

Профилактика и амбулаторное лечение фебрильной нейтропении

Дмитриев Вадим Николаевич
заведующий ОПЛТ №2 ОГБУЗ «БООД», д.м.н., профессор кафедры факультетской
хирургии НИУ «БелГУ»

28 февраля 2024 ,Белгород

Три года подряд мы разговариваем про фебрильную нейтропению и КСФ. Есть ли новые данные?

Пациентка получает
пролонгированные
колониестимулирующие
факторы.
Кто она и что с ней
делать районкологу?

Заведующий отделением химиотерапии №2,
д.м.н., Дмитриев В.Н.

Профилактика фебрильной нейтропении

Дмитриев Вадим Николаевич
заведующий отделения ХТ№2 ОГБУЗ «БОД», врач высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской хирургии НИУ «БелГУ»

29 июня 2021 , Белгород

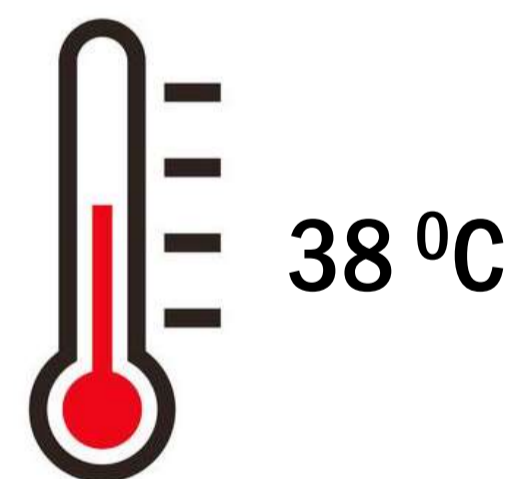


✓ Файл доступен то

Что такое фебрильная нейтропения?

Повышение температуры, измеренной в аксиллярной области $>38,0^{\circ}\text{C}$ на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов крови (АЧН) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ (или АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и прогнозируемое снижение до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее в ближайшие 48 ч). В исключительных случаях недоступности определения лейкоцитарной формулы ориентиром может служить количество лейкоцитов ≤ 1000 клеток в мкл.

Почему фебрильная нейтропения опасна?



Свидетельствует о воспалении и, соответственно, наличии инфекции



В 50% случаев может привести к смертельному исходу

Нейтропения и фебрильная нейтропения – самые частые осложнения химиотерапии

Нежелательные явления 3–4 степени тяжести на примере терапии рака молочной железы

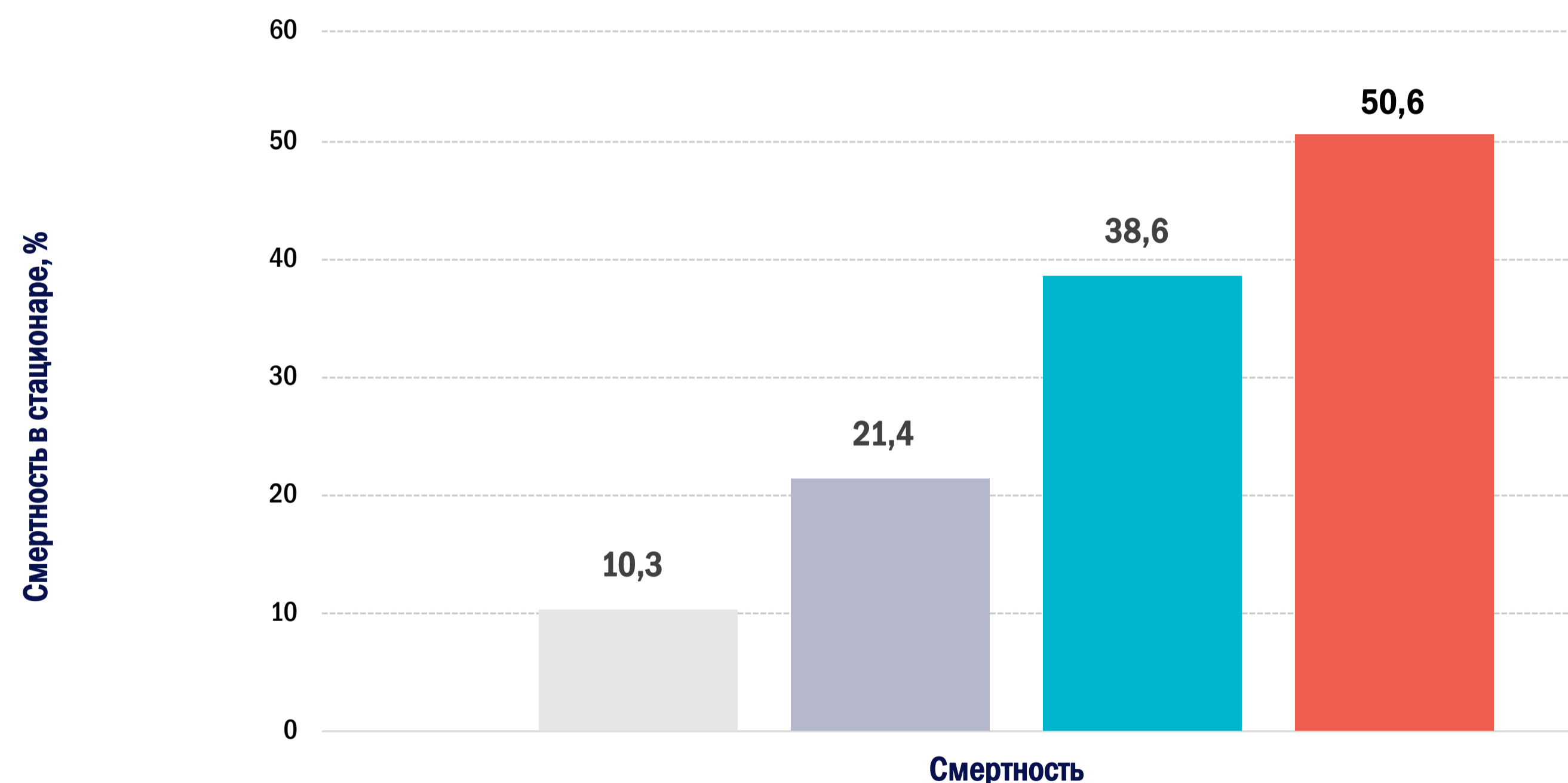


РМЖ – рак молочной железы

1. Hurvitz et al, Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. 2018. 10.1016/S1470-2045(17)30716-2.

Летальность при фебрильной нейтропении может достигать 50%

Смертность в стационаре (% госпитализированных пациентов с ФН)



