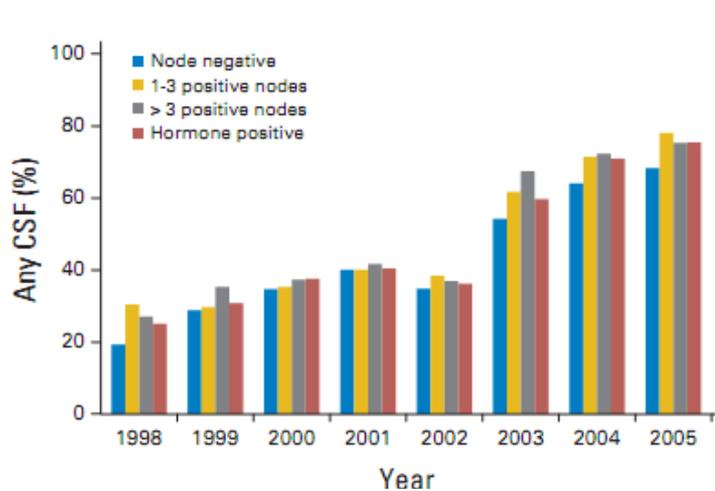
- **Показана прямая зависимость параметров качества жизни от абсолютного числа нейтрофилов**

(Padilla G., Ropka M., Cancer Nurs. 2005. Vol. 28. P. 167–171.)

- **На фоне фебрильной лихорадки отмечалось появление или усугубление других имеющих у больного симптомов**

(Glaspy J., Hackett J., Flyer P., Blood. 2001. Vol. 98. 432a.)

Использование КСФ в США



- Колониестимулирующие факторы (КСФ) - это группа эндогенных физиологически активных соединений высокомолекулярной полипептидной структуры, обладающих специфической способностью связываться с рецепторами гемопоэтических клеток и стимулировать их пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность.
- К настоящему моменту выделено не менее 20 факторов роста гемопоэтических клеток
- Наиболее изучены ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, эритропоэтин, тромбопоэтин

КСФ

- **Человеческий Г-КСФ был впервые выделен в 1985 году из среды, в которой культивировались клетки карциномы мочевого пузыря (Rovandi F. Leukemia 2006; 23(2):211-215)**
- **Гены, кодирующие образование КСФ у человека, расположены на длинном плече 17 хромосомы для Г-КСФ и 5 хромосомы — для ГМ - КСФ (Ozer H., Armitage J. J Clin Oncol 2000; 18:3358-3585)**
- **В организме Г-КСФ продуцируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, клетками стромы костного мозга, эндотелиоцитами и эпителиальными клетками тимуса.**

Синтез ГМ-КСФ осуществляется лимфоцитами (как В так и Т), моноцитами, тучными, мезотелиальными и эндотелиальными клетками, фибробластами.

- **Данные о выработке КСФ злокачественными опухолями. (Сибирский Онкологический журнал 2006. №2 (18))**
- **Индукторами синтеза КСФ являются некоторые провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкины 1, 17. Ингибитором может выступать простагландин E2 (Liu F., Poursine-Laurent J., Blood 2000; 95(10):3025-3031)**

Рекомбинантные КСФ

- Г-КСФ-филграстим, ленограстим, нартограстим
- ГМ-КСФ-молграмостим, сарграмостим
- Молграмостим и филграстим — негликозилированные белки, продуцируемые генномодифицированным лабораторным штаммом *E.coli*.
- Ленограстим — гликозилированный Г-КСФ, более близкий по структуре к эндогенному фактору, получен из культуры клеток яичника китайского хомячка.
- Активное использование в клинике с 1991 года. Впервые эффект увеличения нейтрофилов в периферической крови был получен у больных с ВИЧ инфекцией, а затем у больных с апластической анемией и онкологическими заболеваниями. (Keiser P, Rademacher S, et al. Am J Med. 1998;104:48-55.)

