

Priporočila za uporabo rastnih dejavnikov za eritrocite pri sistemsko zdravljenih bolnikih z rakom

Mojca Humar in Tanja Čufer

Izvleček

Rastni dejavniki za eritrocite (eritropoetini) so naravne beljakovine, ki jih večinoma tvorijo ledvice in ki sodelujejo pri uravnavanju tvorbe rdečih krvničk. Pri onkoloških bolnikih je vzrokov za razvoj anemije več. Pri kroničnih boleznih je najpogostejša normocitna in normokromna anemija, ki nastane zaradi slabšega odziva na eritropoetino in zaradi motene vgradnje železa v hemoglobin. Korekcija anemije izboljša kakovost življenja in zmanjša hipoksijo tumorja, s čimer naj bi se, glede na nekatere študije, povečala učinkovitost sistemskega in obsevalnega zdravljenja. Po začetnem navdušenju nad sintetičnimi eritropoetini (EPA), ki so se pokazali učinkoviti pri izboljšanju kakovosti življenja rakavih bolnikov z anemijo, pa je bilo v zadnjih letih objavljenih kar nekaj velikih raziskav, ki so pokazale več neželenih učinkov, predvsem trombemboličnih zapletov, in trend k slabšemu preživetju pri bolnikih na EPA. To je privedlo do močno okrnjenih priporočil za njihovo uporabo. Danes se uporaba EPA za korekcijo anemije priporoča samo pri bolnikih na specifičnem zdravljenju raka, katerega cilj ni ozdravitev. Zdravilo se uvede le ob simptomatski anemiji, odmerek se skrbno titrira do tarčnega Hb 120 g/L, pri večjih vrednostih Hb pa se EPA ne uporabljajo. Uporabo EPA je treba skrbno pretehtati pri bolnikih s tveganjem za razvoj trombemboličnih dogodkov. Za zdaj ne vemo, ali je nakazano slabše preživetje posledica stimulacije rasti tumorskih celic ali več neželenih učinkov, zlasti trombemboličnih zapletov, ob uporabi EPA. Dokončen odgovor na to in tudi podatke o optimalni rabi EPA pri rakavih bolnikih, nam bodo, upajmo, dali izsledki prospektivnih kliničnih raziskav, ki že potekajo.

Uvod

Anemija je definirana kot zmanjšanje števila rdečih krvničk ali hemoglobina, zaradi česar se zmanjša sposobnost krvi, da prenaša kisik do telesnih tkiv. Vzroki anemije so zmanjšana tvorba oz. povečana razgradnja ali izguba eritrocitov oz. hemoglobina (tabela 1).

Pri onkoloških bolnikih je vzrokov za razvoj anemije več. Pri kroničnih boleznih je najpogostejša normocitna in normokromna anemija, ki nastane zaradi slabšega odziva na eritropoetino. Pogosto se temu vzroku lahko pridružijo še anemija zaradi zavore delovanja kostnega mozga ob kemo- in radioterapiji, krvavitve, infiltracija kostnega mozga s tumorjem, pomanjkljiva prehrana in hemoliza. Preden lahko potrdimo, da gre za anemijo zaradi maligne bolezni, je treba izključiti druge vzroke.

Natančen mehanizem nastanka anemije pri kroničnih boleznih še ni pojasnjen. Vpleteni naj bi bili številni mehanizmi, od zmanjšane tvorbe eritropoetina do motene uporabe železa in krajše življenjske dobe eritrocitov (tabela 1). Obstajajo podatki, da je kar 50 do 60 % bolnikov z napredo-

valim rakom anemičnih, na glede na tip tumorja. Simptomi in znaki anemije so odvisni od hitrosti nastanka in stopnje anemije: od tahikardije, kratke sape, večje utrujenosti in motenj koncentracije do težav s prebavo in motenj spolnih funkcij, kar vse vodi v slabšo kakovost življenja. Ker anemija zaradi raka nastaja počasi, tudi simptomi, kot sta dispnea in tahikardija, niso tako močno izraženi (veliko bolnikov z zelo nizkim Hb – tudi 50 ali manj – nima simptomov). Zelo pogosta simptoma, ki poslabšata kakovost življenja rakavih bolnikov, sta utrujenost in anemija. Poleg številnih drugih vzrokov, npr. neželenih učinkov zdravlil, sproščanja citokinov, anoreksije in kaheksije, anemija še poslabšuje utrujenost bolnikov z rakom.

