

Chemotherapiegeïnduceerde anemie: erythropoëtinebehandeling of erythrocytentransfusie?

Auteur P.A.W. te Boekhorst

Trefwoorden Chemotherapiegeïnduceerde anemie, erythropoëtine, erythrocytentransfusie.

Samenvatting

Anemie kan vaak optreden bij de chemotherapeutische behandeling van solide en hematologische maligniteiten. Deze complicatie kan behandeld worden door het geven van erythrocytentransfusies. Een andere mogelijkheid is het starten van een behandeling met erythropoëtine. Diverse internationale publicaties zijn verschenen over de effecten van erythropoëtine op hemoglobinewaarden, kwaliteit van leven, en therapierespons ten opzichte van een controlegroep die alleen getransfundeerd werd. De interpretatie van de resultaten van de diverse studies wordt onder andere bemoeilijkt door de soms niet-gerandomiseerde studieopzet, het afwezig zijn van een duidelijk gedefinieerd transfusie-

beleid, de uitval van deelnemende patiënten en de inclusie van vaak zeer diverse patiëntencategorieën.

Op basis van de huidige studies, waarvan de belangrijkste resultaten in dit artikel besproken worden, kan geconcludeerd worden dat erythropoëtinebehandeling bij chemotherapiegeïnduceerde anemie beperkte effecten op de transfusiebehoefte en de kwaliteit van leven heeft. Om tot een definitieve plaatsbepaling van erythropoëtinebehandeling ten opzichte van erythrocytentransfusie voor deze behandelindicatie binnen de hematologie te komen, zijn echter goed opgezette klinische studies nodig.

(Ned Tijdschr Hematol 2004;1(2):70-74)

Inleiding

Anemie is een veel voorkomend probleem bij zowel solide als hematologische maligniteiten.¹ Oorzaken van anemie bij (hemato-)oncologische patiënten kunnen gevonden worden in voedingsdeficiënties zoals ijzer-, vitamine B₁₂- en/of foliumzuurtekort, verdringing van de hematopoëse door tumorinfiltratie, en myelosuppressieve effecten van de chemotherapie of maligniteit. Bovendien kan de endogene erythropoëtine (epo-)productie relatief verminderd zijn bij deze patiëntencategorie.²

Afhankelijk van de ernst en oorzaak van de anemie kan die op verschillende manieren behandeld worden. Indien eventuele voedingsdeficiënties gecorrigeerd zijn kan bij diepe en/of symptomatische anemie gekozen worden voor het geven van erythrocytentransfusies. Als alternatief kan gekozen worden

voor het starten van een behandeling met epo. Hiervoor zijn momenteel drie verschillende epo-preparaten beschikbaar, namelijk de recombinant-producten epo-alfa, epo-beta en darbepo-alfa. De twee eerstgenoemde producten zijn identiek qua eiwitgedeelte, maar verschillen qua positie van het koolhydraatgedeelte. Darbepo-alfa verschilt van de twee eerstgenoemde producten door een verhoogd aantal glycolyseringsplaatsen en heeft daardoor een langere halfwaardetijd.³ Bij verschillende studies is onder andere gekeken naar de effecten van epo op transfusiebehoefte, kwaliteit van leven en/of therapierespons.

In dit artikel worden de resultaten weergegeven van diverse studies die betrekking hebben op epo-behandeling versus erythrocytentransfusie bij (hemato-)oncologische patiënten.

Erythropoëtinebehandeling versus erythrocytentransfusie bij chemotherapie

Effecten op hemoglobinegehalte

Bij chemotherapeutisch behandelde patiënten is het effect van erythrocytentransfusies op het hemoglobine (Hb-)gehalte redelijk voorspelbaar. Per getransfundeerde eenheid erythrocytenconcentraat neemt het Hb-gehalte met 0,5-0,7 mmol/l toe. Dit effect treedt direct na de transfusie op.

In de literatuur worden verschillende responspercentages opgegeven als resultaat van behandeling met epo-achtige middelen. Over het algemeen wordt een Hb-toename van 1,2 mmol/l door epo-behandeling zonder transfusiebehoefte als hematologische respons gezien, evenals een Hb-toename boven de absolute waarde van 7,4 mmol/l.

