

Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.

Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al., Blood 111, 2008, 25-41.

Úvod: Komise expertů společnosti ASH a ASCO vytvořila aktualizovaná doporučení pro užití erytrocyty stimulujících faktorů (ESF), epoetinu a nově i darbepoetinu.

Metodika: V práci byla analyzována dostupná data týkající se užití ESF publikovaná v letech 2002 – 2007. Pozornost byla zaměřena také na data srovnávající efektivitu obou ESF a riziko rozvoje venózního tromboembolismu (VTE) při stimulaci erytropoézy.

Zásadní výsledky:

1. Před zahájením terapie ESF je zásadní zvážit jiné možné příčiny anémie. Za minimální se považuje posouzení vlivu užívaných léků, vyšetření nátěru periferní krve (v určitých případech i kostní dřeně), posouzení možnosti vlivu deficitu sérového železa (Fe), folátu a vitamínu B12, okultních krevních ztrát a ledvinné nedostatečnosti. Coombsův test je doporučeno provést u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií (CLL), nonhodgkinským lymfomem (NHL) a u pac. s anamnézou autoimunního onemocnění. Endogenní hladina erythropoetinu může předpovědět míru odpovědi na EFS u pacientů s myelodysplázií (MDS). Tyto úvahy by měly vést k snížení frekvence používání ESF u pacientů s vysokým rizikem VTE.
2. Oba ESF jsou rovnocennými preparáty s ohledem na jejich účinnost a bezpečnost.
3. Indikátorem pro zahájení terapie ESF u chemoterapií (CHT) indukované anémie je hladina hemoglobinu (Hb):
 - a) ≤ 100 g/l s cílem jejího zvýšení a snížení spotřeby transfúzí
 - b) > 100 g/l ale < 120 g/l s přihlédnutím ke klinickým okolnostem (např. věk, kardiopulmonální rezerva, omezení výkonnosti).
4. Riziko VTE je při užívání ESF zvýšené. V současné době neexistují data týkající se vlivu současného užití antikoagulancií nebo antiagregancií na snížení rizika VTE.
5. Dávkování, přerušení a ukončení léčby ESF: viz Tabulka.
6. Titrace dávky ESF by se měla provádět s cílem dosažení hladiny Hb blížící se 120 g/l.
7. Pravidelná monitorace parametrů metabolismu Fe (sérová hladina Fe, TIBC, saturace transferinu, hladina sérového ferritinu) a jeho případná substituce mohou být cenné v rámci omezení spotřeby ESF a odhalení příčiny selhání adekvátní odpovědi na léčbu ESF. V současné době však neexistují jasná doporučení pro tuto monitoraci.
8. V případě anémie způsobené maligním onemocněním bez současného podávání CHT je užití ESF doporučeno u pacientů s nízkými stádii MDS. Analýzy primárních dat Studie 20010103 podporují doporučení proti užití ESF u anémie indukované aktivním maligním onemocněním, které není současně léčeno CHT.
9. U anemických pacientů s nemyeloidní hematologickou malignitou podstupujících CHT je užití ESF indikováno u MM, NHL nebo CLL, pokud zmenšení nádorové hmotnosti cílenou léčbou onkologického onemocnění (CHT a/nebo kortikosteroidy) nevede ke zvýšení hladiny Hb. Zvláštní pozornost musí být věnována při užití ESF současně s CHT a u onemocněních, které sami zvyšují riziko VTE.

Tabulka – Dávkování, indikace přerušení a ukončení léčby ESF

	Epoetin alfa		Darbepoetin alfa	
Úvodní dávka	150 U/kg s.c. 3x týdně	40000 U s.c. 1x týdně	2,25 ug/kg s.c. 1x týdně	500 ug s.c. 1x za 3 týdny
Zvýšení dávky	↑ až na 300 U/kg s.c. 3x týdně, pokud není ↓ spotřeby transfúzí a/nebo není ↑ Hb po 8 týdnech léčby	↑ až na 60000 U s.c. 1x týdně, pokud není ↑ Hb o \geq 10 g/l po 4 týdnech léčby (při současném vyloučení aplikace transfúzí)	↑ až na 4,5 ug/kg, pokud je ↑ Hb o $<$ 10 g/l po 6 týdnech léčby	
Snížení dávky	↓ dávky o 25 %, pokud Hb \equiv 120 g/l nebo ↑ Hb o $>$ 10 g/l v jakékoliv 2-týdenní periodě		↓ dávky o 40 %, pokud je Hb $>$ 110 g/l nebo ↑ Hb o $>$ 10 g/l v jakékoliv 2-týdenní periodě	
Přerušení léčby	Hb $>$ 120 g/l až do ↓ Hb $<$ 110 g/l, znovuzahájení léčby dávkou ↓ o 25 % než předchozí dávka		Hb $>$ 120 g/l až do ↓ Hb $<$ 110 g/l, znovuzahájení léčby dávkou ↓ o 40 % než předchozí dávka	
Ukončení léčby	nedosažení léčebné odpovědi po 6 – 8 týdnech léčby (↑ Hb o $>$ 10 – 20 g/l nebo snížení spotřeby transfúzí) i přes adekvátní eskalaci dávky (vhodné přešetření stran jiných možných příčin anémie)			

Interpretace a závěry: Před zahájením léčby ESF je důležité vyloučení jiných možných příčin anémie. Užití ESF je doporučeno u pacientů s nemyeloidní malignitou (MM, NHL, CLL) a anémií, u kterých zmenšení nádorové masy cílenou onkologickou léčbou nevede ke zvýšení hladiny Hb. Aplikace ESF není doporučena u anémie indukované aktivním maligním onemocněním bez současné léčby CHT, s výjimkou nízkých stádií MDS. Epoetin a darbepoetin jsou rovnocennými preparáty stran účinnosti a bezpečnosti. Při úvahách ohledně zahájení léčby ESF je vždy třeba brát v potaz jejich vliv na zvýšení rizika VTE.

Zpracovala: MUDr. Barbora Weinbergerová, Interní hematoonkologická klinika FN Brno