

## اثربخشی درمان دارویی فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران مبتلا به نوتروپنی: مرور سیستماتیک

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۲۲ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۵/۳۰ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۷/۰۱

**زمینه و هدف:** نوتروپنی به کاهش تعداد مطلق نوتروفیل‌ها در گردش خون اطلاق می‌یابد، داروهای مشخصی در ارتباط با درمان نوتروپنی مورد استفاده قرار می‌گیرد، لذا هدف این مطالعه بررسی و مقایسه اثربخشی درمان دارویی فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران مبتلا به نوتروپنی به صورت مرور سیستماتیک است.

**روش بررسی:** این مطالعه یک مطالعه مرور سیستماتیک انجام شده در ارتباط با مقایسه اثربخشی فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران نوتروپنی مبتنی بر جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، Magiran، Irandoc، ScienceDirect، PubMed، Google Scholar در محدوده زمانی از فروردین ۱۳۷۹ تا شهریور ۱۴۰۲ می‌باشد. کلید واژه‌های مورد استفاده برای جستجو در این مطالعه براساس مطالعات اولیه منتشر شده و MESH انتخاب و پس از بررسی دقیق سوالات مورد نظر مطالعه، با توجه به معیارهای PECO انتخاب شدند.

**یافته‌ها:** از هشت مقاله‌ی انتخاب شده سه مقاله تاثیر داروی لنوگراستیم را بیشتر از فیلگراستیم اعلام نمودند. دو مقاله به تاثیر بیشتر فیلگراستیم اشاره کردند و سه مقاله که در سال‌های اخیر به چاپ رسیده‌اند اثر دو دارو را یکسان اعلام کردند. از بین این مقالات، مطالعاتی که میزان دوز دارو را در گروه‌های مورد بررسی یکسان در نظر گرفتند و مطالعاتی که تعداد جامعه‌آماری بیشتری داشتند جهت تعمیم به جامعه، از اهمیت بیشتری برخوردار هستند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه مطالعاتی که در سال‌های اخیر انجام شده است، هر دو داروی نوتروپنی فیلگراستیم و لنوگراستیم از اثرگذاری یکسانی در درمان نوتروپنی‌ها برخوردار هستند.

**کلمات کلیدی:** مقایسه، درمان دارویی، فیلگراستیم، لنوگراستیم، نوتروپنی.

سوگل شیرزاد<sup>۱</sup>، زینب کریمی<sup>۲</sup>، مهدی محسن زاده<sup>۳</sup>، مسعود محمدی<sup>۳\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گراش، گراش، ایران.

۲- گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشکده علوم پزشکی گراش، گراش، ایران.

۳- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گراش، گراش، ایران.

۴- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

\* نویسنده مسئول: فارس، گراش، بلوار امام حسین (ع)، بلوار دانشجو، دانشگاه علوم پزشکی گراش.

تلفن: ۰۷۱-۵۲۴۴۸۱۰۱

E-mail:

masoud.mohammadi1989@yahoo.com.

### مقدمه

به‌طور کلی، التهاب لته و زخم‌های دهان احتمالاً شایع‌ترین مشکلاتی هستند که در میان بیماران نوتروپنی مشاهده می‌شود، تب نیز به‌عنوان یک نشانگر التهاب به‌طور منظم در هنگام بروز عفونت ایجاد می‌شود. از علل نوتروپنی می‌توان به اختلالات ذاتی تکثیر و بلوغ میلوئیدی و سلول‌های بنیادی، نوتروپنی مادرزادی شدید، نوتروپنی چرخه‌ای، عفونت‌های ویروسی، باکتریایی، تک یاخته‌ای و قارچی اشاره کرد.<sup>۱</sup> نوتروفیل‌ها سلول‌های ایمنی با خواص ضد میکروبی قوی هستند، این سلول‌ها فاگوسیتوز می‌کنند و

نوتروپنی به کاهش تعداد مطلق نوتروفیل‌ها در گردش خون اطلاق می‌گردد. تعداد نرمال نوتروفیل‌ها تحت پارامتری به نام ANC (شمارش نوتروفیل مطلق) بررسی می‌شود، یک فرد سالم بالغ دارای ANC بین ۶۰۰۰-۲۵۰۰ در هر میکرولیتر از خون است. بیماران مبتلا به نوتروپنی شدید در معرض خطر عفونت‌های پیوژنیک عمده و عفونت‌های تهدیدکننده زندگی هستند.<sup>۱</sup>

G-CSF است که در سلول‌های (Chinese hamster ovary cells, CHO) کلون‌شده و وزن ملکولی آن به‌علت گروه‌های قندی ۴٪ سنگین‌تر از حالت غیرگلیکوزیله‌ی آن می‌باشد.<sup>۱۳</sup>

فرض می‌شد که وجود گروه قندی بر کارایی لنوگراستیم نسبت به فیلگراستیم بیافزاید، اما پیوند O-گلیکوزیله تنها با محافظت از گروه سولفیدریل در سیستمین ۱۷ در برابر اکسیداسیون توسط رادیکال‌های آزاد، پایداری ایجاد می‌کند و در کارآزمایی‌های بالینی تفاوت چندانی با فیلگراستیم نشان نداد و کوتاه بودن نیمه‌عمر آن از معایب آن به‌حساب می‌آید.<sup>۱۳،۱۴</sup>

تاکنون در زمینه‌ی مقایسه تاثیر و عملکرد داروی فیلگراستیم و لنوگراستیم مطالعه مروری انجام نگرفته است لذا هدف این مطالعه بررسی و مقایسه اثرپذیری درمان دارویی فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران مبتلا به نوتروپنی به‌صورت مرور سیستماتیک است.

