

Újabb klinikai adatok a daganatos betegek anémiájának erythropoetin-kezelésében

Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) 2005. évi orlandói kongresszusán bemutatott fontosabb eredmények összefoglalása

Láng István

Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

A rosszindulatú daganatos betegek anémiájának többféle oka lehet. Akár az alapbetegséggel függ össze, akár annak kezelése (kemoterápia, sugárterápia) idézi elő, nemcsak a betegek fáradékonyságát, rossz közérzetét eredményezi, életminőségét rontja, hanem túlélésüket is kedvezőtlenül befolyásolja. Az anémiával járó krónikus hypoxia számos mechanizmussal, így például az áttétek megfelelő vérellátásához szükséges angioneogenezist indukáló vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) termelésének serkentésével elősegíti a tumorprogressziót, ugyanakkor csökkenti a kemoterápia és a sugárkezelés hatásosságát is. Ezért a kemoterápia/sugárterápia kiváltotta anémia megelőzése/korrekciója a korszerű onkoterápia fontos feladata. *Magyar Onkológia* 49:251–254, 2005

Anemia of patients with malignancy might have various reasons. No matter if its background is the underlying tumorous disease or chemo- and/or radiotherapy, it can cause fatigue, malaise, it certainly decreases the patients' quality of life and, furthermore, shortens their survival. Chronic hypoxia caused by anemia promotes tumor progression by several mechanisms e.g. by enhancing angiogenesis by the production of VEGF. At the same time it decreases the efficacy of chemo- and radiotherapy. Therefore, prevention and/or correction of chemo/radiotherapy-induced anemia is a major goal of modern oncotherapy. *Láng I. New clinical data on the erythropoetin treatment of anemic patients with malignancy. Summary of the major presentations at the Annual Meeting of ASCO in Orlando, 2005. Hungarian Oncology* 49:251–254, 2005



A tumoros anémia elleni küzdelem legkorszerűbb módja az erythropoetin (EPO) készítmények adagolása. A tumoros anémia EPO-nel történő rendezésével – a már említett előnyökön túlmenően – elkerülhetők a feleslegessé váló transzfúziók mellékhatásai és költségei.

Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) 2005. évi orlandói kongresszusán harmincöt prezentáció foglalkozott a tumoros és kemoterápia okozta anémia EPO-kezelésével. A következőkben a legalább az általános poszterszekción történő bemutatásra elfogadott prezentációk fontosabb megfigyelései kerülnek ismertetésre.

Négy poszter foglalkozott az erythropoetin-alfa (EA, Eprex) és a darbepoetin-alfa (DARB, Aranesp) összehasonlításával kemoterápia által indukált anémiában.

Case és mtsai (Birmingham, USA) (4) 60 EA-val és 62 DARB-nel kezelt, kemoterápia által indukált anémiás nőgyógyászati tumoros beteg hemoglobin (Hb) válaszát és transzfúziós gyakoriságát elemezte retrospektív tanulmányban. Bár a Hb-válasz (DARB: 11,2 → 13,7, változás +2,5 g/dl; EA: 11,3 → 13,6, változás +2,3 g/dl) a két csoportban hasonló volt, a DARB-nel kezelt betegek 35%-a (21 beteg) szorult transzfúzióra, míg az EA-val kezelt betegek közül csak 12 (19%). Tehát az EA-val kezelt, kemoterápia által indukált anémiás nőgyógyászati tumoros betegek szignifikánsan kevesebb esetben szorultak vérátömlesztésre ($p=0,05$). A retrospektív tanulmány eredményeit a jövőben randomizált prospektív vizsgálatban kívánatos megerősíteni.

Waltzman munkacsoportja (USA) (8) hetente egyszer adott 40 ezer egység (E) EA és kétheten-

te 200 mikrogramm adagban alkalmazott DARB hatását hasonlították össze kemoterápiában részesülő anémiás szolid tumoros betegekben randomizált klinikai vizsgálatban. Háromszázötvennyolc szolid tumorban szenvedő beteg került beválasztásra, közülük 178 EA-t, 180 DARB-t kapott. A vizsgálat elsődleges végpontja a Hb-válaszarány volt, azaz a kezelés első négy hetében ≥ 1 g/dl Hb-szint-emelkedést mutató betegek aránya. A vizsgálat fontosabb eredményeit az 1. táblázat demonstrálja. Az EA-val kezelt betegek Hb-válasza a kilencedik heti értékelésnél szignifikánsan jobb volt, mint a DARB-nel kezeltéké (44% versus 26%, $p < 0,0006$), és a szignifikáns különbség a kezelés végére (16. heti értékelés) is megmaradt (57% versus 41%, $p < 0,0027$). A kezdeti Hb-növekedés egy, kettő, három és négy hónap múlva egyaránt nagyobb volt az EA-val kezelt csoportban (4. hét: 0,7 versus 0,3 g/dl, 16. hét: 1,2 versus 0,8 g/dl, $p < 0,007$). Az 1 g/dl Hb-válaszig eltelt idő EA-kezelés esetén átlagosan 35 nap, míg DARB-kezelés mellett 48 nap volt ($p = 0,006$). A transzfúziós arány a kezelés ötödik hetétől a tizenhatodik hetéig nem különbözött szignifikánsan a két csoport között (EA 11%, DARB 16%, $p = 0,2078$). Nem volt értékelhető különbség a trombovaszkuláris események (EA 11%, DARB 9%) és az elhunyt betegek arányában sem (EA 13%, DARB 16%).

