

## Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection.

Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH, Tomlinson GA, Beyene J. *Ann Int Med* 2007; 147:400-411.

### Úvod:

Skutečný význam profylaxe leukocytárními růstovými faktory u onkologických pacientů léčených chemoterapií je stále nejasný.

### Metodika:

Metaanalýza 148 randomizovaných studií, porovnávající efekt profylaktického podání leukocytárních růstových faktorů proti placebo nebo proti žádné profylaxi. Podpůrná léčba se mezi skupinami významně nelišila.

Primárním výstupem byla **krátkodobá celková mortalita**, přednostně hodnocená za jeden měsíc, v některých případech za 3-6 týdnů od zahájení profylaxe. U nemocných po transplantaci krvetvorných buněk bylo hodnoceno celkové přežívání v den 100 po převodu štetu nebo přežívání při propuštění z nemocnice.

Druhotnými výstupy byla **mortalita způsobená infekcí, výskyt dokumentovaných infekcí** nebo **doba trvání febrilní neutropenie**.

Stratifikace byla provedena podle věku, diagnózy a typu přípravku. Kvalita studií byla hodnocena podle Jadadovy škály.

### Výsledky:

Krátkodobá celková mortalita se mezi skupinami s profylaxí a bez profylaxe statisticky významně nelišila (7,6% versus 8,0%). Výskyt smrti na infekční příčinu (3,1% versus 3,8%) byl u nemocných s profylaxí nižší s trendem ke statistické významnosti. Rozdíl v mortalitě na infekční příčinu byl výraznější v těch studiích, které systematicky používaly antibiotickou profylaxi.

Profylaxe leukocytárními růstovými faktory vedla ke statisticky významnému snížení výskytu dokumentovaných infekcí, výskytu febrilní neutropenie a doby trvání neutropenie, trvání febrilní neutropenie a také doby léčby parenterálními antibiotiky i doby hospitalizace (Tab.1 a Tab.2).

**Tab.1. Výstupní parametry u nemocných s profylaxí leukocytárními růstovými faktory proti placebo nebo bez profylaxe**

| Výstup                                 | Počet studií<br><i>n</i> | Relativní riziko<br><i>RR</i> | Interval spolehlivosti<br><i>CI</i> | <i>p</i> |
|--|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Celková mortalita                      | 80                       | 0,95                          | 0,84-1,08                           | 0,4      |
| Infekční mortalita                     | 67                       | 0,82                          | 0,66-1,02                           | 0,07     |
| Infekční mortalita u transplantovaných | 12                       | 0,82                          | 0,66-1,02                           | 0,07     |
| Infekční mortalita s ATB profylaxí     | 14                       | 0,47                          | 0,28-0,80                           | 0,01     |
| Všechny dokumentované infekce          | 60                       | 0,85                          | 0,79-0,92                           | <0,001   |
| Fungální infekce                       | 21                       | 0,98                          | 0,70-1,37                           | 0,9      |
| Febrilní neutropenie                   | 49                       | 0,71                          | 0,63-0,80                           | <0,001   |

CI, *confidence interval*; RR, *relative risk* nebo *relative rate*

**Tab.2. Druhotné výstupní parametry u nemocných s profylaxí leukocytárními růstovými faktory proti placebo nebo bez profylaxe**

| Výstup  | Počet studií<br><i>n</i> | Rozdíl v trvání dnů | Interval spolehlivosti<br><i>CI</i> | <i>p</i> |
|---|--------------------------|---------------------|-------------------------------------|----------|
| Trvání febrilní neutropenie                   | 13                       | -1,38               | -2,21 až -0,56                      | 0,001    |
| Čas do vzestupu neu > 0,5 x10 <sup>9</sup> /l | 53                       | -3,79               | -4,28 až -3,29                      | < 0,001  |
| Trvání i.v. antibiotické léčby                | 25                       | -1,81               | -2,52 až -1,11                      | < 0,001  |
| Doba hospitalizace                            | 43                       | -2,41               | -3,13 až -1,7                       | < 0,001  |

Doba trvání do vzestupu neutrofilů nad 0,5 x10<sup>9</sup>/l byla profylaxí zkrácena téměř o 4 dny, do vzestupu nad 1,0 x10<sup>9</sup>/l dokonce o 5 dnů.

Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly podle věkových skupin (děti, dospělí, starší nemocní) ani podle hlavních diagnostických skupin (leukémie, lymfom/solidní nádory, transplantace krvetvorných buněk).

Podle typu růstového faktoru byl ve studiích s G-CSF proti GM-CSF významně nižší výskyt dokumentovaných infekcí (p=0,034) a febrilní neutropenie (p=0,001).

**Závěr:**

Prezentovaná metaanalýza velkého počtu randomizovaných studií ukazuje, že **profylaktické podávání leukocytárních růstových faktorů** nemocným s protinádorovou chemoterapií **nesnižuje celkovou mortalitu**. Infekční mortalita je snížena s hraniční statistickou významností, ale klinický význam tohoto snížení je malý, pokud není současně provázeno redukcí celkové mortality.

Na druhé straně však statisticky významné příznivé ovlivnění sledovaných sekundárních ukazatelů podporuje závěr, že profylaxe leukocytárními růstovými faktory může vést ke **zlepšení kvality života** těchto nemocných a k **redukci nákladů** na jejich léčbu.

Autoři připomínají doporučení ASCO, podle nichž by primární profylaxe měla být podávána v těch klinických situacích, kde riziko febrilní neutropenie převyšuje 20%.