

การใช้โคลนีสติมิวเลตทิงแฟกเตอร์ในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ The Colony-Stimulating Factors and Febrile Neutropenia

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

ทักษิณ จันทร์สิงห์*

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม เขตภาษีเจริญ กทม. 10160

* Corresponding author: takeydam@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2562;14(3):136-145.

Thaksin Jansing*

Faculty of Pharmacy, Siam University, Phasi Chareon District, Bangkok 10160, Thailand

* Corresponding author: takeydam@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2019;14(3):136-145.

บทคัดย่อ

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เป็นอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง หรือทำให้เกิดภาวะอันตรายคุกคามต่อชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด การลดความเสี่ยงดังกล่าวทำได้โดยการให้ยากลุ่มโคลนีสติมิวเลตทิงแฟกเตอร์ ร่วมกับการได้รับยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม การใช้ยากลุ่มโคลนีสติมิวเลตทิงแฟกเตอร์แบบป้องกันสามารถช่วยลดความเสี่ยง ความรุนแรงและระยะเวลาการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้ โดยป้องกันแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดความเสี่ยงสูง (มากกว่าร้อยละ 20) หรือความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 10 - 20) ที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย ยาที่แนะนำตามแนวทางสากลของ the National Comprehensive Cancer Network ได้แก่ filgrastim, tbo-filgrastim, filgrastim-sndz และ pegfilgrastim โดยแนะนำให้บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้หนัง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการปวดกระดูก ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยยา paracetamol หรือ NSAIDs

คำสำคัญ: โคลนีสติมิวเลตทิงแฟกเตอร์ ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ มะเร็ง เคมีบำบัด ฟิลกราสทิม เปกฟิลกราสทิม

Editorial note

Manuscript received in original form on July 6, 2018;

revised September 17, 2018;

and accepted in final form on May 25, 2019

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

Abstract

Neutropenia and febrile neutropenia (FN) are a major dose-limiting toxicity of cancer patient treated with chemotherapy. FN risk could be reduced by providing colony-stimulating factors (CSFs) with the proper use of antibiotics. Prophylactic use of CSFs could reduce the risk, severity, and duration of FN. Primary prophylaxis use of CSFs for FN is considered for patients with high-risk (> 20%) or intermediate risk (10% – 20%) with other risk factors. CSFs refers to the following approved agents in the National Comprehensive Cancer Network guideline including filgrastim, filgrastim-sndz, tbo-filgrastim, and pegfilgrastim. Subcutaneous route is preferred for all CSFs listed above. The most common side effect of CSFs is bone pain which could be treated with paracetamol or NSAIDs.

Keywords: colony- stimulating factor, febrile neutropenia, cancer, chemotherapy, filgrastim, pegfilgrastim

Introduction

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia, FN) เป็นอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง หรือทำให้เกิดภาวะอันตรายคุกคามต่อชีวิต (dose-limiting toxicity; DLT)¹⁻³ โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก พบ FN มากถึงร้อยละ 25 - 40⁴ ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมีผลต่อคุณภาพชีวิต อัตราการนอนโรงพยาบาล และค่ารักษาพยาบาล ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องลดขนาดยา เลื่อนรอบการให้ยาเคมีบำบัด และในผู้ป่วยบางรายอาจต้องเสียชีวิตด้วยภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ^{1-3,5} การให้ยากลุ่มโคลนีสติมิวเลตทิงแฟกเตอร์ (colony-stimulating factors, CSFs) และการได้รับยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม ช่วยลดความเสี่ยงของ FN^{6,7} โดยยากลุ่ม CSFs ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเกือบ 30 ปี⁸ ช่วยลดความเสี่ยง ความรุนแรง และระยะเวลาการเกิด FN แต่ต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป¹⁻³ ส่วนการใช้ CSFs ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) จะไม่ขอกล่าวถึงในบทความนี้

นิยามและความสำคัญ

Neutropenia คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (absolute neutrophil count, ANC) แบ่งระดับความรุนแรงตามจำนวนของ ANC ได้ 4 ระดับจากน้อยไปมาก คือ ระดับ 1 (ANC น้อยกว่าค่าล่างของช่วงปกติ ถึง 1,500 เซลล์/ไมโครลิตร) ระดับ 2 (ANC 1,500 ถึง 1,000 เซลล์/ไมโครลิตร) ระดับ 3 (ANC 1,000 ถึง 500 เซลล์/ไมโครลิตร) และระดับ 4 (ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร)⁹ โดยระยะเวลาและความรุนแรงของการเกิด neutropenia สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการติดเชื้อ เช่น neutropenia ระดับ 4 มีความเสี่ยงมากกว่าในระดับอื่น ๆ โดย ANC สามารถคำนวณได้จากร้อยละของจำนวนนิวโทรฟิล (รวมถึง band cells ซึ่งเป็นเซลล์ตัวอ่อนของนิวโทรฟิล) ต่อจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมดในเลือด (white blood cell; WBC) ดังสูตร ANC = [(% neutrophils + % bands) x WBC]/100 เช่น ผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด พบ WBC จำนวน 1,500 เซลล์/ไมโครลิตร พบ neutrophil และ band cells ร้อยละ 58 และ 2 ตามลำดับ เมื่อคำนวณตามสูตรดังกล่าว ANC = [(58+2) x 1,500]/100 = 900 เซลล์/ไมโครลิตร (neutropenia ระดับ 3)

โดยทั่วไปยาเคมีบำบัดจะเริ่มกดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression) จนกระทั่งเข้าสู่ช่วงที่เม็ดเลือดมีค่าต่ำสุด (nadir) ใช้เวลาประมาณ 6 - 10 วัน¹⁰ หลังจากนั้นจึงเริ่มสร้างเม็ดเลือดใหม่ขึ้นมาแทน ใช้เวลาประมาณ 2 - 3 สัปดาห์¹⁰ แต่ยาเคมีบำบัดบางชนิดอาจมีช่วง nadir ต่างออกไป เช่น hydroxyurea ประมาณ 2 วัน carmustine และ mitomycin C ประมาณ 3 - 6 สัปดาห์^{5,10}

Febrile neutropenia (FN) คือ มีไข้ (วัดอุณหภูมิทางปากมีค่าอย่างน้อย 38.3 องศาเซลเซียส หรือ 38.0 องศาเซลเซียส ต่อเนื่องกันมากกว่า 1 ชั่วโมง) ร่วมกับ neutropenia (ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร หรือน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ไมโครลิตร แต่มีแนวโน้มน้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร ภายใน 48 ชั่วโมง)¹⁻³ เมื่อผู้ป่วยมะเร็งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยาเคมีบำบัดจะมีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง รวมถึงเซลล์ปกติในร่างกาย โดยเฉพาะในกลุ่มเซลล์ที่มีการแบ่งตัวและผลิตเซลล์เร็ว ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ตามมา เช่น เซลล์ไขกระดูกถูกกดการทำงาน (พบภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกล็ดเลือดต่ำ) เซลล์เยื่อช่องปากเกิดอักเสบ (mucositis) หรือทำให้เกิดผื่น เป็นต้น หากภาวะ neutropenia เกิดร่วมกับ mucositis จะส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อมากขึ้น เนื่องจากการปกป้องสิ่งแปลกปลอมของเซลล์เยื่อสูญเสียไป ทำให้เชื้อจุลินทรีย์มีโอกาสเข้าสู่ร่างกายและติดเชื้อได้ง่ายขึ้น⁵