КСФ

- Основным местом действия КСФ является кроветворное микроокружение костного мозга.
- Ускоряют дифференцировку и созревание миелоидных клеток предшественников
- Повышают функциональную активность нейтрофилов путем увеличения их способности к миграции и фагоцитозу
- Обуславливают большую продолжительность жизни зрелых гранулоцитов за счет уменьшения их апоптоза
- Ускоряют и увеличивают миграцию гранулоцитов в очаг воспаления, повышают их способность к хемотаксису и фагоцитозу бактерий
- Выраженного влияния на эритроциты и тромбоциты не оказывают

Применение КСФ у онкогематологических больных

- Показано существенное снижение частоты развития и длительности глубоких нейтропений, в том числе осложненных лихорадкой
- Доказано уменьшение потребности в антибиотикотерапии и продолжительности госпитализации по сравнению с контрольной группой (Rowe J.M. Blood 1995; 86: 457-462 ; Mayordomo JI. J Natl Cancer Inst 2005; 87: 803-808) (Baer M.R. Semin Oncol 2006; 20: 6-12 ; Lehrnbecher T. Blood 2007; 109 (3):936-943)
- Отмечена эффективность КСФ и при лечении уже развившихся инфекционных осложнений (Ferrara F. Hematol J. 2003; 4(3): 218-221 ; Grigull L. Support Care Cancer 2007; 15 (2): 233-234)
- Показано, что у детей применение КСФ не уменьшает риск инфекционных осложнений (Lehrnbecher T. Blood 2007; 109 (3):936-943)
- Противоречивы данные о влиянии КСФ на частоту полных клинико-гематологических ремиссий (Amadori S. Blood 2005; 106 (1): 27-34 ; Heil G. Leukemia 2006; 20 (3): 404-409)
- Большинство исследований показывает, что применение КСФ не влияет на выживаемость больных

Показания к назначению КСФ

- Ожидаемый эпизод фебрильной нейтропении после химиотерапии составляет >20% у пациентов без предшествующей химиотерапии
- Фебрильная нейтропения имела место в предыдущем цикле химиотерапии больного, что привело к нежелательному сокращению доз
- В случае развившейся фебрильной нейтропении КСФ могут применяться только при наличии у больного прогностически неблагоприятных факторов, таких как длительная (более 10 дней) и глубокая (лейкоцитов <0,1 г/л) нейтропения, возраст более 65 лет, гипотензия, пневмония, сепсис, грибковая инвазия
- Для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток перед их забором
- После миелоаблативной химиотерапии и инфузии аутологичного костного мозга
- У пожилых больных с острым нелимфобластным лейкозом после завершения индукционной химиотерапии
- У пациентов, получающих относительно немиелосупрессивные режимы, но с высокой степенью риска развития фебрильной нейтропении из-за пораженного костного мозга или сочетанной патологии

Рекомендации Американского общества клинической онкологии

(Crawford J. Oncology 2006; 20 (4) 22-28)

Особенности применения КСФ в настоящее время

Профилактическое введение КСФ

- Сокращение частоты нейтропенической инфекции
- Сокращение затрат на лечение
- Поддержание запланированной интенсивности противоопухолевого лечения и улучшение результатов лечения

Побочные эффекты КСФ

- Наблюдаются в 30% случаях, причем как у пациентов, так и у доноров.
- Наиболее часто встречаются боли в костях, головные боли, слабость
- Значительно реже наблюдаются миалгии, боли в грудной клетке, чувство тревоги, бессонница, ночная потливость, лихорадка, анорексия, увеличение массы тела, тошнота или рвота, кожные реакции в месте инъекции.

Осложнения КСФ

■ Тромбозы

При сочетанном применении химиотерапии и КСФ тромботические осложнения возможны у 1,2% больных, наблюдавшихся по поводу злокачественных новообразований

(Barbui T., Finazzi G., et al. Thromb. Haemost. 1996; 75: 368-37)

У доноров

острые артериальные тромбозы (Korbling M., Anderlini P. Blood 2001; 98: 2900-2908)

острый инфаркт миокарда (Cavallaro A., Lilleby K. BMT 2000; 25: 85-89)

острый ишемический инсульт (Anderlini P., Korbling M Blood 1997; 90: 903-908)

■ Влияние КСФ на свертывающую систему

Показано повышение содержания фактора VIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена

Уменьшение концентрации факторов II, VII, X, протеинов C и S

(Topcuoglu P, Arat M. et al. BMT 2004; 33: 171-176)

Осложнения КСФ

■ Со стороны дыхательной системы

(Arimura K., Inoue H. et al. Haematologica 2005; 90: ECR 10)

