

HEMOPOETICKÉ RŮSTOVÉ FAKTORY V PRAXI

MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika FN a UP v Olomouci

V lidském organismu je krvetvorba řízena stromatem kostní dřeně a celou řadou cytokinů. V současnosti jsou u nás k dispozici pro běžné klinické užití pouze dva z nich – granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF) a erythropoetin (EPO). Indikacemi k podání G-CSF jsou intenzifikace a dodržení termínů aplikace cytostatické léčby, primární a sekundární prevence a léčba neutropenie u vysoce rizikových nemocných, stimulace a sklizeň periferních krvetvorných buněk a urychlení přihojení štěpu po autologní nebo alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Indikací k dlouhodobému podávání G-CSF jsou vrozená a získaná onemocnění spojená s chronickou neutropenií (Kostmannův syndrom, idiopatická a cyklická neutropenie apod.). EPO je vhodný k léčbě anemie chronických chorob – zejména při protražované cytostatické léčbě některých nádorů, renální nedostatečnosti a také při léčbě nemocných s myelodysplastickým syndromem v nízkém riziku. Navíc jej lze použít při přípravě nemocného k operacím spojeným s velkou ztrátou krve nebo u vybraných nemocných v případě AB0 inkompatibilita po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. V článku je kromě přehledu současné literatury a doporučení pro podávání růstových faktorů diskutován také očekávaný vývoj v této oblasti.

Klíčová slova: cytokiny, hemopoetické růstové faktory, G-CSF, GM-CSF, erythropoetin, anemie chronických chorob, febrilní neutropenie, chemoterapie, transplantace krvetvorných buněk.

CLINICAL USE OF HAEMATOPOIETIC GROWTH FACTORS

The haematopoiesis is regulated in human body by bone marrow stroma and by many cytokines. At present, there are two of them available for clinical use in Czech Republic – granulocytic colony stimulating factor (G-CSF) and erythropoietin (EPO). Indications for the use of G-CSF comprise: dose-intensification of cytostatic treatment and reduction of chemotherapy delays, primary and secondary prophylaxis and treatment of neutropenia in high-risk patients, stimulation and harvest of peripheral haematopoietic stem cells and acceleration of engraftment after autologous or allogeneic stem cell transplantation. Long-term application of G-CSF is indicated in acquired or inherited disorders connected with chronic neutropenia (Kostmann's syndrome, idiopathic and cyclic neutropenia etc.). EPO is the treatment of choice in case of anemia of chronic disorders – mainly during prolonged chemotherapy of cancer, renal failure and also in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. Moreover, it could be used in preparation of patients for surgery with the risk of large volume blood loss or in selected patients after AB0 incompatible allogeneic stem cell transplantation. Besides the review of current literature and guidelines for haematopoietic growth factors use also expected development is discussed.

Key words: cytokines, haematopoietic growth factors, G-CSF, GM-CSF, erythropoietin, anemia of chronic disorders, febrile neutropenia, chemotherapy, stem cell transplantation.

Krvetvorba je v lidském organismu řízena jednak přímo stromatem kostní dřeně a jednak cytokiny. Řadí se k nim interleukiny (IL), hemopoetické růstové faktory, interferony a další regulační proteiny (např. chemokiny, somatomediny, neurotrofiny apod.) (7, 8). V naprosté většině případů jde o glykoproteiny, které jsou produkovány v bílých krvinkách, stromatu kostní dřeně, endotelích a v některých případech i v jiných tkáních. Všechny se účastní regulačně-informační sítě řídící krvetvorbu, imunitní a zánětlivé reakce. Působení cytokinové sítě je natolik komplexní, že přesnou úlohu jednotlivých mediátorů lze v některých případech určit pouze zčásti (viz obrázek 1). Je to právě komplexnost působení a vzájemná provázanost cytokinů, které komplikují nebo přímo brání terapeutickému užití některých z nich (např. IL-3, IL-6, faktor kmenových buněk – stem cell factor, SCF – nebo trombopoetin). Naopak, jiné faktory mají poměrně dobře definovaný a úzce vymezený účinek a jsou v současnosti běžně léčebně využívány. Patří k nim zejména některé