Colony-stimulating factors (CSFs) เป็นไซโตไคน์ชนิดหนึ่งในร่างกาย มีผลในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม myeloids ปัจจุบันนำมาพัฒนาเป็นยา แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ GM-CSF (Granulocyte-Macrophage-CSFs) เช่น sargramostim⁵ เป็นไซโตไคน์ที่กระตุ้น granulocyte-monocyte progenitors จนได้ตัวเต็มวัยของ monocytes และ granulocyte (neutrophils, eosinophils และ basophils) และ G-CSFs (Granulocyte-CSFs) เช่น filgrastim, lenograstim และ pegfilgrastim¹ กระตุ้น granulocyte progenitors จนได้ตัวเต็มวัยของ granulocyte⁵ นอกเหนือจาก CSFs ทำให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเปลี่ยนแปลงจนกลายเป็นตัวเต็มวัยของเม็ดเลือดขาวชนิด myeloids แล้ว CSFs ยังช่วยทำให้เซลล์อยู่รอดโดยยับยั้งการตายของเซลล์ (apoptosis) กระตุ้น neutrophils และ monocytes ให้มีการกลืนกินเซลล์ (phagocytosis) และทำให้ monocytes หลั่งไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ เป็นต้น

Granulopoietic effects หมายถึง การให้ CSFs ร่วมกับยาเคมีบำบัด อาจทำให้เกิดภาวะ neutropenia มากขึ้น หากใช้ร่วมกันในช่วงเวลาที่ไม่เหมาะสม เนื่องจาก CSFs มีผลกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว แต่ยาเคมีบำบัดมีผลทำลายเซลล์ จึงไม่แนะนำให้ใช้ CSFs ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด หรือภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด¹

CSFs เป็นไกลโคโปรตีน มีน้ำหนักประมาณ 18-70 kDa มีครึ่งชีวิตประมาณ 1 - 6 ชั่วโมง ในภาวะปกติจะผลิตออกมาในระดับต่ำมาก และสามารถเพิ่มจำนวนได้ถึง 1,000 เท่า ภายใน 1 ชั่วโมง เมื่อพบการติดเชื้อในร่างกาย ได้รับแอนติบอดีท็อกซิน หรือสิ่งแปลกปลอม^{5,11} โดยสามารถคัดแยก GM-CSF และ G-CSF จากในหนู mouse ได้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1977 และ 1982 ตามลำดับ และสกัดแยกได้ในมนุษย์เมื่อปี ค.ศ. 1985 (human G-CSF เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวที่มีกรดอะมิโนจำนวน 174 ตำแหน่ง มีหมู่น้ำตาลที่อะตอมของออกซิเจนในกรดอะมิโนที่ 1 ตำแหน่ง) หลังจากนั้นมีการสังเคราะห์ขึ้นจาก *Escherichia coli* ด้วยวิธีทางพันธุวิศวกรรมเป็นดีเอ็นเอสายผสม (recombinant human; rHu) ของ G-CSF และเริ่มมีการศึกษาทางคลินิกจนกระทั่งได้อนุมัติยาตัวแรก คือ filgrastim ในปี ค.ศ.1991 (Neupogen)⁵ โดยชื่อสามัญทางยาดังกล่าวมีที่มาจาก (neutro)phil [=fil] + gra (nucleocyte) + stim (ulating) หมายถึง ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวกลุ่ม granulocyte หลังจากนั้นมีการพัฒนาในกลุ่ม CSFs ออกมาอีกหลายชนิด

รายการยาที่ได้รับอนุมัติขออนุญาตใช้ในสหรัฐอเมริกา ได้แก่ sargramostim (ค.ศ. 1991, Leukine[®]), pegfilgrastim (ค.ศ. 2002, Neulasta[®]), tbo-filgrastim (ค.ศ. 2012, Granix[®]) และ filgrastim-sndz (ค.ศ. 2015, Zarxio[®]) โดยรายการยาดังกล่าวขึ้นทะเบียนในรูปแบบของยาชีววัตถุ (biologic license application, BLA) ยกเว้น filgrastim-sndz ขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar biologic license application) ซึ่งเป็นรายการยาตัวแรกที่ขึ้นทะเบียนในรูปแบบนี้ในสหรัฐอเมริกา¹² โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมีลักษณะคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง (reference product) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ¹³

rHuG-CSF ที่สังเคราะห์ขึ้นจาก *Escherichia coli* (filgrastim, pegfilgrastim, tbo-filgrastim และ filgrastim-sndz) มักมีการเติมกรดอะมิโนเมไทโอนีนที่ตำแหน่งกรดอะมิโนลำดับสุดท้ายของ HuG-CSF จึงเป็นโพลีเปปไทด์ที่มีกรดอะมิโนจำนวนรวมจำนวน 175 ตำแหน่ง¹⁴⁻¹⁷ โดย pegfilgrastim มีการเติม polyethylene glycol (PEG) ในโครงสร้างของ filgrastim¹⁸ ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้นเมื่อเทียบกับ filgrastim (15 - 80 เทียบกับ 3.5 ชั่วโมง) เนื่องจากลดการทำลายของยาจากเอนไซม์โปรตีเอส และลดการกรองของยาที่ไต การขับออกของยาจะขึ้นอยู่กับจำนวนเซลล์นิวโทรฟิลเป็นหลัก¹⁹

การเปรียบเทียบในเชิงประสิทธิภาพของยา filgrastim กับ pegfilgrastim จากการศึกษาทางคลินิกแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่าอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงออก (odds ratio; OR) ของการเกิด FN ในกลุ่มที่ได้รับ pegfilgrastim ต่ำกว่า filgrastim ประมาณร้อยละ 40²⁰ ยา tbo-filgrastim (หรือ filgrastim-

XM02, Granix[®]) ข้อมูลจาก meta-analysis พบว่า tbo-filgrastim ไม่ด้อยกว่า (non-inferior trial) ยา filgrastim (Neupogen[®]) ในการป้องกัน FN²¹

ส่วน filgrastim-sndz (หรือ EP2006, Zarxio[®]) มีการศึกษาโดยการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise, CE) กับ Neupogen[®] (reference product) พบว่ามีคุณลักษณะทางเคมีกายภาพ เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ไม่ต่างกับ Neupogen[®]^{22,23} และข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials; RCT) ของ PIONEER trial พบว่า filgrastim-sndz (Zarxio[®]) มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า Neupogen[®] (reference product) ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำรุนแรง (duration of severe neutropenia; DSN)²⁴ การวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมโดยการศึกษาแบบ interchangeable biosimilar พบว่ากลุ่มที่มีการสลับการใช้ยา (switched) ระหว่าง Zarxio[®] และ Neupogen[®] ไม่ด้อยกว่า Neupogen[®] (reference product) ในการป้องกัน FN²⁵

