

# Erythropoëtine bij anemie door chemotherapie

In juni 2001 publiceerde het *Journal of Clinical Oncology* de resultaten van een grote fase III-studie, waarin erythropoëtine werd vergeleken met placebo bij de behandeling van anemie, veroorzaakt door niet-platinabevattende chemotherapie [1]. Vervolgens verscheen in augustus 2001 in het *Journal of the National Cancer Institute* een meta-analyse van een aantal studies met erythropoëtine bij met chemotherapie geassocieerde anemie [2]. De commissie BOM bekeek beide studies en gaat in op de gevolgen voor de Nederlandse situatie.

In de meta-analyse [2] werd onderscheid gemaakt tussen studies van goede en van matige kwaliteit. Goede kwaliteit werd gedefinieerd als dubbelblind, gerandomiseerd van opzet, *intention to treat*-analyse en minder dan 10 procent exclusie bij de analyse van de studie. Afname van de kans op een bloedtransfusie was het enige eindpunt waarover voldoende gegevens beschikbaar waren in de meta-analyse. De resultaten van elke studie werden samengevat als de ratio van de kans op een bloedtransfusie van met erythropoëtine behandelde patiënten ten opzichte van controles. 12 trials (n = 1390) konden aldus worden beoordeeld. Erythropoëtine deed de kans op transfusie afnemen met 9-45 procent bij patiënten met Hb-waarden < 10 g/dl (6,2 mmol/l) in 7 trials (n = 1080); met 7-47 procent bij patiënten met Hb-waarden tussen 10-12 g/dl (6,2 en 7,5 mmol/l) in 7 trials

(n = 431) en met 7-39 procent bij patiënten met Hb-waarden > 12 g/dl (7,5 mmol/l) in 5 trials (n = 308).

In alle studies van goede kwaliteit bedroeg de *odds ratio* voor het krijgen van een bloedtransfusie met erythropoëtine vergeleken met controles 0,45. In studies van matige kwaliteit bedroeg deze *odds ratio* 0,14. Het aantal patiënten dat moet worden behandeld om één transfusie te voorkomen (NNT) was 5,2 voor studies van goede kwaliteit en 2,6 voor studies van matige kwaliteit.

Alleen studies met een gemiddelde uitgangshb-waarde < 10 g/dl (6,2 mmol/l) vermeldden een significant effect van erythropoëtine op de kwaliteit van leven. Deze gegevens bleken echter niet geschikt voor een meta-analyse, aangezien kwaliteit van leven niet uniform was gemeten en veel studies beperkt van omvang waren.

## Literatuur

1. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR et al. 'Effects of epoetin alfa on hematological parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial'. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74.
2. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C et al. 'Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systemic review and meta-analysis of controlled clinical trials'. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1204-14.
3. Osoba D et al. 'Interpreting the significance of changes in health-related quality of life scores'. *J Clin Oncol* 1998;16:139-44.
4. Levine MN, Ganz P. 'Beyond the development of quality-of-life instruments: where do we go from here?' *J Clin Oncol* 2002;20:2215-16 (editorial).
5. Browman GP. 'Science, language, intuition, and the many meanings of quality of life'. *J Clin Oncol* 1999;17:1651 (editorial).
6. Österborg A, Brandberg Y, Molostova V et al. 'Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies'. *J Clin Oncol* 2002;20:2486-94.
7. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. 'Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study'. *J Clin Oncol* 1998;16:4312-25.