■ Острый ринит, подагрический артрит, анафилактические реакции

(Hilbe W., Nissbaumer W. et al. BMT 2000; 26: 811-813)

■ Отмечены изменения некоторых биохимических параметров

(Menekay S., Ozsan G., et al. Acta Haematol. 2002; 107: 18-22)

■ Развитие гемолитического криза у пациентов с серповидноклеточной анемией

(Alder B. Salzman D. et al. Blood 2001; 97: 3313-3314)

■ Увеличение размеров селезенки. Описано 4 случая разрыва увеличенной на фоне применения Г-КСФ селезенки

(Pitini V., Ciccolo A. et al. Haematologica 2000; 85: 559-560)

Отдаленные осложнения КСФ

- **Увеличение частоты развития гемобластозов после применения КСФ.**

Случаи развития ОМЛ у доноров после введения Г-КСФ.

(Makita K., Ohta K. et al. BMT. 2004; 33:661-665)

(Pulsipher M.A., Chitphakdithai P. et al Blood 2009;113(15):3604-11)

Развитие МДС и ОМЛ у пациентов с врожденной нейтропенией и апластической анемией, которым в течение длительного времени проводилась терапия Г-КСФ (у 12,5% пациентов)

(Cottle T., Fier C. et al. Semin. Hematol.2002;39: 134-140)

- **Рецидивы гемобластозов после аутотрансплантации. Контаминация лейкоконцентратов опухолевыми клетками.**

(Feller N., Schuurhuis G. et al. Leukemia 2003; 17:68-75)

(Keating S., Suci S. et al. Leukemia 2003; 17:60-67)



Молграмостим (ГМ-КСФ)

- Гликопротеид, молекулярная масса 14,5 кДа, состоит из 127 аминокислотных остатков и содержит две внутримолекулярные дисульфидные связи.
- Многофункциональный цитокин:
 - Регулирует созревание клеток миеломоноцитарного ростка кроветворения (таких, как нейтрофилы, моноциты/макрофаги, эозинофилы и мегакариоциты)
 - Необходим для пролиферации и дифференцировки предшественников дендритных клеток
 - Увеличивает функциональную активность фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и эозинофилов)
 - Индуцирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток





Противоопухолевый эффект ГМ-КСФ

Рак молочной железы, возраст 16-65 лет
ECOG ≤1 не более 8 mts в л/у

оперативное
лечение



Okan Kuzhan at al. Tumori, 93: 550-556, 2007



Противоопухолевый эффект ГМ-КСФ

Рак молочной железы, возраст 16-65 лет
ECOG ≤1 не более 8 mts в л/у

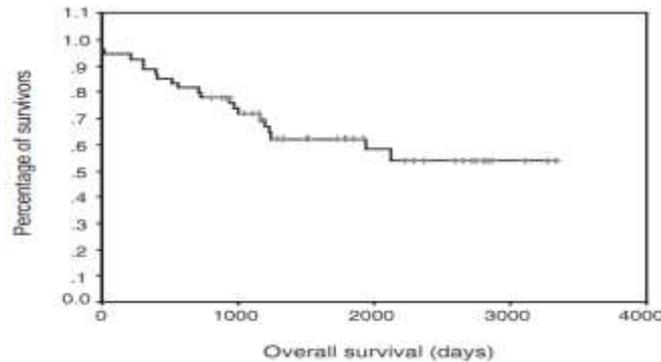


Figure 1 - Overall survival rate of patients with high-risk primary breast cancers.