Число сопутствующих заболеваний* у пациента:

■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4

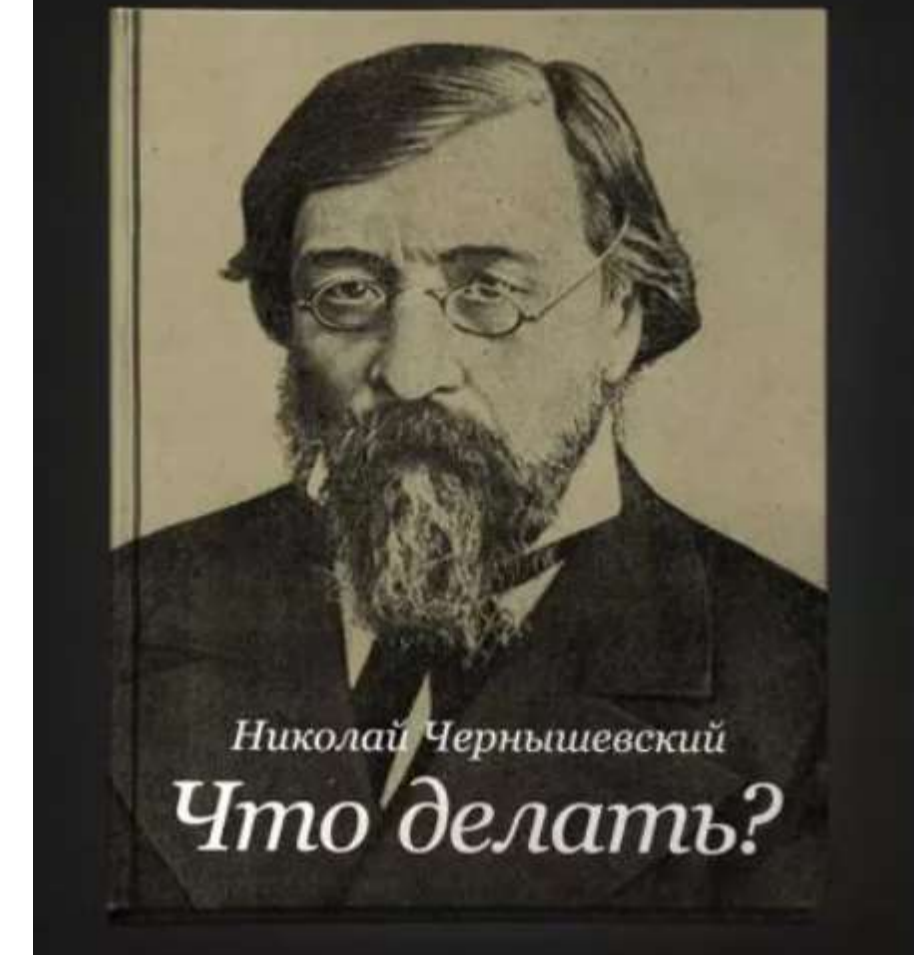
Пациенты с наличием сопутствующих заболеваний* и получающие химиотерапию, характеризуются высокими показателями смертности по причине развития ФН

Ретроспективный анализ данных, 41 779 пациентов (США, 115 центров, 1995-2000 гг.)

* Сердечная недостаточность, заболевания печени, почек, лёгких, нарушения мозгового и периферического кровообращения, диабет, анемия, тромбоз лёгочных артерий.

Смертность на фоне фебрильной нейтропении напрямую зависит от наличия сопутствующих заболеваний

Нейтропения и что с ней делать

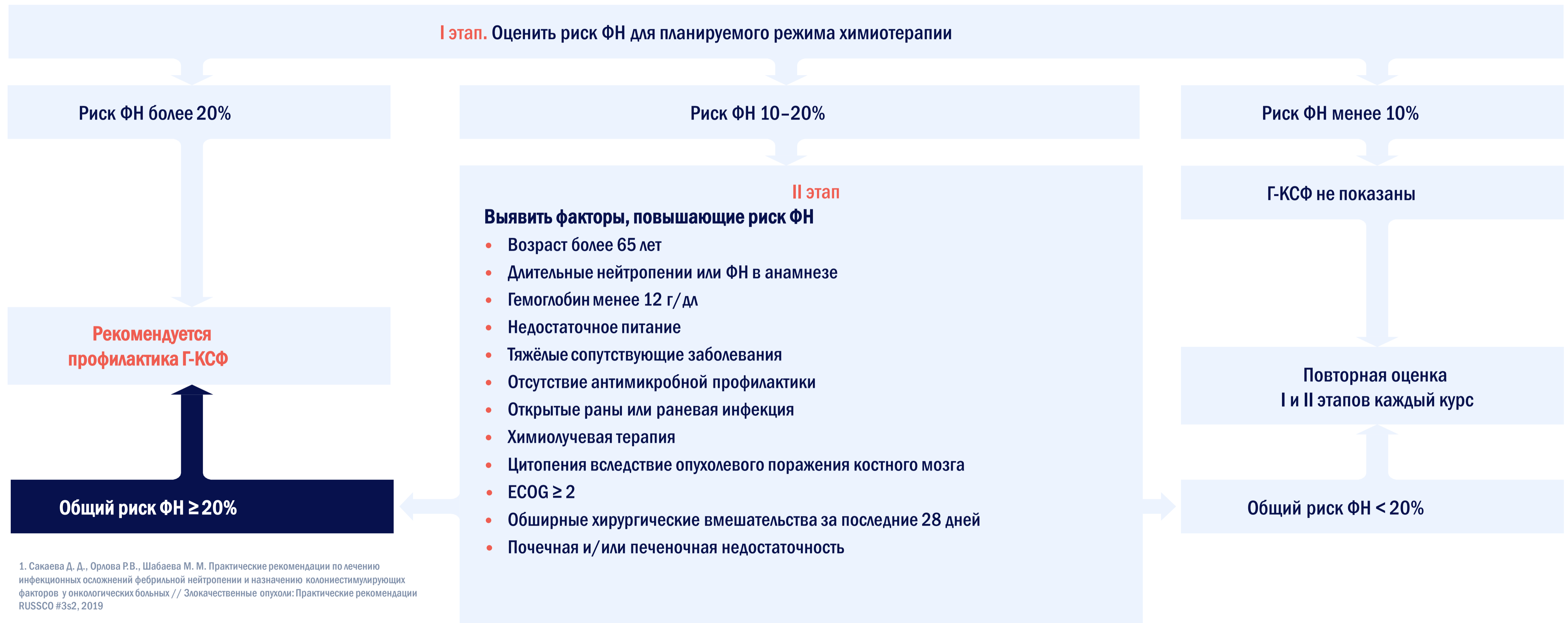


Профилактика

Лечение

- **И это разные протоколы**
 - **И разные цели**

Оценка риска фебрильной нейтропении



1. Сакаева Д. Д., Орлова Р.В., Шабаета М. М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колонистимулирующих факторов у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019

