

# W skrócie

## Krwiotwórcze czynniki wzrostu w praktyce pediatrycznej

Peter D. Cole, MD  
Children's Hospital, Montefiore, Bronx, NY

Doktorzy Cole i Adam deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

**Haemopoietic Growth Factors for Neonates: Assessing Risks and Benefits.** Carr R, Modi N. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93:15-19.

**Erythropoietin after a Century of Research: Younger than Ever.** Jelkmann W. *Eur J Haematol.* 2007;78:183-205.

**What is the Price of an Erythrocyte and Neutrophil?** Kamen BA, Glod J. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:699-700.

**Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients with Cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.** Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. *Blood.* 2008;111:25-41.

**The Role of Recombinant Erythropoietin in Childhood Cancer.** Shankar AG. *Oncologist.* 2008;13:157-166.

**2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-based Clinical Practice Guideline.** Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-3205.

Już ponad sto lat temu zakładano występowanie w surowicy krwiotwórczych czynników wzrostu (hematopoietic growth factors, HGF), gdy zaobserwowano, że surowica pobrana od królików, którym upuszczono poprzedniego dnia krew, podana zdrowym królikom indukowała u nich retikulocytozę i wzrost hematokrytu. W minionym wieku wspólne prace, badania przedkliniczne i kliniczne doprowadziły do opracowania rekombinowanych krwiotwórczych czynników wzrostu, które były w stanie zmniejszyć różnego typu niedobory krwinek u chorych, u których występowały względne czy bezwzględne niedobory odpowiednich endogennych czynników wzrostu. W praktyce klinicznej powszechne zastosowanie znalazły dwa z nich: erytropoetyna alfa (EPO) i czynnik stymulujący kolonie granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor, GCSF).

Glikoproteinowy hormon EPO wytwarzany jest głównie w komórkach okołocewkowych nerek w odpowiedzi na niewystarczające zapotrzebowanie w tlen. Erytropoetyna wytwarzana jest również w okresie prenatalnym przez hepatocyty, można ją wykryć w mózgu, jednak bariera krew-mózg zapobiega przenikaniu EPO z ośrodkowego układu nerwowego do krwi obwodowej. W obrębie szpiku erytropoetyna wiąże się ze swoistymi receptorami znajdującymi się na prekursorach krwinek czerwonych – komórkach krwiotwórczych ukierunkowanych linii krwinek czerwonych późnego stadium (CFU-E). W zależności od stężenia erytropoetyna zwiększa wytwarzanie krwinek czerwonych przez zmniejszenie proporcji komórek ukierunkowanych linii krwinek czerwonych późnego stadium ulegających apoptozie do komórek proliferujących.

Dostępność rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO) w dużym stopniu wpływa na jej powszechne stosowanie kliniczne u chorych na przewlekłą chorobę nerek. Z powodu niedostatecznego wytwarzania erytropoetyny 25% chorych na przewlekłą chorobę nerek wymaga wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, aby utrzymać prawidłowe wartości hemoglobiny. U większości chorych, którzy muszą otrzymywać transfuzje, rHuEPO może przywrócić odpowiednie wytwarzanie krwinek czerwonych. Mimo że rekombinowana ludzka erytropoetyna może zaostrzyć istniejące nadciśnienie tętnicze krwi, to wyrównanie niedokrwistości z czasem zapobiega wystąpieniu krążenia hiperdynamicznego. W badaniach doświadczalnych wykazano również, że EPO ma bezpośrednie działanie ochronne na serce i układ nerwowy i może spowolnić progresję choroby nerek.

Erytropoetyna zmniejsza również niedokrwistość występującą w przebiegu innych przewlekłych chorób, w których jej wytwarzanie jest niewystarczające i ma związek z nasileniem niedokrwistości, takich jak np. nowotwory, zespoły mielodysplastyczne, nabyta niedokrwistość aplastyczna i zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Chociaż bezwzględny wzrost stężenia hemoglobiny

u tych chorych, w porównaniu do osób z przewlekłą chorobą nerek, jest mniejszy, to w wielu badaniach klinicznych wykazano, że terapia EPO powoduje u nich znaczną poprawę jakości życia.

Noworodki, u których występuje niedokrwistość hipoproliferacyjna wcześniaków lub niedokrwistość spowodowana mniejszą regeneracją w następstwie choroby hemolitycznej noworodków, leczone erytropoetyną, wymagają mniejszej liczby przetoczeń. Nie wiadomo jednak, czy leczenie EPO zmniejsza liczbę ekspozycji chorego na krew dawców. Konsekwentne przestrzeganie zasad przetoczeń krwi może być skuteczniejsze w osiągnięciu tego celu niż podawanie EPO.

Darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania niż EPO, co spowodowane jest zmienioną pozycją pięciu aminokwasów w cząsteczce. Można ją stosować co miesiąc w porównaniu do podawania erytropoetyny jeden do trzech razy w tygodniu. Kliniczne wytyczne odnoszące się do chorych na nowotwory traktują poza tym darbepoetynę i erytropoetynę jako równoważne w aspekcie stosunku ryzyka do korzyści.

Jeśli chorzy nie odpowiadają na zastosowanie erytropoetyny właściwym wzrostem stężenia hemoglobiny, należy rozważyć występowanie innych przyczyn niedokrwistości, takich jak utajona utrata krwi czy hemoliza. Najczęstszymi przyczynami nieodpowiedzi na leczenie EPO są niedobory żelaza, zakażenia układowe i niewłaściwe dawkowanie. Rzadziej gorsza odpowiedź na EPO może być spowodowana niedoborami witaminy B<sub>12</sub>, folianów czy białka z pożywienia, chorobą nowotworową, nadczynnością przytarczyc i zatruciem glinem.

Czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF) wytwarzany jest przez limfocyty T, monocyty, makrofagi, komórki śródbłonna i fibroblasty w odpowiedzi na różnorodne sygnały pochodzące z substancji powstających w przebiegu zakażenia, do których należą endotoksyny, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) i interleukina 1 (IL-1). Kiedy połączy się z receptorami na powierzchni

prekursorów granulocytów, pobudza powstawanie puli granulocytów obojętnochłonnych dzięki stymulacji prekursorów do wejścia w cykl komórkowy i hamowaniu apoptozy. Ponadto GCSF bezpośrednio nasila chemotaksję granulocytów obojętnochłonnych i ich właściwości bakteriobójcze. Standardowa dawka GCSF wynosi 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{ h}$ . Poza okresem noworodkowym preferuje się podawanie GCSF podskórne. W okresie noworodkowym podaje się ten czynnik podskórną i dożylnie. Obie drogi podania charakteryzuje taka sama farmakokinetyka.

W badaniach klinicznych wykazano, że GCSF ma istotne działanie wspomagające u dzieci chorych na nowotwór. Jeśli preparat zacznie się podawać w ciągu 24 h po zakończeniu terapii hamującej czynność szpiku, GCSF skracza czas trwania jatrogennej neutropenii, zmniejsza częstość występowania udokumentowanych zakażeń i skracza czas hospitalizacji, jednak nie wykazano, aby zmniejszył częstość zgonów w przebiegu zakażeń. W rezultacie GCSF pozwala na zastosowanie większych dawek leków cytostatycznych i intensyfikację leczenia, skracając jednocześnie okres między cyklami chemioterapii. Poza zastosowaniem w onkologii GCSF może zmniejszyć chorobowość i śmiertelność spowodowaną zakażeniami u chorych na neutropenię cykliczną, ciężkie nawracające zakażenia, ciężką wrodzoną neutropenię czy zespoły przebiegające z niewydolnością szpiku.

Zdolność GCSF do zmniejszania umieralności w przebiegu zakażeń badano u wcześniaków, u których wytwarzanie granulocytów obojętnochłonnych było zmniejszone i wykazywały one zmniejszoną chemotaksję i aktywność przeciwbakteryjną w porównaniu do starszych dzieci. Niestety, w kontrolowanych badaniach randomizowanych, w których preparaty GCSF podawano profilaktycznie lub noworodkom z udokumentowaną posocznicą, nie wykazano zmniejszania umieralności. Pew-

ne korzyści można jednak zaobserwować u wcześniaków z bardzo małą masą urodzeniową, u których udokumentowano zakażenie ze współistniejącą neutropenią.

Erytropoetyna i GCSF stanowią ważny dodatek w terapii wspomagającej u dzieci z chorobą nowotworową. GCSF skraca czas trwania jatrogennej neutropenii, a EPO zmniejsza konieczność przetoczeń i poprawia jakość życia. Podobnie jak wszystkie hormony ludzkie, HGF działają plejotropowo. Niektóre z działań, spoza układu krwiotwórczego, mogą być wyjątkowo niebezpieczne dla chorych na nowotwór. Na przykład w randomizowanych badaniach klinicznych u dorosłych chorych leczonych EPO wykazano znaczny wzrost ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Na szczęście wydaje się, że powikłania zakrzepowo-zatorowe występują rzadziej u dzieci chorych na nowotwór.