hemopoetické růstové faktory – granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF), granulocytární a makrofágy stimulující faktor (GM-CSF) a erythropoetin (EPO). Účinek G-CSF a GM-CSF se do značné míry překrývá a podle současných poznatků jsou oba v řadě indikací plně zaměnitelné. Větší přímé srovnávací klinické studie umožňující jednoznačná doporučení pro praktické použití nebyly provedeny. G-CSF je sice pro schopnost uvolnit z kostní dřeně vyšší počty krvetvorných CD-34 pozitivních buněk častěji využíván k jejich sklizení, nicméně efektivita těchto dvou růstových faktorů v profylaxi nebo léčbě neutropenie se významně neodlišuje. U nás se lze v běžné klinické praxi setkat výhradně s G-CSF a EPO, proto se v dalším textu omezím pouze na tyto dva.

Klinické užití granulocytární kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF)

G-CSF je glykoprotein složený ze 175 aminokyselin o molekulové hmotnosti 18 000 D. Jeho gen, který je uložen na 17. chromozomu,

byl naklonován v roce 1985. G-CSF se tvoří ve stromatu kostní dřeně, fibroblastech, makrofázích ale i endotelích. Hladina G-CSF v krvi je za bazálních podmínek měřitelná a pohybuje se mezi 20 až 100 pg/ml. Hladina je nepřímo úměrná počtu neutrofilů a zvyšuje se při zánětlivé reakci nebo po infekčním stimulu, jakým může být uvolnění endotoxinu. Receptor pro G-CSF je exprimován na multipotentních a myeloidních hemopoetických prekurzorech. Podle nejnovějších názorů má G-CSF významnou roli v regulaci růstu primitivních multipotentních prekurzorů, u nichž určuje diferenciaci do myeloidní linie (18). Dále je klíčovým regulačním faktorem granulopoézy, v níž zvyšuje proliferaci, urychluje růst a zrání a zkracuje čas potřebný k vyplavení zralých granulocytů do periferní krve (1, 18). Současně ovlivňuje funkci zralých elementů tím, že potencuje fagocytózu, chemotaxi, cytotoxické schopnosti neutrofilů a uvolňování dalších cytokinů (23). Ke klinickému použití je G-CSF k dispozici od roku 1991 v deglykosylované (filgrastim, preparát

Neupogen, aktuálně registrován a distribuován v ampulkách o obsahu 300 a 480 µg) a později také v glykosylované formě (lenogratim, preparát Granocyte, aktuálně není v ČR registrován).

Literatura věnovaná G-CSF (popřípadě GM-CSF) je rozsáhlá a její interpretace komplikovaná pro značné rozdíly mezi jednotlivými studiemi. (Těmto růstovým faktorům bylo v letech 1986 až 2002 věnováno více než 1 500 prací (12).) Některé odborné společnosti (např. ASCO, ESMO) proto nechávají skupinám vybraných odborníků vypracovat doporučení, ve kterých jsou přehledně diskutovány situace, v nichž je užití růstových faktorů podepřeno dostatečnými důkazy (3, 9, 11, 12, 17, 19). Pro potřeby doporučení jsou detailně analyzovány výsledky klinických studií s ohledem na počty zařazených nemocných, typ studie (největší váhu mají prospektivní randomizované a zaslepené studie) a způsoby interpretace výsledků. Výsledná doporučení jsou stručná a jednoznačná, nejsou ovšem závazná – ve většině klinických stavů má nezastupitelnou roli zkušený specialista a jeho individuální posouzení nemocného. Zkrácený přehled doporučení uvádím v tabulce 1 a 2.