ยา lenograstim เป็น glycosylated-rHuG-CSF สังเคราะห์ขึ้นจาก Chinese hamster ovarian (CHO) cells มีกรดอะมิโนจำนวน 174 ตำแหน่ง และมีการเติมหมู่น้ำตาลในสายประมาณร้อยละ 4 ยา lenograstim ไม่มีการศึกษาแบบ RCT ที่เปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head comparison) กับ filgrastim ในข้อบ่งใช้ FN²⁶ แต่

ข้อมูลการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ CSFs (placebo) พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) และอัตราส่วนบังจายเสี่ยงออกของการเกิด FN ในกลุ่มที่ได้รับ lenograstim ต่ำกว่ากลุ่ม placebo ประมาณร้อยละ 38 (RR = 0.62, 95% CI = 0.44 - 0.88, P < 0.01)²⁷ และร้อยละ 63 (OR = 0.37, 95% CI = 0.23-0.60, P < 0.01)²⁰ ตามลำดับ โดย lenograstim อนุมัติข้อบ่งใช้ในยุโรป (Granocyte[®])²⁸ และเป็นรายการยาที่แนะนำตามแนวทางการรักษาของ EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)³ แต่ไม่อนุมัติข้อบ่งใช้ในสหรัฐอเมริกา จึงไม่อยู่ในแนวทางการรักษาของ NCCN (National Comprehensive Cancer Network)¹ และ ASCO (American Society of Clinical Oncology)² (ตาราง 1)

ปัจจุบันมีแนวทางสากลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา CSFs คือ NCCN ปี ค.ศ. 2018¹, ASCO ปี ค.ศ. 2015² และ EORTC ปี ค.ศ. 2010³ ทุกแนวทางการรักษาเห็นพ้องกันในเรื่องของการใช้ CSFs เพื่อป้องกัน FN แบบประจํากรณีในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด FN สูง (มากกว่าร้อยละ 20) ส่วนรายการยา CSFs อาจมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับการอนุมัติข้อบ่งใช้ยาในแต่ละประเทศ (ตาราง 1) โดยในบทความนี้อ้างอิงการใช้ CSFs ตามแนวทางของ NCCN¹

ตาราง 1 เปรียบเทียบแนวทางการใช้ CSFs สำหรับ febrile neutropenia (FN) ตามแนวทางสากล

	EORCT 2010	ASCO 2015	NCCN 2018 ^a
การใช้ CSFs เพื่อป้องกันภาวะ FN แบบประจํากรณี (ตามกลุ่มเสี่ยงในการเกิด FN)			
- สูง (> 20%)	- แนะนำให้ใช้ CSFs	- แนะนำให้ใช้ CSFs	- แนะนำให้ใช้ CSFs
- ปานกลาง (10 - 20%)	- พิจารณาให้ CSFs ^b	- ไม่ได้ระบุ	- พิจารณาให้ CSFs ^b
- ต่ำ (< 10%)	- ไม่แนะนำการใช้ CSFs	- ไม่ได้ระบุ	- ไม่แนะนำการใช้ CSFs
การใช้ CSFs เพื่อรักษาภาวะ FN			
รักษาภาวะ FN เมื่อมีบังจายเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย	- พบภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) หรือภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock)	- พบกลุ่มอาการพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis syndrome), อายุมากกว่า 65 ปี, พบภาวะ neutropenia นานกว่า 10 วัน, พบการติดเชื้อที่ปอด, พบการติดเชื้อราแทรกซ้อนรุนแรง, พบภาวะไข้เกิดขึ้นในระหว่างที่นอนรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล หรือเคยพบ FN มาก่อน	- เช่นเดียวกับ ASCO
การใช้ CSFs เพื่อป้องกันภาวะ FN แบบทุติยภูมิ			
- กรณีได้รับ CSFs ป้องกันแบบประจํากรณี	- พิจารณาให้ CSFs ในรายที่เคยเกิด FN มาก่อน	- ไม่ได้ระบุ	- แนะนำให้เปลี่ยนสูตรยา หรือลดขนาดยาเคมีบำบัด ในรายที่เคยเกิด FN มาก่อน
- กรณีไม่ได้รับ CSFs ป้องกันแบบประจํากรณี	- พิจารณาให้ CSFs ในรายที่เคยเกิด FN มาก่อน	- แนะนำให้ลดขนาดยา หรือเลื่อนวันรับยาเคมีบำบัด ในรายที่เคยเกิด FN มาก่อน (ยกเว้น หากมีผลต่อการรักษาโรค แนะนำให้ CSFs)	- พิจารณาให้ CSFs ในรายที่เคยเกิด FN มาก่อน
รายการยาที่แนะนำ			
สำหรับการป้องกัน FN	- pegfilgrastim, filgrastim และ lenograstim	- pegfilgrastim, filgrastim, tbo-filgrastim และ filgrastim-sndz	- เช่นเดียวกับ ASCO

^a การใช้ CSFs สำหรับ FN ตามแนวทางของ NCCN ดูเพิ่มเติมในแผนภาพ 1 และตาราง 2

^b พิจารณาให้ CSFs เมื่อพบความเสี่ยงอื่น ๆ เพิ่มเติม ตามแนวทางของ NCCN ดูเพิ่มเติมในหัวข้อที่ 2 (บังจายเสี่ยงทางด้านบุคคล)

หมายเหตุ: ASCO=American Society of Clinical Oncology; CSFs=colony-stimulating factors; EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer; FN=febrile neutropenia; NCCN=National Comprehensive Cancer Network.

การใช้ CSFs เพื่อการป้องกันและรักษา FN ตามแนวทางของ NCCN1

การใช้ CSFs เพื่อการป้องกันและรักษา FN ตามแนวทางของ NCCN1 ได้แสดงสรุปดังแผนภาพ 1 โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1) ประเมินความเสี่ยง FN ก่อนรับยาเคมีบำบัด

ความเสี่ยงในการเกิด FN สามารถเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ชนิดของโรคมะเร็ง สูตรยาและขนาดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (ขนาดยามาตรฐาน ขนาดสูง หรือการให้ยาแบบเพิ่มความเข้มข้น (dose-dense)) ปัจจัยเสี่ยงทางด้านบุคคล (ดูหัวข้อที่ 2) และเป้าหมายการรักษาหายขาด (curative) รักษาเสริมหลังผ่าตัด (adjuvant) หรือประคับประคองโรค (palliative) โดยความเสี่ยงในการเกิด FN จากสูตรยาเคมีบำบัด แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ ความเสี่ยงสูงต่อการเกิด FN (มากกว่าร้อยละ 20) ปานกลาง (ร้อยละ 10 - 20) และต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 10) การให้ยาแบบเพิ่มความเข้มข้น (dose-dense) เช่น ขนาดมาตรฐานให้ยาทุก 3 สัปดาห์ แต่การให้ยาแบบ dose-dense จะให้ยาทุก 2 สัปดาห์ ทำให้พบความเสี่ยงต่อ FN มากขึ้น ดังนั้นในกลุ่มที่ให้ยาแบบ dose-dense จึงมักให้ CSFs ร่วมด้วย¹ (ตาราง 2)