Zwiększone ryzyko progresji choroby nowotworowej czy jej wznowy stanowi znacznie poważniejszy problem. W wielu nowotworowych liniach komórkowych stwierdza się ekspresję receptorów dla EPO lub GCSF. W badaniach *in vitro* oraz na zwierzętach EPO i GCSF pobudzają komórki nowotworowe do wzrostu, hamując procesy apoptozy i sprzyjają włączaniu krążących śródbłonkowych komórek macierzystych do podścieliska nowotworu, co prowadzi do tworzenia się nowych naczyń krwionośnych (angiogenezy). Te dane mogą wyjaśnić, dlaczego w niektórych badaniach randomizowanych stosowanie HGF wiąże się ze zwiększoną częstością nawrotów nowotworów czy też występowaniem wtórnych nowotworów. Teoretycznie u pacjentów, u których nie rozpoznano jeszcze nowotworu, krwiotwórcze czynniki wzrostu mogą, wykorzystując te same mechanizmy, pobudzać dalszy rozwój komórek nowotworowych.

Obecnie zaleca się profilaktyczne stosowanie GCSF tylko u dzieci otrzymujących chemioterapię, u których istnieje prawdopodobieństwo

wystąpienia gorączki neutropenicznej. Dotyczy to co najmniej 40% chorych. U chorych na nowotwory, u których występuje jatrogenna objawowa niedokrwistość i stężenia hemoglobiny nie przekraczają 10 g/dl (100 g/l) rHuEPO może wykazywać korzystne działanie. Stosowanie jej u innych chorych należy uważać za postępowanie eksperymentalne, ograniczone wyłącznie do badań klinicznych.

### Komentarz

Historia medycyny jest pełna epizodów katastrof wynikających z dobrych chęci, gdy wprowadzaliśmy nowe sposoby leczenia, zanim zdefiniowaliśmy potencjalne powikłania. Klasyk przykładem jest stosowanie napromieniania w latach 40. i 50. ubiegłego wieku w przypadku zapalenia migdałków, co skutkowało nieoczekiwaniem rozwojem raka tarczycy. Powinniśmy zastanowić się nad ostrzeżeniem dr. Cole'a dotyczącym ryzyka stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu, zanim damy się ponieść entuzjastycznym obietnicom towarzyszącym tej terapii. Czasami, kiedy nie jesteśmy pewni konsekwencji naszego czynu, powinniśmy zastanowić się nad mądrą sentencją i powiedzieć sobie: „Po prostu nie rób nic, wstrzymaj się!”

Henry M. Adam, MD  
Redaktor działu W skrócie

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 1, January 2009, p. 30: Hematopoietic Growth Factors in Pediatric Patients, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda  
Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego  
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Nowoczesne środki pobudzające linie biało- i czerwono-krwinkowe szpiku stanowiły w chwili ich wprowadzania do praktyki klinicznej przełom w leczeniu niedokrwistości lub jatrogennej agranulocytozy. Środków krwiotwórczych jest coraz więcej. W nomenklaturze angielskiej nazywają się ESA – erythropoiesis stimulating agents. Należą do nich erytropoetyna o różnej budowie ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\Omega$ ), darbepoetyna  $\alpha$  oraz CERA (continuous erythropoiesis receptor activator). Ten ostatni środek jest aktywatorem receptora erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku. Leki te (ESA), niezależnie od zróżnicowanego mechanizmu działania, podawane dożylnie lub podskórnie, wywołują to samo działanie – wzmożone wytwarzanie krwinek czerwonych i wzrost stężenia hemoglobiny, stąd też ich szerokie zastosowanie w medycynie oraz (niestety) w działaniach dopingowych u sportowców. Pomijając to ostatnie – naganne z etycznego punktu widzenia postępowanie – leczenie ESA przynosi chorym z przewlekłą niedokrwistością wiele korzyści klinicznych. Wymieniono je w tabeli. W zasadzie, stosując odpowiednio wysokie dawki każdego z ESA, z klinicznego punktu widzenia można dowolnie zwiększać stężenie hemoglobiny we krwi. Z tego powodu istotne było zdefiniowanie optymalnego dla konkretnej grupy schorzeń zakresu docelowego stężenia hemoglobiny oraz tempa osiągania tego stężenia. O ile w przypadku schorzeń onkologicznych o krótkim wywiadzie stymulacja erytropoezy ma za zadanie przywrócić wartości poprzedzające niedokrwistość w przebiegu choroby (lub wywołaną jatrogennie), to w przypadku przewlekłej choroby nerek docelowe stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż u zdrowych osób i wynosi 11-12 g/dl. Wyniki wielu badań wykazały, że przekraczanie tych wartości oraz zbyt szybkie osiąganie tego zakresu powoduje powikłania, związane przede