Zaradi zmanjšane tvorbe

- NORMOCITNE (aplastična, malignomi, bolezni endokrinih žlez, kronična ledvična insuficienca, kronične jetrne bolezni, kronična vnetja)
- MIKROCITNE (sideropenična deficitarna, sideroblastna, talasemija)
- MAKROCITNE (megaloblastna, nemegaloblastna)

Zaradi povečane razgradnje/izgube

- HEMOLIZA
- KORPUSKULARNE HEMOLITIČNE ANEMIJE (paroksizmalna nočna hemoglobinurija, podedovana sferocitoza, podedovana eliptocitoza, hemoglobinopatije, encimopatije)
- EKSTRAKORPUSKULARNE HEMOLITIČNE ANEMIJE (imunske, avtoimunske, zaradi mehanične okvare, drugi vzroki)
- KRVAVITEV

Tabela 1. Vrste anemij.

Korigiranje anemije pri bolnikih z rakom

Glede na raven hemoglobina anemijo po merilih CTCAE (Common Toxicity Criteria of Adverse Events) delimo v različne stopnje, od blage, hude do tudi življenje ogrožajoče, ki zahtevajo različne ukrepe. Pojavi se vprašanje, kdaj in kako jo korigirati. Ob tem je treba pretehtati možne prednosti korekcije anemije, kot sta izboljšanje kakovosti življenja in zmanjšanje hipoksije tumorja, s čimer naj bi se, glede na nekatere študije, povečala učinkovitost sistemskega in obsevalnega zdravljenja, pa tudi možne neželene učinke takšnega zdravljenja.

Transfuzija koncentriranih eritrocitov hitro korigira anemijo in njene simptome, obstaja pa tveganje za transfuzijske reakcije, možnost prenosa okužb, kongestivno srčno popuščanje in preobremenitev z železom. EPA po drugi strani postopno izboljšajo anemijo, zmanjšajo utrujenost in izboljšajo kakovost življenja, vendar je opisanih več trombemboličnih dogodkov, potencialno pa skrajšajo celokupno preživetje onkoloških bolnikov in čas do napredovanja bolezni.

O hudi anemiji govorimo, če je vrednost hemoglobina pod

80 g/L. Večina bolnikov ima ob teh vrednostih simptome anemije in potrebuje njeno korekcijo. Za korekcijo pri bolnikih, ki jih ne zdravimo specifično (sistemska in/ali obsevalno), uporabljamo transfuzije koncentriranih eritrocitov.

Smernice za uporabo EPA pri bolnikih, ki se zdravijo sistemske

Smernice za korekcijo anemije z EPA pri onkoloških bolnikih so se v zadnjih letih zelo hitro in močno spreminjale. V začetku tega stoletja smo poznali predvsem koristi EPA, zadnja leta pa je na voljo vedno več z dokazi podprtega znanja o neželenih učinkih EPA in njihovem možnem negativnem vplivu na preživetje rakavih bolnikov (slika 1). Medtem ko so prve smernice EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) EPA še dopuščale ob normalnem Hb do tarčnih vrednosti 130 g/L, dopolnjene smernice iz leta 2007 (slika 1) ob normalnem hemoglobinu profilaktičnega zdravljenja ne priporočajo več. Ob simptomatski anemiji s Hb med 90 in 110 g/L priporočajo začetek zdravljenja z EPA, pri asimptomatski anemiji s Hb pod 119 g/L pa priporočajo razmislek o tem. Tarčni Hb je znižan na 120 g/L, kar je edina razlika glede na predhodno različico smernic zdravljenja, ko je bil priporočen tarčni Hb med 120 in 130 g/L. Ob padcu Hb pod 90 g/L je treba razmisliti, poleg možnosti zdravljenja z EPA, tudi o transfuziji koncentriranih eritrocitov, ki hitreje izboljša anemijo in njene simptome. Priporočila EORTC, ki so bila nazadnje posodobljena leta 2007, še dopuščajo uporabo EPA za korekcijo anemije tudi pri bolnikih z rakom, ki ne prejemajo sistemskega zdravljenja. Glede uporabe EPA so precej zožena priporočila ASCO (American Society of Clinical Oncology), objavljena leta 2008. Uporabo EPA zožujejo samo na bolnike, ki prejemajo specifično onkološko zdravljenje, in že opozarjajo na možnost trombemboličnih zapletov. Pri bolnikih z anemijo zaradi raka, ki ne prejemajo specifičnega onkološkega zdravljenja, dve veliki raziskavi, ena na področju raka glave in vratu, druga pa na področju raka dojk, jasno kažeta slabše preživetje bolnikov na EPA v primerjavi z bolniki, ki EPA niso prejemali. Trenutno najbolj posodobljene smernice NCCN iz leta 2009 poudarjajo, da so EPA kontraindicirani pri kemoterapijah, ki naj bi bile aplicirane za ozdravitev. Uporabo EPA priporočajo samo ob simptomatski anemiji s Hb pod 110 g/L. Znova poudarjajo pomen zdravljenja anemije z železom, če se vrednost serumskega železa zniža pod normalno oz. ob nizki saturaciji železa (pod 15 %). Tako kot smernice ASCO tudi smernice