Tauer munkacsoportja (Memphis, USA) (7) 651 onkológiai járóbeteg-szakrendelés 15842 betegének kemoterápiája kapcsán interjú módszerrel azt vizsgálta, hogy az EA-val kezelt, kemoterápia indukálta anémiás daganatos betegek és az őket ellátó egészségügyi személyzet időráfordítását hogyan befolyásolta az a körülmény, hogy a kezelés hetente egyszer adott EA vagy kéthetente adott DARB volt-e? A 15842 kemoterápiával kezelt beteg közül 77% kapott erythropoetint, 42,4% DARB-t és 35,2% EA-t. Előbbit a betegek 97%-a hetente egyszer, utóbbit 80%-ban kéthetente egyszer kapták. Az anémia erythropoetin-kezelésével kapcsolatos átlagos időráfordítás a betegek részéről 2 óra 12 perc ($\pm 3,1$ óra), az egészségügyi kezelőszemélyzet részéről 1 óra 18 perc ($\pm 2,51$ óra) volt. A szerzők értékelése szerint az a tény, hogy a DARB-t kéthetente, az EA-t viszont hetente kapták a betegek, javította az előbbieket életminőségét, mivel kevesebb idejüket kellett a kezelésekre fordítaniuk.

1. táblázat.
EA-val és DARB-nel
kezelt, kemoterápia
indukálta anémiában
szenvedő szolid
tumoros betegek
Hb-válasza

	EPO (n=175)	DARB (n=177)
Átlagos Hb-válasz (g/dl)		
4 hét	0,7 ⁺	0,3
8 hét	1,0 ⁺	0,5
12 hét	1,3 ⁺	0,7
16 hét (végső)	1,2 ⁺	0,8
1 g/dl Hb-szint-emelkedéshez szükséges átlagos idő (nap)	35 ⁺⁺	48
≥ 2 g/dl Hb-szint-emelkedést meghaladó betegek aránya (%)		
9 hét múlva	44 [§]	26
16 hét múlva	57 ⁺	41

⁺p=007, ⁺⁺p=006, [§]p=0006, *p=0027 vs. DARB

Ben-Hamadi és munkatársai (Boston, USA) (1) a hetente egyszer adott EA (40 ezer E/hét) és DARB (2,25 mikrogramm/kg/hét) költséghatékonyágát hasonlították össze két, rangos szaklapokban publikált közlemény adatainak a felhasználásával. A 12 hetes erythropoetin-kezelés általuk becsült teljes költsége EA esetén 7676, DARB esetén pedig 10857 USD volt, előbbi 84%-át, utóbbi 89%-át a gyógyszer költsége tette ki. Az egyes készítményekre vonatkozó alapvető klinikai tanulmányokból nyert adatok alapján az EA-t hatásosabbnak és alkalmazását kevésbé költségesnek találták, mint a DARB-t daganatos betegek kemoterápia által kiváltott anémiájának a kezelésére.

Egy holland munkacsoport (3) a napi klinikai gyakorlatból gyűjtött adatok alapján tanulmányozta az EA hatását kemoterápia indukálta daganatos anémiában. Hétszáznyolcvanegy, legalább négy héten át EA-kezelésben részesült tumoros beteg adatait dolgozták fel. Az EA-kezelés hetente $0,68 \pm 0,13$ g/dl-lel fokozta a betegek Hb-szintjét. Az eredmények lényegesen jobbak voltak, ha az EA-kezelést az anémia (< 12 g/dl Hb) kialakulását követően egy héten belül kezdték meg; így lehetett a transzfúziós szükségletet jelentősen csökkenteni, és egyúttal javult a betegek életminősége is.