## روش بررسی

این مطالعه مرور سیستماتیک مبتنی بر معیارهای بیانیه Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, (PRISMA) شامل جستجوی سیستماتیک پایگاه‌ها، سازماندهی اسناد برای بررسی، گزینش مطالعات متناسب با معیارهای تعریف‌شده توسط نویسندگان، استخراج اطلاعات، تحلیل و در نهایت ارایه گزارش نهایی انجام شد.

جستجوی سیستماتیک به‌منظور دستیابی به مقالات در حوزه اثرپذیری فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران نوتروپنی، در پایگاه‌های Magiran, SID, IranDoc, ScienceDirect, PubMed, Google scholar با کلیدواژه‌های انگلیسی انجام شد.

کلید واژه‌های مورداستفاده برای جستجو در این مطالعه براساس مطالعات اولیه منتشر شده و (Medical subject heading, MESH Terms) (در پایگاه بررسی شده) و پس از بررسی دقیق سوالات موردنظر مطالعه، باتوجه به معیارهای PECO انتخاب شدند، شامل Participants, بیماران مبتلا به نوتروپنی و Exposure, بیماران مبتلا به نوتروپنی که با فیلگراستیم یا لنوگراستیم مورد درمان قرار گرفته بودند. Comparison, مقایسه اثر درمانی فیلگراستیم یا لنوگراستیم Outcomes, نتایج بهبود یا عدم‌بهبود نوتروپنی در بیماران درمان شده.

ارگانسیم‌های یوکاریوتی و پروکاریوتی بیگانه را از بین می‌برند، آنها نه تنها به میکروب‌ها حمله می‌کنند بلکه می‌توانند عوامل شیمیایی (سیتوکاین) خود را به فضای خارج‌سلولی رها کنند، تا حتی پس از مرگ آنها، ماشین کشتارشان باقی مانده و عملکرد خود را حفظ کند.<sup>۳-۱</sup>

نوتروفیل‌ها از سلول‌های بنیادی چند توان (Pluripotential stemcells) در مغزاستخوان منشا می‌گیرند، این سلول‌های بنیادی با تولید پیش‌سازهایی به نام سلول‌های بنیادی خونساز، تولید تمام انواع سلول‌های خونی را القا می‌کنند.<sup>۳،۴</sup>

آنها هم خودنوسازی و هم تمایز می‌یابند.<sup>۴</sup> دو فاکتور رشد خونساز، فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت/ماکروفاژ (GM-CSF)، تولید و استقرار نوتروفیل‌ها را تنظیم می‌کنند.<sup>۴،۵</sup>

G-CSF لیگاند اولیه برای گیرنده همودایمر فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت (G-CSFR) است.<sup>۶،۷</sup> با اتصال (G-CSF) گیرنده دچار تغییرات ساختاری شده که منجر به فعال شدن چندین مسیر پایین‌دستی از جمله JAK/STAT, PI3K/AKT و MAPK/ERK می‌شود.<sup>۸</sup>

(G-CSF) مسئول افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در پاسخ به عفونت‌ها یا عوامل موثر بر عملکرد مغزاستخوان مانند شیمی‌درمانی است.<sup>۹</sup> غلظت پلاسمایی (G-CSF) معمولاً کم است، اما در پاسخ به عفونت به‌سرعت افزایش می‌یابد و متعاقباً با بهبودی کاهش می‌یابد.<sup>۱۰</sup>

(G-CSF) به‌طور طبیعی گلیکوزیله است و ۱۹۶۰۰ دالتون وزن ملکولی دارد.<sup>۱۱-۱۳</sup> با وجود ویژگی‌هایی که (G-CSF) در درمان انواع نوتروپنی دارد، امروزه از اشکال نوترکیب آن بسیار استفاده می‌شود، فیلگراستیم و لنوگراستیم دو شکل رایج از (G-CSF) نوترکیب هستند که بیشتر موردتوجه و استفاده قرار گرفته‌اند.<sup>۱۲،۱۳</sup>

فیلگراستیم (Filgrastim)، نام تجاری G-CSF کلون‌شده در باکتری E.coli است که دارای فعالیت بیولوژیکی مشابه با G-CSF انسانی است و تنها وجه تمایزات آن داشتن اسیدآمین N فرمیل متیونین و عدم گلیکوزیلاسیون آن می‌باشد.<sup>۱۲،۱۳</sup>