|  | <b>Epoëtine alfa<br/>(n = 251)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 124)</b> |
|--|------------------------------------|------------------------------|
| <b>Transfusie-kans (totaal)</b>                    | 24,7%                              | 39,5% (p = 0,0057)           |
| A. Solide tumoren                                  | 24,3%                              | 36,4%                        |
| B. Hematologische tumoren                          | 25,2%                              | 43,1%                        |
| <b>Gemiddeld aantal transfusies over 3 maanden</b> | 1,4 unit                           | 2,5 unit (p = 0,03)          |
| Hematologische respons (toename Hb > 2 g/dl)       | 70,5%                              | 19,1% (p < 0,001)            |
| Tijd tot respons (dagen)                           | 52                                 | 75                           |
| Maximaal bereikt Hb                                | 14,2 g/dl                          | 12,2 g/dl                    |
| <b>Kwaliteit van leven</b>                         | n = 200                            | n = 90                       |
| - FACT-G (maximale score 116 punten)               | +2,5                               | -3,6 (p = 0,004)             |
| - Moeheid-subschaal (52 punten)                    | +3,0                               | -2,2 (p = 0,004)             |
| - FACT-A (28 punten)                               | +4,0                               | -2,6 (p = 0,007)             |
| <b>CLA-schaal (score 0-100 punten)</b>             | n = 248                            | n = 108                      |
| - Energie-niveau                                   | +8,1 mm                            | -5,8 mm (p = 0,007)          |
| - Dagelijkse activiteiten                          | +7,5 mm                            | -6,0 mm (p = 0,0018)         |
| - Totale QOL                                       | +4,9 mm                            | -6,0 mm (p = 0,0048)         |
| <b>Overleving</b>                                  |                                    |                              |
| - Mediaan  | 17 maanden                         | 11 maanden n.s.              |
| - Na 1 jaar  | 60%                                | 49% n.s.                     |
| <b>Bijwerkingen</b>                                |                                    |                              |
| - Hypertensie                                      | 9 (4%)                             | 1 (1%)                       |
| - Trombo-embolieën                                 | 17 (7%)                            | 8 (6%)                       |
| <b>Kosten</b>                                      | 12 weken ± € 4.125,-               | 2 transfusies ± € 500,-      |

Effect van epoëtine alfa op hematologische parameters en kwaliteit van leven bij niet-platinabevattende chemotherapie (randomisatie epoëtine alfa versus placebo 2:1) [1]

Het meest overtuigende bewijs voor een effect van het Hb op de kwaliteit van leven komt naar voren in de studie van Littlewood et al, gepubliceerd in juni 2001. In deze studie werden 375 patiënten met solide of hematologische maligniteiten en uitgangshb < 10,5 g/dl (6,4 mmol/l) of tussen 10,5-12,0 g/dl (6,4 en 7,5 mmol/l) tijdens niet-platinabevattende chemotherapie gerandomiseerd tussen behandeling met erythropoëtine of een placebo in een verhouding 2:1. Behandeling met erythropoëtine gaf in vergelijking met placebo een significante afname van de transfusiebehoefte (bij 39,7 versus 24,7 procent) en een significante toename van het Hb-gehalte (een toename van het Hb > 1,2 mmol/l bij 70,5 versus 19,1 procent).

De kwaliteit van leven werd gemeten door middel van een vragenlijst bestaande uit de *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* (FACT-An), die 49 items scoort op een 5-traps Likert-schaal (score 0-196). Deze is onderverdeeld in de FACT-General (FACT-G) schaal met 29 items (score 0-116 punten), de FACT-An-subschaal met 7 items (0-28 punten) en een moeheidsdeel (FACT-F) met 13 items (totaal 0-52 punten). Daarnaast werd een algemene, niet op oncologische patiënten gerichte, vragenlijst gebruikt: de *Medical Outcomes Study Short Form-36* (SF-36). Voorts werd de kwaliteit van leven gemeten door middel van visuele lineaire analoge schalen van 0 tot 100 mm met behulp van de *Cancer Linear Analog Scale* (CLAS) betreffende het energieniveau, het vermogen dagelijkse activiteiten uit te voeren, en de algehele kwaliteit van leven.

In de erythropoëtine-groep werd een significante verbetering van de vijf kanker- en anemie-specifieke metingen van kwaliteit van leven gevonden (zie tabel). De niet-kankerspecifieke vragenlijst (SF 36) toonde een trend ten gunste van de erythropoëtine-groep. De verbeterde kwaliteit van leven werd alleen gevonden in de groep patiënten met een uitgangshb onder de 10,5 g/dl (6,4 mmol/l); de groep patiënten met uitgangshb-waarden tussen 10 en 12 g/dl was hiervoor te klein.

Hoewel de studie onvoldoende *power* had en er geen stratificatie plaatsvond voor belangrijke variabelen zoals tumorstadium, type chemotherapie, intensiteit van chemotherapie en ziekteprogressie, werd een Kaplan-Meier-overleving berekend na een mediane follow-up van 26 maanden. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de twee groepen. Erythropoëtine was veilig en werd goed verdragen in deze studie. Hypertensie ontstond bij 9 van de 251 patiënten van de erythropoëtinegroep (4 procent) en bij 1 van 124 patiënten in de placebogroep (1 procent). Trombo-embolieën kwamen even vaak voor in beide groepen (6 versus 7 procent).