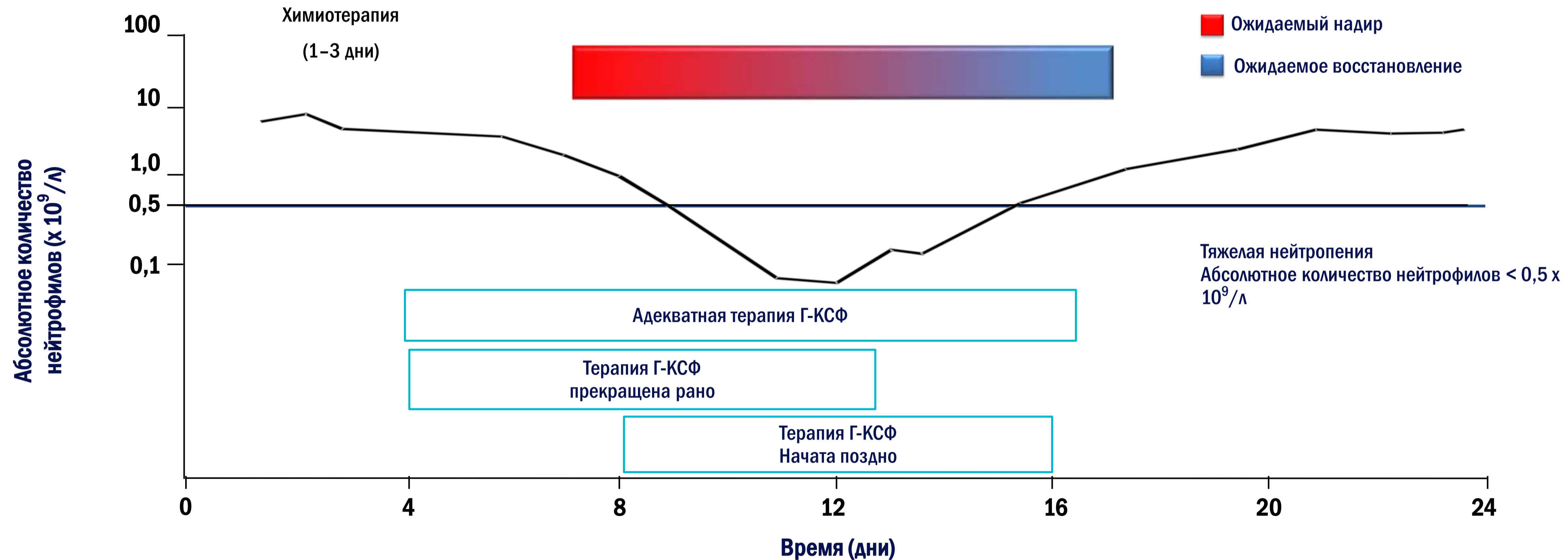
ФН >20%

ФН 10-20%

ФН <10%

Риск ФН возрастает, если терапия Г-КСФ для ежедневного введения прекращается слишком рано или начинается слишком поздно

- Раннее прекращение терапии Г-КСФ может повышать риск развития нейтропении
- Позднее начало терапии Г-КСФ может не позволить достаточному количеству клеток-предшественников развиться и достичь восстановления оптимального количества нейтрофилов



Г-КСФ и ПЭГ-Г-КСФ. Отличия



Пегилирование приводит к улучшению фармакокинетических свойств и увеличению периода полувыведения (до 78 часов), что позволяет вводить препарат ЭКСТИМИЯ® однократно после каждого курса химиотерапии