این دارو کارایی فراوانی در ارتباط با درمان انواع نوتروپنی دارد و تنها ایراد آن نیمه‌عمر کوتاه آن در حد ۳/۵ ساعت است که موجب پاکسازی آن توسط کلیه‌ها می‌شود.<sup>۱۴</sup> لنوگراستیم فرم گلیکوزیله‌ی

در یک مطالعه ۸۵ بیمار کراهی، گروه‌های مقایسه‌ای برحسب نوع (G-CSF) که بیمار دریافت می‌کرد، به دو گروه تحت درمان با لنوگراستیم یا تحت درمان با فیلگراستیم تقسیم شدند.<sup>۴۹</sup> بیمار فیلگراستیم با دوز ۳۰۰ میکروگرم در روز و ۳۶ بیمار لنوگراستیم با دوز ۲۵۰ میکروگرم در روز دریافت کردند.

این مطالعه نشان داد که در بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی با دوز بالا تحت PBSCT قرار گرفتند، فیلگراستیم به‌طور قابل‌توجهی طول مدت نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و روزهای تجویز G-CSF را کاهش داد و منجر به ترخیص زودتر از بیمارستان در مقایسه با لنوگراستیم شد (جدول ۱).<sup>۱۵</sup>

در مطالعه‌ای که در کشور ایتالیا شامل ۱۸۰ بیمار که شیمی‌درمانی با دوز بالا دریافت می‌کردند انجام شد، بیماران واجد شرایط برای دریافت لنوگراستیم یا فیلگراستیم در نسبت یک‌به‌یک تصادفی انتخاب شدند. همه بیماران در روز اول مطالعه تحت شیمی‌درمانی با دوز بالا قرار گرفتند. نتیجه این مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما که از نوتروپنی درجه چهار ناشی از درمان با داروی شیمی‌درمانی بهبود می‌یابند، در هنگام درمان با لنوگراستیم، شیوع کمتری از ایزودهای تب را نشان می‌دهد (جدول ۱).<sup>۱۶</sup>

در یک مطالعه دیگری در کشور ایتالیا که بر روی ۲۴۸ بیمار متوالی مبتلا به مولتیپل میلوما، لنفوم غیرهوچکین یا لنفوم هوچکین که تحت پیوند و متعاقب آن HSCT اتولوگ بودند، انجام شد.

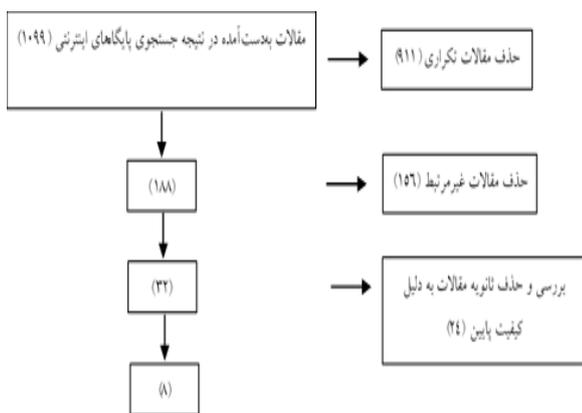
این کلیدواژه‌ها شامل Treatment, Filgrastim, Comparison, Neutropenia, Lenograstim بودند. روش جستجوی Boolean برای ترکیب کلیدواژه‌ها با هم مورد استفاده قرار گرفت.

جستجو در پایگاه‌های مختلف در محدوده زمانی سال‌های فروردین ۱۳۷۹ تا شهریور ۱۴۰۲ انجام شد.

همچنین رفرنس‌های مطالعات مرتبط گذشته جهت یافتن مطالعات تجربی مرتبط بیشتر مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود شامل مطالعات مورد شاهدهی در زمینه تاثیر فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران نوتروپنی، مطالعاتی که متن کامل آن در اختیار باشد و اطلاعات مدنظر مطالعه شامل حجم نمونه مورد مطالعه و اثر فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران نوتروپنی را بیان نموده باشند و معیارهای خروج شامل مطالعات کیس ریپورت، Case Series و مطالعات مروری اشاره نمود. پس از جمع‌آوری مطالعات جستجو شده در Endnote software (Endnote, USA)، بررسی‌ها توسط نویسنده آغاز شد. ارزیابی‌ها در این مطالعه به صورت مستقل و Blinded اجرا شد. به منظور جلوگیری از تورش در بررسی مطالعات و جلوگیری از تاثیر نظر شخصی در انتخاب مطالعات، دو محقق به صورت کور شده و مستقل همان‌گونه که ذکر شد، ابتدا مقالات استخراج شده را مطابق با معیارهای ورود و همچنین بررسی عنوان و چکیده مقالات بررسی کردند. سپس متن کامل مطالعات تایید شده در ارزیابی اولیه، توسط محقق سوم از نظر معیارهای تعریف شده براساس معیار PECO بررسی شد.

