

<p>Fattori di crescita dei leucociti:</p> <ul style="list-style-type: none">- filgrastim- lenograstim- molgramostim	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none">- neutropenia congenita o da chemioterapia;- trapianto di midollo osseo;- mobilizzazione di cellule staminali periferiche;- neutropenia (neutrofili < 750/μL) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica di cirrosi, che ricevono interferone standard o peghilato in monoterapia o in combinazione con ribavirina e che presentano risposta virologica precoce alla terapia;- neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitino di farmaci ad azione neutropenizzante. <p>La prescrizione dei fattori di crescita dei leucociti non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
---	---

Motivazioni e criteri applicativi

L'utilizzo dei fattori di crescita emopoietici attivi sui precursori della serie granulocitaria (G-CSF) ha migliorato il corso delle neutropenie congenite severe, riducendo la frequenza delle infezioni gravi e aumentando la sopravvivenza dei pazienti (1,2).

Le linee guida per l'impiego dei fattori di crescita emopoietici (CSF) per i pazienti sottoposti a terapie antitumorali ed a trapianto di midollo sono state definite nel 1994 e successivamente revisionate dalla American Society of Clinical Oncology (3-5).

- Profilassi della neutropenia febbrile.

- Somministrazione primaria: i dati recenti supportano sempre meno un possibile vantaggio terapeutico di regimi molto mielodepressivi nei tumori solidi (7). La profilassi può essere considerata un'opzione solo nei pazienti con rischio di neutropenia febbrile $\geq 40\%$. Tuttavia, anche in questo sottogruppo di pazienti i dati disponibili dimostrano una riduzione dei tempi di ricovero conseguenti ai trattamenti antibiotici, ma non un vantaggio di sopravvivenza (4, 7). Ugualmente non viene nessuna evidenza che supporti l'utilizzo generalizzato dei fattori di crescita in pazienti neutropenici al momento di riprendere la terapia.
- Somministrazione secondaria ad un episodio di neutropenia febbrile: esiste l'indicazione a utilizzare i fattori di crescita nei trattamenti che hanno come obiettivo la guarigione della malattia e per i quali esiste una evidenza di minor efficacia a seguito di una riduzione dell'intensità di dose. I trattamenti con finalità palliative dovrebbero prevedere come prima azione una riduzione delle dosi dei chemioterapici (4).

- Terapia.

- Neutropenia in assenza di febbre: sebbene riducano la durata della neutropenia, non vi è evidenza da studi randomizzati che vi sia un miglioramento significativo della gravità delle infezioni o della sopravvivenza.
- Neutropenia febbrile: vi è indicazione in associazione alla terapia antibiotica. I CSF possono determinare una riduzione dell'ospedalizzazione, una migliore risposta alla terapia antibiotica, un miglioramento della qualità di vita.

- Trapianto di midollo osseo e di cellule staminali periferiche.

- Riduzione della neutropenia e delle complicanze infettive in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a trapianto autologo o allogenico di midollo osseo (BMT, dall'inglese Bone Marrow Transplantation) o reinfusione di cellule staminali periferiche (PBSCT, dall'inglese Peripheral Blood Stem Cell Transplantation). In caso di PBSCT il recupero è più rapido che per il BMT.

- Mobilizzazione di cellule staminali periferiche sia per trapianto autologo sia da donatori sani.
- Aumento delle cellule staminali raccolte in corso di aferesi e possibilità di mobilizzare le cellule progenitrici dal sangue periferico di donatori sani (6).

Le dosi consigliate per il G-CSF (filgrastim e lenograstim) e per il GM-CSF (molgramostim) sono di 5-10 µg/kg/die.

Nel trattamento delle epatiti virali croniche con interferone, la neutropenia è la più frequente causa di sospensione della terapia o di riduzione dei dosaggi di interferone (8, 9). È pensabile che G-CSF e GM-CSF siano in grado di ridurre la neutropenia e consentire la prosecuzione della terapia. Alcuni studi pilota hanno confermato questa ipotesi (10-14), tuttavia l'uso del G-CSF e del GM-CSF in questo contesto non è ancora standardizzato. L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata (8, 9) in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si ritiene pertanto utile, in accordo con le linee guida internazionali (15), di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con interferone, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica. La risposta virologica viene definita come negativizzazione della viremia HCV con PCR qualitativa o decremento rispetto al basale di almeno 1 logaritmo dopo meno di un mese di terapia o di due logaritmi dopo meno di tre mesi di terapia. La posologia e la frequenza della somministrazione andranno adattate sulla base della risposta del singolo paziente, in maniera tale da mantenere livelli di neutrofili > 750/µL durante il trattamento.

La neutropenia indotta dai farmaci antiretrovirali e da farmaci impiegati per il trattamento delle infezioni da opportunisti può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità del G-CSF e del GM-CSF (16) in termini di miglioramento della leucopenia.

Bibliografia

1. Bonilla MA, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;**88**:723-30.
2. Dale D. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;**81**:2496-502.
3. Ozer H, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3558-85.
4. American Society of Clinical Oncology. 1997 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1997;**15**:3288.
5. Hoglund M, et al. Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and non glycosylated G-CSF in healthy volunteers - a comparative study. *Eur J Haematol* 1997;**59**:177-83.
6. Savarese DM, et al. Clinical Impact of chemotherapy dose escalations in patient with hematological malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997;**15**:2981-95.
7. Philipps K, et al. Design and interpretation of clinical trials that evaluate agents that may offer protection from toxic effects of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;**16**:3179-90.
8. Manns MP, et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:958-65.
9. Fried MW, et al. Peg Interferon alfa 2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975-82.
10. Higashi Y, et al. Case report: agranulocytosis induced by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C *J Gastroenterol Hepatol* 1996; **11**:1012-1015.
11. Van Thiel DH, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995; **42**:907-12
12. Fukuda A, et al. Effects of interferon alpha on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C *Cell Mol Ther* 2000; **6**:149-154.
13. Carreno V, et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C *Cytokine* 2000; **12**: 165-70.

14. *Shiffman ML, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alpha-2b for treatment of chronic hepatitis C J Hepatol 1998; 28: 382-89.*
15. *National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. Hepatology 2002; 36: S3-S20.*
16. *Miles SA The use of haematopoietic growth factors in HIV infection and AIDS-related malignancies. Cancer Invest 1991; 9:229-238.*