

«Η ορθολογική χρήση των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων»

Βασίλειος Λάζαρης
Ιατρός Αιματολόγος



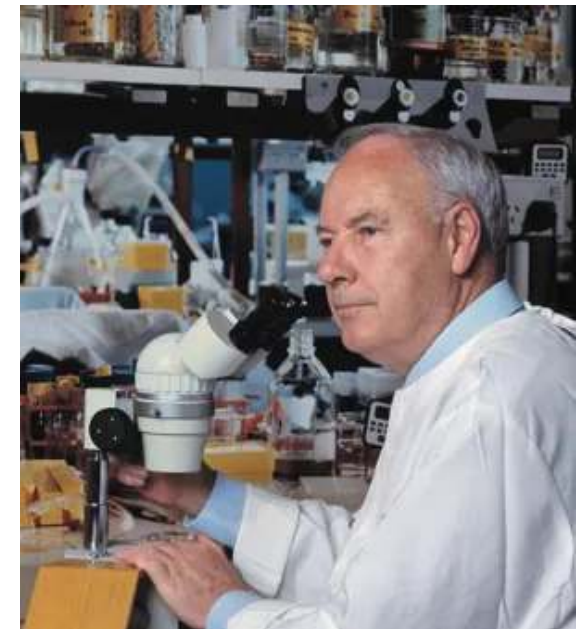
Αυξητικοί Αιμοποιητικοί Παράγοντες

- Παράγοντες διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων/ G-CSF
 - *Φιλγραστίμη*
 - *Πεγκφιλγραστίμη*
 - Άλλα παράγωγα λενογραστίμη, λιπεγκφιλγραστίμη, κα
- Παράγοντες διέγερσης της. ερυθροποίησης / ESA
 - *Εποετίνη άλφα*
 - Εποετίνη βήτα
 - Εποετίνη θήτα
 - Εποετίνη ζήτα
 - *Δαρβεποετίνη άλφα*
- Μιμητές θρομβοποιητίνης
 - *Ρομιπλοστίμη*
 - *Ελτρομβοπάγη*
- Παράγοντες διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων/ GM-CSF
 - Σαργραμοστίμη



Παράγοντες διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων/ G-CSF

- Πρώιμες *in vitro* μελέτες από την δεκαετία του 1960 αναγνώρισαν τους CSF
- Δεκαετία 1980 -> κλωνοποίηση του γονιδίου του G-CSF
- Το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q11-22
- Το γονίδιο παράγει 2 πεπτίδια (προϊόντα εναλλακτικού ματίσματος) 174 & 177kD
- Παράγεται κυρίως από κύτταρα του ενδοθηλίου, μακροφάγα και μονοκύτταρα
- Ο ανασυνδυασμένος ανθρώπινος G-CSF που παράγεται σε κύτταρα *E.coli* ονομάζεται φιλγραστίμη



Hilton, D. Donald Metcalf (1929–2014). *Nature* **517**, 554 (2015).
<https://doi.org/10.1038/517554a>