### یافته‌ها

نتایج جستجو برای کلمات کلیدی Filgrastim, Comparison, Neutropenia و Lenograstim در بازه زمانی فروردین ۱۳۷۹ تا شهریور ۱۴۰۲ در پایگاه‌های اطلاعاتی انجام و در مجموع در بررسی پایگاه‌های بررسی شده و در غربالگری اولیه پایگاه‌های داده، ۱۰۹۹ مقاله شناسایی شد و پس از حذف مقالات تکراری، ۱۸۸ مطالعه به دست آمد. پس از حذف مقالات غیرمرتبط، ۳۲ مطالعه به بررسی و سپس ۲۴ مقاله نیز به دلیل عدم دسترسی به متن کامل آنها و یا نداشتن اطلاعات مورد نیاز در پژوهش حذف شدند. در پایان هشت مطالعه وارد فاز نهایی و تجزیه و تحلیل شدند (شکل ۱).



شکل ۱: مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز براساس مدل PRISMA

جدول ۱: اطلاعات استخراج شده از مطالعات بررسی شده در مرور سیستماتیک

نام نویسنده	دوز لنوگراستیم	دوز فیلگراستیم	تعداد بیماران	نتیجه
Kim و همکاران <sup>۱۵</sup>	۲۵۰ mg/day	۳۰۰ mg/day	۸۵ بیمار (۳۹ مرد و ۴۶ زن)	فیلگراستیم به طور قابل توجهی مدت زمان نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و روزهای تجویز G-CSF را کاهش داد و در مقایسه با لنوگراستیم منجر به ترخیص زودتر از بیمارستان شد.
Orciuolo و همکاران <sup>۱۶</sup>	۳۰/۶۰ mu/day	۳۰/۶۰ mu/day	۱۸۰	این مطالعه میزان بروز تب را در درمان با لنوگراستیم در مقایسه با فیلگراستیم کمتر نشان داد.
Restelli و همکاران <sup>۱۷</sup>	۵ mg/kg	۵ mg/kg	۲۴۸	در این مطالعه، لنوگراستیم از نظر اثربخشی و هزینه کمتر، بهتر از فیلگراستیم اعلام شد.
Donadieu و همکاران <sup>۱۸</sup>	۵ mg/kg	۵ mg/kg	۱۷۲ بیمار فقط لنوگراستیم، ۱۴۸ بیمار فقط فیلگراستیم و ۱۱۲ بیمار هر ۲ سایتوکاین را دریافت نمودند.	میزان اثربخشی و میزان بی خطر بودن لنوگراستیم و فیلگراستیم در نوتروپنی مزن نسبت به هم قابل تشخیص نیست. در دسترس بودن لنوگراستیم در ویال‌های مزیت برای درمان نوزادان و هم چنین بیمارانی است که تنها به مقدار کمی از G-CSF نیاز دارند.
Gardellini و همکاران <sup>۱۹</sup>	۵ mcg/kg/day	۵ mcg/kg/day	۳۲ بیمار با بیوسیمیلارهای فیلگراستیم و ۲۶ بیمار با فیلگراستیم و لنوگراستیم درمان گشتند.	در این مطالعه، فیلگراستیم و لنوگراستیم کارایی قابل مقایسه‌ای در کوتاه کردن دوره نوتروپنی پس سیتورداکشن و پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ نشان دادند.
Sarıcı و همکاران <sup>۲۰</sup>	۱۰ mcg/kg	۱۰ mcg/kg	۱۲۹ بیمار با فیلگراستیم و ۴۰ بیمار با لنوگراستیم درمان گشتند.	هیچ تفاوت آماری معناداری در افت پیوند و تعداد سلول‌های CD34 <sup>+</sup> جمع‌آوری شده بین فیلگراستیم و لنوگراستیم وجود ندارد.
Innocenti و همکاران <sup>۲۱</sup>	دوز لنوگراستیم متناسب با وزن بیمار و تا زمانی که تعداد نوتروفیل‌ها به حالت عادی بازگردد، تجویز گردید.	دوز فیلگراستیم متناسب با وزن بیمار و تا زمانی که تعداد نوتروفیل‌ها به حالت عادی بازگردد، تجویز گردید.	۹۶ بیمار با لنوگراستیم و ۱۱۶ بیمار با فیلگراستیم درمان شدند.	استفاده از لنوگراستیم با کاهش روزهای بستری، کاهش تعداد ویال‌های دارو و بروز کمتر نوتروپنی درجه ۳-۴ در زمان قطع G-CSF همراه بوده است. به نظر می‌رسد که لنوگراستیم در مقایسه با فیلگراستیم به صرفه‌تر است.
Ataergin و همکاران <sup>۲۲</sup>	۷/۵ mg/kg/day	۱۰ mg/kg/day	۲۰ بیمار با فیلگراستیم و ۲۰ بیمار با لنوگراستیم درمان شدند.	۷/۵ g/kg/day لنوگراستیم به اندازه ۱۰ g/kg/day فیلگراستیم برای انتقال و پیوند اتولوگ سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی موثر است.