Egy német munkacsoport (6) III. fázisú klinikai vizsgálatban tanulmányozta az EA hatását standard vagy dózis-denz TEC (Taxol, epirubicin, ciklofoszfamid) adjuváns kemoterápia során kialakuló anémiára 1284 nagy kockázatú emlőrákos betegben. A standard kemoterápiás karon a betegek 4 ciklus EC-t ($90/600$ mg/m²) követően 4 ciklus Taxolt (175 mg/m²) kaptak, míg a dózis-denz csoport kezelése kéthetente adott epirubicin (150 mg/m²), Taxol (225 mg/m²) és ciklofoszfamid (2500 mg/m²) volt. Második randomizációval a dózis-denz kemoterápiás csoport fele EA-szupportációban (150 E/kg heti háromszor) részesült, a másik fele nem. Az EA csoportban szignifikánsan kevesebbszer alakult ki anémia, mint az EA-t nem kapott betegek között ($p < 0,0001$). Az erythropoetin-szupportáció nélkül dózis-denz kezelésben részesült betegek 28%-a igényelt vérértékesítést, míg az erythropoetinnel kezelték közül csak 12% ($p < 0,0001$). A betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) nem tért el egymástól az erythropoetinnel kezelt és nem kezelt csoportban.

Egy amerikai munkacsoport (2) multicentrikus egykarú nyílt vizsgálatban 300 mikrogramm háromhetente adott DARB hatását tanulmányozta kemoterápia indukálta anémiában szenvedő szolid tumoros betegekben a megkívánt legalább 11–12 g/dl-es Hb-szint fenntartására. Az előzetes értékelést 634, legalább négy héten át kemoterápiában részesült daganatos beteg adatain végezték el. A betegek túlnyomó többségében (88%) sikerült a Hb-értéket a DARB-kezeléssel a kívánt szinten tartani, tehát a kezelés hatásosnak bizonyult. A betegek a háromhetenkénti adagolást jól tolerálták, és életminőségük is javult. A háromhetenkénti erythropoetin-szupportáció szinkronban van a legtöbb kemoterápiás protokoll ciklusidejével.

Egy nemzetközi multicentrikus randomizált klinikai vizsgálat (5) hetente egyszer adott 30 ezer E erythropoetin-béta (NeoRecormon) hatását vizsgálta előrehaladott emlőrákos betegek antraciklin- és/vagy taxánalapú kemoterápiája által kiváltott anémiájára. Kétszázharmincegy beteg anémiáját NeoRecormonnal, 231 betegét pedig transzfúziókkal kezelték. A 24 hetes megfigyelési időszak végére az erythropoetin-bétával kezelt csoport medián Hb-szintje 13,4 g/dl, míg a kontroll csoporté 11,4 g/dl lett. Az eddigi eredmények szerint az erythropoetin-béta-kezeléssel korrigálható az antraciklin- és/vagy taxánalapú kemoterápiában részesülő áttétes emlőrákos betegek anémiája.

Megbeszélés és gyakorlati tudnivalók

Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) 2005. májusi orlandói konferenciáján bemutatott újabb eredmények is azt támasztják alá, hogy a rosszindulatú daganatokban szenvedő betegek ke-

moterápia által indukált anémiájának a rendezése a belgyógyászati-onkológiai szupportív terápia kiemelten fontos feladata. Ennek legkorszerűbb módja az erythropoetin-adagolás, mely megoszszabíthatja a betegek túlélését, javítja életminőségüket, csökkenti a fáradékonyságot és nem utolsó sorban a transzfúzió iránti igényt.

Hazánkban jelenleg három erythropoetin-készítmény van forgalomban, az erythropoetin-alfa (Eprex, Janssen Cilag), a darbepoetin-alfa (Aranesp, AMGEN), és az erythropoetin-béta (NeoRecormon, Roche). Alkalmazásukat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) néhány onkohematológiai és szolid tumoros betegségben 100%-ban támogatja (2. táblázat). A támogatott indikációk nagyobb része mindhárom készítményre, kisebb része csak az Eprexre vonatkozik (2. táblázat).

Mindhárom készítményt 100%-os OEP-támogatással rendelheti myeloma multiplex, kis malignitású non-Hodgkin-lymphoma, heretumor ciszplatinkezelése, petefészekrák platinaalapú kemoterápiája és emlőrák (neo)adjuváns vagy el-