G-CSF při profylaxi a léčbě neutropenie v rámci chemoterapie solidních nádorů a lymfoproliferativních chorob

Přes množství prací, jež je věnováno této problematice, je hodnocení výsledků studií, v nichž byly růstové faktory podány už během prvního cyklu chemoterapie (tzv. primární profylaxe), po rozvoji neutropenie (pokles granulocytů pod $0,5 \times 10^9/l$) až už bez nebo s do-

Tabulka 1. Doporučení pro podání G-CSF

- k primární nebo sekundární profylaxi neutropenie během léčby nemocných s malignitou u nichž je více než 40% riziko vzniku febrilní neutropenie, nebo u vysoce rizikových nemocných
- dodržení termínů a intenzifikace chemoterapie
- konsolidační chemoterapie AML (akutní myeloidní leukemie), indukční a konsolidační chemoterapie ALL (akutní lymfoblastická leukemie)
- mobilizace a sklizeň periferních krvetvorných buněk
- urychlení přijetí po autologní nebo alogenní transplantaci krvetvorných buněk
- vrozené nebo získané stavy spojené s chronickou neutropenií

provodem horečky (tzv. febrilní neutropenie) během cytostatické léčby (sekundární profylaxe), anebo v rámci léčby (febrilní) neutropenie poměrně rezervované. U nemocných se solidními nádory, maligními lymfomy, mnohočetným myelomem a s chronickou lymfatickou leukémií, kteří prodělali chemoterapii, dochází po podání G-CSF vždy ke zkrácení trvání neutropenie v průměru o 2-6 dnů (včetně nejrizikovější těžké neutropenie s hodnotami neutrofilů pod $0,1 \times 10^9/l$). V celé řadě studií se však nepodařilo prokázat další zlepšení – tj. nedošlo k poklesu výskytu a závažnosti komplikací, zejména infekcí, nedošlo ke zkrácení délky podávání antibiotik ani hospitalizace a neprokázala se úspora vynaložených nákladů. Co je nejdůležitější, v řadě studií nebyla ovlivněna mortalita nemocných a nebylo prokázáno ovlivnění pravděpodobnosti dosažení remise malignity nebo zlepšení celkového přežití nebo přežití

Tabulka 2. Doporučení pro podání EPO (erythropoetinu)

- anemie při renální insuficienci
- příprava k plánovaným operacím s velkou ztrátou krve
- anemie chronických chorob u nemocných s malignitou, léčených chemoterapií*
- myelodysplastický syndrom typu refrakterní anemie a refrakterní anemie s prstenčitými sideroblasty (zejména při hladině endogenního EPO < 500 U/l)
- porucha erythropoézy po ABO inkompatibilní alogenní transplantaci krvetvorných buněk

Pozn. *indikováni jsou zejména nemocní během déletrvající chemoterapie se vstupní hodnotou Hb < 100 g/l, při hodnotách 100–120 g/l záleží na komorbiditě. Před indikací EPO je nezbytné vždy vyloučit jako příčinu anemie deficit železa, vitamínu B12 nebo folátu, krvácení a hemolýzu. Léčebná odpověď: dosažení Hb > 120 g/l, vzestup o 20 g/l, nebo ztráta závislosti na transfuzích.

bez návratu onemocnění. Na druhé straně studie, do nichž byli zařazeni rizikovní nemocní s pokročilou malignitou, ve vyšším věku, s preexistující neutropenií a infekcí a s významnou komorbiditou léčení intenzivními cytostatickými protokoly (vedoucími k těžké neutropenií ve více než 40 % případů) prokázaly jednoznačný přínos růstových faktorů i v některých z těchto ukazatelů. Například meta-analýzy primární profylaxe růstovými faktory u vysoce rizikových nemocných s maligními neHodgkinskými lymfomy prokázaly 44% snížení výskytu neutropenie, 43% redukcí výskytu těžkých infekcí, 47% zkrácení délky hospitalizací, a co je podstatné, také 80% snížení rizika oddálení dalšího cyklu chemoterapie (2, 21). Pokud se růstové faktory

Obrázek 1. Regulace hemopoézy růstovými faktory (podle P. Klenara: Klinická onkologie, Galén, Praha 2002, obr. 3.18, str. 29.).