این بیماران براساس در دسترس بودن G-CSF مورد استفاده برای پیوند HSC و بهبودی پس از پیوند به سه گروه تقسیم شدند، در نهایت نشان داده شد که در بیماران مبتلا به لنفوم و مولتیپل میلوما که تحت شیمی‌درمانی و HSCT اتولوگ قرار می‌گیرند، Lenograstim

بهبود نوتروفیل و پلاکت را پس از HSCT تسریع می‌کند و طول مدت بستری را کوتاه می‌کند و Lenograstim در مقایسه با Filgrastim مقرون به صرفه‌تر است (جدول ۱).<sup>۱۷</sup> در مطالعه‌ای که در فرانسه انجام شد، ۱۷۲ بیمار لنوگراستیم با دوز ۵ میکروگرم برکیلوگرم و ۱۴۸

## بحث

باتوجه به مطالعات انجام شده، در ۳۷/۵٪ از موارد داروی لنوگراستیم نسبت به داروی فیلگراستیم از نظر تاثیر بیشتر، طول مدت درمان و قیمت مناسب‌تر، کارآمدتر در نظر گرفته شد. در ۳۷/۵٪ موارد هم اثرگذاری یکسانی از هر دو دارو نشان داده شد و تنها در ۲۵٪ موارد داروی فیلگراستیم نسبت به لنوگراستیم موثرتر اعلام گردید.

همانطورکه اشاره شد کوتاه بودن نیمه‌عمر فیلگراستیم و لنوگراستیم یکی از چالش‌هایی است که همواره محققین درگیر آن هستند. برای افزایش نیمه‌عمر G-CSF، رویکردهایی شامل افزایش وزن مولکولی از طریق کونژوگاسیون با بخش دیگری مانند گلیکوزیلاسیون، پلی سیالاسیون و پگیلاسیون (Glycosylation, polysialylation and PEGylation) در نظر گرفته شده است تا بر حذف سریع دارو توسط فیلتراسیون کلیوی غلبه شود. علاوه بر این، با استفاده از مکانیسم‌های دیگری مانند ترکیب با قسمت FC ایمونوگلوبولین‌ها نیمه‌عمر G-CSF را طولانی‌تر کرده‌اند.<sup>۲۴،۲۳</sup>

نوتروپنی‌ها علائم بسیاری دارند. تب در طول نوتروپنی می‌تواند یک پیامد بسیار جدی برای بیماران باشد زیرا بیماران مبتلا به نوتروپنی تب‌دار در معرض خطر بالای مرگ‌ومیر هستند.<sup>۲۴،۲۳</sup> در بیمارانی که برای تومورهای جامد تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند، نوتروپنی تب نشان‌دهنده ۵۰٪ مرگ‌ومیرها است و تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها میزان مرگ‌ومیر را به ۱۰٪ کاهش می‌دهد. در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های مهمی در پیشگیری و درمان نوتروپنی تب‌دار منجر به کاهش میزان مرگ‌ومیر شده است، اما همچنان به‌عنوان یک مشکل جدی در نظر گرفته می‌شود.<sup>۲۵</sup> اما جدی‌ترین پیامد نوتروپنی، باکتری‌های گرم منفی هستند که موجب ایجاد انواع عفونت‌ها می‌شوند. باین‌حال، عفونت‌های باکتریایی گرم مثبت، عفونت‌های قارچی و عفونت‌های ویروسی نیز همیشه عوارض قابل توجهی در میزبان نوتروپنیک با نقص ایمنی ایجاد می‌کنند.<sup>۲۴</sup>

در بیماران بدون تب، نوتروپنی می‌تواند منجر به تاخیر در تجویز شیمی‌درمانی و در نهایت تغییر دوز شود. چنین تغییراتی در درمان ممکن است عواقب بلندمدتی از نظر نتیجه سرطان در بیماران داشته باشد.<sup>۲۶،۲۵</sup> نوتروپنی و شیمی‌درمانی یک رابطه‌ی دو طرفه دارند به‌این‌صورت که بیماران مبتلا به سرطان با شیمی‌درمانی به نوتروپنی

بیمار فیلگراستیم با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم و ۱۱۲ بیمار با هر دو سایتوکاین به‌طور متوالی دریافت کردند. با توجه به اثربخشی، با در نظر گرفتن پارامترهای هماتولوژیک مانند تعداد نوتروفیل و میزان عفونت‌های دهانی و شدید، هیچ تفاوتی بین گروه‌های تحت درمان مشاهده نشد. حتی عوارض جانبی مانند میلودیسپلازی یا لوسمی و دردهای خفیف مانند دردهای استخوانی بین افراد تحت درمان تفاوتی نداشت. البته در دسترس بودن Lenograstim در ویال‌های کوچک نشان‌دهنده یک مزیت برای درمان نوزادان و همچنین بیمارانی است که فقط به مقدار کمی از G-CSF نیاز دارند (جدول ۱).<sup>۱۸</sup>

براساس مطالعات بررسی‌شده در جدول ۱ و همچنین مطالعه‌ای که در کشور ایتالیا انجام شد، ۳۲ بیمار تحت درمان با فیلگراستیم Biosimilar و ۲۶ بیمار تحت درمان با لنوگراستیم بررسی شدند. همه بیماران فیلگراستیم یا لنوگراستیم را با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم در روز به‌صورت زیرجلدی به مدت سه روز دریافت کردند.