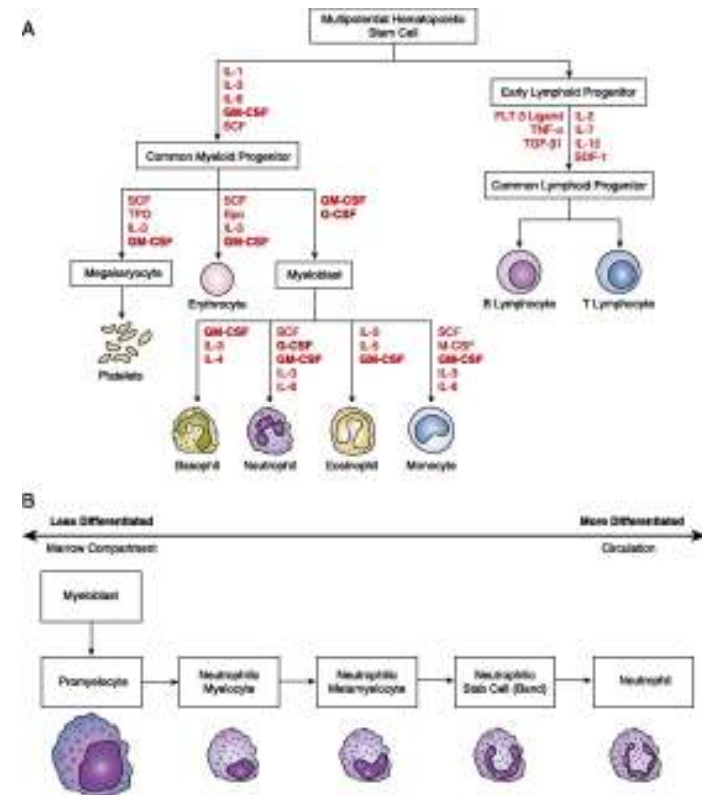
Δράσεις και ενδείξεις G-CSF

Δράσεις

- Πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση κυττάρων της μυελικής σειράς
- Κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Ανοσοτροποποιητικές δράσεις

Ενδείξεις

- Μείωση της χρονικής διάρκειας της ουδετεροπενίας και της επίπτωσης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία
- Μείωση της χρονικής διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού των οστών και για τους οποίους θεωρείται πως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρατεταμένης σοβαρής ουδετεροπενίας
- Κινητοποίηση προγονικών κυττάρων
- Σε ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες, με σοβαρή συγγενή, κυκλική, ή ιδιοπαθή ουδετεροπενία με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9 /l$, και με ιστορικό σοβαρών ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, ενδείκνυται η μακροχρόνια χορήγηση της φιλγραστίμης για την αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων και για τη μείωση της επίπτωσης και της διάρκειας των συμβαμάτων που σχετίζονται με τις λοιμώξεις.
- Θεραπεία της επιμένουσας ουδετεροπενίας (ANC $\leq 1,0 \times 10^9 /l$) σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος βακτηριακών λοιμώξεων στην περίπτωση που άλλες επιλογές για τη διαχείριση της ουδετεροπενίας είναι ακατάλληλες

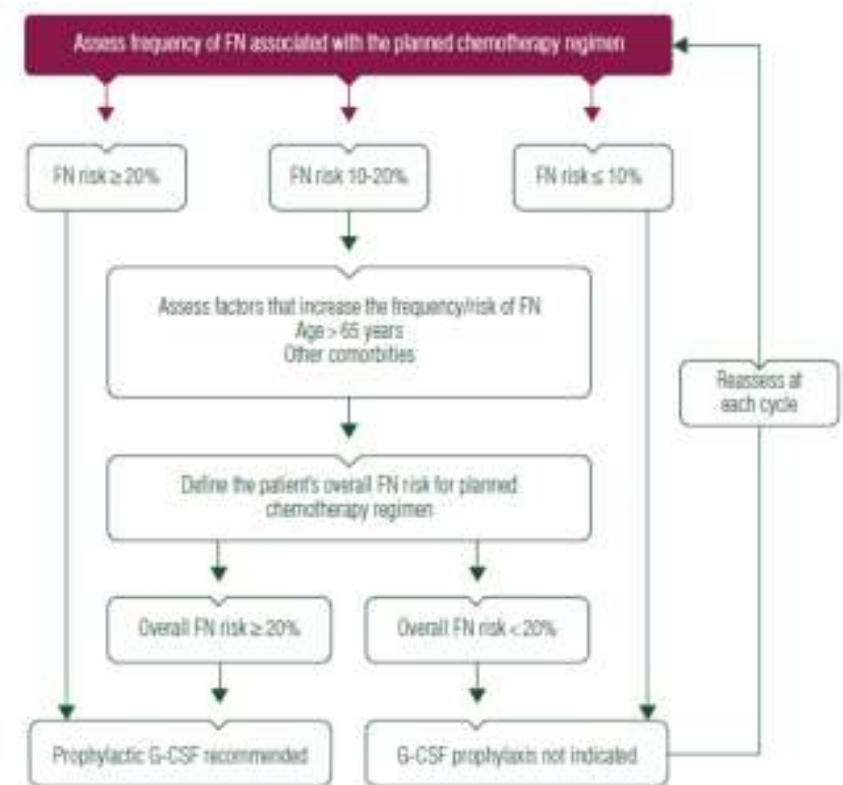


Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol.* 2015 Aug 15;195(4):1341-9. doi: 10.4049/jimmunol.1500861. PMID: 26254266; PMCID: PMC4741374.