In diverse studies waarbij anemische patiënten (Hb < 5,2-6,8 mmol/l) geïnccludeerd werden met zowel solide als hematologische maligniteiten die chemotherapeutisch behandeld werden, kon deze Hb-toename behaald worden bij 47-65,8% van de patiënten na 10-12 weken behandeling met epo-alfa.^{4,5} In enkele open-labelstudies werd gekozen voor een aanvangsdosering van epo-alfa 3 maal per week 10.000 E subcutaan (s.c.).^{6,7} Deze dosering werd verdubbeld indien er na 4 weken behandeling geen Hb-toename van 0,6 mmol/l werd gevonden. Overigens werd bij 63-75,1% van de patiënten een Hb-toename van meer dan 0,6 mmol/l bereikt na een behandelingsduur van 4 weken. Er werd geen verschil in responspercentage gezien tussen geïnccludeerde patiënten met solide en hematologische maligniteiten. Dezelfde resultaten konden worden bereikt met een epo-alfadosering van 40.000 U 1 maal per week.⁸ Tevens werd een vergelijkbaar responspercentage (67%) verkregen met epo-beta-behandeling.⁹

Met darbepo-alfabehandeling werd een responspercentage gevonden van 75% na een behandelingsduur van 10 weken.¹⁰ Bij deze studie bleek een vaste dosering van 325 mcg 1 maal per week tot het Hb-gehalte 7,4 mmol/l of hoger was, even effectief als een gewichtsaafhankelijke dosering. Na het bereiken van een Hb-gehalte van 7,4 mmol/l of hoger werd de dosering darbepo-alfa overigens gedurende de resterende behandelingsperiode 3 maal per week gegeven.

Bij een directe vergelijking tussen effectiviteit van epo-alfa en darbepo-alfa werd een kortere duur tot het bereiken van een hematologische repons beschreven, met een gemiddelde van 50 dagen voor

darbepo-alfa.¹¹ De studieduur bedroeg 85 dagen waarin 49% van de epo-alfabehandelde patiënten een hematologische respons bereikte. Bij verschillende doseringen darbepo-alfa varieerde dit van 58 tot 65%.

Onduidelijk is waardoor het verschil in respons op epo-behandeling wordt veroorzaakt. Lage endogene epo-spiegels lijken te correleren met een goede respons op epo-behandeling in enkele studies.^{5,9} Deze bevinding werd echter niet door een andere studie bevestigd.¹²

Effecten op transfusiebehoefte

De open-labelstudies toonden naast een effect van epo op het Hb-gehalte ook een afname van de transfusiebehoefte. Uiteraard zijn placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies nodig om het effect van epo-behandeling in vergelijking met placebo/transfusie te kunnen maken.

Een gerandomiseerde studie die uitgevoerd werd met diverse hematologische en transfusieafhankelijke patiënten met een lage endogene epo-spiegel liet afname van de transfusiebehoefte zien met epo-beta-behandeling versus placebo.⁹ De gemelde risicoreductie op transfusievrije overleving werd vermindert met 43%. De daadwerkelijke besparing van getransfundeerde erythrocytenconcentraten door epo-behandeling werd niet vermeld.

Een ander voorbeeld van een placebogecontroleerde studie werd gepubliceerd door Littlewood *et al.*¹³ Deze studie, waarin zowel patiënten met solide als hematologische maligniteiten werden geïnccludeerd, toonde een statistisch significante afname van het gemiddeld aantal getransfundeerde eenheden van 2,5 naar 1,4 per 3 maanden. Placebogecontroleerde studies bij niet-hematologische patiënten lieten een geringe afname zien van 0-0,7 getransfundeerde eenheden.⁴

Effecten op kwaliteit van leven

Indien door epo-behandeling het Hb-gehalte verbetert en de transfusiebehoefte vermindert, zou de kwaliteit van leven kunnen verbeteren. Studies naar de kwaliteit van leven gebruiken diverse meetmethodes om dit te objectiveren. Zo maakten enkele studies gebruik van de zogenaamde 'Linear Analogue Scale Assessment' methode, waarbij de patiënt op een schaal van 0 tot 100 aan kan geven hoe gedurende de voorafgaande week het energieniveau, de mogelijkheid tot het verrichten van dagelijkse activiteiten, en het geheel welbevinden werd ervaren.^{6-7,13} Andere studies maakten gebruik van uitgebreide vragenlijsten

zoals de 'Functional Assessment of Cancer Therapy-General' (FACT-G) en de meer op anemie gerelateerde symptomen gerichte 'FACT-Anemia' of een combinatie van diverse methodes.^{6-8,13}

Toename van het Hb-gehalte liet een significante verbetering van kwaliteit van leven zien.^{7-8,13} In een niet-gerandomiseerde open-labelstudie bleek de verbetering van de kwaliteit van leven door toename van het Hb-gehalte bij epo-behandeling onafhankelijk van de tumorrespons.⁶ Twee grotere, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies lieten een significante verbetering van kwaliteit van leven zien in de epo-behandelde groep ten opzichte van de placebo-behandelde groep.^{9,13} De interpretatie van de resultaten van deze studies wordt echter bemoeilijkt door een aanzienlijke uitval van geïncludeerde patiënten en ontbrekende data. Bovendien werd in één studie geen duidelijk transfusiebeleid gedefinieerd maar werd wel aanbevolen niet te transfunderen bij een Hb-gehalte boven 5,0 mmol/l.¹³

Alhoewel de gerapporteerde toename van de kwaliteit van leven in de gerandomiseerde studies statistisch significant is, is de procentuele toename echter gering (10-15%). Hierdoor rijst de vraag of deze toename wel klinisch relevant is.