ในกรณีที่เป้าหมายการรักษาโรคมะเร็งเพื่อหวังผลหายขาด หรือรักษาเสริมหลังผ่าตัด อาจได้รับ CSFs ร่วมด้วย เพื่อป้องกัน FN และช่วยให้ผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัดได้ครบถ้วนตามแผนการรักษา แต่ในกรณีที่เป้าหมายการรักษาหวังผลประคับประคองโรค อาจใช้วิธีลดขนาดยาเคมีบำบัดลง หรือเลือกใช้ยาเคมีบำบัดสูตรอื่น ๆ ที่มีผลข้างเคียงเรื่อง FN ต่ำกว่า¹

2) ปัจจัยเสี่ยงทางด้านบุคคล

ใช้สำหรับประเมินความเสี่ยงเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยความเสียหายปานกลาง (ตาราง 2) หากมีปัจจัยดังต่อไปนี้ 1 ข้อ พิจารณาให้ CSFs เพื่อป้องกัน FN ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี เคยได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษามาก่อน มีภาวะ neutropenia ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน มีรอยโรคมะเร็งที่ไขกระดูก เคยผ่าตัดและ/หรือมีแผลเปิด การทำงานของตับ หรือไตบกพร่อง^{1,29}

3) การใช้ CSFs เพื่อป้องกัน FN แบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis)

CSFs มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิในกลุ่มความเสี่ยงสูงและปานกลางที่มีปัจจัยเสี่ยงทางด้านบุคคลอย่างน้อย 1 ข้อ โดยยาที่สามารถเลือกใช้ได้มี 4 ชนิด โดย filgrastim, tbo-filgrastim และ filgrastim-sndz ขนาดยาที่แนะนำ คือ 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้หนัง (subcutaneous) วันละครั้ง โดยให้เริ่มฉีดหลังจากให้ยาเคมีบำบัดเสร็จสิ้นไปแล้ว 24 ชั่วโมง หรือเสร็จสิ้นไปแล้ว 3 - 4 วัน ฉีดอย่างต่อเนื่องวันละครั้งจนกระทั่งพ้นช่วง nadir และค่า ANC กลับมาปกติหรือมีค่าใกล้เคียงกับค่าปกติมากที่สุด¹

ส่วน pegfilgrastim ขนาดยาที่แนะนำ คือ 6 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้หนัง โดยให้เริ่มฉีดหลังจากให้ยาเคมีบำบัดเสร็จสิ้นไปแล้ว 24 ชั่วโมง หรือเสร็จสิ้นไปแล้ว 3 - 4 วัน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาว จึงให้แค่ครั้งเดียวต่อรอบของการให้ยาเคมีบำบัด ส่วนใหญ่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบทุก 3 สัปดาห์ หรือทุก 2 สัปดาห์¹ และไม่แนะนำให้ pegfilgrastim ภายใน 14 วัน ก่อนยาเคมีบำบัด เพราะอาจทำให้เกิด granulopoietic effects อีกทั้งยังไม่มีขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยเด็ก หรือในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 45 กิโลกรัม²

ประสิทธิภาพของการใช้ยา CSFs ในการป้องกัน FN แบบปฐมภูมิ

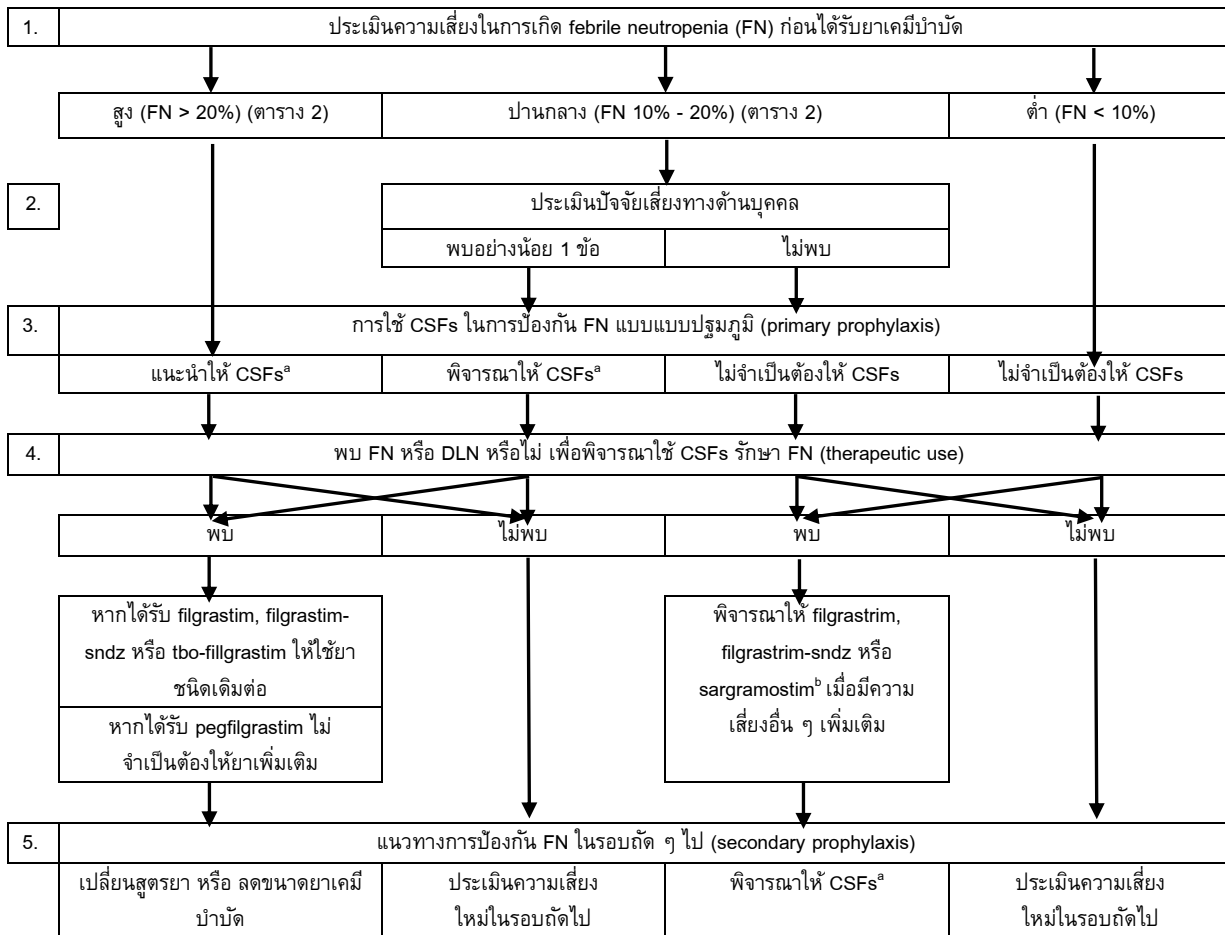
การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Kuderer NM และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 ได้รวบรวมงานวิจัยชนิด RCTs จำนวน 17 รายงาน เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ CSFs (filgrastim, lenograstim และ pegfilgrastim) ในการป้องกัน FN แบบปฐมภูมิเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ (infection-related mortality) ลดลงร้อยละ 45 (RR = 0.55, 95% CI = 0.33 - 0.90, $P < 0.01$) การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในช่วงที่ได้รับยาเคมีบำบัด (early all-cause mortality) ลดลงร้อยละ 40 (RR = 0.60, 95% CI = 0.43 - 0.83, $P < 0.01$) และ FN ลดลงร้อยละ 46 (RR = 0.54, 95% CI = 0.43 - 0.67, $P < 0.01$) อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ CSFs ได้รับขนาดยาเคมีบำบัดครบถ้วนตามแผนการรักษา (relative dose-intensity; RDI) มากกว่ากลุ่มควบคุมประมาณร้อยละ 8.4 (RDI = 95.5% vs 88.5% ตามลำดับ; difference RDI = 8.4%, 95% CI = 2.8% - 20.0%, $P < 0.01$)²⁶

การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Wang L และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 รวบรวมงานวิจัยชนิด RCTs จำนวน 6 รายงาน พบว่าอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงออกของการเกิด FN ในกลุ่มที่ได้รับ pegfilgrastim ต่ำกว่า filgrastim ประมาณร้อยละ 40 (OR = 0.60, 95% CI = 0.38 - 0.96, $P = 0.03$)²⁰

การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Engert A และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 รวบรวมงานวิจัยชนิด RCTs จำนวน 3 รายงาน พบว่า tbo-filgrastim (Granix[®]) ไม่ด้อยกว่า filgrastim (Neupogen[®]) ในการป้องกัน FN (difference FN = 1.7%, 95% CI = -3.8% ถึง 7.1%) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิดนอนฮอดจิกินที่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก²¹

การศึกษาแบบ RCT ของ Blackwell K และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 (PIONEER trial) เพื่อดูประสิทธิภาพของ filgrastim-sndz (Zarxio[®]) เทียบกับ Neupogen[®] (reference product) ในการป้องกัน DSN รอบแรกของการได้รับยาเคมีบำบัด (ขนาดยาที่ได้รับของ Zarxio[®] และ Neupogen[®] คือ 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน เริ่มฉีดตั้งแต่วันที่ 2 ของการให้ยาเคมีบำบัด จนกระทั่ง ANC

มีค่ามากกว่า 1,000 เซลล์/ไมโครลิตร โดยระยะเวลาที่ฉีดยาทั้งหมดไม่เกิน 14 วัน) ทำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 218 คน ที่



แผนภาพ 1 แนวทางการใช้ CSFs สำหรับ febrile neutropenia (ดัดแปลงจากเอกสาร 1)

^a CSFs เพื่อใช้ในการป้องกัน ได้แก่ filgrastim, filgrastim-sndz, tbo-fillgrastim หรือ pegfilgrastim

^b tbo-fillgrastim และ pegfilgrastim ยังไม่มีข้อมูลที่ใช้เพื่อรักษา FN ในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาป้องกันมาก่อน

หมายเหตุ: DLN=dose-limiting neutropenia; FN=febrile neutropenia; CSFs=colony stimulating factors.

ได้รับสูตรยาเคมีบำบัด TAC (docetaxel, doxorubicin และ cyclophosphamide) จำนวน 6 รอบ และแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม (1:1:1:1) ให้ได้รับ CSFs ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ Zarxio® (biosimilar; B) หรือ Neupogen® (reference product; R) ตลอดจนการรักษากลุ่มที่มีการสลับการใช้ยา (switching) อีก 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ Zarxio® รอบแรกสลับกับ Neupogen® (B-R) หรือ Neupogen® ในรอบแรกสลับกับ Zarxio® (R-B) จนครบการศึกษา วิเคราะห์ผลการศึกษาดังกล่าวโดยตั้งค่าสถิติ non-inferiority margin ของ DSN เท่ากับ -1 วัน ผลการศึกษาพบว่า Zarxio® (B + B-R; รวม 101 คน) ไม่ด้อยกว่า Neupogen® (R + R-B; รวม 103 คน) ในการป้องกัน DSN (DSN = 1.17 วัน เทียบกับ 1.20 วัน ตามลำดับ; difference คือ -0.26 วัน) ผลลัพธ์อื่น ๆ เมื่อติดตามตลอดการรักษา (รอบที่ 1 - 6) [FN, อัตราการนอนโรงพยาบาล, อุบัติการณ์การติดเชื้อ, ระยะเวลาที่ ANC กลับคืนสู่ค่าปกติ และความปลอดภัยจากการใช้

ยา (immunogenicity)] พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (no clinically meaningful differences)²⁴

การศึกษาของ PIONEER trial มีการวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2018 เป็นการศึกษาแบบ interchangeable biosimilar เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม switched (B-R และ R-B, รวม 109 คน) เทียบกับ reference product (R, 52 คน) เพื่อดูประสิทธิภาพของยาในการป้องกัน FN ในรอบที่ 2-6 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วิเคราะห์ผลการศึกษาดังกล่าวโดยตั้งค่าสถิติ non-inferiority margin ของการเกิด FN เท่ากับ -15% ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม switched ไม่ด้อยกว่า reference product ในการป้องกัน FN (FN = 3.4% และ 0% ตามลำดับ; difference คือ -34%, 95% CI = -9.65 ถึง 4.96%) ผลลัพธ์อื่น ๆ เช่น อัตราการนอนโรงพยาบาล อุบัติการณ์การติดเชื้อ ผลข้างเคียงจากการใช้ยาและความปลอดภัยจากการใช้ยา (immunogenicity) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก²⁵ ดังนั้น PIONEER

trial จึงเป็นการศึกษาแรกที่มีข้อมูลสนับสนุนการเปลี่ยนแทนกันระหว่าง Neupogen®/Zarxio® แนวทางการรักษาของ NCCN ใน

ปัจจุบันยังคงแนะนำให้ใช้ยา filgrastim ชนิดเดิมตลอดช่วงการรักษา ยังไม่แนะนำให้เปลี่ยนแทนกันในระหว่างการรักษา¹

ตาราง 2 ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia ระดับปานกลางและสูง (ดัดแปลงจากเอกสาร 1)