Vysvětlivky:

GM-CSF – granulocytární a makrofágové kolonie stimulující faktor

G-CSF – granulocytární kolonie stimulující faktor

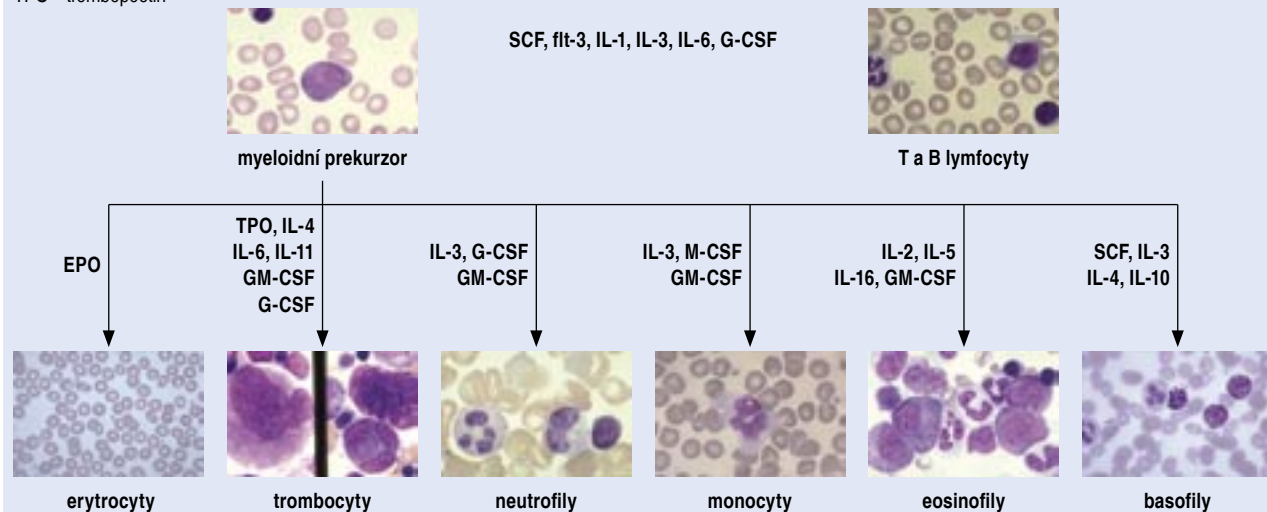
M-CSF – makrofágové kolonie stimulující faktor

IL- interleukin

SCF – stem cell factor

EPO – erythropoetin

TPO – trombopoetin



použijí k intenzifikaci chemoterapie (např. ke zkrácení intervalů léčby, jež by bez G-CSF nebylo myslitelné), lze prokázat také zlepšení celkového přežití nemocných. Například zkrácení intervalu, v němž byla podávána chemoterapie CHOP (cyklofamid, adriamycin, vinkristin, prednizon) ze tří na dva týdny u starších nemocných s vysoce rizikovými neHodgkinskými lymfomy, zlepšilo jejich celkové přežití o více než 15 % (13).