Προφύλαξη μετά από χημειοθεραπεία

- Πρωτογενής vs Δευτερογενής πρόφυλαξη
- Οδηγίες EORTC 2010, ESMO 2016
- Εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας βάσει κυτταροτοξικού χημικοθεραπευτικού σχήματος
- Αν ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από 20% συνιστάται προφυλακτική χορήγηση
- Η χορήγηση φιλγραστίμη ξεκινά 24-72 ώρες μετά το τέλος της ΧΜΘ και συνεχίζει μέχρι ανάκαμψης
- Η πεγκφιλγραστίμη χορηγείται σε μια άπαξ δόση μετά το τέλος της ΧΜΘ (6mg standard δόση)



J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston, B. Rapoport, G. Maschmeyer, M. Aapro, J. Herrstedt, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, September 2016, Pages v111–v118, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>



Προφύλαξη μετά από χημειοθεραπεία

- Στην ενδιάμεση κατηγορία (10-20%) κίνδυνος για εμπύρετη ουδετεροπενία η χορήγηση ή μη του παράγοντα εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως
 - Ηλικία
 - Συνοδές παθήσεις
 - Performance status
- Δευτερογενής προφύλαξη (χρήση G-CSF μετά από το πρώτο επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας) όταν δεν πρέπει να μειωθούν οι δόσεις των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων
- Έχουν προταθεί επίσης διάφορα κλινικά score όπως το MASCC που μπορεί να διακρίνει ασθενείς χαμηλού κινδύνου για επιπλοκές

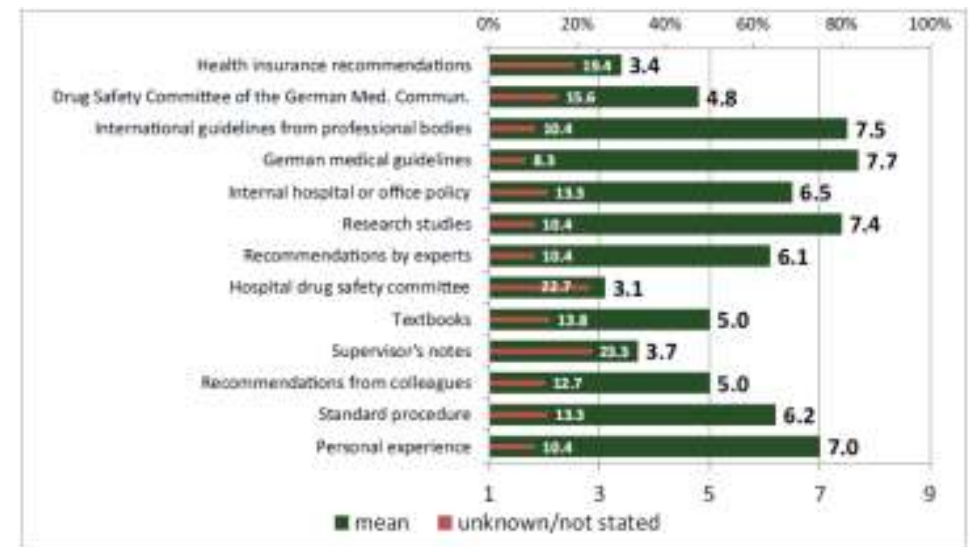
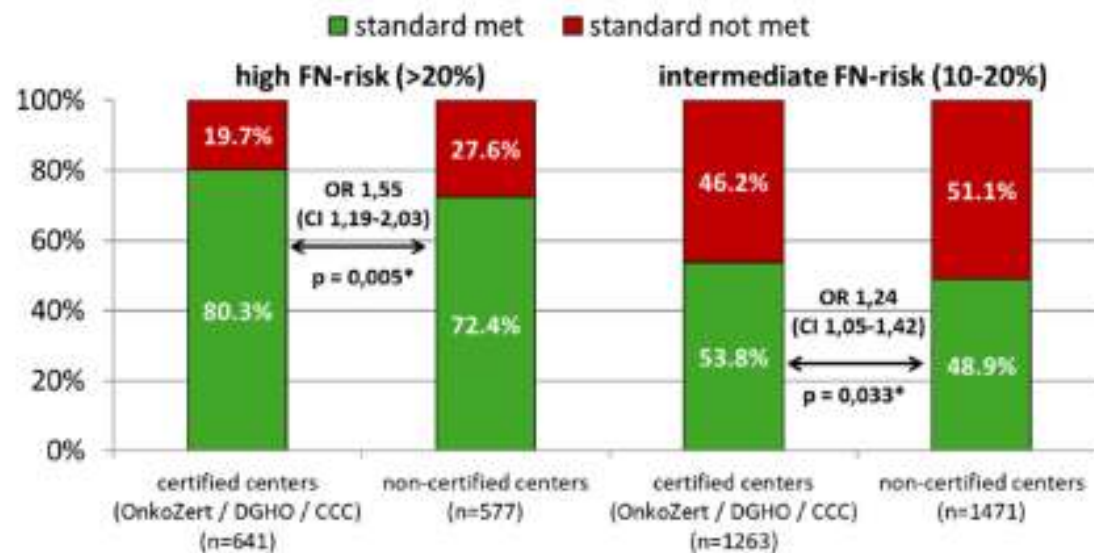
Table 6. Scoring System

