

## **American society of clinical oncology/American society of hematology clinical guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer**

*Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al., JCO 28, 2010, 4996-5010*

### Úvod

Používání erythropoezu-stimulujících faktorů (ESAs) redukuje potřebu transfuze a zvyšuje hladinu hemoglobinu (Hb) u pacientů s anémií vzniklou krátce po podání myelotoxické terapie. Zároveň však používání těchto látek s sebou nese určitá rizika (zvýšení mortality, venózní trombembolismus, cévní mozkovou příhodu, progresi tumoru).

### Metodika

Speciální komise zpracovala systematický přehled a analýzu relevantních dat publikovaných od 1.1.2007 do 31.1.2010 a použila je k aktualizaci doporučení pro použití ESAs z roku 2007.

### Doporučení

#### I. Obecná doporučení

Před rozhodnutím o užití ESAs je doporučeno podrobné vyšetření pacienta (anamnéza, fyzikální vyšetření, diagn. testy) k určení jiných možných příčin anémie.

A to vždy farmakologická anamnéza, mikroskopické vyšetření nátěru periferní krve (někdy i kostní dřeně), fakultativně vyšetření deficitu železa, folátu, vitamínu B12, počtu retikulocytů, okultního krvácení a renálních funkcí.

U pacientů s chronickou lymfocytární leukémií, non-Hodgkinským lymfomem či anamnézou autoimunitního onemocnění vždy provedení Coombsova testu; u myelodysplastického syndromu hladiny endogenního erythropoetinu.

Je třeba zvážit riziko trombembolismu a možnost úmrtí a minimalizovat užití ESAs zvláště u kurativně léčených onkologických pacientů.

#### II. Posouzení efektivity epoetinu a darbepoetinu

Na základě rozsáhlých systematických přehledů jsou epoetin i darbepoetin srovnatelné co do efektu, tak bezpečnosti.

#### III. Terapie anémie vyvolaná chemoterapií

Použití ESAs je jednou z terapeutických možností anémie vyvolané chemoterapií při hemoglobinu < 100 g/l (s cílem snížení počtu transfuzí). Další terapeutickou možností je podávání erymasy, dle tíže anémie a klinických okolností.

U anémie s hladinou hemoglobinu (Hb) 100-120 g/l není možné dle dostupných dat určit optimální hranici Hb k zahájení aplikace ESAs. Proto by rozhodnutí o zahájení/nezahájení terapie ESAs mělo být učiněno na základě klinického zhodnocení, zvážení rizik a přínosů ESAs a dle pacientových preferencí. Podávání erymas je možné jen v oprávněných klinických situacích.

#### IV. Riziko trombembolismu

U pacientů, jimž jsou ESAs předepsána, je třeba pečlivě zvážit riziko trombembolismu (TEN). Randomizované klinické studie a systematické přehledy ukazují zvýšené riziko TEN při podávání ESAs. Jelikož nebyly definovány konkrétní rizikové faktory, je třeba při zvažování zahájení terapie ESAs zachovat opatrnost.

Rizikové faktory TEN zahrnují anamnézu trombózy, operaci, delší dobu imobilizace nebo omezenou pohyblivost; zvýšené riziko TEN je spjato i s některými konkrétními chorobami a terapeutickými režimy.

## V. Dávkování

Dle doporučení FDA (Food and Drug Administration) je zahajovací dávka epoetinu 150 U/kg 3x týdně nebo 40 000 U týdně subkutánně, darbepoetinu 2,25 µg/kg týdně nebo 500 µg co 3 týdny subkutánně. Úprava dávek dle klinické odpovědi se řídí doporučeními FDA. Při ukončení chemoterapie je léčba ESAs přerušena.

Pro užití jiných dávkovacích schémat neexistuje dostatek důkazů, které by podporovaly jejich vyšší účinnost či bezpečnost.

## VI. Ukončení terapie při nedostatečné odpovědi

Pokračovat v terapii ESAs déle než 6-8 týdnů bez terapeutické odpovědi (tj. elevace Hb o < 10-20 g/l, snížení potřeby transfuzí) se nezdá přínosné. A za předpokladu, že byly dávky u non-respondentů adekvátně zvyšovány dle doporučení FDA, terapie by měla být ukončena.

U těchto pacientů je třeba pátrat po dalších možných příčinách anémie (progresi tumoru, deficit železa aj.).

## VII. Cílové hladiny Hb

Hladina hemoglobinu by měla být zvýšena na nejnížší možnou hladinu potřebnou k zamezení transfuze. Tato hladina není u všech pacientů totožná, ale liší se dle klinických okolností.

## VIII. Monitorace železa a jeho substituce

Vstupní vyšetření a pravidelné monitorování hladiny železa, celkové vazebné kapacity železa, saturace transferinu a feritinu a podávání železa v indikovaných případech může snížit potřebu ESAs, zlepšit klinickou odpověď pacientů a určit příčiny selhání léčby ESAs. Ačkoli je podávání železa obecně doporučeno k posílení odpovědi na ESAs u pacientů s deficitem železa, neexistuje dostatek důkazů, aby intravenózní podávání železa bylo považováno za standardní terapii.

## IX. Anémie u pacientů neléčených chemoterapií

Není doporučeno podávat ESAs onkologickým pacientům s anémií, pokud nejsou současně léčeni myelosupresivní chemoterapií. Výjimkou je podávání ESAs pacientům s nízkým rizikem vzniku myelodysplastického syndromu.

## X. Pacienti s nemyeloidní hematologickou malignitou

U pacientů s mnohočetným myelomem, non-Hodgkinským lymfomem a chronickou lymfocytární leukémií je doporučeno před ev. podáváním ESAs zahájit léčbu chemoterapeutiky ± kortikosteroidy a sledovat hematologickou odezvu dosaženou pouze redukcí tumoru. Pokud chemoterapie není následována zvýšením hladiny hemoglobinu, terapie ESAs by měla být vedena v souladu s doporučeními I – VIII. Při podávání chemoterapeutik či při nemocech, které provází zvýšené riziko TEN, je třeba podávat ESAs se zvláštní opatrností (viz doporučení IV). Alternativní možností léčby anémie v těchto situacích je podávání transfuzí.

Zpracovala: MUDr. Marie Tichá