ชนิดมะเร็ง	ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัด	
	ความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 10-20)	ความเสี่ยงสูง (มากกว่าร้อยละ 20)
ALL	-	Directed by treatment protocol (NCCN guideline for ALL)
Bladder cancer	-	Dose-dense MVAC ^a
Breast cancer	AC+sequential docetaxel, Docetaxel ^a , FEC +sequential docetaxel หรือ Paclitaxel every 21 days	Dose-dense AC ^a followed by T (paclitaxel), TAC, TC ^b หรือ TCH ^b
Cervical cancer	Irinotecan, Cisplatin+topotecan, Paclitaxel+cisplatin หรือ Topotecan	-
Colorectal cancer	FOLFOX ^a	-
Esophageal and Gastric cancers	Epirubicin+cisplatin+5-FU, Epirubicin+cisplatin+capecitabine หรือ Irinotecan+cisplatin ^a	-
Hodgkin lymphoma	-	Escalated-BEACOPP
Kidney cancer	-	Doxorubicin+Gemcitabine
Melanoma	-	Dacarbazine-based with interleukin-2 and interferon-alfa
Multiple myeloma	-	DT-PACE หรือ VTD-PACE
Non-Hodgkin's lymphomas	CHOP ^a หรือ GDP ^a	DHAP ^b , Dose-adjusted EPOCH ^b , Dose-dense CHOP-14 ^{a,b} , ESHAP ^b , HyperCVAD ^b , ICE ^b หรือ MINE ^b
Non-small cell lung cancer	Carboplatin (AUC>6)+Paclitaxel ^a , Cisplatin+Docetaxel, Cisplatin+ Etoposide, Cisplatin+Paclitaxel, Cisplatin+Vinorelbine หรือ Docetaxel	-
Occult primary adenocarcinoma	Gemcitabine+Docetaxel	-
Ovarian cancer	Carboplatin+Docetaxel	Docetaxel หรือ Topotecan ^b
Pancreatic cancer	FOLFIRINOX	-
Prostate cancer	Cabazitaxel	-
Small cell lung cancer	Etoposide+Carboplatin	Topotecan
Soft tissue sarcoma	-	Doxorubicin ^b , Doxorubicin+Ifosfamide หรือ MAID
Testicular cancer	Etoposide+Cisplatin	BEP, TIP, VeIP หรือ VIP
Uterine sarcoma	Docetaxel	-

^a การใช้ยาแบบเพิ่มความเข้มข้น (dose-dense) เพิ่มความเสี่ยงภาวะ neutropenia

^b การใช้ร่วมกับ monoclonal antibodies บางชนิด อาจเพิ่มความเสี่ยงภาวะ neutropenia

หมายเหตุ: AC=doxorubicin and cyclophosphamide; ALL=acute lymphoblastic leukemia; BEACOPP=bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone; BEP=bleomycin, etoposide and cisplatin; CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; CHOP-14=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone every 14 days; DHAP=dexamethasone, cisplatin and cytarabine; DT-PACE=dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide; EPOCH=etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin; ESHAP=etoposide, methylprednisolone, cisplatin and cytarabine; FEC=5-FU, epirubicin and cyclophosphamide; FOLFIRINOX=folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin; FOLFOX=folinic acid, 5-fluorouracil and oxaliplatin; HyperCVAD=cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone; ICE=ifosfamide, carboplatin and etoposide; GDP=gemcitabine, dexamethasone and cisplatin/carboplatin; MAID=mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine; MINE=mesna, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide; MVAC=methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin; TAC=docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide; TC=docetaxel and cyclophosphamide; TCH=docetaxel, carboplatin and trastuzumab; TIP=paclitaxel, ifosfamide and cisplatin; VeIP=vinblastine, ifosfamide and cisplatin; VIP=etoposide, ifosfamide and cisplatin; VTD-PACE=dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide and bortezomib

การบริหารยา CSFs

การฉีดยาเข้าใต้หนังเป็นมาตรฐานของการให้ CSFs ในปัจจุบัน¹ โดยพบว่าการให้ยา filgrastim ในการป้องกัน FN โดยการฉีดขนาด 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน เข้าใต้ชั้นหนัง มีระยะเวลาการเกิด neutropenia สั้นกว่า เมื่อเทียบกับการฉีดทางหลอดเลือดดำ (5.4 วัน และ 7.9 วัน ตามลำดับ) แต่การฉีดเชื้ออัตรการเสียชีวิต หรือการรบกวนคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน³⁰ อย่างไรก็ตามสามารถบริหารยาโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำได้ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง หรือผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางกำลังให้ยาอยู่ ก่อนให้ยาทางหลอดเลือดดำควรผสมกับ 5% เดกซ์โทรส (dextrose-5-water) ก่อนให้ยา (การผสมกับ normal saline อาจทำให้ยาตกตะกอน) ในความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ไมโครกรัม/

มิลลิลิตร และหลังจากผสมยาแล้ว เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ได้ประมาณ 24 ชั่วโมง³¹

4) การใช้ CSFs เพื่อรักษา FN (therapeutic use)

กรณีที่เคยได้รับ filgrastim, filgrastim-sndz หรือ tbo-filgrastim ในการป้องกันแบบปฐมภูมิมาก่อนให้ใช้ยาชนิดเดิมต่อ หากได้รับ pegfilgrastim ในการป้องกันแบบปฐมภูมิ ไม่จำเป็นต้องให้ยาอื่นเสริม ยกเว้นกรณีที่มีภาวะ neutropenia เป็นระยะเวลานานอาจพิจารณาให้ filgrastim เพิ่มเติม ส่วนในกรณีไม่ได้รับยาป้องกันแบบปฐมภูมิมาก่อน พิจารณาให้ filgrastim, filgrastim-sndz หรือ sargamostim (ฉีดยาเข้าใต้หนัง ขนาด 250 ไมโครกรัม/ตารางเมตร/วัน) เมื่อมีความเสี่ยงอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น อายุมากกว่า 65 ปี พบกลุ่มอาการพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis syndrome) พบภาวะ neutropenia นานกว่า 10 วัน พบการติดเชื้อ

ที่ปอด พบการติดเชื้อราแทรกซ้อนรุนแรง พบภาวะไข้เกิดขึ้นในระหว่างที่นอนรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล หรือเคยเป็น FN มาก่อน (ตารางที่ 1)¹ ในระหว่างนี้ควรประเมินถึงความเหมาะสมของการให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วย หากได้รับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมอยู่เดิม ควรปรับให้มีความเหมาะสมตามสาเหตุของการติดเชื้อ⁶⁻⁷

ข้อมูลการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Mhaskar R และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 รวบรวมงานวิจัยชนิด RCTs ที่ได้รับ CSFs (ทั้ง G-CSF และ GM-CSFs) จำนวน 14 รายงาน พบว่าในระหว่างการรักษา FN การได้รับ CSFs ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะสามารถลดระยะเวลาของภาวะ neutropenia และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้ เมื่อเทียบกับการให้ยาปฏิชีวนะเดี่ยวๆ แต่การให้ CSFs ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตโดยรวม (overall mortality) หรือการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ (infection-related mortality)³² ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ CSFs ในผู้ป่วยทุกรายในระหว่างรักษา FN แต่อาจพิจารณาให้ในรายที่มีความเสี่ยงอื่นๆ ร่วมด้วย (ตารางที่ 1)