Užití G-CSF u akutních leukemií a myelodysplastického syndromu

Nemocní s akutními leukemiemi a myelodysplastickým syndromem s vysokým rizikem transformace do leukemie (tzv. podtyp RAEB I a II – refrakterní anemie s excesem blastů) měli by být léčeni intenzivní cytostatickou léčbou, vedoucí prakticky u všech nemocných k protrahované, těžké neutropenii. Pokud tato trvá dva týdny a déle, výrazně zvyšuje riziko výskytu těžkých infekčních komplikací (septických stavů, pneumonií a invazivních mykotických infekcí), jež jsou těžko zvládnutelné i nejmodernější antibiotickou a antimykotickou léčbou. Teoreticky by proto měli nemocní s těmito diagnózami představovat ideální indikaci pro podání růstových faktorů. Není tomu tak a rutinní podání růstových faktorů není doporučováno jak při indukční tak při konsolidační chemoterapii a to bez ohledu na fakt, že se nepodařilo prokázat stimulaci růstu nebo rezistence leukemických buněk růstovými faktory. Důvodem je chybění dostatečných důkazů, jež by svědčily o zlepšení výsledků chemoterapie, snížení rizika nebo tíže komplikací a délky trvání sledovaných parametrů (horečka, antibiotická léčba, hospitalizace) kromě neutropenie. Týká se to jak primární nebo sekundární profylaxe, tak léčby existující neutropenie. Konečné rozhodnutí je nicméně opět ponecháno na ošetřujícím lékaři, který musí vzít v potaz individuální riziko nemocného. Více důkazů o prospěšnosti růstových faktorů je nahromaděno ze studií zkoumajících jejich užití během konsolidačních chemoterapií a u nemocných s akutní lymfoblastickou leukemií. V těchto případech je často prokázáno zkrácení délky hospitalizace, zkrácení trvání antibiotické léčby, nižší výskyt těžších infekcí a dokonce lepší dodržení intervalů cytostatické léčby, i když bez průkazu zlepšení výsledků cytostatické léčby nebo přežití. Na druhé straně se zdá, že chronické podávání růstových faktorů u nemocných s myelodysplastickým syndromem nemá význam, i když existují zprávy, že G-CSF může zlepšit výsledky léčby anemie erythropoetinem. U akutních myeloidních leukemií existuje ještě jedna indikace podání růstových faktorů, o níž nepanuje jednoznačná shoda, a proto je doposud předmětem klinického zkoušení.

Je to podání G-CSF (resp. GM-CSF) před nebo během indukční chemoterapie s cílem „nastimulovat, popřípadě nasynchronizovat“ leukemické buňky do buněčného cyklu, čímž by se měla zvýšit účinnost podaných cytostatik (10). I v recentní literatuře existují studie s protichůdnými výsledky, což jednoznačně svědčí proti rutinnímu podání růstových faktorů v této indikaci. Pro zajímavost se lze ještě na okraj zmínit o raritních případech dosažení kompletní remise akutní myeloidní leukemie pouze po růstových faktorech u nemocných, u nichž byla kontraindikována cytostatická léčba (14).

G-CSF při mobilizaci a sklizni periferních krvetvorných buněk

Růstové faktory jsou jednoznačně indikovány k mobilizaci (nebo stimulaci) krvetvorných buněk z kostní dřeně a jejich sklizni separátory krvních elementů. V této indikaci se užívají jak v případě autologních transplantací (stimulace a sklizeň krvetvorných buněk od nemocného po předešlé cytostatické léčbě) tak v případě odběru zdravým dárčům pro potřeby alogenní transplantace (od HLA identického sourozence, HLA kompatibilního rodinného příslušníka nebo dobrovolného dárce z registru). Dávkování G-CSF je v tomto případě uváděno obvykle vyšší než u indikací uvedených v předešlém odstavci – 10 µg/kg váhy dárce podkožně denně v jedné nebo dvou dávkách, zatímco při „profylaktických“ indikacích během chemoterapie stačí dávka 5 µg/kg váhy nemocného podkožně jednou denně. Při sklizni krvetvorných buněk od zdravého dárce většinou stačí 4 až 6 dnů aplikace G-CSF, po nichž se vyplaví do periferní krve dostatek mateřských krvetvorných CD-34 pozitivních buněk k úspěšnému provedení odběru na separátoru. Současný trend jak u autologních tak u alogenních transplantací směřuje od odběrů kostní dřeně (jež vyžadují narkózu, odběr autotransfuzí a znamenají pro dárce vyšší riziko místních i celkových komplikací, nezbytnost hospitalizace a krátkodobé pracovní neschopnosti) k odběrům periferních krvetvorných buněk. Jejich výhodou je navíc rychlejší přihojení štěpu, jež snižuje riziko bezprostředních komplikací po transplantaci. Také sledování zdravých dárců po podání růstových faktorů a sklizních krvetvorných buněk neprokázalo žádná dlouhodobá zdravotní rizika, zejména s ohledem na možný vznik oddálených poruch krvetvorby.