NCCN opozarjajo na skrbno titriranje odmerkov EPA ter na prekinitve zdravljenja ob rezistenci na EPA in ob Hb nad 120 g/L (tabela 2).

- Zdravljenje z EPA samo ob mielosupresivni kemoterapiji
- EPA se ne uporabljajo ob kemoterapiji, katere cilj je ozdravitev raka
- EPA samo ob simptomatski anemiji
- Mejna vrednost Hb < 110 g/L
- Ob asimptomatski anemiji EPA samo ob velikem tveganju razvoja simptomatske anemije (starost, predhodno zdravljenje, komorbidnost)
- Tarčni Hb = 120 g/L
- Titriranje odmerka
- Dodajanje železa ob pomanjkanju železa oz. nizki saturaciji (pod 15 %)
- Opozorilo glede GVT-tveganja

Tabela 2. Priporočila NCCN 2009 za uporabo EPA.

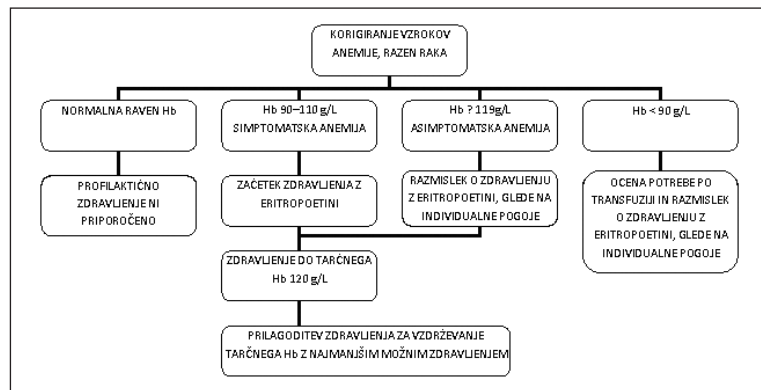
V Sloveniji je trenutno na trgu več EPA, ki se najbolj razlikujejo po priporočenih režimih aplikacije – od večkrat na teden do enkrat na več tednov. Večjih raziskav razlik v učinkovitosti in varnosti med epoetinom in darbpoetinom ni bilo, zelo omejena opazovanja pa bistvenih razlik v varnosti in učinkovitosti med posameznimi EPA niso pokazala. Pri zdravljenju z EPA je potrebno predvsem skrbno titriranje (tabela 3).

Vrsta EPA	Odmerek
Epoetin α	150 IE/kg s.c. 3x na teden; 40.000 IE 1x na teden
Epoetin β	450 IE/kg s.c. 1x na teden
Darbepoetin α	2,25 μ g/kg s.c. 1x na teden, 6,75 μ g/kg s.c./3 tedne
Titriranje	
Povečanje odmerka	\uparrow Hb < 10 g/L v 4–6 t \rightarrow \uparrow odmerka za polovico
Prekinitve	\uparrow Hb < 10–20 g/L v 6–8 t; Hb > 120g/l
Zmanjšanje odmerka	\uparrow Hb za 10 g/L ali več v 2 t; Hb > 110g/l

Tabela 3. Priporočene vrste in odmerki EPA ter titriranje.