درمان در هر دو گروه دوره نوتروپنی کاهش یافت، و فیلگراستیم با داشتن قیمت پایین‌تر مقرون به‌صرفه‌تر در نظر گرفته شد (جدول ۱).<sup>۱۹</sup> در مطالعه انجام شده در کشور ترکیه، ۱۲۹ بیمار تحت درمان با فیلگراستیم و ۴۰ بیمار تحت درمان با لنوگراستیم مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این مطالعه، هر بیمار ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم دارو دریافت کرد. نتایج این مطالعه نشان داد که تفاوت آماری معناداری در پارامترهای درمانی و تعداد سلول‌های CD34<sup>+</sup> جمع‌آوری شده بین گروه‌های تحت درمان با فیلگراستیم و لنوگراستیم وجود ندارد (جدول ۱).<sup>۲۰</sup>

در مطالعه دیگری که در کشور ایتالیا و محققان این کشور انجام شد، دوز لنوگراستیم و فیلگراستیم براساس وزن بدن بیماران به‌طور اختصاصی محاسبه گردید و روزانه تا زمان افزایش تعداد نوتروفیل‌ها تجویز شد. استفاده از لنوگراستیم با تعداد روزهای بستری کمتر، تعداد ویال‌های کمتر و بروز کمتر نوتروپنی درجه ۴-۳ در زمان قطع دارو همراه بوده است. به نظر می‌رسد که لنوگراستیم در مقایسه با فیلگراستیم در هزینه‌های درمان صرفه‌جویی می‌کند (جدول ۱).<sup>۲۱</sup>

مطالعه دیگری که توسط محققان در ترکیه انجام شد، تفاوت معناداری در تعداد سلول‌های CD34<sup>+</sup> و میزان متوسط اهدای پلاکت، تعداد روزهای نیاز به G-CSF و آنتی‌بیوتیک تزریقی، تعداد تزریق در هر دو گروه در دوره پس‌از پیوند مشاهده نشد (جدول ۱).<sup>۲۲</sup>

امروزه روش‌های ژنتیکی چه در جهت تشخیص و چه در جهت درمان انواع بدخیمی‌ها به‌کار می‌روند. در ارتباط با نوتروپنی‌هایی که به‌شکل ژنتیکی از والدین به فرزندان منتقل می‌شوند، روش‌های ژنتیکی بسیاری جهت تشخیص به‌کار می‌رود، اما هنوز ژن‌درمانی برای بیماران مبتلا به نوتروپنی مادرزادی در دسترس نیست. امید است که در سال‌های آتی ژن‌درمانی نیز به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی برای بیماران مبتلا به نوتروپنی مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۲۹</sup>

G-CSF به‌عنوان یک فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت یکی از بهترین درمان‌ها برای کاهش نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی و انواع عفونت‌ها در سرطان یا افرادی که به واسطه‌ی انواع عفونت‌ها مانند عفونت‌های ویروسی مثل HIV و افرادی که سندروم‌های مادرزادی نقص در تولید منوسیت‌ها مانند سندرم میلودیسپلاستیک و کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی رنج می‌برند، است. با توجه مطالعاتی که در سال‌های اخیر انجام شده است، دو داروی نوترکیب فیلگراستیم و لنوگراستیم از میزان اثرگذاری یکسانی در درمان نوتروپنی‌ها برخوردار هستند و هیچ یک برتری در عملکرد نسبت بهم ندارند.

سپاسگزاری: این مطالعه تحت عنوان "مقایسه اثرپذیری داروی نوترکیب فیلگراستیم و لنوگراستیم در بیماران نوتروپنی" در سال ۱۴۰۲ با کد طرح می‌باشد که با حمایت کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم پزشکی گراش اجرا شده است.