ХТ – химиотерапия

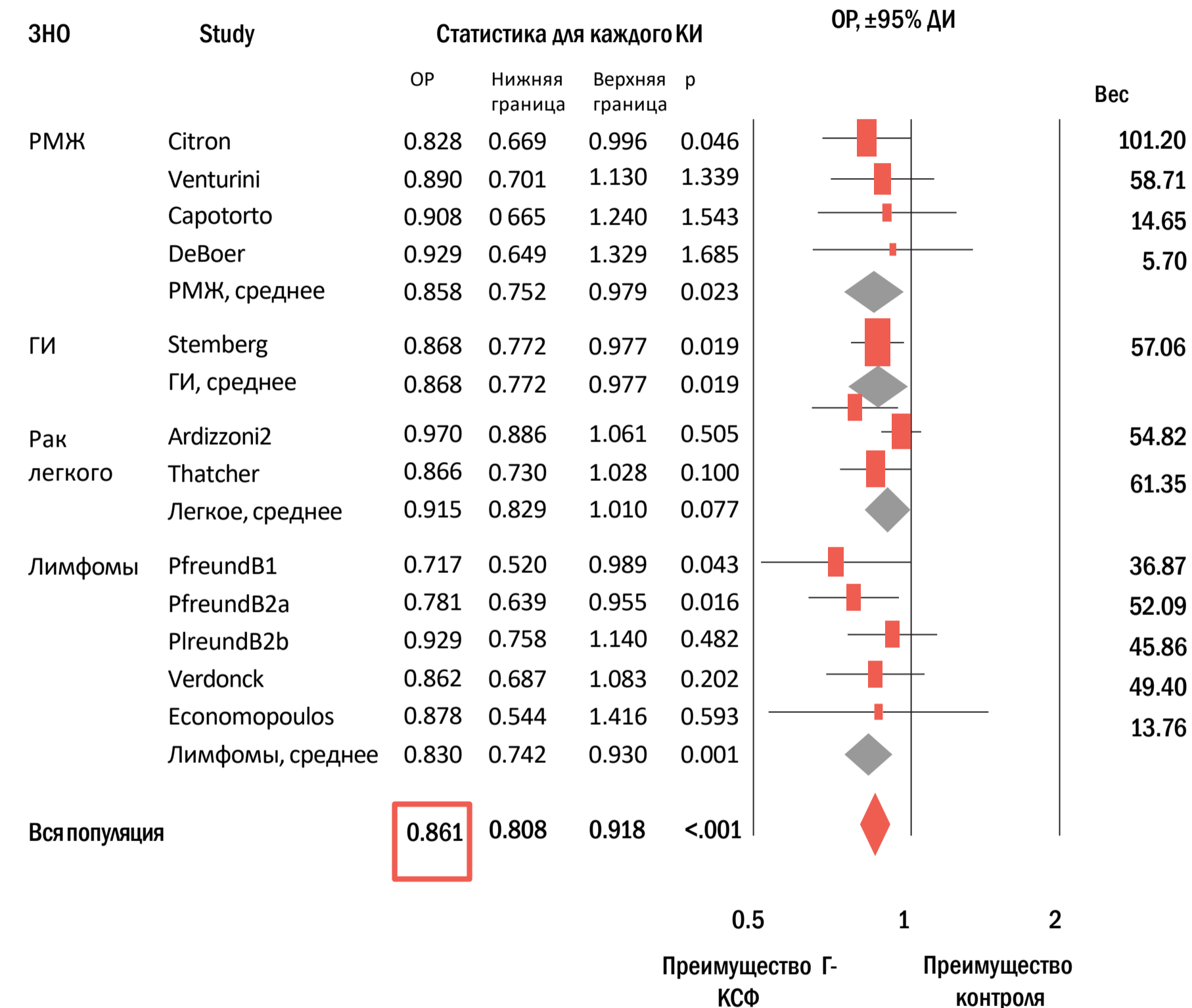
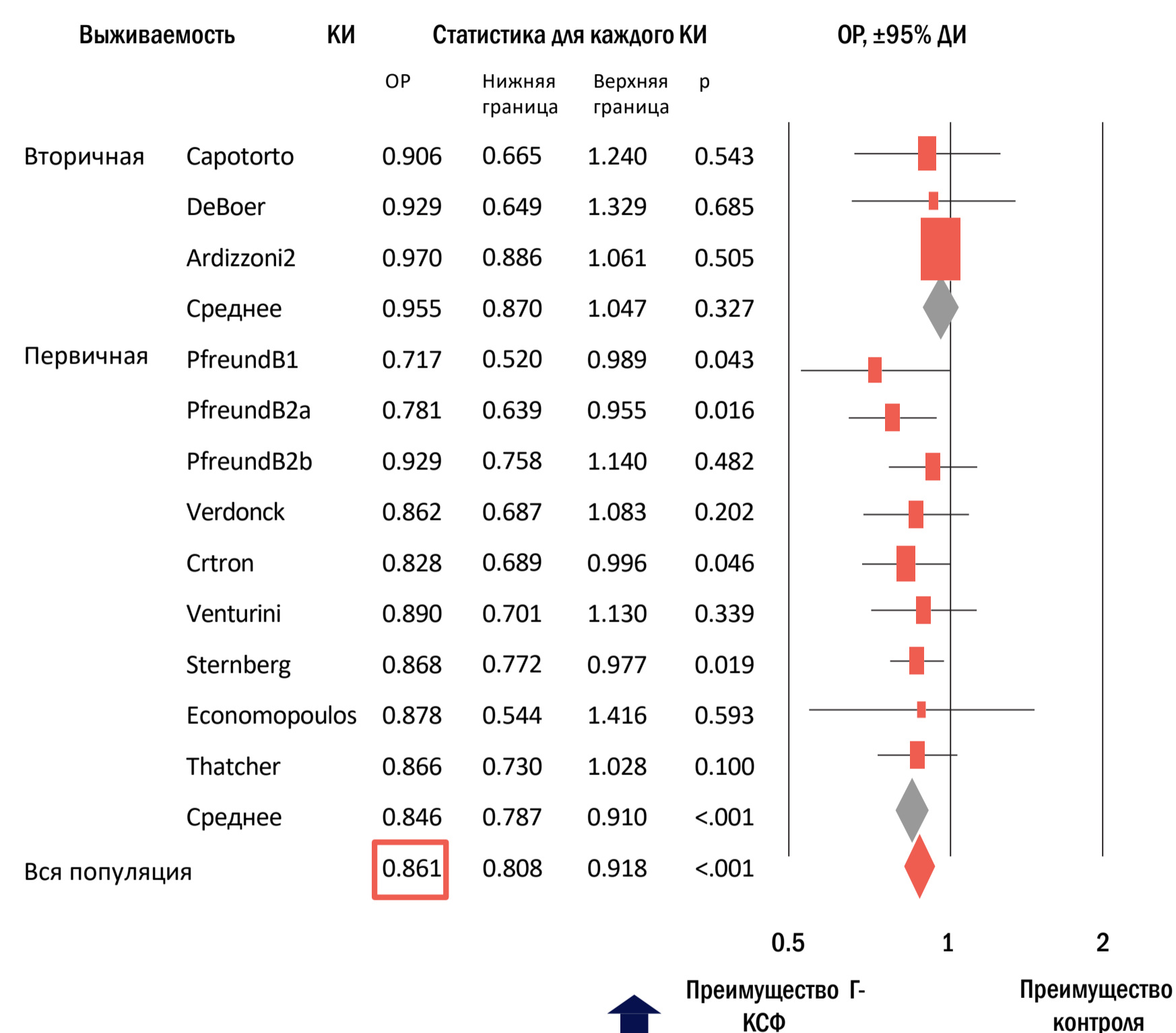
ПЭГ-Г-КСФ – пегилированная молекула гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Криворотько П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. Современная онкология. 2015; 17 (2): 45–52.