	Támogatott indikáció	Eprex	NeoRecormon	Aranesp
Onkohematológiai kórképek	myeloma multiplex kezelése során	+	+	+
	kis malignitású non-Hodgkin-lymphoma kezelése során	+	+	+
Szolid tumorok kemoterápiája	hererák ciszplatinkezelése idején	+	+	+
	ováriumtumor platinabázisú kemoterápiája mellett	+	+	+
	emlőrák neoadjuváns vagy első vonalú platinabázisú kemoterápiája mellett	+	+	+
	emlőrák neoadjuváns, vagy első vonalú kemoterápiája mellett	+		
Szolid tumorok sugárterápiája	FIGO II/B-III/B stádiumú cervixcarcinomás betegeknél radioterápia előtt és alatt	+		
	II. és III. stádiumú fej-nyaki daganatos betegek radioterápiája előtt és alatt	+		
100%-os támogatással rendelheti		onkológus, hematológus vagy sugárterápiás szakorvos	onkológus vagy hematológus szakorvos	onkológus vagy hematológus szakorvos
Szolid tumor kemoterápiája	kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek (WHO szerint 0-2 közötti performance státus) citotoxikus terápia következtében kialakult anémia (Hb-szint < 11 g/dl) kezelésére, a terápia célérték (14 g/dl) eléréseig	+	+	+
100%-os támogatással rendelheti		tüdőgyógyász és klinikai onkológus szakorvos	tüdőgyógyász és klinikai onkológus szakorvos	tüdőgyógyász és klinikai onkológus szakorvos

2. táblázat.

100%-os társadalombiztosítási támogatással rendelhető erythropoetin-készítmények és onkológiai javallatok

só választású platinaalapú kemoterápiája mellett onkológus vagy hematológus szakorvos, valamint kissejtes tüdőrák (SCLC) citotoxikus kezelése során kialakult anémia rendezésére tüdőgyógyász és klinikai onkológus szakorvos. A felsoroltakon túlmenően az Eprexet emlőrák (neo)adjuváns vagy első vonalbeli kemoterápiája során (nemcsak platinaalapú kezelés esetén) is rendelheti 100% OEP-támogatás mellett onkológus szakorvos, továbbá FIGO II/B-III/B stádiumú méhnyakrákos, valamint II. és III. stádiumú fej-nyaki daganatos betegek sugárterápiája során sugárterápiás és onkológus szakorvos.

Bár a fentiek szerint a daganatos betegek kemo- (és sugár-) terápiája által indukált anémia erythropoetin-kezelésének a finanszírozása az onkohematológiai és szolid tumoros betegek egy részében megoldott, Magyarországon még nem terjedt el kellő mértékben az onkológiai gyakorlatban ennek a lehetőségnek az alkalmazása. Ezért az onkológusok, hematológusok, tüdőgyógyászok és sugárterapeuták közös feladata és felelőssége, hogy fokozott figyelmet fordítsanak a rosszindulatú daganatos kórképekben szenvedő betegek kemo- és/vagy sugárterápia által indukált anémiájának korszerű kezelésére, a kívánatos Hb-szint erythropoetin-adagolással történő biztosítására. Így a kemo- és sugárterápia hatékonyságának fokozásával nemcsak a betegek túlélése hosszabbítható meg, hanem életminőségük is jelentősen javulhat.

Irodalom

1. Ben-Hamadi R, Duh MS, Henckler A et al. Cost-effectiveness of once weekly epoetin alfa and darbepoetin alfa in treating chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 23(Suppl): 551s, 2005, Abstr. no. 6093
2. Boccia R, Liu D, Silberstein P et al. Evaluating the effectiveness of darbepoetin alfa 300 mcg Q3W for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 23(Suppl): 761s, 2005, Abstr. no. 8129
3. Bosch J, Werf PR, Sleeboom HP et al. Improvements in anemia management with epoetin alfa: A Dutch survey. *J Clin Oncol* 23(Suppl): 760s, 2005, Abstr. no. 8126
4. Case SA, Rocconi PR, Barnes NM et al. Comparison of transfusion rates between erythropoietic stimulating agents in gynecologic oncology patients with chemotherapy induced anemia. *J Clin Oncol* 23(Suppl): 477s, 2005, Abstr. no. 5092
5. Marangolo M, Malamos N, Pedrini JL et al. Epoetin beta in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy: Results from the Breast Cancer - Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol* 23(Suppl): 764s, 2005, Abstr. no. 8141
6. Michael U, Jackisch C, Lenhard SM et al. Epoetin-alpha reduces red blood cell transfusions (RBC) in high-risk breast cancer patients with adjuvant dose-dense, sequential chemotherapy with epirubicin (E) paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (ETC). *J Clin Oncol* 23(Suppl): 31s, 2005, Abstr. no. 613
7. Tauer WK, Fortner VB, Zhu L et al. Final results of the National Patient Impact Initiative. *J Clin Oncol* 23(Suppl): 761s, 2005, Abstr. no. 8128
8. Waltzman JR, Croot C, Williams D et al. Final hematologic results: Epoetin alfa (EPO) 40,000 U QW vs darbepoetin alfa (DARB) 200 µg Q2W in anemic cancer patients (pts) receiving chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 23(Suppl): 736s, 2005, Abstr. no. 8030