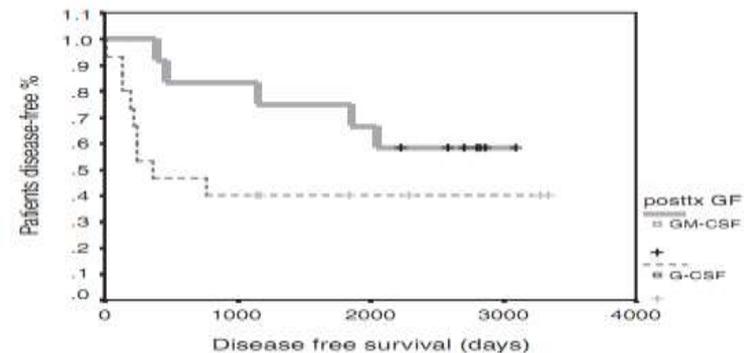
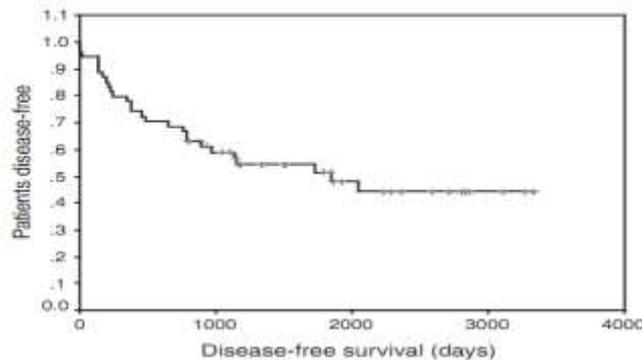
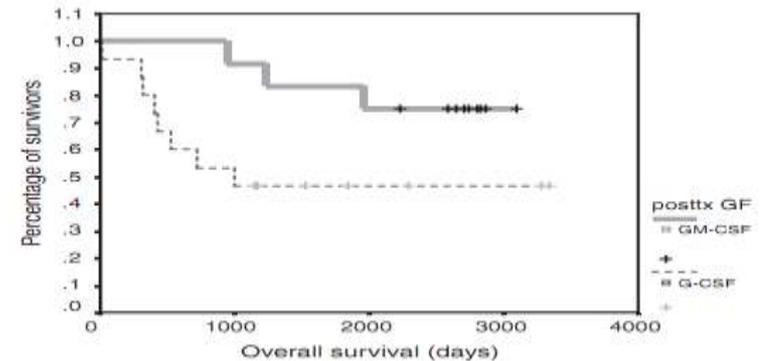


Figure 4 - Disease-free survival of patients receiving G-CSF or GM-CSF posttransplant.



Противоопухолевый эффект ГМ-КСФ

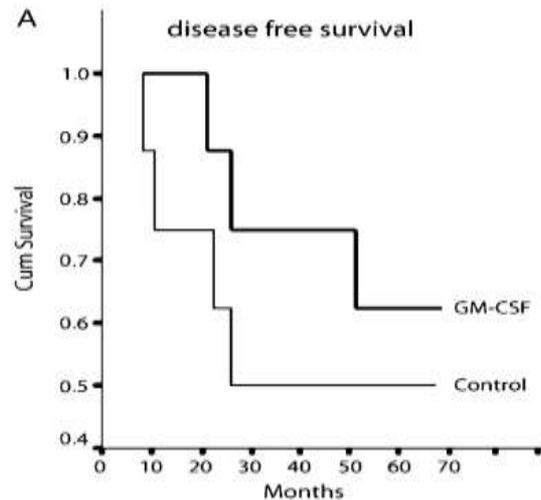
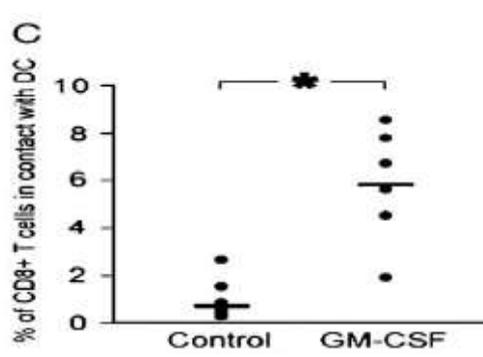
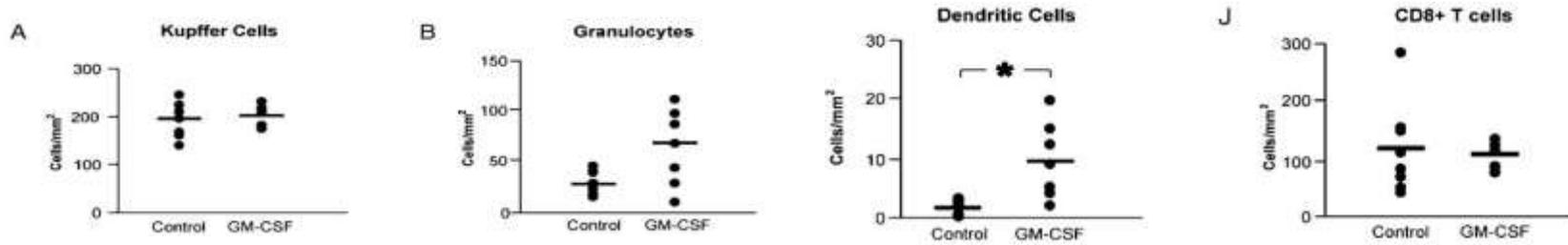
Колоректальная карцинома с метастазами в печень
Возраст 18-75 лет