Г-КСФ увеличивают общую выживаемость и снижают смертность

61 исследование и 10 000 пациентов Медиана наблюдения 2 года



В

ВЫЖИВАЕМОСТЬ

СМЕРТНОСТЬ

КИ – клиническое исследование ОР – соотношение рисков ДИ – доверительный интервал Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 ЗНО – злокачественные новообразования РМЖ – рак молочной железы ГИ – гастроинтерстициальные опухоли

Применение препарата ЭКСТИМИЯ® позволит вашему пациенту получить полный объем ХТ в соответствии с клиническими рекомендациями



ЭКСТИМИЯ® (эмпэгфилграстим)

Форма выпуска: раствор для п/в 7,5 мг/мл, 1 мл.

Вводится п/к, ОДНОКРАТНО, не менее чем через 24 часа после окончания введения цитотоксической терапии.

Выведение препарата ЭКСТИМИЯ® регулируется по механизму обратной связи, что позволяет вводить препарат однократно и снижает риск гиперстимуляции миелопоэза

- Основным механизмом выведения эмпэгфилграстима является рецептор-опосредованный протеолиз
- При использовании у больных с нейтропенией эмпэгфилграстим циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока АЧН не восстановится, и нейтрофилы не разрушат препарат

Показания для применения:

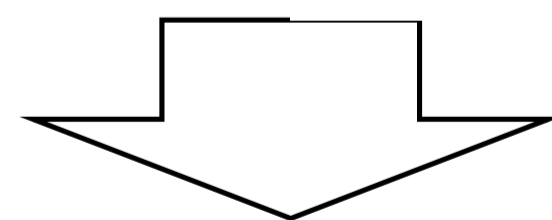
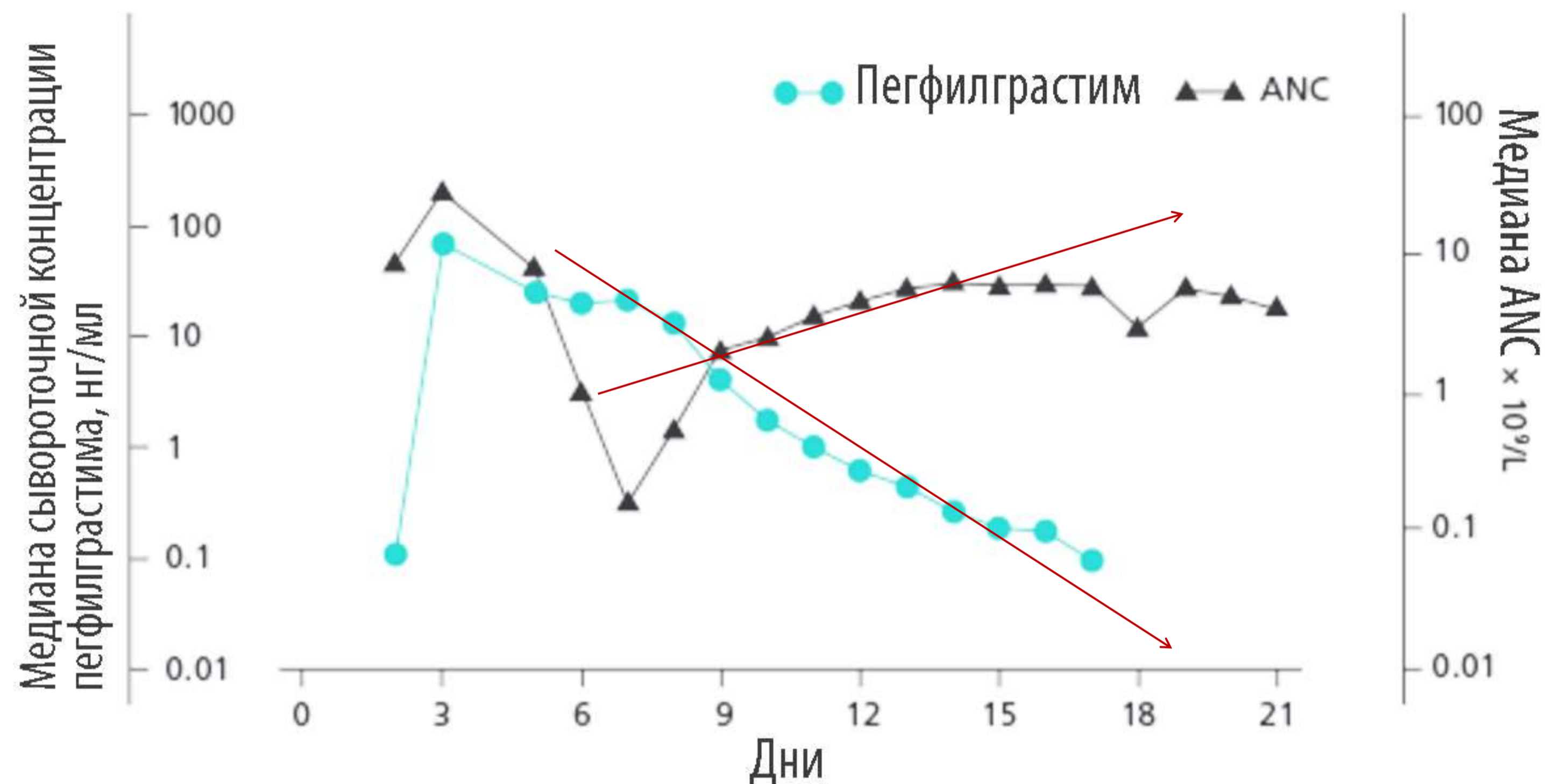
Для снижения продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, при цитостатической терапии по поводу злокачественных новообразований

**О лейкоцитозе и
гиперлейкоцитозе на фоне
применения Г-КСФ**



Выведение препарата Экстимия® регулируется по механизму обратной связи, что позволяет вводить препарат однократно и снижает риск гиперстимуляции миелопоэза

1. Механизм выведения эмпэгфилграсима - рецептор-опосредованный протеолиз
2. При использовании у больных с нейтропенией эмпэгфилграсим циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока АЧН не восстановится, и нейтрофилы не разрушат препарат



- ✓ Более сбалансированный контроль нейтрофилов по сравнению с короткими формами Г-КСФ

В исследованиях Экстимия® не зарегистрировано ни одного эпизода гиперлейкоцитоза

Таблица 175. Описательная статистика для уровня лейкоцитов ($10^9/л$) на протяжении 4 цикла.