Podání G-CSF po transplantaci krvetvorných buněk

Podání růstových faktorů po transplantaci krvetvorných buněk může dále urychlit přihojení štěpu (zkrátit trvání neutropenie), snížit riziko komplikací, zkrátit délku hospitalizace i antibiotické léčby. Pouze výjimečně jsou popisovány klinicky nezávažné komplikace jakou

je například oddálené přihojení trombocytů (15, 22). Obecně se proto podání růstových faktorů doporučuje jak po autologní, tak po alogenní transplantaci. Možnost zvýšení rizika reakce štěpu vůči hostiteli (GvHD) po alogenní transplantaci podáním G-CSF se nicméně stále diskutuje (5, 16). Stále neúplně dořešeným problémem je optimální načasování podání G-CSF. Dostatečně je doloženo, že oddálení podání růstových faktorů o pět dní až jeden týden neprodlužuje významně trvání neutropenie ani nezvyšuje riziko komplikací. Na našem pracovišti se v současnosti účastníme multicentrické randomizované klinické studie, jež by měla objasnit, zda nelze podání G-CSF po autologní transplantaci periferních krvetvorných buněk u nemocných s maligními lymfomy dále oddálit až do doby, kde se začínají spontánně objevovat v periferní krvi první neutrofilie (4). Dosavadní výsledky svědčí o tom, že uvedená strategie neprodlužuje výrazně trvání neutropenie ani nezvyšuje riziko komplikací.

Klinické užití erythropoetinu (EPO)

EPO je glykoprotein složený ze 165 aminokyselin o molekulové hmotnosti 30400 D. Gen pro EPO je uložen na chromozomu 7 a byl izolován v roce 1984. Za normálních podmínek se hladina EPO v krvi pohybuje v rozmezí 4–30 U/l. Při anemii se zvyšuje hladina EPO v krvi 100–1000x. 80–90 % EPO se tvoří v peritubulárních buňkách ledvin a zbytek v Kupfferových buňkách v játrech (8). Po interakci se svým receptorem na erytroblastech v kostní dřeni vede EPO ke zvýšení syntézy hemoglobinu a komponent membrány erytrocytů. Současně také zvyšuje proliferaci aktivitu a snižuje apoptózu erytroidních prekurzorů. Etiologie jednotlivých druhů anemie je samozřejmě různorodá, při anemii chronických chorob je však důležité, že hladiny EPO v krvi jsou neadekvátně nízké. Substituce EPO vede v takové situaci ke korekci anemie a k výraznému zlepšení kvality života, která se v posledních letech stává důležitým kritériem úspěšnosti terapie. V současnosti jsou v České republice registrovány dva přípravky erythropoetinu Eprex a Neorecormon (epoetin alfa a beta) v ampulkách o obsahu od 200 do 40000 U.

EPO v léčbě anemie chronických chorob způsobené nádory a chemoterapií

První indikací, pro níž byl EPO od roku 1989 registrován v USA, byla chudokrevnost při chronické renální insuficienci. Od té doby bylo provedeno množství studií, jež doložily vhodnost užití EPO i při léčbě anemie chronických chorob jiné etiologie, zejména u nemocných s rakovinou léčených chemoterapií. Je samozřejmé, že etiologie anemie u této skupiny nemocných je multifaktoriální a může

