

Portál DIOS – verze II

Druhá verze portálu DIOS a jeho elektronické knihovny chemorežimů přináší nové informace a nové nástroje týkající se problematiky toxicity chemoterapie. Jde především o problematiku febrilní neutropenie a její profylaktické léčby.

Febrilní neutropenie

Febrilní neutropenie je stav definovaný jako stav s teplotou a/nebo s jinou klinicky nebo mikrobiologicky dokumentovanou známkou infekce. Teplotou je míněn zjištěný výskyt teploty nad 38.5 °C nebo teplota nad 38 °C trvající více než 1 hodinu nebo opakované zjištění teploty nad 38 °C v odstupu 12 hodin. Neutropenií je míněn zjištěný počet neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$.

Febrilní neutropenie může být závažný až život ohrožující stav. U chemoterapeutické léčby se s ním setkáváme často, neboť mezi nejčastější nežádoucí účinky cytostatik patří myelosuprese. Následkem toho je organismus daleko náchylnější k infekcím. Febrilní neutropenie bývá jedním z důvodů redukce dávek nebo přerušení probíhající chemoterapie. Tím dochází k poklesu intenzity dávky s ní i efektivity celé terapie. Je tedy nanejvýš vhodné febrilní neutropenii předcházet, a to podáním profylaktické podpůrné terapie.

Profylaxe febrilní neutropenie

Febrilní neutropenii lze předcházet podáním G-CSF preparátů. Jedná se filgrastim a pegfilgrastim. Oba stimulují vyplavování krevních progenitorových buněk a bílých krvinek (především neutrofilů) do krve. Pegfilgrastim je filgrastim vázaný na další látku, která zabezpečuje jeho pomalejší vylučování z organismu. Může tak být podáván méně často a jeho podávání je pro pacienta komfortnější. Výzkum u vybraných diagnóz prokazuje vyšší účinnost pegfilgrastimu než filgrastimu [1-3].

Riziko febrilní neutropenie

Ne u všech chemoterapeutických režimů je podávání růstových faktorů doporučeno. Na základě klinických studií byla pod hlavičkou organizace EORTC zpracována guidelines [4], která uvádí jednak riziko FN vybraných režimů, jednak doporučení k aplikaci G-CSF faktorů. Dle doporučení jsou režimy rozděleny na tři skupiny:

- Režimy s nízkým rizikem FN – riziko do 10 %
- Režimy se středním rizikem FN – riziko 10 – 19%
- Režimy s vysokým rizikem FN – riziko 20 a více procent

U režimů s nízkým rizikem není profylaktická léčba G-CSF faktory doporučena. Naopak u režimů s vysokým rizikem je profylaktická léčba doporučena vždy pro všechny pacienty. U režimů se středním rizikem je na lékaři, aby zvážil další faktory, které mohou výsledné riziko FN zvýšit až nad hraničních 20 %. Mezi tyto faktory patří:

- Léčebný záměr terapie – kurativní nebo záměr prodloužit přežití pacienta
- Význam dodržení režimu pro efekt terapie - redukce nebo odklad terapie je spojen se špatnou prognózou

- Věk pacienta > 65 let
- Pokročilé onemocnění
- Špatný performance status
- Ženské pohlaví
- Hemoglobin < 12 g/dl
- Špatný nutriční stav
- Předchozí epizoda febrilní neutropenie

Jednotlivé faktory byly zařazeny na základě publikovaných dat. Zmíněná publikace EORTC uvádí jednak odkazy na tyto primární práce, jednak byl každému faktoru přiřazen stupeň významnosti, který určil panel expertů na základě publikovaných důkazů. Nejprůkaznějšími faktory jsou věk nad 65 let a pokročilé onemocnění, které byly prokázány meta-analýzou několika dobře designovaných kontrolovaných studií.

DIOS II

Druhá verze portálu DIOS má za cíl zpřístupnit informace o problematice febrilní neutropenie všem návštěvníkům portálu. V rámci tohoto cíle byl portál a elektronická knihovna rozšířena a doplněna o:

- Stupeň rizika FN pro jednotlivé režimy
- Odkazy na odbornou literaturu – primární zdroje popisující riziko FN
- Novou verzi plánovače terapie
- Nový nástroj FN monitor

V druhé verzi portálu DIOS zůstali zachovány všechny stěžejní softwarové nástroje v sekci **DIOS**, nové verze nástrojů byly uspořádány do nové sekce **DIOS & EORTC guidelines** (obrázek 1).