Effecten op ziekterespons

In de studie van Littlewood *et al.* werd een lagere mortaliteit gevonden in de epo-behandelde groep ten opzichte van de placebogroep.¹³ In deze studie werden zowel patiënten met solide als patiënten met hematologische maligniteiten (non-Hodgkin-lymfom, multiple myeloom) geïncludeerd. Opvallend was het verschil in overleving ten gunste van de epo-behandelde groep, zowel bij patiënten met solide als met hematologische maligniteiten. De verschillen waren niet-significant, wat verklaard werd doordat de studie niet was opgezet om een verschil in overleving aan te tonen.

Enkele niet-gerandomiseerde studies bij patiënten met solide tumoren, behandeld met chemo- en/of radiotherapie, suggereerden ook een verbetering in ziekterespons na Hb-correctie bij epo-gebruik.^{14,15} In contrast met deze studies staat de recente publicatie van Henke *et al.*¹⁶ In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met hoofd-halstumoren die radiotherapie ondergingen, bleek epo-behandeling wel tot Hb-toename te leiden, maar niet tot verbetering van overleving en ziektestabilisatie. In de placebo-behandelde groep, die overigens niet getransfundeerd werd, was zelfs sprake van een significant betere locoregionale

progressievrije overleving. Een verklaring voor deze bevindingen kan gezocht worden in de ongelijke verdeling van ongunstige patiëntenkarakteristieken zoals roken, en de verdeling van patiënten met recidieftumoren over de placebo- en epo-behandelde groepen in deze studie.

Met de resultaten van de huidige studies is het niet mogelijk een uitspraak te doen over het effect van epo-behandeling op therapierespons en overleving ten opzichte van anemiebehandeling door bloedtransfusies.

Veiligheidsaspecten

Alhoewel bloedtransfusie in Nederland als veilig kan worden beschouwd, kunnen transfusiereacties tijdens en na bloedtransfusies optreden. Recent werd melding gemaakt van een complicatiefrequentie van 1:700 getransfundeerde eenheden in de Nederlandse situatie.¹⁷ Hierbij dient in overweging genomen te worden dat niet ieder transfusie-incident ernstige consequenties hoeft te hebben. Aan de andere kant is er zeer waarschijnlijk sprake van onderrapportage van het aantal gemelde transfusie-incidenten.

Epo-behandeling kan gecompliceerd worden door diverse bijwerkingen, zoals hypertensie, diep veneuze trombose en koorts. De bijwerkingen in de epo-behandelde groep verschilden niet van de placebogroep in de diverse studies.^{6,8-9,13} Er zijn op dit moment geen meldingen bekend van het optreden van 'pure red cell aplasia' op basis van antilichamvorming tegen epo bij (darb)epo-gebruik op (hema-to-)oncologische indicatie.

Conclusie

De interpretatie van de resultaten afkomstig van de verschillende studies die de effecten van epo-behandeling op chemotherapiegeïnduceerde en/of maligniteitgerelateerde anemie bestudeerd hebben, wordt om diverse redenen bemoeilijkt. Als eerste werden in veel studies patiënten met verschillende soorten maligniteiten, vaak zowel solide als hematologische, geïncludeerd. Hierdoor werden de effecten van epo en transfusie onderzocht in een heterogene patiëntenpopulatie die bovendien met verschillende chemotherapie-schema's behandeld werden. Ten tweede werden de effecten op kwaliteit van leven in enkele niet-gerandomiseerde studies onderzocht. Mogelijk kunnen patiënten hierdoor beïnvloed worden bij het beoordelen van kwaliteit van leven. In geval van de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De behandeling van chemotherapiegeïnduceerde anemie kan effectief plaatsvinden door het geven van erythrocytentransfusies en epo-behandeling.
2. Epo-behandeling geeft bij 66-80% van de patiënten een hematologische respons (Hb-toename >1,2 mmol/l) na 4-8 weken behandeling. Het effect van transfusie is echter eenduidiger te voorspellen.
3. Het bepalen van epo-spiegels heeft momenteel geen duidelijke toegevoegde waarde om de respons op epo-behandeling te voorspellen.
4. Gezien de beperkte effecten van epo op de transfusiebehoefte, de kwaliteit van leven en het kostenaspect dient epo niet standaard aan alle patiënten met chemotherapiegeïnduceerde anemie te worden voorgeschreven.
5. Indien besloten wordt epo voor te schrijven, kunnen de internationale richtlijnen zoals beschreven in de ASCO/ASH-richtlijnen als leidraad gebruikt worden.

gerandomiseerde studies is niet duidelijk of de patiënten op de hoogte waren van de hoogte van hun Hb-gehalte voordat de kwaliteit van leven gemeten werd. Ten derde bleek er bij diverse studies een aanzienlijke uitval van patiënten plaats te vinden. Mogelijk kunnen studieresultaten door deze uitval beïnvloed worden. Ten slotte valt op dat het transfusiebeleid in enkele studies niet duidelijk gedefinieerd is of zeer restrictief gebruikt werd.