S.J. Oosterling et al. / Immunobiology 211 (2006) 641–649



Противоопухолевый эффект ГМ-КСФ



S.J. Oosterling et al. / Immunobiology 211 (2006) 641–649

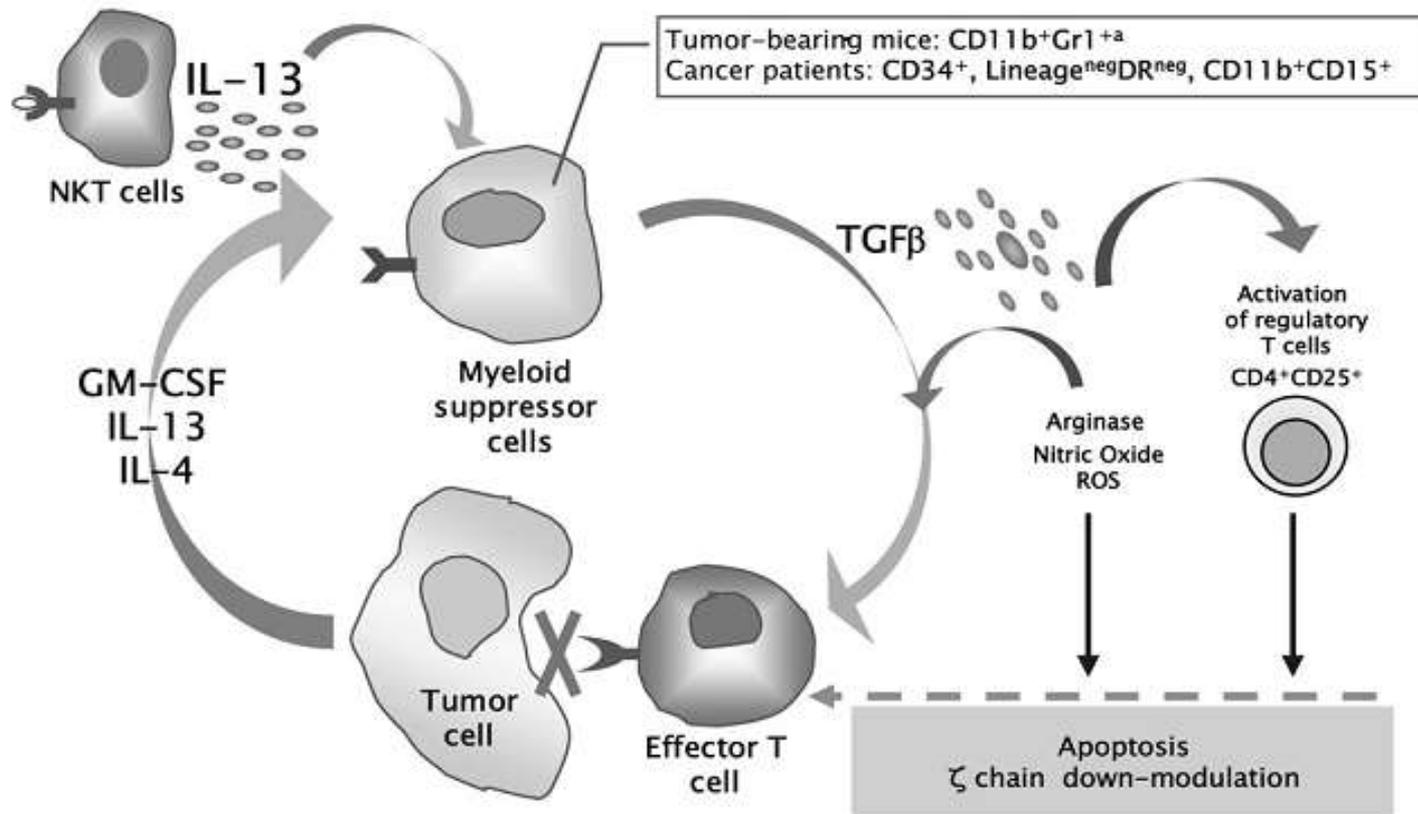


Противоопухолевый эффект ГМ-КСФ

GM-CSF dose and schedule for each vaccine injection	Tumor	Vaccine antigen	Effect on T cell response; No. of patients with increased response/No. of patients tested	References
Low dose (<80 µg)				
75 µg/day s.c. × 5 days	Melanoma	Gp100, tyrosinase, MART-1 peptides	3/3 but no difference of GM vs. no GM	31
75 µg/m ² /day s.c. × 7 days	Prostate cancer	PSMA peptide/DCs±GM-CSF	GM: 3/26 versus no GM 5/31 ^a	45
75 µg/day or 150/day s.c. × 4 days	Melanoma	Tyrosinase peptide	4/5	32
40 µg/day i.d., once	Pancreatic cancer	K-RAS/mutated peptides	GM 12/34	36
75 µg/day s.c. × 4 days	Colon cancer	ALVAC-KSA±GM-CSF	GM: 5/6 versus no GM: 2/6	33
80 µg/day s.c. × 4 days	Colon cancer	rCEA protein±GM-CSF	GM: 12/12 versus no GM: 9/12	34
High dose (100–500 µg)				
250 µg/day s.c. × 5 days	Colon cancer	ALVAC-CEA B7.1±GM-CSF	GM: 6/9 versus no GM: 9/12	41
250 µg once vs. placebo	Not applicable	Trivalent influenza	No difference in antibody production	40