se na ní podílet deficit hematinik (vitaminu B12, folátu nebo železa), akutní nebo chronické krvácení, nádorová infiltrace kostní dřeně, nebo excesivní hemolýza. Po vyloučení všech těchto příčin jde většinou o anemii chronických chorob, v jejíž patogenese sehrává důležitou úlohu relativní nedostatek endogenního EPO. Jeho substituce je indikována u všech nemocných se zhoubným nádorovým onemocněním léčeným cytostatiky s poklesem hemoglobinu pod hladinu 100 g/l (19). Alternativou podle rychlosti rozvoje anemie, délky jejího trvání a podle dalších klinických okolností může být podání transfuze erytrocytů. Podání EPO není standardně doporučováno při lehčím stupni anemie (hodnota hemoglobinu se pohybuje mezi 100 až 120 g/l) a při anemii zjištěné u nemocného s malignitou, jež však není léčena cytostatiky. EPO je doporučován v počáteční dávce 100–150 U/kg subkutánně třikrát týdně (v praxi obvykle 10 000 U třikrát týdně) po dobu 4–6 týdnů. Pokud nedojde po této době k léčebné odpovědi (za níž se považuje vzestup hladiny hemoglobinu na hodnotu 120 g/l nebo o 20 g/l, resp. v nejhorším případě alespoň ztráta závislosti na transfuzích erytrocytů) je možné dávku zdvojnásobit na 300 U/kg třikrát týdně na období dalších 4 až 8 týdnů. Pokud nedojde ani po tomto zintenzivnění léčby k odpovědi, nemá další aplikace význam. Jiná podle literatury stejně účinná dávkovací schémata jsou výhodnější pro nemocné vzhledem ke sníženému počtu aplikací (dvakrát týdně 20 000 U nebo jednou týdně 40 000 U). Po dosažení léčebné odpovědi (120 g/l) je nezbytné najít optimální udržovací dávku, jež je v naprosté většině případů nižší než iniciační dávkování. Zvyšování hodnot hemoglobinu nad 120 g/l nemá klinický význam. Během podávání je vhodné kontrolovat hladiny sérového železa, případně vitaminu B12 a folátu a při jejich nedostatku zahájit substituci. Před zahájením léčby ani během ní není nezbytné vyšetřovat hladinu EPO v krvi, jelikož výsledek tohoto vyšetření významně neovlivňuje dosažení léčebné odpovědi (19). Naopak, u nemocných s myelodysplastickým syndromem v nízkém riziku transformace do akutní leukemie (subtypy refrakterní anemie – RA – a refrakterní anemie s prstenčitými sideroblasty – RAS) je toto vyšetření před zahájením léčby nezbytné, jelikož hodnoty EPO nad 500 U/l jsou spojeny se špatnou odpovědí na substituční terapii. Dávkování a kritéria léčebné odpovědi u myelodysplastického syndromu jsou obdobná jako u solidních nádorů a lymfoproliferativních chorob (maligních lymfomů, mnohotném myelomu a chronické lymfatické leukemii), současně podání chemoterapie však není nezbytné. EPO je také indikován před odběrem autotransfuzí nebo v rámci přípravy k operacím spojených

s velkými krevními ztrátami a v některých případech pomalého přihojení erytropoézy po ABO inkompatibilních transplantacích krevtvočných buněk.

Očekávaný vývoj

V nejbližším období očekáváme v České republice registraci tzv. pegylovaných derivátů G-CSF (pegfilgrastim) a EPO (darbepoetin alfa). V obou případech jde o původní molekuly, jejichž terapeutický poločas se výrazně prodloužil navázáním řetězce polyethylenglykolu. Tato modifikace umožňuje snížit počet aplikací léku nezbytných k navození léčebné odpovědi (u peg-G-CSF na jednou během cyklu cytostatické léčby, u peg-EPO na jednou měsíčně). Očekává se další pokračování klinických studií, jež by měly po úspěšném dokončení přispět k zavedení dalších růstových faktorů do běžné praxe (např. trombopoetin, IL-11, SCF). Dále pokračuje klinické

zkoušení uměle syntetizovaných růstových faktorů (např. nartogestim – modifikovaný G-CSF, CERA – aktivátor receptoru pro kontinuální erytropoézu). Intenzivně se zkoumá možnost užití monoklonálních protilátek nebo menších molekul, jež by stimulačně nebo naopak inhibičně působily na některá místa cytokinové sítě (např. AMD3100 se zkouší v mobilizaci krevtvočných buněk, Infliximab – monoklonální protilátka proti TNF-alfa se zkouší v léčbě anemie chronických chorob). Zkoumají se také nové indikace stávajících růstových faktorů. Pokusy podat G-CSF během operací nebo léčby pneumonií zatím nevedly k jednoznačným závěrům (6, 20). V souvislosti s výzkumem zaměřeným na podání hemopoetických buněk po infarktu myokardu nelze v budoucnu vyloučit možnost aplikace G-CSF v rámci komplexní snahy o zlepšení regenerace ischemické oblasti srdeční svaloviny.