Characteristic	Weight
Burden of illness: no or mild symptoms	5
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Burden of illness: moderate symptoms	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

[Klastersky J et.al.](#) The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. [J Clin Oncol.](#) 2000 Aug;18(16):3038-51.



Συμμόρφωση με τις οδηγίες



Link, Hartmut et al. "G-CSF guideline adherence in Germany, an update with a retrospective and representative sample survey." *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* vol. 27,4 (2019): 1459-1469. doi:10.1007/s00520-018-4481-x



Φιλγγραστίμη vs Πεγκφιλγγραστίμη

- Η πεγκφιλγγραστίμη χορηγείται άπαξ τη ημέρα μετά την ΧΜΘ και αυτό
 - Διευκολύνει την συμμόρφωση
 - Μειώνει τον αριθμό επισκέψεων για ρύθμιση δόσης
- Έχει τα μειονεκτήματα
 - Υψηλό κόστος
 - Δεν μπορεί να χορηγηθεί σε σχήματα που επαναλαμβάνονται σε λιγότερο από 2 εβδομάδες
- Δεν υπάρχουν δεδομένα υπεροχής του ενός ή του άλλου σχήματος
- Τα τελευταία χρόνια (2010-2016) στις Η.Π.Α. οι ασθενείς που λαμβάνουν πρωτογενή προφύλαξη έχουν αυξηθεί και οι πλειοψηφία των ασθενών λαμβάνει πεγκφιλγγραστίμη
- Ανησυχία εκφράζεται σε ορισμένες μελέτες για την χρήση της πεγκφιλγγραστίμης εκτός επισήμων οδηγιών