مبتلا می‌شوند زیرا این روش درمانی متداول موجب تخریب سلول‌هایی که رشد سریعی دارند اعم از سلول‌های سرطانی و سلول‌های سالم می‌شود. از طرف دیگر نوتروپنی یک عامل محدودکننده دوز شیمی‌درمانی است که موجب تداخل در ارایه شیمی‌درمانی با دوز کامل می‌گردد. تجویز فاکتورهای رشد مانند داروهای نوترکیب G-CSF خطر عوارض نوتروپنیک را کاهش می‌دهد و شیمی‌درمانی با دوز کامل را تسهیل می‌کند. استفاده مناسب و درست از فاکتورهای رشد میلوئید با کاهش عوارض نوتروپنیک، بهبود کیفیت زندگی بیمار، و بهبود کنترل بیماری و بقای طولانی مدت همراه است.<sup>۲۷</sup>

یکی دیگر از عوارض نوتروپنی کولیت نوتروپنیک است که به‌عنوان تیفلیت نیز شناخته می‌شود. از علایم رایج آن می‌توان به تب و درد شکم اشاره کرد. این بیماران با آنتی‌بیوتیک درمان می‌شوند، اما در شرایط بدخیم ممکن است نیاز به جراحی باشد.<sup>۳۰</sup> نوتروپنی همچنان یک چالش برای محققین و بیماران است درمان‌های بسیاری با توجه به علت ایجاد نوتروپنی می‌توان در نظر گرفت G-CSF همچنین یک درمان طولانی مدت موثر برای انواع افراد مبتلا به نوتروپنی مزمن است، آنتی‌بیوتیک‌ها نیز پایه اصلی درمان عفونت‌ها در بیماران نوتروپنی هستند اما مشکلی که برای این درمان وجود دارد، ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میکروارگانیسم‌ها است.<sup>۳۱</sup>

## References

- Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book 2012*;2012(1):174-82.
- Boxer L, Dale DC, editors. *Neutropenia: causes and consequences. Seminars in hematology 2002*: Elsevier.
- Burn GL, Foti A, Marsman G, Patel DF, Zychlinsky A. The neutrophil. *Immunity 2021*;54(7):1377-91.
- Marshall CJ, Thrasher AJ. The embryonic origins of human haematopoiesis. *British journal of haematology 2001*;112(4):838-50.
- Sieff C. Hematopoietic cell proliferation and differentiation. *Current Opinion in Hematology 1994*;1(4):310-20.
- Basu S, Dunn A, Ward A. G-CSF: function and modes of action. *International journal of molecular medicine. 2002*;10(1):3-10.
- Metcalf D. The colony-stimulating factors and cancer. *Nature Reviews Cancer 2010*;10(6):425-34.
- Dwivedi P, Greis KD. Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling in severe congenital neutropenia, chronic neutrophilic leukemia, and related malignancies. *Experimental hematology 2017*;46:9-20.
- Ichikawa Y, Pluznik DH, Sachs L. In vitro control of the development of macrophage and granulocyte colonies. *Proceedings of the National Academy of Sciences 1966*;56(2): 488-95.
- Sano E, Ohashi K, Sato Y, Kashiwagi M, Joguchi A, Naruse N. A possible role of autogenous IFN- $\beta$  for cytokine productions in human fibroblasts. *Journal of cellular biochemistry 2007*; 100(6): 1459-76.
- Bendall LJ, Bradstock KF. G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. *Cytokine & growth factor reviews 2014*;25(4):355-67.
- Bönig H, Silbermann S, Weller S, Kirschke R, Körholz D, Janssen G, et al. Glycosylated vs non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)—results of a prospective randomised monocentre study. *Bone Marrow Transplantation 2001*;28(3):259-64.
- Theyab A, Alsharif KF, Alzahrani KJ, Oyouni AAA, Hawsawi YM, Algahtani M, et al. New insight into strategies used to develop long-acting G-CSF biologics for neutropenia therapy. *Frontiers in Oncology 2023*;12:1026377.
- Hoshina H, Takei H. Granulocyte-colony stimulating factor-associated aortitis in a woman with advanced breast cancer: a case report and review of the literature. *BMC cancer 2019*;19:1-5.
- Kim IH, Park SK, Suh O-K, Oh JM. Comparison of lenograstim and filgrastim on haematological effects after autologous peripheral blood stem cell transplantation with high-dose chemotherapy. *Current medical research and opinion 2003*;19(8):753-9.