Literatura

- Basu S, Hodgson G, Katz M, Dunn AR. Evaluation of role of G-CSF in the production, survival and release of neutrophils from bone marrow into circulation. *Blood* 2002; 100: 854–861.
- Bohlius J, Reiser M, Engert A, et al. Impact of prophylactic use of G-CSF and GM-CSF in patients with malignant lymphoma undergoing conventional chemotherapy: a comprehensive meta-analysis. *Proc Amer Soc Hematol* 2001; 98: 346a.
- ESMO Recommendations for the application of haematopoietic growth factors. *Ann Oncol* 2001; 12: 1219–1220.
- Faber E, Knotková R, Zapletalová J, et al. A „single“ delayed application of G-CSF after autologous peripheral blood stem cell transplantation – a pilot study. In: Berdel WE, Jürgens H, Büchner, et al. *Transplantation in hematology and oncology II*. Springer Verlag Berlin 2003: 107–110.
- Ho VT, Mirza NQ, Dunco DD, et al. The effect of hematopoietic growth factors on the risk of graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 771–775.
- Cheng A, Stephens D, Currie B. G-CSF as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004400.
- Klener P. Význam cytokinů v hematologii a možnosti jejich terapeutického využití. *Hematológia a transfuziologie* 1999; 3: 3–11.
- Klener P. Cytokiny a jiné regulační peptidy. In: Klener P a kol. *Klinická onkologie Galén Praha* 2002: 24–37.
- Klener P. Zásady pro racionální terapii hemopoetickými růstovými faktory. In: Klener P a kol. *Klinická onkologie Galén Praha* 2002: 265–266.
- Lowenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Effect of priming with G-CSF on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743–752.
- Ozer H, Armitage JO, Bennett CH, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558–3585.
- Pagliuca A, Carrington PA, Pettengell R, et al. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2003; 123: 22–33.
- Pfreundschuh M, Trumper I, Kloess M, et al. 2 weekly CHOP (CHOP14): the new standard regimen for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Proc Amer Soc Hematol* 2001; 98: 725a.
- Piccaluga PP, Martinelli G, Malagola M, et al. Complete remission in acute myeloid leukemia with G-CSF without chemotherapy. Report of cytogenetic remission of a t(9;11)(q22;q23) positive AML patient and review of literature. *Haematologica* 2003; 88: 28.
- Raida L, Faber E, Papajík T, a kol. Ovlivňuje kvalita štěpu a aplikace filgrastimu rekonstrukci krevtvorby a výsledky autologních transplantací krevtvočných kmenových buněk u nemocných s maligními lymfomy? *Trans. Hemat. dnes* 2003; 3: 125–131.
- Remberger M, Naseh N, Aschan J, et al. G-CSF after haematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors is associated to a higher incidence of acute GVHD II-IV. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 217–223.
- Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al. EORTC Cancer in the elderly task force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2264–2272.
- Richards MK, Liu F, Iwasaki H, et al. Pivotal role of G-CSF in the development of progenitors in the common myeloid pathway. *Blood* 2003; 102: 3562–3568.
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American society of clinical oncology and American society of hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083–4107.
- Schneider C, Von Aulock S, Zedler S, et al. Perioperative recombinant G-CSF (filgrastim) treatment prevents immunoinflammatory dysfunction associated with major surgery. *Ann Surg* 2004; 239: 75–81.
- Sweetenham J, Hackshaw A, Knight A. Evidence-based review and meta-analysis of the use of haematopoietic growth factors in the management of malignant lymphoma. *Proc Amer Soc Hematol* 2000; 96: 139a.
- Trněný M, Slaby J, Válková V, et al. G-CSF administration after autologous peripheral blood progenitor cells transplantation – a prospective randomized trial of 10 µg/kg starting day +1 vs 5 µg/kg starting day +7. *Blood* 1999; 94: 407b.
- Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood* 1996; 88: 1907–1929.

Další literatura u autora.