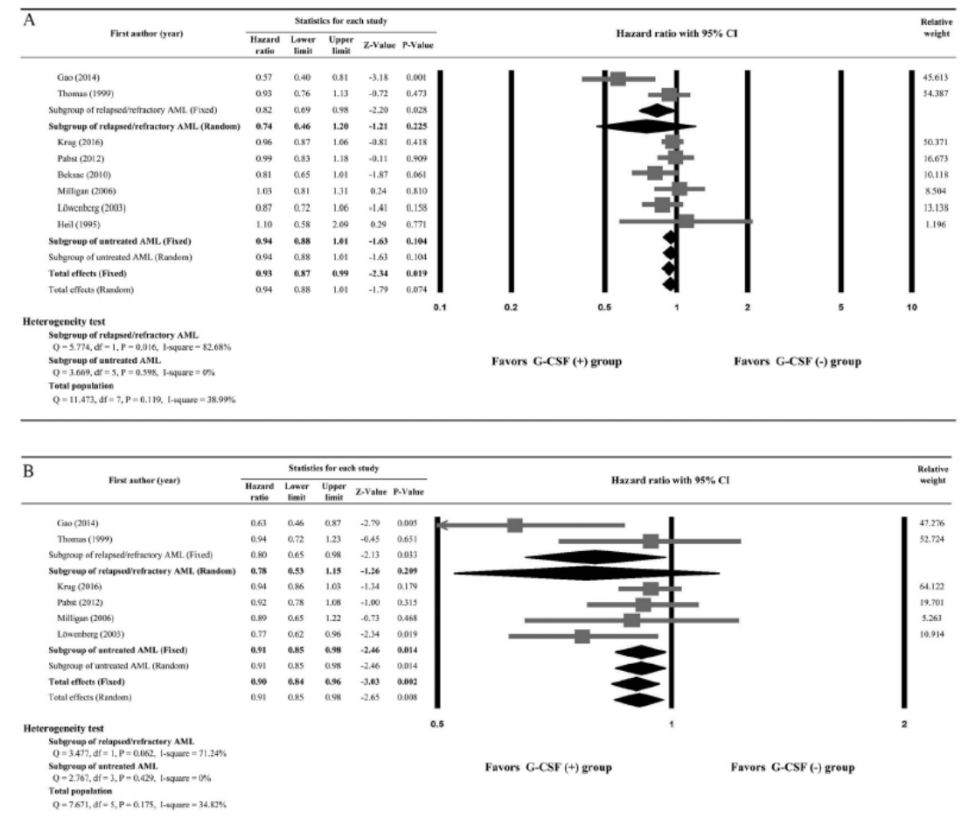
Προφυλακτική vs Θεραπευτική χρήση G-CSF

- Υπάρχουν περισσότερα δεδομένα όσον αφορά την θεραπευτική χρήση
- Γενικά σύμφωνα με τις κατευντήριες οδηγίες:
 - Όσοι λαμβάνουν ήδη G-CSF και παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία συνεχίζουν την θεραπεία μέχρι την αποκατάσταση του αριθμού των ουδετεροφίλων
 - Όσοι δεν λαμβάνουν ήδη αξιολογείται η βαρύτητα της κατάστασης τους
 - Η πεγκφιλγραστίμη δεν χορηγείται σε αυτήν την ένδειξη (μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής/ ελλιπή δεδομένα αποτελεσματικότητας)



Χρήση G-CSF σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία

- Ο G-CSF μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά την χημειοθεραπεία (σε μερικές μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί και ο GM-CSF)
- Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του
- Πρόσφατη μετανάλυση (2018) 11 μελετών που περιελάμβαναν 5076 ασθενείς έδειξε όφελος στην επιβίωση σε αυτούς που χορηγήθηκε μαζί με την θεραπεία εφόδου
- Επίσης ο G-CSF χορηγείται στο σχήμα FLAG-IDA σε ασθενείς με ανθεκτική ΟΜΛ ή ΟΛΛ



Xiaoqin Feng, He Lan, Yongsheng Ruan & Chunfu Li (2018) Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis, Hematology, 23:9, 581-589, DOI: [10.1080/10245332.2018.1446811](https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1446811)



Χρήση G-CSF σε συγγενή ουδετεροπενία

- Μεταλλάξεις γονιδίων **ELANE**, **HAX1**, GFI1, G6PC3, WAS, and CSF3R
- Σε κάποιες από τις μεταλλάξεις υπάρχει προδιάθεση για εκδήλωση AML
- Οι ασθενείς με σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία παρουσιάζουν εξαιρετικά χαμηλό ουδετεροφίλων μετά την γέννηση τους
- Οι ασθενείς με CIN (κυκλική ουδετεροπενία) επεισόδια ουδετεροπενίας ανά 21 περίπου ημέρες οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ELANE
- Οι ασθενείς αυτοί επωφελούνται από την χρόνια χρήση G-CSF (καθημερινά υποδορίως σε δόση συνήθως 3–5 µg/kg/day) αυξάνοντας τα ουδετερόφιλα (1 –5 K/µl) και μειώνοντας την νοσηρότητα από τις λοιμώξεις

SCN subtype	Affected gene	Inheritance	Hematopoietic manifestations additional to severe neutropenia	Proposed disease mechanisms	References
Mutated neutrophil elastase	ELANE	Autosomal dominant (AD) or sporadic	Leukemia predisposition	Unfolded protein response, excessive apoptosis of myeloid cells	9,14
Growth factor independent transcriptional repressor 1 deficiency	GFI1	AD	Lymphopenia	Defective transcription, myeloid differentiation block	9
HAX1 deficiency	HAX1	Autosomal recessive (AR)	Leukemia predisposition	Mitochondrial leakage, excessive apoptosis	10
Glucose-6-phosphatase deficiency	G6PC3	AR	Thrombocytopenia	Impaired intracellular glucose homeostasis; excessive apoptosis	11
X-linked neutropenia (XLN)	WAS	X-chromosome linked	Lymphopenia, leukemia predisposition	Defective cytoskeleton organization, vesicle trafficking	14
Vacuolar protein sorting associated 45 deficiency	VPS45	AR	Myelofibrosis	Defective lysosomal trafficking	20
Jagunal homolog 1 deficiency	JAGN1	AR	Neutrophil dysfunction; CSF3 hypo-responsiveness	Absent N-glycosylation in biosynthetic pathway, reduced CSF3R signaling	28
Bi-allelic CSF3R deficiency	CSF3R	AR	CSF3 unresponsiveness	Defective CSF3R signaling	34