Uit de diverse onderzoeken kan in ieder geval geconcludeerd worden dat epo-behandeling bij ongeveer tweederde van de behandelde patiënten leidt tot een toename van het Hb-gehalte bij gebruik van een dosering van eenmaal per week 40.000 E. Het responspercentage lijkt zelfs verhoogd te kunnen worden tot boven de 80% bij initiële wekelijkse oplaaddosering met darbepo-alfa gevolgd door een driewekelijkse onderhoudsbehandeling. Ondanks de gevonden respons op epo-behandeling is het transfusiebesparend effect niet erg groot gebleken. De kosten van 12 weken epo-behandeling in een dosering van eenmaal per week 40.000 E bedragen ongeveer 5.800 euro. Een transfusie van twee eenheden erythrocytenconcentraten, inclusief dagbehandeling, kost daarentegen ongeveer 580 euro. Het zal duidelijk zijn dat de kosten van epo-behandeling vele malen hoger zijn in vergelijking tot de besparing van transfusies die hiermee bereikt wordt. Ook het effect van epo-behandeling op kwaliteit van leven is weliswaar

onmiskkenbaar aanwezig, maar lijkt niet erg omvangrijk.

Indien besloten wordt om epo voor te schrijven, zouden internationale richtlijnen zoals gepubliceerd door de 'American Society of Clinical Oncology' (ASCO) en de 'American Society of Hematology' (ASH) als leidraad kunnen fungeren.⁴ De in dat artikel beschreven evidence-basedrichtlijnen zijn gebaseerd op diverse relevante studies die van 1985 tot 1999 zijn verschenen. Hierbij dient echter wel aangekend te worden dat de in die periode gepubliceerde studies met name bij patiënten met solide tumoren en in veel mindere mate bij patiënten met een hematologische aandoening zijn uitgevoerd. De aanbeveling om een epo-behandeling te overwegen bij een anemie met een Hb-gehalte lager dan 6,2 mmol/l is nog steeds actueel.

Klinische studies bij uniforme, specifieke hematologische patiëntencategorieën, zoals ouderen met een non-Hodgkin-lymfoom, zijn echter van essentieel belang om tot een definitieve plaatsbepaling van epo bij chemotherapiegeïnduceerde anemie te komen.

Referenties

1. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;19:1616-34.
2. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL.

Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689-92.

3. Egrie JC, Brown JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84:3-10.

4. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-107.

5. Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: A randomized multicenter study-The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma a Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996;87:2675-82.

6. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is dependent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25.

7. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmehyan, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218-34.

8. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvement in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-82.

9. Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoetin, epoetin beta, in hematological malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:2486-94.

10. Hesketh P, Arena F, Austin M, D'Avirro P, Rossi G, Schwartzberg L, and the darbepoetin alfa 20010102 study group. Front-loading darbepoetin alfa with q3w maintenance administered as a fixed or weight-based dose in anemic cancer patients result in similar efficacy. *Proceedings ASCO Vol 22* 2003:abstr 2941.

11. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Fleishman A, Rossi G, Colowick AB. A randomized, active-control, pilot trial of frontloading dosing regimens of darbepoetin alfa for the treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease. *Cancer* 2003;97:1312-20.

12. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MHH, Schipperus MR, Juvonen E. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Br J Haem 2003;122:394-403.

13. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercaemmen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74.

14. Antonadou D, Cardamekis E, Sarris V, Tzigounia N. Effects of the administration of recombinant human erythropoietin in patients with pelvic malignancies during radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;48 (Suppl):122.

15. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schüll B, Watzinger F, et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50:705-15.

16. Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase K-D, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.

17. Beckers EAM, Dinkelaar RB, Te Boekhorst PAW, Van Ingen HE, Van Rhenen DJ. Meldingen over transfusie-incidenten: ervaringen in het eerste jaar van hemovigilantie in de regio van de voormalige Bloedbank ZWN Rotterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1508-12.

Ontvangen 17 januari 2004, geaccepteerd 21 april 2004.

Correspondentieadres

Dr. P. A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel: 010-4633740
Fax: 010-4635814
E-mail: p.teboekhorst@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.