250 µg/day s.c. × 5 days	Melanoma	Gp100(210 M), tyrosinase peptides±GM-CSF	No increase with GM	38
225 µg once, half s.c. and half i.d.	Melanoma	Gp100(210 M), tyrosinase peptides + low dose IL-2 + GM versus Peptide/DCs, no GM-CSF	GM: 5/12 versus DC no GM: 1/8	35
500 µg once s.c. vs. IFNγ (100 MIU)	Melanoma	Autologous tumor cells + GM-CSF or IFNγ	GM: 11/43 IFNγ: 13/45	37
100 µg i.d. monthly × 6 months	Breast cancer	HER-2/neu protein	24/27	43
100 µg/day s.c.×1–4 days	Colon cancer	rF-CEA-TRICOM +Vac-CEA-TRICOM±GM-CSF	GM: 6/7 versus no GM: 3/3	39
110 µg/day s.c. × 3 days, half s.c. and half i.d.	Melanoma	MAGE-A1, -A10, Gp100 peptides	14/21	42



Противоопухолевый эффект ГМ-КСФ





Молграмостим (ГМ-КСФ)

Показано, что применение ГМ-КСФ в сочетании с антибиотиками у больных ОЛ, имеющих нейтропению и тканевую верифицированную инфекцию, сопровождалось значительно лучшим эффектом по сравнению с плацебо

(Ferrara F. Hematol J 2003; 4 (3): 218-221)

Установлено, что ГМ-КСФ повышает фагоцитарную и противогрибковую активность нейтрофилов против *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Torulopsis glabrata*