G-CSF και κινητοποίηση

- Ο G-CSF χρησιμοποιείται για την κινητοποίηση των αρχεγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Δεν επάγει τον πολλαπλασιασμό τους. Τα HSC που κινητοποιούνται μπορούν να επανεγκατασταθούν στον μυελό
- Τα μοσχεύματα από περιφερικά κύτταρα είναι αυτά που χρησιμοποιούνται πιο συχνά
- Τα μοσχεύματα εγκαθίστανται πιο γρήγορα, έχουν λιγότερες πιθανότητες απόρριψης αλλά προκαλούν σε μεγαλύτερο ποσοστό GVHD σε σχέση με τα μυελικά
- Δόση 10 μg/kg/ημέρα για 4 έως 5 συνεχείς μέρες (συνήθως)
- Ενίστε συνδυάζεται και με το σκεύασμα plerixafor ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (αυτόλογα μοσχεύματα)



G-CSF μετά την μεταμόσχευση

- Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μπορούν ασφαλώς να λάβουν G-CSF
- Η χορήγηση μειώνει τον χρόνο εγκατάστασης του μοσχεύματος
- Στις αυτόλογες μεταμοσχεύσεις συνήθως η χορήγηση του ξεκινά την 5^η μέρα από την έγχυση των κυττάρων
- Στις αλλογενείς εξαρτάται από το πρωτόκολλο του μεταμοσχευτικού κέντρου
- Το NCCN προτείνει την χρήση του σε ασθενείς που λαμβάνουν μοσχεύματα από ομφαλοπλακούντιο αίμα καθώς η εγκατάσταση του μοσχεύματος αργεί



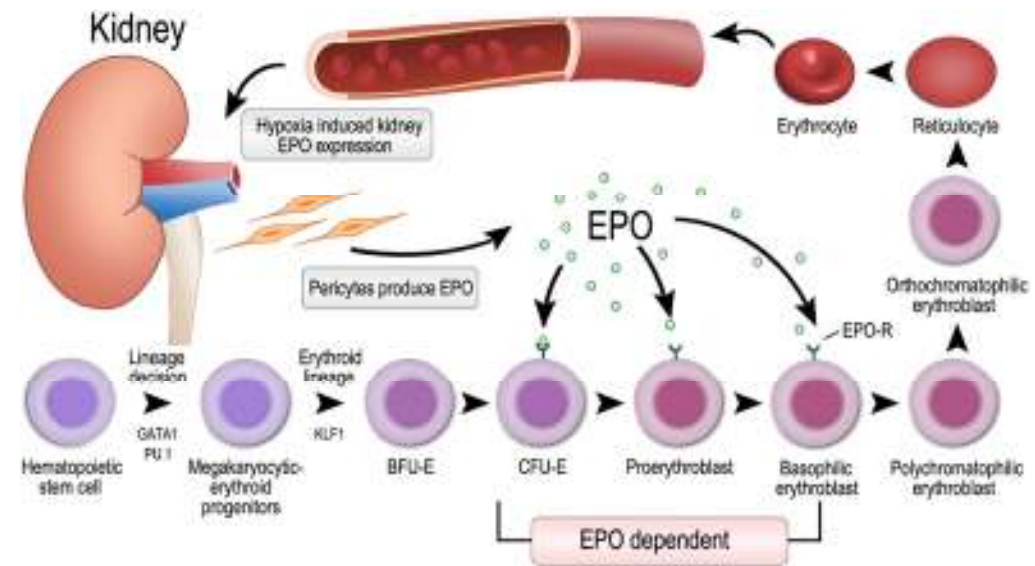
Ανεπιθύμητες ενέργειες G-CSF

- *Αλλεργικές αντιδράσεις*
- *Οστικά άλγη*
- Κρίση δρεπάνωσης (σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο)
- Ρήξη σπληνός (σπάνια)
- Εκδηλώσεις από αναπνευστικό (κυψελιδική αιμορραγία / δύσπνοια/ πνευμονικά διηθήματα/ ARDS)