Razlogi za spremembo smernic za zdravljenje z EPA pri rakavih bolnikih

V zadnjih nekaj letih je kar 8 od 59 randomiziranih kliničnih raziskav faze 3 pokazalo krajše celokupno preživetje in/ali krajše preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih z različnimi tipi tumorjev, ki so prejemali EPA skupaj s kemoterapijo (BEST, PREPARE, GOG-0191, AMG-2000161), radioterapijo (ENHANCE, DAHANCA) ali za zdravljenje anemije pri rakavih obolenjih (AMG-20010103, EPO-CAN). Večinoma gre za raziskave z dolgo opazovalno dobo in velikim številom vključenih bolnikov. Cochranova metaanaliza 42 randomiziranih kliničnih raziskav uporabe EPA pri rakavih bolnikih iz leta 2006 je pokazala večjo incidenco trombemboličnih dogodkov ob zdravljenju z EPA, medtem ko razlik v celokupnem preživetju ni potrdila. Trombembolični zapleti so bili zlasti pogostejši pri bolnikih, ki ob uvedbi profilaktičnega zdravljenja z EPA in ob tarčnem Hb, ki je



Slika 1. Priporočila EORTC za uporabo EPA pri bolnikih z rakom, ki imajo anemijo zaradi raka ali zdravljenja iz leta 2007.

bil višji, kot ga priporoča proizvajalec zdravila, niso bili anemični.

Sledila je objava metaanalize Bennetta s sodelavci v JAMI leta 2008 (slika 2A), ki je zajela 51 kliničnih raziskav faze 3, objavljenih med letoma 1985 in 2008. Vključenih je bilo 13.611 bolnikov, ki so v veliki večini prejeli tudi specifično onkološko zdravljenje. Rezultati te metaanalize so pokazali, da je uporaba EPA povezana z značilno slabšim celokupnim preživetjem. Potrdila pa je tudi že prej opisovano večje tveganje za razvoj tromboemboličnih zapletov ob zdravljenju z EPA (slika 2B).

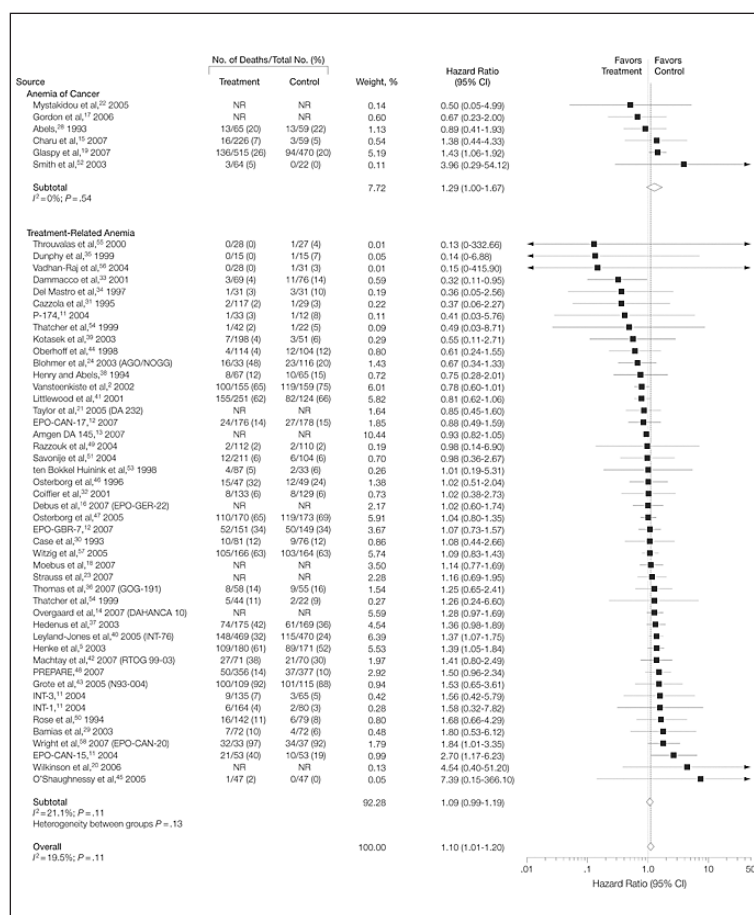
Metaanaliza, prvič objavljena na ASH (American Society of Haematology) konec leta 2008, v Lancetu pa maja 2009, v katero je bilo vključenih še malo več bolnikov kot v prejšnjo metaanalizo, je potrdila, da imajo bolniki na EPA za 6 % slabše celokupno preživetje in kar za 17 % večje tveganje, da med zdravljenjem umrejo. Ob tem je treba poudariti, da so bile značilne razlike dokazane v celotni populaciji bolnikov, medtem ko razlike pri bolnikih, ki so prejeli EPA ob kemoterapiji (75 % analizirane populacije), niso več dosegale praga statistične značilnosti.