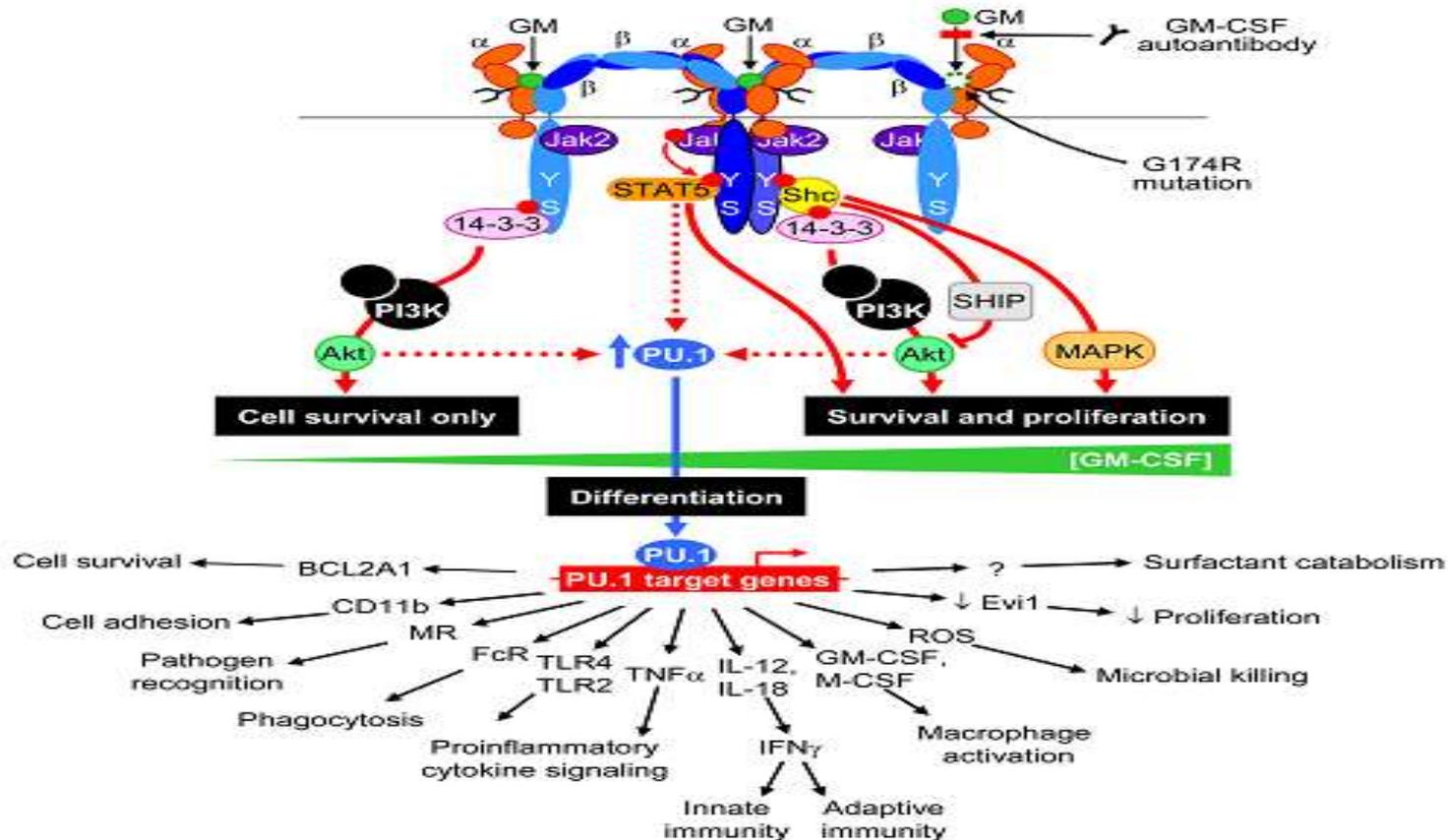
(Candoni A. Mestroni R., et al. Eur J Haematol. 2005; 75 (3): 227-233)

Комбинированное использование ГМ-КСФ и фунгицидных препаратов заметно уменьшает смертность от кандидоза и аспергиллеза по сравнению с монотерапией противогрибковыми препаратами (1,9 и 19% соответственно) и общую смертность от грибковых инфекций (13 и 75% соответственно)





Механизмы противовоспалительных, противоопухолевых эффектов





- ✿ **Торговое название: Неостим™**
- ✿ **МНН: молграмостим (molgramostim).**
- ✿ **Регистрационный номер: ЛСР-007095/08**
- ✿ **Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного и внутривенного введения.**
- ✿ **Состав: В 1 флаконе содержится молграмостим 150 мкг (1.67 x 10⁶ МЕ)**
- ✿ **Способ применения и дозы:**
- ✿ **Подкожные инъекции или внутривенные инфузии.**
- ✿ **Режим дозирования устанавливают с учетом показаний.**
- ✿ **Дозу обычно устанавливают в микрограммах, но в некоторых случаях используют Международные Единицы (1 мкг равен 0.0111 млн. МЕ).**
- ✿ **Максимальная суточная доза — 10 мкг/кг массы тела (0,11 млн. МЕ/кг).**





Краткая информация для врачей

- Использовался в клинических исследованиях в дозе 250 мкг/м²/сут (5 мкг/кг/сут),
(возможно округление дозы до содержимого целого флакона)
 - Начало введения через 1-3 дня после окончания введения цитостатиков
 - Введение до восстановления уровня нейтрофилов
1. Подкожный путь введения является предпочтительным
 2. По данным клинических исследований безопасность всех КСФ, в том числе ГМ-КСФ, одинакова
 3. На настоящее время не существует данных, поддерживающих другие дозы или режимы для использования у пациентов с промежуточным или высоким риском ФН
 4. Рутинное использование антибиотикопрофилактики ФН не рекомендуется



Помощь. Восстановление. Жизнь.