5) การใช้ CSFs ในการป้องกัน FN แบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)

ในกลุ่มที่เคยได้รับการป้องกันแบบปฐมภูมิ แต่พบ FN แนะนำให้เปลี่ยนสูตรยา หรือลดขนาดยาเคมีบำบัด (ควรพิจารณาถึงเป้าหมายการรักษา) ในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาในการป้องกันมาก่อน พิจารณาให้ CSFs เป็นการป้องกันแบบทุติยภูมิ ส่วนในกลุ่มอื่น ๆ ที่ยังไม่พบ FN ให้ประเมินความเสี่ยงของ FN เป็นระยะในทุก ๆ รอบของการได้รับยาเคมีบำบัด¹

การศึกษาของ Freyer G และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน (ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านม) ที่เคยเกิด FN ในรอบแรก (และไม่ได้ CSFs ในการป้องกัน FN แบบปฐมภูมิ) โดยมีเป้าหมายเพื่อดูอุบัติการณ์เกิด FN ซ้ำในอีก 4 รอบถัดมาของการให้ยาเคมีบำบัด กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาจัดการภาวะ FN โดยการเลื่อนรอบการให้ยาเคมีบำบัด ร้อยละ 44.5, ลดขนาดยาเคมีบำบัด ร้อยละ 22.3 และได้รับ CSFs เพื่อป้องกัน FN แบบทุติยภูมิ ร้อยละ 85 (ผู้ป่วยแต่ละรายอาจจัดการภาวะ FN ร่วมกันหลายวิธี) เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าการได้รับ CSFs มีอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยงอันตราย (HR: hazard ratio) ของการเกิด FN ซ้ำ น้อยกว่าวิธีอื่น ๆ ประมาณร้อยละ 68 (FN = 29.5% (CSFs) vs 67.7% (non-CSFs); HR = 0.32, 95% CI = 0.24 - 0.43, $P < 0.01$)³³

สำหรับประเทศไทย ยาในกลุ่ม CSFs อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ คือ filgrastim และ lenograstim (บัญชียา ง ทั้งคู่)³⁴ โดยมีเงื่อนไขการสั่งจ่ายดังนี้ คือ (1) ใช้สำหรับปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (2) ใช้ในการรักษา FN ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด ให้ในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาล ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (3) ใช้ป้องกัน FN แบบปฐมภูมิ ในกรณีที่ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดด้วยสูตรที่มี

ความเสี่ยงสูงต่อการเกิด FN หรือความเสี่ยงปานกลาง ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น อายุมากกว่า 65 ปี สภาวะผู้ป่วยตาม ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) อย่างน้อยเท่ากับ 2 มีภาวะ neutropenia (ANC น้อยกว่า 1,500 เซลล์/ไมโครลิตร) หรือมีโรคแทรกซ้อนในไขกระดูกที่เกิดจากโรคมะเร็ง (4) ใช้ป้องกัน FN แบบทุติยภูมิ ในผู้ป่วยที่เคยเกิด FN จากการรับยาเคมีบำบัดในครั้งก่อน และเป็นผู้ป่วยที่มีเป้าหมายการรักษาเพื่อหายขาด และ (5) ไม่แนะนำให้ใช้ CSFs ในกรณีที่รับเคมีบำบัดโดยไม่ได้หวังผลการรักษาเพื่อหายขาด แต่เพื่อหวังผลประคับประคองโรค³⁴

ตัวอย่าง การจัดการผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อระบบเลือด

การใช้ topotecan ในมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer) หลังได้รับยาหากพบ ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 7 วัน หรือ พบ FN ให้ลดขนาดยา topotecan ลงจาก 1.5 เป็น 1.25 ไมโครกรัม/ตารางเมตร หรือให้ CSFs ร่วมด้วยในรอบถัดไป³⁵

การใช้ doxorubicin ร่วมกับ ifosfamide ในมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (soft tissue sarcoma) หลังได้รับยาหากพบ FN หรือ ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 5-7 วัน พิจารณาให้ CSFs หรือลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ในรอบถัดไป³⁶

การใช้ R-CHOP (rituximab ร่วมกับ cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisone) ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's lymphomas หลังได้รับยาหากพบ FN หรือ ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 7 วัน พิจารณาให้ CSFs หรือลดขนาดยา doxorubicin และ cyclophosphamide ลงร้อยละ 25 ในรอบถัดไป³⁷

ผลข้างเคียงของ CSFs

ยากกลุ่ม CSFs ทำให้เกิดการปวดกระดูกระดับน้อยถึงปานกลาง ประมาณร้อยละ 10-30^{1,5} กลไกหลักของการปวดกระดูกเป็นผลมาจากการกระตุ้น CSF-receptor ที่ไขกระดูก ทำให้ไขกระดูกมีการขยายตัวเพิ่มจำนวน และอาจมีผลการกระตุ้น osteoblast เซลล์ก่อการอักเสบ และตัวรับความปวดที่ไฮโปทาลามัสส่วนปลาย การรักษาอาการปวดกระดูกที่แนะนำเป็นอันดับแรก คือ paracetamol หรือ NSAIDs ส่วนทางเลือกอื่น ๆ เช่น ยาด้านจิตตาคามีน ยา opioid หรือการลดขนาดยา CSFs เป็นต้น³⁸

พิษต่อปอด (bleomycin-induced pulmonary toxicity) ข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่าการใช้ CSFs ร่วมกับสูตรยาที่มี bleomycin เช่น ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine และ dacarbazine) ในการรักษามะเร็ง Hodgkin's lymphomas อาจทำให้เกิดพิษต่อปอดและมีอัตราการรอดชีวิตลดลง³⁹ แต่ข้อมูลในปัจจุบันไม่พบพิษต่อปอดในสูตรดังกล่าว⁴⁰

CSFs อาจมีผลทำให้เกิด acute myeloid leukemia (AML) หรือ myelodysplastic syndrome (MDS) เนื่องจาก CSFs กระตุ้นนิวโทรฟิลให้มีการกลืนกินของเซลล์ และมีการหลั่งอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ซึ่งการหลั่ง ROS อย่างต่อเนื่องมีผลทำให้เกิดความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA damage)⁴¹ การศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ CSFs ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด AML/MDS ได้มากขึ้น (แต่ไม่ได้รวบรวมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น ขนาดยาสะสมของยาเคมีบำบัด) อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ได้รับ CSFs สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบตามแผนการรักษา และมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ⁴² แนวทางการรักษา AML ในปัจจุบันพิจารณาใช้ CSFs หลังจากพ้นระยะโรคสงบแล้ว โดยพิจารณาให้ในกรณีผู้ป่วยพบภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (septic) หรือมีการติดเชื้อรุนแรงที่มีภาวะคุกคามต่อชีวิต⁴³