Novejši podatki torej kažejo na slabše preživetje rakavih bolnikov, zdravljenih z EPA, vendar ne vemo, ali je vzrok za to neposreden vpliv EPA kot rastnih dejavnikov na napredovanje bolezni in kolikšen delež slabšega preživetja je posledica tromboemboličnih zapletov.

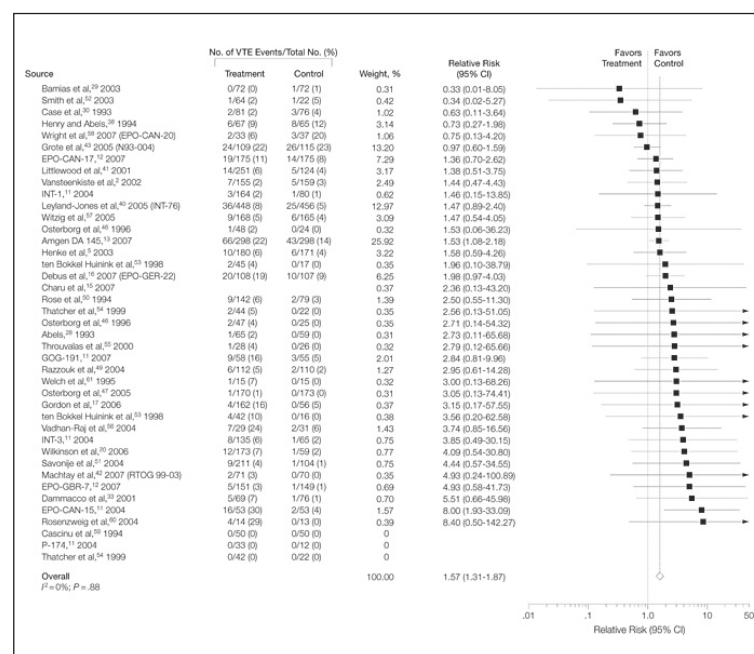
Večje tveganje za razvoj tromboembolij in s tem tudi večja smrtnost sta bila dokazana v številnih onkoloških in nefroloških raziskavah, v katerih so bolniki prejeli EPA. Pri onkoloških bolnikih poleg tega že sama rakava bolezen povečuje tveganje nastanka tromboembolij, pogosti pa so tudi drugi dejavniki tveganja za razvoj tromboembolij, npr. anamnestični podatki o trombotičnih zapletih, dedni dejavniki, slabša gibljivost. Zato mora biti odločitev o zdravljenju z EPA prilagojena vsakemu bolniku posebej. Dokončen odgovor na to, ali EPA povečuje samo tveganje za tromboembolične zaplete ali pa sami po sebi tudi stimulirajo rast rakavih celic, nam bodo, upamo, dale velike prospektivne klinične raziskave, kot je načrtovana raziskava ECOG (slika 3), v okviru katere bodo skrbno spremljali delež venskih tromboembolizmov in preživetje bolnikov, ki bodo ob kemoterapiji za korekcijo anemije prejeli (ali pa ne) EPA. Problem vseh dosedanjih raziskav je bil namreč v premalo definiranim in natančnem spremljanju tromboemboličnih zapletov.