Obrázek 1: Nová verze softwarových nástrojů

Nové nástroje kombinují původní informace o struktuře chemorežimu s novými informacemi o riziku febrilní neutropenie získané z oficiální publikace organizace EORTC [4].

Rizikovitost režimu z pohledu FN je zobrazována přímo v nové verzi vyhledávače. Barevně jsou odlišeny režimy s nízkým, středním a vysokým rizikem FN. Dle stupně rizikovosti je uvedeno i doporučení EORTC o podání profylaktické léčby G-CSF. Pro režimy se středním rizikem je k dispozici tlačítko pro vstup do nové aplikace k vyhodnocení celkového rizika FN (FN monitor). U režimů se středním a vysokým rizikem je zároveň zobrazeno doporučené dávkování G-CSF pegfilgrastimu (obrázek 2).

AC(Fisher) - C50, adjuvantní, linie:1

	Dávka	Aplikace	Den aplikace	Interval
Cyklofosfamid	600 mg/m ²	iv	1	
Doxorubicin	60 mg/m ²	iv	1	
4 cykl. à 3 týdny				

Riziko FN: 2%
Podání G-CSF není indikováno
☒ FN Monitor

Podrobné info
Plánovač terapie
Kalkulátor intenzity dávky

AC/Docetaxel - C50, adjuvantní, neoadjuvantní, linie:1

	Dávka	Aplikace	Den aplikace	Interval
Cyklofosfamid	600 mg/m ²	iv	1	
Doxorubicin	60 mg/m ²	iv	1	
Pegfilgrastim	6 mg	sc	2	
4 cykl. à 3 týdny				
Docetaxel	100 mg/m ²	iv	1	
Pegfilgrastim	6 mg	sc	2	
4 cykl. à 3 týdny				

Riziko FN: 5% - 25%
Profylaktická aplikace G-CSF doporučena!
☒ FN Monitor

Podrobné info
Plánovač terapie
Kalkulátor intenzity dávky

Obrázek 2: Doplněná nová verze elektronické knihovny

Riziko FN je zobrazováno taktéž v okně s detailními informacemi o režimu – tlačítko Podrobné info. Zde jsou uvedeny také informace o primárních literárních zdrojích, odkud byla informace o riziku daného režimu čerpána. Pokud byla nalezena elektronická verze publikace je zobrazen přímo webový odkaz na tento zdroj (obrázek 3).

AC/Docetaxel - C50, adjuvantní, neoadjuvantní, linie:1

Detail režimu

Identifikace: 4*[(1;60.0;mg/m2;iv)A + (1;600.0;mg/m2;iv)C&21] + 4*[(1;100.0;mg/m2;iv)Dt&21]

	Dávka	Aplikace	Den aplikace	Interval
Cyklofosfamid	600 mg/m ²	iv	1	
Doxorubicin	60 mg/m ²	iv	1	
Pegfilgrastim	6 mg	sc	2	4 cykl. à 3 týdny
Docetaxel	100 mg/m ²	iv	1	
Pegfilgrastim	6 mg	sc	2	4 cykl. à 3 týdny

Naplánovat terapii
umožňuje naplánovat terapii pro tento režim u konkrétního pacienta.

Vypočítat intenzitu dávky
výpočte a srovná dosaženou intenzitu u konkrétní terapie se standardní intenzitou.

Riziko FN

Riziko FN: 5% - 25% ■■■ ■■■■ **Profylaktická aplikace G-CSF doporučena!** FN Monitor

Zdroje

National Comprehensive Guidelines Network. Myeloid Growth Factors. Available from: <http://www.nccn.org>. Accessed 7 September 2005.
 ▶ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf

E.A. Perez, L. Geeraerts and V.J. Suman et al., A randomised phase II study of sequential docetaxel and doxorubicin/cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer, *Ann Oncol* 13 (2002), pp. 1225-1235.
 ▶ <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/13/8/1225>