แนวโน้มการใช้ยา และการพัฒนา ยา CSFs ในอนาคต

ยาในกลุ่ม CSFs มีรูปแบบของยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar products) ของ filgrastim อนุมัติใช้ในยุโรปตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008⁴⁴ และในสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 2015¹² ข้อมูลในสหรัฐอเมริกา คาดการณ์ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึง (filgrastim snda) จะมีราคาเฉลี่ยทั่วไปถูกกว่ายาชีววัตถุต้นแบบร้อยละ 15⁴⁵ ส่วนในประเทศไทยมีการประกาศแนวทางการประเมิน recombinant G-CSF และยาชีววัตถุชนิดอื่น ๆ ในรูปแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงในช่วงต้นปี พ.ศ. 2561¹³ ในอนาคตอันใกล้นี้ อาจมีการอนุมัติใช้ยาในกลุ่ม biosimilars ในประเทศไทย

บทสรุป

ภาวะ neutropenia และ febrile neutropenia เป็น dose-limiting toxicity ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด การใช้ยา กลุ่ม CSFs แบบป้องกันสามารถช่วยลดความเสี่ยง ความรุนแรง และระยะเวลาการเกิด FN ได้ โดยพิจารณาให้ป้องกันแบบประจําใน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูง หรือปานกลาง ที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย โดยยาที่ใช้เป็นมาตรฐานตาม แนวทางของ NCCN ได้แก่ filgrastim, tbo-filgrastim, filgrastim-snda และ pegfilgrastim โดยแนะนำให้ฉีด CSFs ทางใต้ชั้นหนัง เริ่มต้นฉีดหลังจากให้ยาเคมีบำบัดเสร็จสิ้นไปแล้วอย่างน้อย 24 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยง granulopoietic effects ผลข้างเคียงที่พบได้ บ่อยจากการใช้ยา กลุ่ม CSFs คือ อาการปวดกระดูกซึ่งสามารถ รักษาได้ด้วยยา paracetamol หรือ NSAIDs ในอนาคตอาจมียาใน กลุ่ม CSFs ในรูปแบบของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งปัจจุบันมีอนุสิทธิบัตรป้องกันแล้วทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป

References

1. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors v1.2018. (Accessed on June 10, 2018, at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf)
2. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-3212.
3. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony 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.
4. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62(Suppl 1):1-15.
5. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131-1139.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93.
7. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment cancer related infection v1.2018. (Accessed on Jan. 12, 2018, at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
8. Metcalf D. The colony-stimulating factors and cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10(6):425-434.
9. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 4.0 (v4.03), June 2010. National Cancer Institute, National Institutes of Health. (Accessed on Jan. 8, 2018, at www.evs.nci.nih.gov)
10. Chabner BA, et al. Chapter 61: cytotoxic agent. In: Brunton LL, et al (eds.). Goodman Gilman's the pharmacological basic of therapeutics. 12th ed. New York. McGraw-Hill Medical, 2011: p.1681.
11. Metcalf D. The colony-stimulating factors and cancer. *Cancer Immunol Res* 2013;1(6):351-356.
12. U.S. Food and Drug Administration. Purple book: lists of licensed biological products with reference product exclusivity and biosimilarity or interchangeability evaluations. (Accessed on Aug. 28, 2018, at www.fda.gov)
13. Thai Food and Drug Administration. Biosimilars. (Accessed on June 11, 2018, at www.fda.moph.go.th) (in Thai)
14. U.S. Food and Drug Administration. Neupogen® (filgrastim). (Accessed on Aug. 28, 2018, at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103353s5147lbl.pdf)

15. U. S. Food and Drug Administration. Neulasta® (pegfilgrastim). (Accessed on Aug. 28, 2018, at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/125031_000_Neulasta_prntlbl.pdf)
16. U.S. Food and Drug Administration. Granix® (tbo-filgrastim). (Accessed on Aug. 28, 2018, at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125294s0000lbl.pdf)
17. U. S. Food and Drug Administration. Zarxio®™ (filgrastim- sndz). (Accessed on Aug. 28, 2018, at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125553lbl.pdf)
18. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(5):295-306.
19. Crea F, Giovannetti E, Zinzani PL, Danesi R. Pharmacologic rationale for early G-CSF prophylaxis in cancer patients and role of pharmacogenetics in treatment optimization. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72(1): 21-44.
20. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony- stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2015; 23(11):3131-3140.
21. Engert A, del Giglio A, Bias P, Lubenau H, Gatzemeier U, Heigener D. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2009;32(10):599-604.
22. Sorgel F, Lerch H, Lauber T. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony- stimulating factor with its reference product. *BioDrugs* 2010;24:347-357.
23. Sörgel F, Schwebig A, Holzmann J, Prasch S, Singh P, Kinzig M. Comparability of biosimilar filgrastim with originator filgrastim: Protein characterization, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *BioDrugs* 2015;29(2):123-31.
24. Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy (The PIONEER Trial). *Ann Oncol* 2015;26(9):1948-1953.
25. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2018; 29(1):244-249.
26. Sourgens H, Lefrère F. A systematic review of available clinical evidence-filgrastim compared with lenograstim. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(8):510-518.
27. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony- stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21): 3158-3167.
28. European Medicines Agency. Granocyte® (lenograstim). (Accessed on Aug. 28, 2018, at www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001142/WC500093664.pdf)
29. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90:190-199.
30. Paul M, Ram R, Kugler E, et al. Subcutaneous versus intravenous granulocyte colony stimulating factor for the treatment of neutropenia in hospitalized hemato-oncological patients: randomized controlled trial. *Am J Hematol* 2014;89(3):243-248.
31. MIMS Thailand [online]. Neupogen (leaflet). (Accessed on Jan. 12, 2018, at www.mims.com/thailand/drug/info/neupogen/)
32. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD003039.
33. Freyer G, Jovenin N, Yazbek G, et al. Granocyte- colony stimulating factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors: results of a prospective study. *Anticancer Res* 2013;33(1):301-307.
34. National list of essential medicines. Drugs used in bone marrow transplantation. (Accessed on Mar. 13, 2018, at www.drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/essential/list/143#item-8831) (in Thai)
35. Cancer Care Ontario. Drug formulary: Topotecan. (Accessed on Jan. 13, 2018, at www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/45696)
36. Cancer Care Ontario. Drug formulary: Doxorubicin. (Accessed on Jan. 13, 2018, at www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/45231)
37. Cancer Care Ontario. Drug formulary: CHOP+R. (Accessed on Jan. 13, 2018, at www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/46331)
38. Lambertini M, Del Mastro L, Bellodi A, Pronzato P. The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs). *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89(1):112-128.
39. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-7620.
40. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007;18: 376-380.
41. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony- stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28:2914-2924.

42. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, Wölfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol* 2011;162(4):792-805.
43. National Comprehensive Cancer Network. Acute myeloid leukemia v3. 2017. (Accessed on Mar. 26, 2018, at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)
44. European Medicines Agency. European public assessment reports- Biosimilars. (Accessed on Mar. 26, 2018, at www.ema.europa.eu)
45. Stanton D. Biosimilars land in the US as Sandoz launches Zarxio. 2015. (Accessed on Jul. 23, 2018, at www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/Biosimilars-land-in-the-US-as-Sandoz-launches-Zarxio)