Неостим®
Молграмостим

Клиническое применение молграмостима

- Профилактика и лечение фебрильной нейтропении
- Мобилизация СКК
- Адъювант при приготовлении противовирусных и противоопухолевых вакцин в генной терапии
- Использование в лечении ВИЧ инфекции
- Использование в эмбриологии и акушерстве
- Другие направления применения



ФАРМСИНТЕЗ



РОНЦ им. Н.Н. Блохина

«Изучение эффективности и безопасности препарата Неостим (Молграмостим) у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию доксорубицином и таксанами»

- В исследование включено 9 пациенток
- Режимы химиотерапии:

Доксорубицин 50 мг/м² в/в капельно + Таксотер 75 мг/м² (1-часовая в/в инфузия со стандартной премедикацией дексаметазоном), каждые 3 недели

Доксорубицин 50 мг/м² в/в капельно + Паклитаксел 175 мг/м² (3-часовая в/в инфузия со стандартной премедикацией), каждые три недели

- **Контроль: переносимость химиотерапии у тех же пациентов во время 1-го курса лечения (без Неостима)**



РОНЦ им. Н.Н. Блохина

«Изучение эффективности и безопасности препарата Неостим (Молграмостим) у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию доксорубицином и таксанами»

- Включено 9 пациенток, средний возраст 51,5 (40-64 года)
- У 7 развилась нейтропения 4 ст, они получали Неостим
- Редукции доз препаратов при проведении 2 курса ПХТ не было
- Инфекционных осложнений не было
- Токсичности и побочных явлений не отмечено
- Антибактериальная терапия не применялась
- Период нейтропении составил 2-5 дней





Молграмостим - препарат выбора в профилактике и лечении нейтропении и нейтропенической инфекции.

Эффективен у больных старшей возрастной группы.





Молграмостим в лечении ВИЧ-инфекции

- Снижение уровня сывороточного КСФ описано у 50% ВИЧ-серопозитивных субъектов с нефебрильной нейтропенией.
- Помимо абсолютной нейтропении, у пациентов с ВИЧ-инфекцией может наблюдаться сниженная функция гранулоцитов и моноцитов- опсонизация и внутриклеточная гибель бактерий
- При назначении ВИЧ-инфицированным пациентам с нейтропенией ГМ-КСФ наблюдается рост показателей гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов. ГМ-КСФ стимулируют пролиферацию, дифференцировку и выход этих клеток из костного мозга.
- Показано, что ГМ-КСФ значительно ингибирует репликацию ВИЧ-1

(Elis M, Gupta S. et al J Infect Dis. 1988;158:1268-1276)

(Lundgren JD, Mocroft A et al J Infect Dis. 2002;185:178-187)





Молграмостим в акушерстве и эмбриологии

- ГМ-КСФ оказывает значительное воздействие на частоту имплантации и частоту рождения детей в циклах ЭКО у женщин с прерываниями беременности в анамнезе.
- Способствует обеспечению условий для развития сильного и компетентного эмбриона
- Способствует программированию правильного развития плацентарных структур, обеспечивающих адекватное функционирование плаценты
- Обеспечивает имплантацию эмбрионов исключительно хорошего качества.



Другие перспективные направления применения Молграмостима

- **Болезнь Крона**
- **Мукозиты (на фоне интенсивной лучевой терапии)**
- **Нетравматический абдоминальный сепсис в комбинации с антибиотиками**
- **Лечение сепсиса у глубоко недоношенных детей с нейтропенией**
- **Нейродегенеративные заболевания**
- **Кардиология (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность)**
- **Декомпенсированный цирроз печени**





Помощь. Восстановление. Жизнь.

Неостим®
Молграмостим

***СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ***



ФАРМСИНТЕЗ