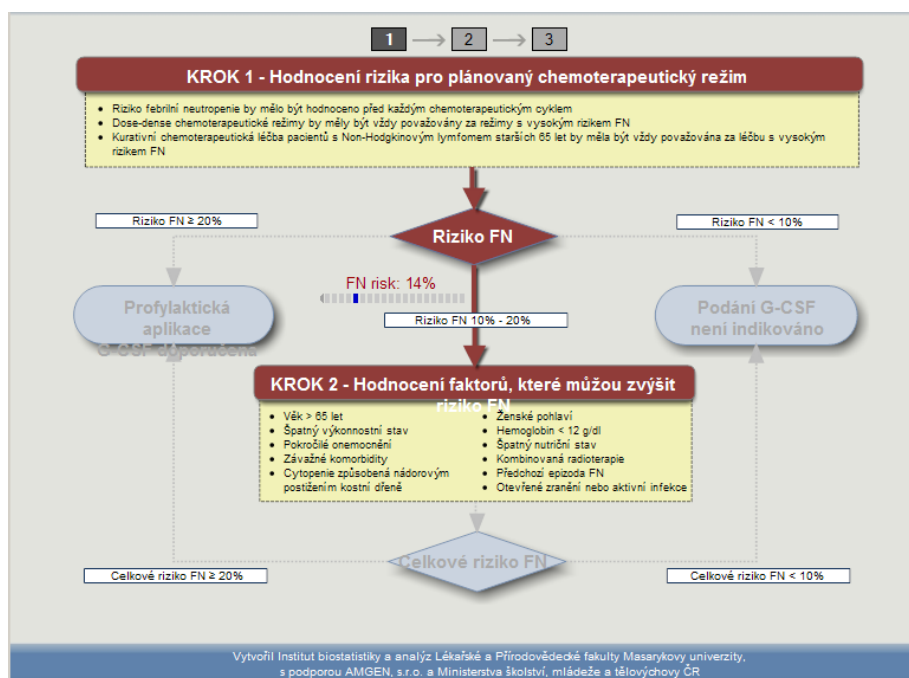
G. von Minckwitz, G. Raab and A. Caputo et al., Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group, *J Clin Oncol* 23 (2005), pp. 2676-2685.
 ▶ <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/23/12/2676>

Obrázek 3: Detailní výpis informací o režimu

Nová verze plánovače terapie zobrazuje u režimů se středním a vysokým rizikem doporučené den a dávku pegfilgrastimu přímo v plánovacím kalendáři. Dávkování pegfilgrastimu je i součástí tištěného plánu celé chemoterapie.

FN monitor

Nová aplikace FN monitor má za cíl shrnout EORTC doporučení v podobě názorného interaktivního schématu (obrázek 4).



Obrázek 4: FN monitor – základní schéma

Schéma znázorňuje, že u režimů s nízkým rizikem FN pod 10 % (pravé rameno schématu) profylaktická léčba G-CSF není indikována. Naopak u režimů s vysokým rizikem FN nad 20 % (levé rameno schématu) je profylaktická léčba G-CSF doporučena vždy. U obou ramen je konkrétní cesta k doporučení znázorněna po kliknutí na tlačítko 2 v horní části schématu. U režimů se středním rizikem mezi 10 a 20 % (prostřední rameno schématu) je doporučeno do hodnocení zahrnout další faktory. Po kliknutí na tlačítko 2 je zobrazeno okno, kde jsou všechny související faktory zobrazeny formou zatrhávacích nebo výběrových polí. Lékař si může poznačit ty faktory, které jsou pro daného pacienta relevantní. Kliknutím na tlačítko Proved' hodnocení rizik FN je lékař dotázán, zda dle jeho názoru výsledné riziko FN překračuje hranici 20 %. Podle odpovědi je v základním schématu zvýrazněno konečné doporučení.

Riziko FN je do elektronické knihovny k jednotlivým režimům doplňováno postupně. Je snaha mít informaci o riziku FN podloženou vždy primární publikací. Je třeba také upozornit na fakt, že uváděná rizika se můžou ve dvou či více publikacích výrazně lišit. V tom případě je riziko uváděno jako interval s dolní o horní mezí. FN monitor pak počítá se zjištěnou horní mezí, tedy s největším publikovaným rizikem.

Reference

1. Martino, M., et al., Pegfilgrastim compared with filgrastim after high-dose melphalan and autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY, 2006. **77**(5): p. 410-415.
2. Pinto, L., et al., Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION, 2007. **23**(9): p. 2283-2295.
3. Schippinger, W., et al., Frequency of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving epirubicin and docetaxel/paclitaxel with colony-stimulating growth factors: A comparison of filgrastim or lenograstim with pegfilgrastim. ONCOLOGY, 2006. **70**(4): p. 290-293.

4. Aapro, M., et al., EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, 2006. **42**(15): p. 2433-2453.