#### SAMENVATTING

Op grond van de gepubliceerde meta-analyse en de recent gepubliceerde placebogecontroleerde fase III-studie kan worden geconcludeerd dat de behandeling van anemie tijdens chemotherapie met erythropoëtine in diverse studies een afname geeft van de transfusiekans van 7-47 procent, onafhankelijk van het Hb-gehalte voor begin van de behandeling.

Een verbetering van de kwaliteit van leven is gevonden bij een groep patiënten met een uitgangshb < 10,5 g/dl (6,4 mmol/l) na behandeling met erythropoëtine en zo nodig bloedtransfusie, in één placebogecontroleerd fase III-onder-

#### Preparaten

Epoëtine (Eprex®) € 10.000,-

Epoëtine (NeoRecormon®) € 10.000,-

Darbepoëtine (Aranesp®) 150 µg (vgl € 30.000,-)

#### Kosten

€ 114,50 x 3 = € 343,50 per week

€ 114,50 x 3 = € 343,50 per week

€ 368,60 éénmaal per week

zoek. Deze winst in kwaliteit van leven treedt vooral op wanneer het Hb stijgt boven 12 g/dl (7,5 mmol/l) of met minstens 2 g/dl (1,2 mmol/L) [2]. In een recente studie bij hematologische patiënten wordt deze samenhang tussen Hb en levenskwaliteit bevestigd [6].

#### COMMENTAAR

In deze studies is aangetoond dat een toename van Hb leidt tot een meetbare verbetering in de kwaliteit van leven, gemeten aan een QoL-score. Het is echter lastig om vast te stellen welke verandering in een QoL-score van klinische betekenis is. Osoba et al geven aan dat een subjectieve 'lichte verbetering' overeenkwam met een toename van 5-10 procent op de EORTC QLQ-C30 schaal, 'duidelijke verbetering' met 10-20 procent en 'veel beter' met > 20 procent op een schaal van 0-100 procent bij patiënten met borstkanker of longcarcinoom [3]. Verandering van 10 mm in een VAS-schaal zou volgens Demetri et al overeenkomen met 20 procent verschil in een 5-punts Likert-schaal, zoals gebruikt in de FACT-scorelijsten, en zou van klinische betekenis zijn [7]. Zeer recent verscheen een gerandomiseerde studie met erythropoëtine bij hematologische patiënten [6]. In de discussie merken ook deze auteurs op dat er geen consensus bestaat over de grootte van een verschil in de diverse FACT-subschalen die van klinische betekenis is. De criteria zoals gebruikt in de Paskwil-module zijn hiertoe ook niet toereikend; de minimale eisen luiden: een toename van de Performance Score (respons) bij minstens 20 procent van de patiënten en stabilisatie of verbetering van een QoL-score gedurende ten minste 6 weken. Er is dus dringend behoefte aan een consensus over de interpretatie van kwaliteit-van-leven-scores. Misschien iets voor de komende themadag die gewijd zal zijn aan palliatieve zorg, die wordt georganiseerd op 1 november in Papendal (zie de vooruitblik op pagina 5 van dit tijdschrift).

#### CONCLUSIE

Behandeling met erythropoëtine kan, naast het geven van bloedtransfusies, worden overwogen aan het begin van een behandeling met chemotherapie, wanneer het uitgangshb laag is.

#### Commissie BOM

A. van Bochove, De Heel Medisch Centrum in Zaandam

Dr. F.L.G. Erdkamp, Maasland Ziekenhuis in Sittard

Dr. R. Otter, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen

Dr. J.H. Schornagel, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam

Dr. W.M. Smit, Medisch Spectrum Twente in Enschede

Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, UMC St. Radboud in Nijmegen

Prof. dr. J. Wagstaff, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. P.H.B. Willemse, Academisch Ziekenhuis Groningen (voorzitter)

Dr. R. de Wit, AZR/Dr. Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam

Dr. B.A. Zonnenberg, UMC Utrecht (secretaris)