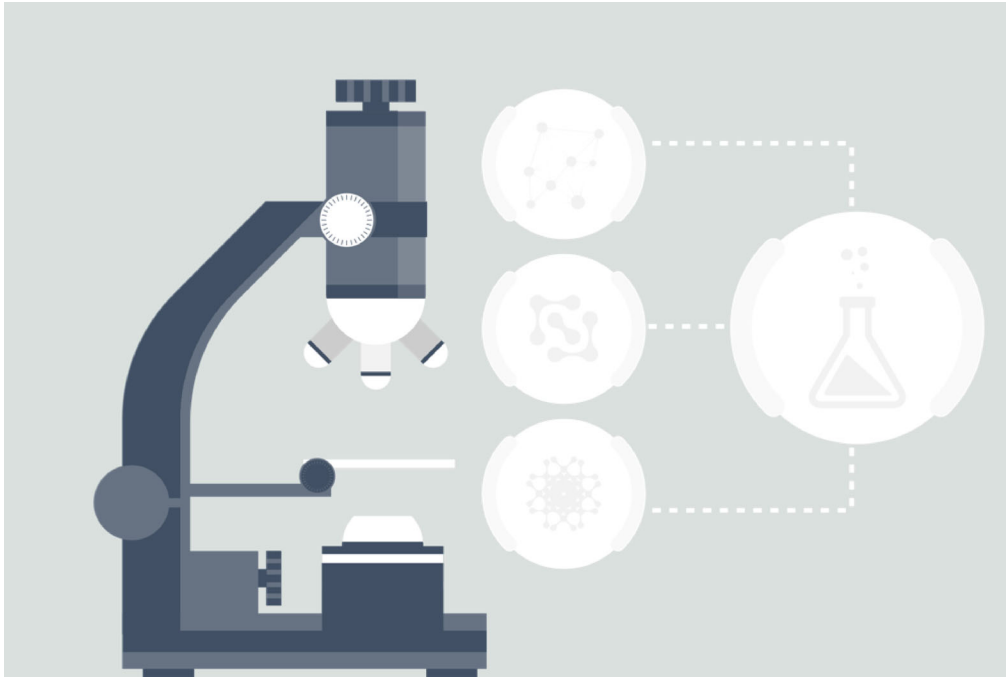


Filgrastiimi

Juha Kolehmainen



Nivestim 12 MU/0,2 ml, 30 MU/0,5 ml ja 48 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos, Hospira UK Ltd

Nivestim on yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla tuotettua granulosityttikasvutekijä filgrastiimia sisältävä biosimilaarivalmiste. Nivestimiä käytetään muun muassa tiettyjen luuytimen toimintaa estävien hoitojen yhteydessä lyhentämään neutropenian kestoa sekä ehkäisemään neutropeniasta aiheutuvia vakavia infektioita ja kuumeilua.

Luuytimen toimintaa lamaava solusalpaajahoito alentaa immuunijärjestelmälle olennaisten valkosolujen tuottoa. Yhdessä muiden syövän hoidosta aiheutuvien haittojen kanssa, solusalpaajahoito altistaa potilaan vakaville, jopa henkeä uhkaaville infektioille. Tämän riskin pienentämisessä granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) anto on merkittävä osa hoitoa. Filgrastiimista on todettu olevan myös terveystaloudellista hyötyä antibioottilhoidon keston ja sairaanhoitopäivien vähetessä. Filgrastiimia annetaan yleensä kerran päivässä injektiona ihon alle annoksella 5 µg/kg, useimmiten 1–2 viikon ajan solusalpaajahoidon päättymisestä.

Muita filgrastiimin käyttöaiheita ovat luuytimen kantasolujen aktivointi ja neutrofiilien esisolujen vapautumisen lisääminen verenkiertoon kantasolusiirteen luovutusta varten, synnyntäisen, syklisen tai idiopaattisen neutropenian hoito sekä bakteeri-infektioiden vaaran vähentäminen HIV-potilailla. Filgrastiimi annetaan joko ihon alle injektiona tai laskimoinfuusiona.

Farmakologia

Filgrastiimin farmakokinetiikka on verrannollinen lääkeannokseen puhdistuman noudattaessa ensimmäisen asteen kinetiikkaa antotavasta riippumatta. Huippupitoisuus saavutetaan noin viiden tunnin kohdalla. Filgrastiimin vaikutus perustuu neutrofiilien esisolujen jakaantumista ja erilaistumista aktivoivaan vaikutukseen, mikä lisää neutrofiilien muodostusta. Filgrastiimilla on myös heikko veren monosyyttien sekä eosinofiilien ja basofiilien määrää lisäävä vaikutus.

Filgrastiimin vaikutuksesta tuotetut neutrofiilit toimivat tehokkaammin, mikä on osoitettu fagosytoosia ja kemotaksiaa mittaavilla testeillä. Neutrofiilien määrä puoliintuu noin kahden päivän kuluessa ja palautuu normaaliksi 1–7 päivässä hoidon päättymisestä. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta ei aiheuta muutoksia lääkkeen annostussuosituksiin.