ESA/ ερυθροποιητίνη

- Πρώτος αυξητικός αιμοποιητικός παράγοντας που κυκλοφόρησε
- Η εποετίνη (ερυθροποιητίνη) άλφα είναι το ανασυνδυασμένο ανθρώπινο προϊόν που παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών
- Η δαρβεποετίνη λόγω αλλαγής 5 αμινοξέων έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής
- Η ερυθροποιητίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη 165 αμινοξέων που προάγεται από το νεφρό (περισωληναριακά κύτταρα) ως απάντηση στην υποξία
- Επάγει την διαφοροποίηση και προστατεύει από την απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς



Hong-Mou Shih, Chih-Jen Wu, Shuei-Liong Lin, Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells, Journal of the Formosan Medical Association, Volume 117, Issue 11, 2018, Pages 955-963, ISSN 0929-6646, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.03.017>.



ESA ενδείξεις

- Αναιμία χρόνιας νεφρικής νόσου
- **Αναιμία που σχετίζεται με καρκίνο**
- **Low-risk MDS**



Αναιμία που σχετίζεται με τον καρκίνο

- Η χρήση της σε αυτήν την ένδειξη έχει σημαντικά περιοριστεί με την πάροδο των ετών
- Η χρήση ESA έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων όσο και αυξημένη θνητότητα σε ορισμένες μετ-αναλύσεις μελετών
- Οι νέες οδηγίες του ASCO/ASH (2019) και NCCN συστήνουν
 - Χρήση σε
 - Ασθενείς με Hb < 10 gr/dl
 - Που λαμβάνουν ΧΜΘ για παρηγορητικούς λόγους
 - Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν εναλλακτικά και μεταγγίσεις RBC
 - Η αναπλήρωση με σίδηρο μπορεί να χρειαστεί σε αυτούς τους ασθενείς
 - Δεν συστήνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με σκοπό την ίαση
 - Δεν συστήνεται σε ασθενείς με κακοήθεια και αναιμία που δεν λαμβάνουν κυτταροτοξική θεραπεία

Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents
ASCO-ASH Guideline

Role of supplemental iron in patients with cancer who are receiving an ESA



Iron replacement may be used to improve hemoglobin response and reduce red blood cell transfusions for patients receiving ESA with or without iron deficiency.



Baseline and periodic monitoring of iron, total iron binding capacity, transferrin saturation, or ferritin levels is recommended.



Oral and IV iron formulations are both acceptable options for iron supplementation.

Bohlius et al J Clin Oncol 2019
ascopubs.org/journal/ascopg/ascopg-supportive-care-guidelines

ASCO Guidelines



Δοσολογικά σχήματα

- Εποetin αλφα
 - 150IU/kg 3 φορές την εβδομάδα ή
 - 40.000IU 1 φορά την εβδομάδα
- Δαρβεποετίνη
 - 2,25μg/kg 1 φορά την εβδομάδα
 - 500μg κάθε 3 εβδομάδες
- Τροποποιήσεις δόσης ανάλογα την ανταπόκριση
- Διακοπή θεραπείας αν δεν υπάρχει αποτέλεσμα σε 8 εβδομάδες από την χορήγηση

TABLE 1. Suggested Baseline Investigations for Anemia in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy

Suggested Investigation
Thorough drug exposure history
Review of a peripheral blood smear*
Analyses, where indicated, for iron, total iron-binding capacity, transferrin saturation, ferritin, folate, vitamin B ₁₂ , or hemoglobinopathy screening
Assessment of reticulocyte count, occult blood loss, and renal insufficiency
Baseline erythropoietin level
Testing of serum thyroid-stimulating hormone level, where indicated
Investigations may also include direct antiglobulin testing (eg, Coombs test) for patients with chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, or a history of autoimmune disease