Sklepi in priporočila

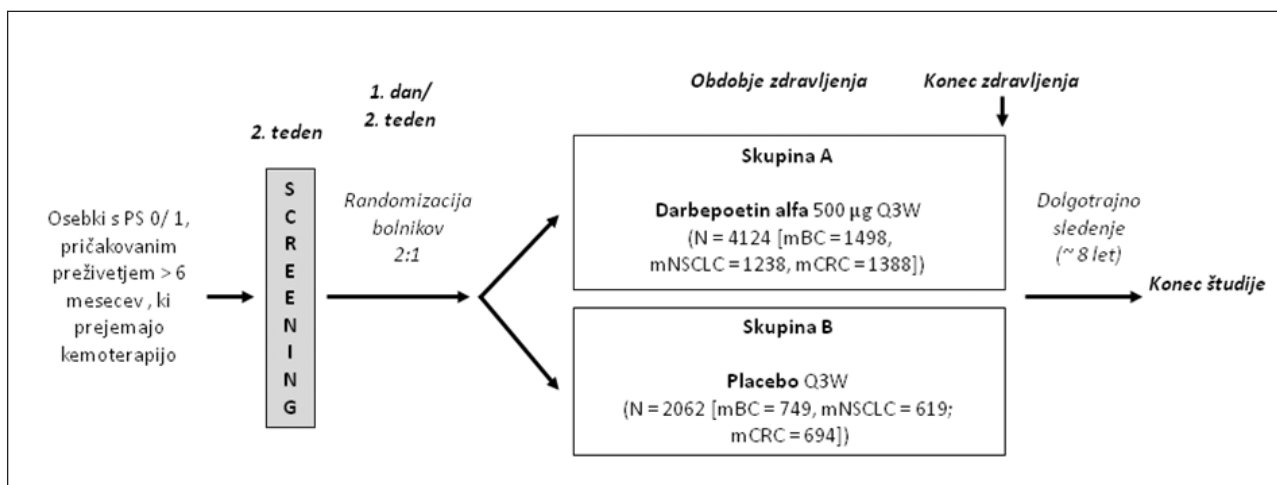
Na podlagi objavljenih randomiziranih študij o slabšem preživetju in hitrejšem napredovanju bolezni pri bolnikih, zdravljenih z EPA, je FDA že marca 2007 izdala t. i. Black Box Warning. Priporočali so zdravljenje z najmanjšim odmerkom EPA, ki je potreben, da se izognemo transfuziji. Jasno so opozorili, da negativnega vpliva EPA na



Slika 2 A. Metaanaliza celokupne stopnje umrljivosti



Slika 2 B. Metaanaliza tveganja za tromboembolične dogodke (EPA vs. placebo).



Slika 3. Shema ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) raziskave 20070782. mBC, metastatski rak dojke; mCRC, metastatski kolorektalni rak; mNSCLC, metastatski nedrobnocelični rak pljuč; Q3W, na 3 tedne.

preživetje, če se Hb viša nad 120, ne moremo izključiti. Že ta navodila so zožila uporabo EPA samo na uporabo skupaj s kemoterapijo. Dodatna revizija Temeljnih značilnosti zdravila (SPC) v juliju leta 2008 odsvetuje uporabo EPA ob kemoterapiji, katere namen je ozdravitev, in nam pove, da naj ne bi uporabljali EPA, če je Hb višji od 100. Obe dejstvi sta bili v SPC objavljeni veliko prej, kot sta se pojavili v katerih koli smernicah. Trenutno so glede uporabe EPA celo mednarodne smernice velikih združenj, kot sta EORTC ali ASCO, zastarele, da o kakšnih nacionalnih smernicah ne govorimo. Zato v eri hitrega napredka žal ni pravega recepta! Recept je samo skrbno spremljanje sprotnih izsledkov in veliko poglobljenega znanja.

Viri

1. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 9: 1616–1634.
2. Aapro MS, Hartmut L. September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Oncologist* 2008; 13: 33–36.
3. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al: Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 26: 132–149, 2008.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Chemotherapy Induced Anemia V.3.2009 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf).
5. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub4.
6. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8): 914–924.
7. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1532–42.