		Визит 49 64 день / 1 день х/т	Визит 50 65 день	Визит 51 66 день	Визит 52 67 день	Визит 53 68 день	Визит 54 69 день	Визит 55 70 день	Визит 56 71 день	Визит 57 72 день	Визит 58 73 день	Визит 59 74 день	Визит 60 75 день	Визит 61 76 день	Визит 62 77 день	Визит 63 78 день	Визит 64 81 день	Визит 65 85 день / 1 день след. курса	Визит 66 92 день
Группа №1 (BCD-017 6 мг) (n=42)	Среднее значение	9,337	9,137	55,555	38,104	21,675	6,042	3,295	4,795	7,854	9,851	10,823	11,258	11,302	9,998	8,978	8,278	8,671	2,533
	Медиана	9,00	8,78	59,71	38,50	19,32	4,80	3,13	4,10	6,30	8,82	9,60	9,80	10,66	9,60	8,44	8,21	7,50	1,70
	Минимум	2,72	3,5	18,3	4,28	9,1	1,5	0,83	0,7	1,26	2,8	3,7	4,3	4,3	4,1	3,9	3,4	4	0,6
	Максимум	16,42	17,29	84,5	74,9	52,2	16,4	8,1	10,16	20,1	25,55	28,32	30,12	28,57	24,84	16,42	20	23,74	8,3
	Н, квартиль	6,80	6,45	47,20	27,11	14,86	3,80	2,00	2,84	4,90	6,80	7,27	8,10	8,00	7,60	6,90	5,93	6,40	1,20
	В, квартиль	11,43	11,75	67,06	47,70	27,20	7,60	4,30	6,75	10,95	12,90	13,65	12,70	13,30	11,47	11,20	9,80	10,20	2,90
	CO	3,092	3,458	15,876	15,795	9,788	3,292	1,682	2,523	4,180	4,545	5,117	5,021	4,692	3,841	2,976	3,422	3,932	1,996
КВ %	33,11	37,85	28,58	41,45	45,16	54,48	51,05	52,61	53,22	46,13	47,28	44,60	41,51	38,42	33,15	41,34	45,35	78,79	
Группа №2 (BCD-017 7,5 мг) (n=43)	Среднее значение	10,114	9,646	57,745	41,048	23,312	7,866	4,304	6,146	9,785	11,320	11,555	12,962	11,902	11,349	10,256	7,292	8,662	3,837
	Медиана	8,45	9,50	60,59	40,30	20,36	5,84	3,50	5,40	9,10	11,07	11,86	12,02	11,70	10,65	9,79	6,85	7,70	2,55
	Минимум	2,35	4,2	3,22	3,68	2,93	1,24	0,49	0,5	0,53	0,95	0,44	0,89	1,3	2,09	2,27	2,97	4,19	0,96
	Максимум	25,3	17,22	89	73,3	69,4	52,6	15,9	20,61	29,6	39,6	30,4	39,4	28	25	22,3	13,7	19,98	35,1
	Н, квартиль	6,53	6,70	52,80	32,01	16,05	3,40	2,10	3,51	5,07	7,40	7,10	8,15	7,90	8,50	8,10	5,60	6,20	1,60
	В, квартиль	11,20	12,25	69,20	48,80	26,91	7,90	5,30	7,30	11,73	12,90	14,50	16,05	14,70	14,10	12,00	8,73	11,20	2,97
	CO	5,064	3,416	18,062	14,240	12,465	9,299	3,178	4,401	6,704	7,106	6,179	7,057	5,354	4,846	3,892	2,657	3,766	6,350
КВ %	50,07	35,41	31,28	34,69	53,47	118,22	73,85	71,61	68,51	62,78	53,47	54,44	44,99	42,70	37,95	36,44	43,48	165,51	
Группа №3 (Дейк-остим) (n=43)	Среднее значение	7,552	7,711	39,283	23,367	11,764	4,085	2,137	2,846	6,526	11,701	12,856	14,670	10,730	9,623	8,470	6,180	6,797	2,954
	Медиана	6,80	7,61	38,50	21,80	11,10	3,30	1,70	2,12	6,38	9,20	11,05	11,71	8,50	6,64	5,52	5,40	5,80	1,65
	Минимум	4,3	1,7	6,75	10,4	1,9	1,8	0,5	0,7	0,9	1	1,7	1,8	2,6	2,3	2,7	2,6	2,9	0,4
	Максимум	14,82	15,4	64,4	40,53	23,98	10,6	14,38	12,57	19,32	37	31,9	50,7	26,2	53,2	38,9	12,51	17,52	14,28
	Н, квартиль	5,27	5,80	29,30	18,40	8,96	2,70	1,10	1,31	2,62	5,76	7,90	7,81	6,37	5,20	4,31	3,79	4,82	1,00
В, квартиль	8,71	9,20	48,17	28,80	14,14	4,90	2,41	3,60	10,10	16,39	19,30	16,29	13,05	9,99	7,94	7,60	8,50	3,50	

ДВС – Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

РКИ - Рандомизированное контролируемое испытание.

LEGEEITY - Многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию

Согласно данным РКИ Экстимия®:

- количество лейкоцитов к началу следующего цикла всегда приходило в норму при терапии эмпагфилграстимом.
- не было зарегистрировано ни одного эпизода гиперлейкоцитоза¹.

В пострегистрационном исследовании LEGERITY не было зарегистрировано ни одного эпизода гиперлейкоцитоза².

Гиперстимуляция миелопоэза. Гиперлейкоцитоз.

Гиперлейкоцитоз - повышение уровня лейкоцитов $>100 * 10^3/\mu\text{L}^1$.