Teho

Nivestim tehoa verrattiin alkuperäisvalmiste Neupogeniin rintasyöpäpotilailla tutkimuksessa, johon osallistui 183 potilasta Nivestim-ryhmässä ja 95 potilasta vertailuryhmässä. Vakavan neutropenian (ANC, neutrofiilien absoluuttinen määrä $<0,5 \times E9/l$) kesto oli keskimäärin 1,8 päivää Nivestim-ryhmässä ja 1,5 päivää vertailuryhmässä. Kuumeinen neutropenia esiintyi 2,4 %:lla molemmissa ryhmissä hoitosyklien 1–3 aikana. Filgrastiimin teho osoitettiin aikaisemmassa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa rintasyöpäpotilailla vakavan neutropenian keston ollessa 1,1 päivää filgrastiimiryhmässä ja 3,8 päivää lumeryhmässä ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Haittavaikutukset

Filgrastiimin yleisimmät haittavaikutukset ovat lievä tai keskivaikea, kipulääkkeillä hoidettavissa oleva luukipu (esiintyy 10–14 %:lla), lihas- ja selkäkipu, päänsärky sekä verenkuvan muutokset. Verenkuvaa tuleekin seurata hoidon aikana säännöllisesti. Noin kolmanneksella filgrastiimihoidosta saavista potilaista on kuvattu pernan koon kasvua, jota on seurattava kliinisillä ja kuvantamistutkimuksilla. Myös kohonneita maksaentsyymi- ja virtsahappotasoja on kuvattu filgrastiimilla hoidetuilla potilailla.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat allogeenisen luuydinsiirron yhteydessä esiintyvä hylkimisreaktio (GvHD) ja pääasiassa terveillä luovuttajilla todetut keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset, jotka voivat ilmetä veriysköksinä, keuhkoverenvuotona, keuhkotiivistymänä, hengenahdistuksena ja hapen puutteena. Nämä haittavaikutukset esiintyvät harvoin ja niitä on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa. Filgrastiimihoidon aikana on seurattava sekä keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia että infektion oireita.

Vaikka pitkäkestoisen filgrastiimihoidon yhteys sytogeneettisten poikkeamien, myelodysplastisen oireyhtymän tai leukemian kehittymiselle on epäselvä, suositellaan säännöllistä luuydintutkimusta solutason muutosten poissulkemiseksi lääkettä pitkään käytettäessä.

Filgrastiimi aiheuttaa valkosolujen nopean jakautumisen, jolloin solunsalpaajahoidojen vaikutus soluihin voimistuu lisäten vakavan neutropenian riskiä. Tämän vuoksi filgrastiimia tulee antaa vasta vuorokauden kuluttua solusalpaajahoidosta. Nykyisen hoitokäytännön mukaan filgrastiimia ei tule käyttää solusalpaaja-annoksen lisäämiseen hoidosta saatavan hyödyn jäädessä pieneksi haittojen samanaikaisesti lisääntyessä.

Pohdinta

Markkinoillamme on tällä hetkellä kolme eri granylosyyttikasvutekijää, filgrastiimia (Nivestim, Neupogen, Ratiograstim, Zarzio), lenograstiimia (Granocyte) ja pegfilgrastiimia (Neulasta), sisältäviä valmisteita. Lenograstiimin, joka on glykosyloitu muoto filgrastiimista, on eräissä tutkimuksissa todettu vähentävän merkitsevästi enemmän neutrofiilien puutoksen yhteydessä esiintyviä kuumejaksoja ja lisäävän CD34+-solujen tuottoa verrattuna filgrastiimiin autologisen veren kantasolusiirron saavilla potilailla. Tämän on arvioitu liittyvän glykosylaatioon, joka lisää lääkeainemolekyylin reseptoriaffiniteettiä. Myös filgrastiimin pitkävaikutteisen muodon pegfilgrastiimin paremmasta tehosta filgrastiimiin nähden on saatu viitteellisiä tuloksia. Näiden tulosten varmistamiseksi tarvitaan kuitenkin vielä lisätutkimuksia. Euroopan syöväntutkimus- ja hoitojärjestö (EORTC) suosittelee kaikkia edellä mainittuja granulosyyttikasvutekijöitä ennaltaehkäisevänä liitännäishoitona aikuispotilailla kemoterapiassa, jossa kuumeisen neutropenian riski on lisääntynyt tai mikäli neutropenian riskin takia joudutaan alentamaan syövän ennustetta parantavaa sytostaattiannosta.

HYVÄ TIETÄÄ

Nivestim-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR).

Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history" ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdestä "Product information".

KIRJALLISUUTTA

Aapro MS, ym. . 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony 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.

Del Giglio A, ym. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer* 2008; 8: 332.

Elonen E. Granulosyyttikasvutekijöiden käyttöaiheet. *Duodecim* 1997; 113: 2319–25.

Orciuolo E, ym. Lenograstim reduces the incidence of febrile episodes, when compared with filgrastim, in multiple myeloma patients undergoing stem cell mobilization. *Leuk Res* 2010 Dec 4; [Epub ahead of print].

Remes K. Soluterapia *Duodecim* 1998; 114: 1269.

Riikonen P, ym. Valkosolukasvutekijät pahanlaatuisten tautien tukihoidona. *Duodecim* 2002; 118: 2249–54.