wszystkim z przewlekłymi skutkami choroby nerek w zakresie uszkodzenia naczyń. U pacjenta narażonego na zbyt szybkie zwiększanie i nadmierne stężenie hemoglobiny mogą wystąpić ciężkie nadciśnienie tętnicze, powikłania zakrzepowo-zatorowe i skutki tych patologii (m. in. udar, zawał lub zakrzepica naczyń). To te powikłania bywały przyczyną nagłych „niewyjaśnionych” zgonów u sportowców, nadużywających ESA w dopingu (poprawienia wydolności fizycznej przez zwiększenie utlenowania mięśni przy wysokiej liczbie krwinek czerwonych i zawyżonym stężeniu hemoglobiny).

Innym ostrzeżeniem były przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (pure red cell aplasia, PRCA), jakie opisano kilka lat temu, głównie po stosowaniu jednej z postaci ESA drogą podskórną, co powodowało wzbudzenie wytwarzania swoistych przeciwciał i skutki kliniczne w postaci wyjątkowo ciężkiej i odpornej niedokrwistości. Wprawdzie zmiana formuły farmakopoealnej tej postaci ESA wybitnie zmniejszyła zachorowalność na PRCA, przykład ten na długo ostudził zapał niektórych klinicystów traktujących przedtem ESA jako bezpieczne panaceum na wszelkie postaci niedokrwistości.

Podobnie czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF) powinien być stosowany głównie w leczeniu jatrogennej neutropenii u chorych onkologicznych, a nie uważany za uniwersalne narzędzie terapeutyczne, np. zmniejszające śmiertelność w przebiegu posocznicy.

Autor artykułu, dr Cole, wyraził także obawy o możliwość stymulacji komórek nowotworowych przez ESA lub G-CSF przez wiązanie obecnych na ich powierzchni swoistych receptorów. To kolejne memento wskazujące na konieczność ostrożności, z jaką należy stosować środki pobudzające szpik.

### TABELA. Udokumentowane i domniemane korzyści stosowania ESA u chorych z przewlekłą niedokrwistością oraz przewlekłą chorobą nerek

Udokumentowane korzyści stosowania ESA	Domniemane korzyści stosowania ESA
Poprawa jakości życia (zależna od poprawy stanu ogólnego)	Zmniejszenie chorobowości ogólnej
Poprawa wydolności wysiłkowej	Spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek
Poprawa zdolności postrzegania	Zmniejszenie śmiertelności u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek
Poprawa odpowiedzi immunologicznej	
Poprawa osłabionych zdolności hemostatycznych	
Regresja przerostu lewej komory serca (wskutek niedokrwistości)	

## Zalecane piśmiennictwo

- Beaupain B, Leblanc T, Reman O, et al. French SCN Registry. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1068-1073.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Eng J Med*. 2002; 346 (7): 469-473.
- Drüeke T, Locatelli F, Clyne N, et al. for the CREATE Investigators. Normalisation of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Eng J Med*. 2006;355: 2071-2081.
- Fliser D, Bahlmann FH. EPO: renoprotection beyond anemia correction. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1785-1789.
- Grenda R, Rutkowski P, Rutkowski B. Objawy niepożądane leczenia erytropoetyną – mity i fakty. W: Erytropoetyna – od odkrycia do zastosowań klinicznych. Red. B. Rutkowski. MakMed, Gdańsk 2001.
- Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 209-219.
- Kücüköyük S, Sezer T, Yildiran A, Albayrak D. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of early administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to non-neutropenic preterm newborns between 33 and 36 weeks with presumed sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34 (12): 893-897.
- Ladenstein R, Valteau-Couanet D, Brock P, et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3516-3524.
- McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, et al. Epoetin-associated red pure cell aplasia: past, present and future considerations. *Transfusion*. 2008;48(8):1754-1762.
- Phrommintkul A, Haas SJ, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:381-388.