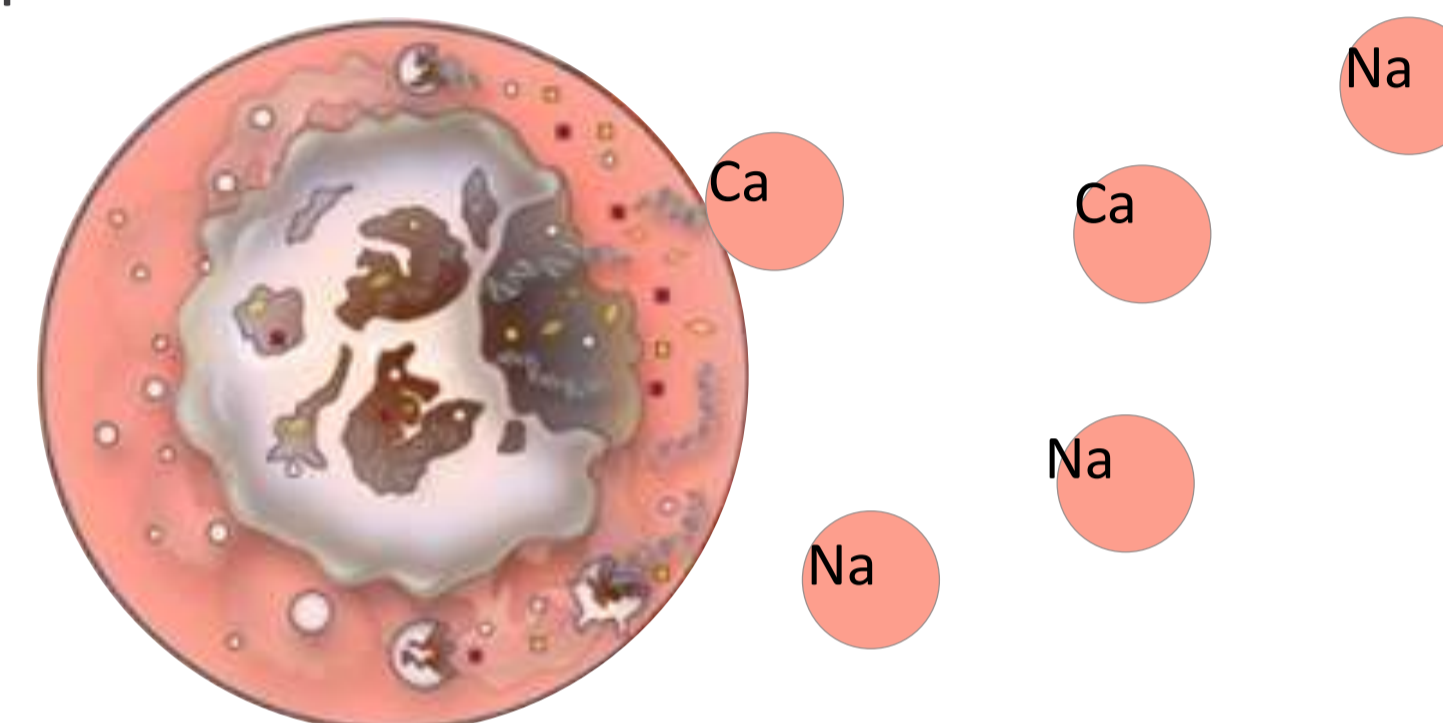
Как часто наблюдается гиперлейкоцитоз?

- В клинических исследованиях филграстима, лейкоцитоз $>100 * 10^3/\mu\text{L}$ наблюдался у 5% пациентов².
- В клинических исследованиях пэгфилграстима, лейкоцитоз $>100 * 10^3/\mu\text{L}$ наблюдался у 1% пациентов³.

Терапия – механическое удаление клеток, лейкоцитаферез⁴.

Чем опасен гиперлейкоцитоз?⁴

Возникновением, на фоне терапии, синдрома массивного опухолевого распада



Развитием лейкостаза, что приводит к развитию неврологических нарушений, респираторного дистресс-синдрома на фоне поражения легких, ДВС-синдрома с развитием жизнеугрожающих кровотечений.

Лейкоцитоз при использовании пролонгированных Г-КСФ

?

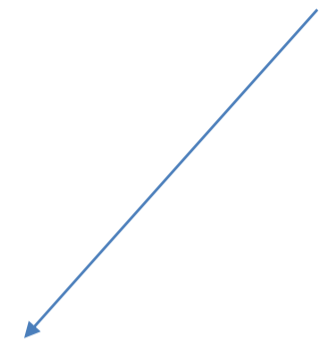
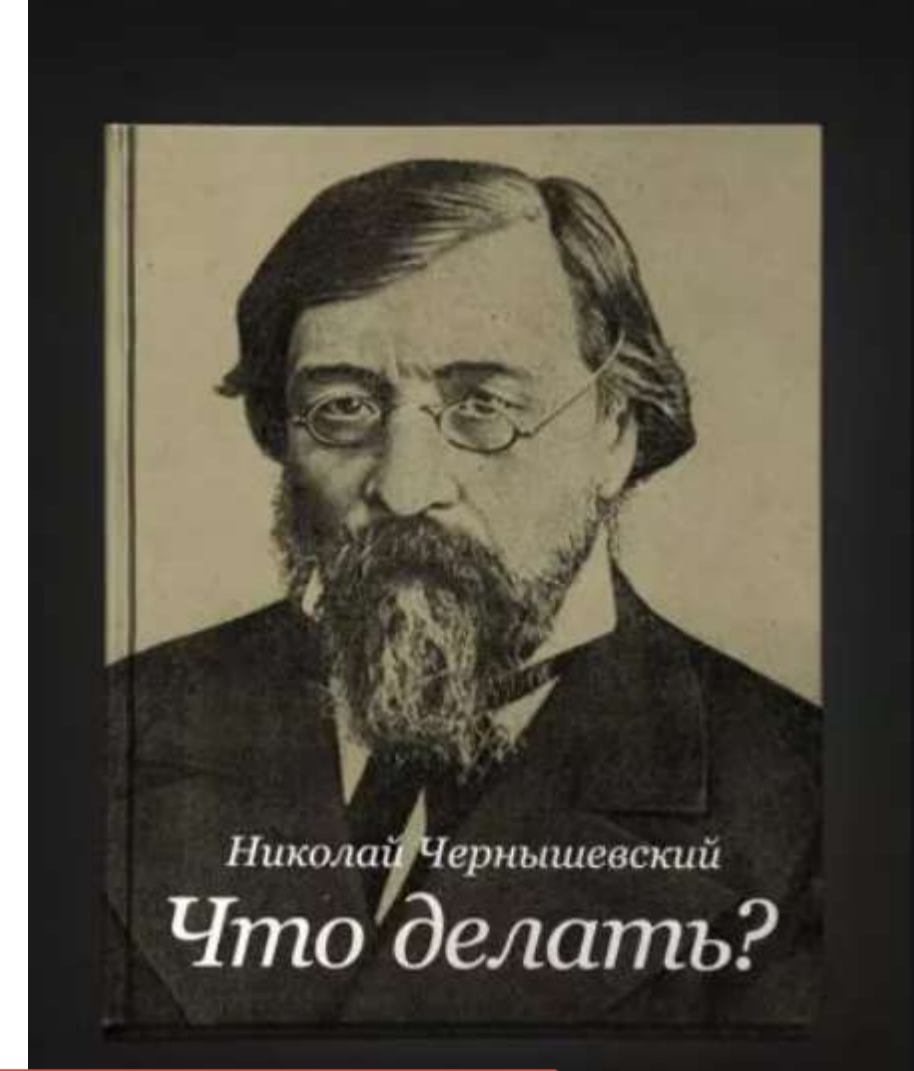
Опасен ли лейкоцитоз после применения эмпэгфилграстима?