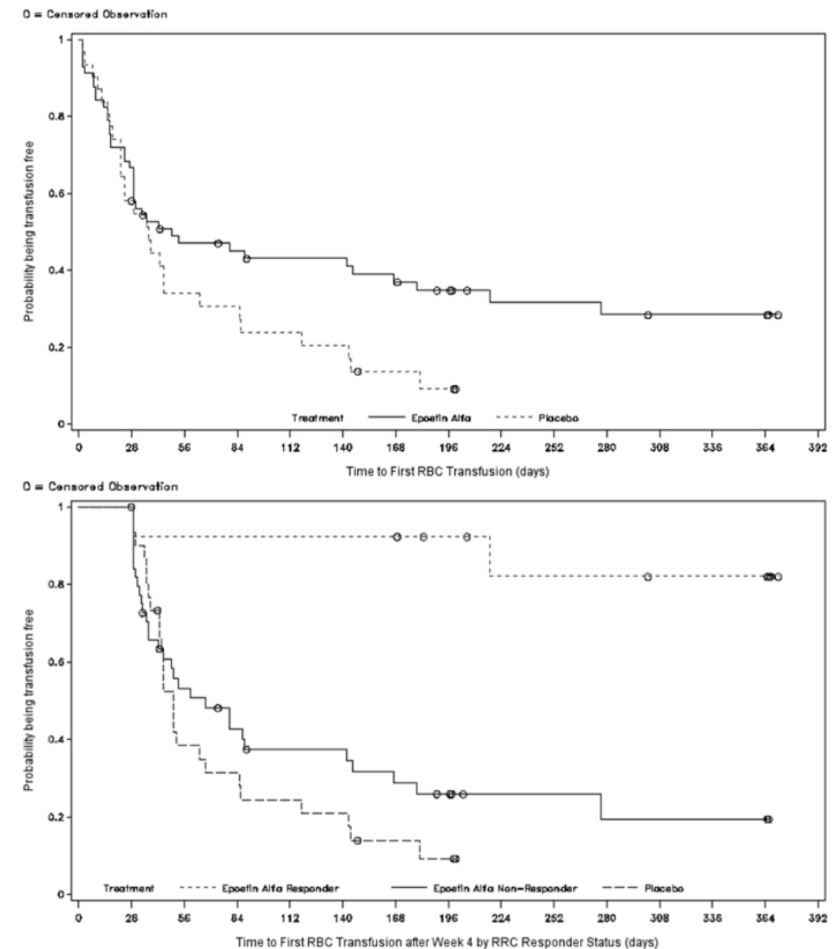
Bohlius, Julia et al. "Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update." *Blood advances* vol. 3,8 (2019): 1197-1210. doi:10.1182/bloodadvances.2018030387



Χαμηλού κινδύνου MDS

- Η εποετίνη άλφα ενδείκνυται για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας (συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ≤ 10 g/dl) σε ενήλικες με χαμηλού ή μεσαίου -1- κινδύνου (κατά IPSS) πρωτοπαθή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), οι οποίοι έχουν χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού (<200 mU/mL)
- Αρχική δόση 450 IU/kg (η μέγιστη συνολική δόση είναι 40.000 IU) χορηγούμενη υποδορίως μία φορά την εβδομάδα χορηγείται 8-12 εβδομάδες μέχρι να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα
- Ωφειλέται το 1/3 περίπου των ασθενών που θα εκτεθεί σε αυτήν

Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, Gercheva-Kyuchukova L, Anagnostopoulos A, Oliva EN, Symeonidis A, Berger MH, Götze KS, Potamianou A, Haralampiev H, Wapenaar R, Milonis I, Platzbecker U. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2648-2658. doi: 10.1038/s41375-018-0118-9. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29895954; PMCID: PMC6286328.



Συμπερασματικά

- Η χρήση του G-CSF μείωσε την επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία
- Με όφελος στην νοσηρότητα και στην θνητότητα των ασθενών με κακοήθεια
- Η συμμόρφωση στις διεθνείς οδηγίες είναι σταδιακά καλύτερη
- Ο G-CSF έχει συμβάλει σημαντικά την βελτίωση της ποιότητας ζωής ατόμων με σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία
- Η χρήση ESA σε ασθενείς με κακοήθεια έχει σημαντικά περιοριστεί
- Νέα ένδειξη οι ασθενείς με MDS για μείωση αναγκών μεταγγίσεων ή ανεξαρτητοποίηση από αυτές



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