16. Orciuolo E, Buda G, Marturano E, Mauro E, Milone G, Cangialosi C, et al. Lenograstim reduces the incidence of febrile episodes, when compared with filgrastim, in multiple myeloma patients undergoing stem cell mobilization. *Leukemia Research* 2011;35(7):899-903.
17. Restelli U, Croce D, Bonizzoni E, Marzanatti M, Andreini A, Sorio M, et al. Monocentric analysis of the effectiveness and financial consequences of the use of lenograstim versus filgrastim for mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma and myeloma receiving chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Journal of blood medicine* 2020:123-30.
18. Donadieu J, Beaupain B, bou Mitri F, De Fontbrune FS, Moushous D, Lamy T, et al. Lenograstim and Filgrastim have a similar efficacy and safety profile in the treatment of chronic neutropenia. A study for the French SCN registry. *Blood* 2020 ;136:17-8.
19. Gardellini A, Gigli F, Babic A, Andreola G, Radice D, Sammassimo S, et al. Filgrastim XM02(Tevagrastim®) after autologous stem cell transplantation compared to lenograstim: favourable cost- efficacy analysis. *ecancer medical science* 2013;7.
20. Sarıcı A, Erkurt MA, Bahçecioglu ÖF, Biçim S, Berber İ, Gök S, et al. Lenograstim versus filgrastim in mobilization before autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and lymphoma-Single center experience. *Transfusion and Apheresis Science* 2021;60(4):103127.
21. Innocenti R, Rigacci L, Restelli U, Scappini B, Gianfaldoni G, Fanci R, et al. Lenograstim and filgrastim in the febrile neutropenia prophylaxis of hospitalized patients: efficacy and cost of the prophylaxis in a retrospective survey. *J Blood Med* 2019;10:21-7.
22. Ataerğın S, Arpacı F, Turan M, Solchaga L, Cetin T, Ozturk M, Ozet A, Komurcu S, Ozturk B. Reduced dose of lenograstim is as efficacious as standard dose of filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a randomized study in patients undergoing autologous peripheral stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2008;83(8):644-8.
23. Chung H-K, Kim S-W, Byun S-J, Ko E-M, Chung H-J, Woo J-S, et al. Enhanced biological effects of Phe140Asn, a novel human granulocyte colony-stimulating factor mutant, on HL60 cells. *BMB reports* 2011;44(10):686-91.
24. Natalello A, Ami D, Collini M, D'Alfonso L, Chirico G, Tonon G, et al. Biophysical characterization of Met-G-CSF: effects of different site-specific mono-pegylations on protein stability and aggregation. *journals.plos.org* 2012.
25. Vahedian-Ardakani HA, Moghimi M, Shayestehpour M, Doosti M, Amid N. Bacterial Spectrum and Antimicrobial Resistance Pattern in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(5):1471-4.
26. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10(12):825-6.
27. Lyman GH. Risks and consequences of chemotherapy-induced neutropenia. *Clinical cornerstone* 2006;8:S12-S8.
28. Dale DC. Advances in the treatment of neutropenia. *Current opinion in supportive and palliative care* 2009;3(3):207.
29. Furutani E, Newburger PE, Shimamura A. Neutropenia in the age of genetic testing: advances and challenges. *American journal of hematology* 2019;94(3):384-93.

## Efficacy of filgrastim and Lenograstim drug treatment in patients with neutropenia: a systematic review

### Abstract

Received: 13 Aug. 2023 Revised: 21 Aug. 2023 Accepted: 17 Sep. 2023 Available online: 23 Sep. 2023

Sogol Shirzad M.Sc.<sup>1</sup>  
Zeinab Karimi Ph.D.<sup>2</sup>  
Mehdi Mohsen zadeh Ph.D.<sup>2</sup>  
Masoud Mohammadi M.Sc.<sup>3, 4\*</sup>

1- Biotechnology Student, Student's Research Committee, Faculty of Paramedicine, Gerash University of Medical Sciences, Gerash, Iran.

2- Department of Medical Biotechnology, Faculty of Paramedicine, Gerash University of Medical Sciences, Gerash, Iran.

3- Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Paramedicine, Gerash University of Medical Sciences, Gerash, Iran.

4- Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

\* Corresponding author: Gerash University of Medical Sciences, Imam Hossein Blvd., Daneshjoo Blvd., Gerash Fars, Iran.  
Tel: +98-71-52448101  
E-mail: Masoud.mohammadi1989@yahoo.com

**Background:** Neutropenia refers to a decrease in the absolute number of neutrophils in the blood circulation, certain drugs are used in connection with the treatment of neutropenia. Therefore, the aim of this study is to investigate and compare the efficacy of filgrastim and lenograstim drug treatment in patients with neutropenia in a systematic review.

**Methods:** This study is a systematic review study conducted in connection with the comparison of the effectiveness of filgrastim and lenograstim in neutropenic patients based on the search in Google scholar, PubMed, ScienceDirect, Irandoc, SID, Magiran databases in the time range of January 2000 to August 2023. This systematic review was based on the criteria of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement, including systematic search of databases, organization of documents for review, selection of studies, information extraction and finally presentation of the final report. The keywords used for searching in this study were selected based on published primary studies and MESH, and after a detailed examination of the study questions, they were selected according to the PECO criteria.

**Results:** 1099 articles were identified in the review of the investigated databases, and after removing duplicate articles, unrelated articles, as well as articles that did not have access to their full text or did not have the required information, eight studies were the final phase, and were checked. Out of the eight selected articles, three articles declared the effectiveness of lenograstim more than filgrastim. Two articles mentioned the greater effect of filgrastim and three articles published in recent years declared the effect of two drugs to be the same. Among these articles, the studies that considered the drug dosage to be the same in the investigated groups and the studies that had a larger statistical population in order to generalize to the society are more important.

**Conclusion:** According to studies conducted in recent years, both filgrastim and lenograstim recombinant drugs have the same effectiveness in the treatment of neutropenia.

**Keywords:** comparison, drug treatment, filgrastim, lenograstim, neutropenia.