Ответ

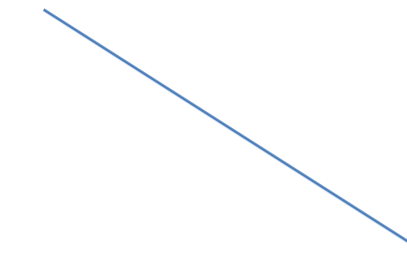
Нет

эмпэгфилграстим циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока АЧН не восстановится, и нейтрофилы не разрушат препарат

Нейтропения и что с ней делать

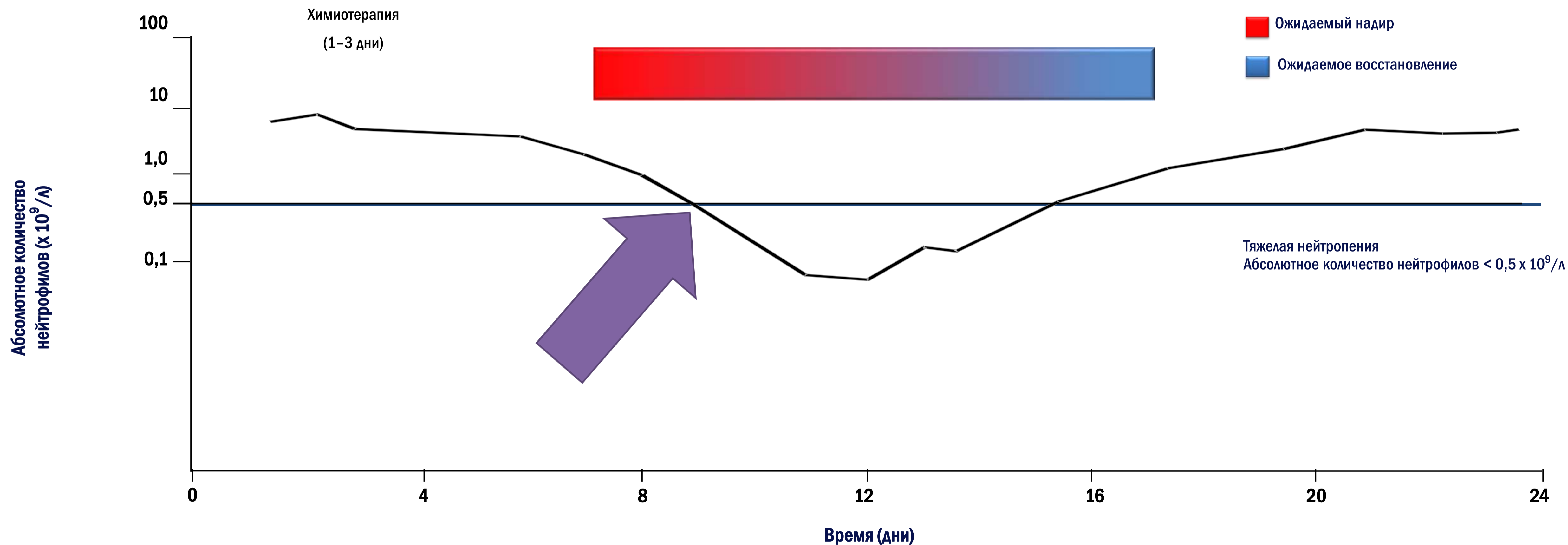


Профилактика



Лечение

Риск ФН возрастает, если терапия Г-КСФ для ежедневного введения прекращается слишком рано или начинается слишком поздно



Амбулаторное лечение пациентов с солидными опухолями и нейтропенией

Гипертермия $\geq 38^{\circ}\text{C}$

1. Осмотр.
2. Общий анализ крови (уровень нейтрофилов!), биохимический (мочевина, креатинин, калий, хлор).
3. Определение сатурации крови
4. Общий анализ мочи.
5. Посев крови и мочи.
6. Рентгенография органов грудной клетки.
7. Оценка риска по шкале MASCC.

Пациенты:

- без гастростомы (включая эндоскопические);
- с гипертермией $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- с абсолютным количеством нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$;
- без подтвержденных очагов инфекции;
- с низким риском по шкале MASCC (≥ 21)

Оценка прогностического индекса риска осложнений у больных с фебрильной нейтропенией (шкала MASSC)

Показатель	Баллы
Выраженность основного заболевания. Нет признаков	5
Умеренные признаки	3
Отсутствие гипотонии	5
Отсутствие хронической обструкции лёгких	4
Отсутствие инвазивного микоза в анамнезе	4
Негематологическая (солидная) опухоль	4
Отсутствие признаков дегидратации	3
Амбулаторный больной	3
Возраст <60 лет	2

Амбулаторное лечение пациентов с солидными опухолями

Если пациент не удовлетворяет данным критериям, лечение фебрильной нейтропении по протоколу для стационарных пациентов

Если пациент удовлетворяет данным критериям - комбинированная терапия:

- ципрофлоксацин - 750 мг внутрь 2 раза в день;
- амоксиклав - 875 мг внутрь 2 раза в день.

При аллергии на пенициллин:

- клиндамицин - 600 мг внутрь 3 раза в день плюс ципрофлоксацин - 750 мг 2 раза в день,
или
- азитромицин - 500 мг внутрь 1 раз в день плюс ципрофлоксацин - 750 мг 2 раза в день,
или
- левофлоксацин - 750 мг 1 раз в сутки,
или
- моксифлоксацин - 400 мг 1 раз в день

Спасибо за внимание!

Ros OncoWeb

ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
СОЗДАН В 1997 ГОДУ




RASSC

