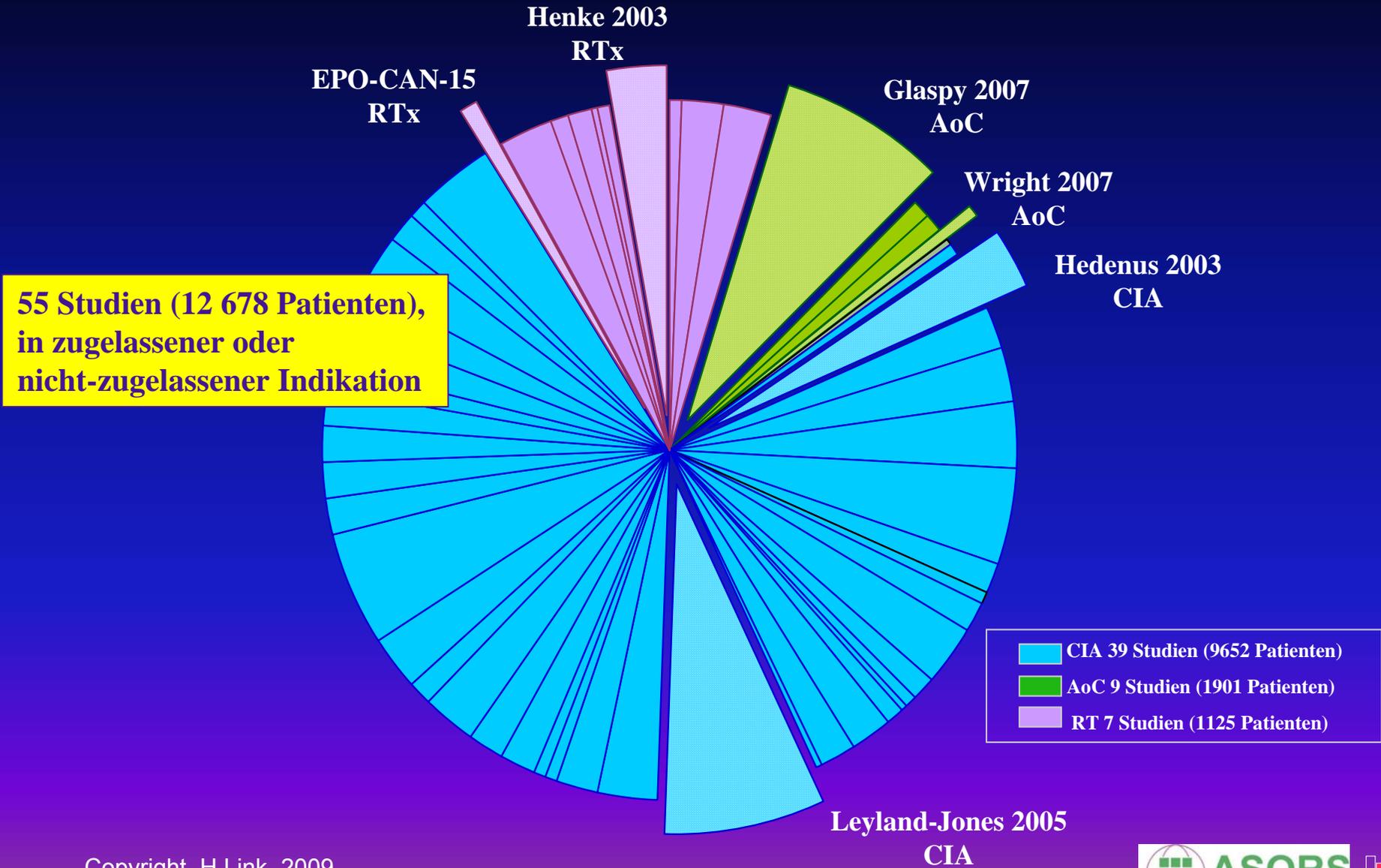


Erythropoese stimulierende Agentien

Aktuelles

H.Link

Einzelne Studien müssen unter Berücksichtigung der bestehenden Gesamtevidenz beurteilt werden



Rekombinante Erythropoese stimulierende Agentien bei Krebspatienten: Individuelle Daten Metaanalyse der EPO IPD Metaanalysis Collaborative Group

Julia Bohlius, Corinne Brilliant, Michael Clarke, Sabine Kluge, Maryann Napoli, Margaret Piper, Dirk Rades, Isabelle Ray-Coquard, Kurt Schmidlin, Martin Schumacher, Guido Schwarzer, Jerome Seidenfeld, David P. Steensma, Sven Trelle, Michael Untch, Olaf Weingart, Marcel Zwahlen, Andreas Engert

Abstract-Nr.: LBA-6

Copyright, H.Link, 2009

H.Link, 16.1.2009, Tegernsee



- Erythropoese stimulierende Agentien (ESA) erhöhen das Risiko der thromboembolischen Ereignisse.
- Es ist unklar ob und wie ESA das Überleben beeinflussen.
- Metaanalysen, die auf Literaturanalysen basieren und auf den Zusammenfassungen der Ergebnisse, sind nicht eindeutig.
- Es sind Metaanalysen erforderlich, die auf den individuellen Patientendaten basieren.

- 53 Therapiestudien mit 13933 Krebspatienten die Erythropoetin alfa, Erythropoetin beta oder Darbepoetin alfa (ESA) plus Erythrozytentransfusionen oder nur Transfusionen erhielten.
- Studien mit AML- oder MDS-Patienten wurden ausgeschlossen.
- Es waren Patienten mit und ohne Anämie, mit und ohne Krebstherapie eingeschlossen.
- 38 der Studien mit 10441 Patienten verwendeten Chemotherapie

Mortalität während der aktiven Studienphase, bis 28 Tage danach

	n	Hazard-Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Alle Krebspatienten	13933	1,17 (1,06-1,30)	0,002
Chemotherapie -Studien	10441	1,10 (0,98-1,24)	0,12

Gesamt-Überleben (während der längst möglichen Beobachtungszeit)

	n	Hazard-Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Alle Krebspatienten	13933	1,06 (1,00-1,12)	0,05
Chemotherapie -Studien	10441	1,04 (0,97-1,11)	0,26

Es gab keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien.

Kommentar

- Die Behandlung von Krebspatienten mit Erythropoese stimulierenden Agenzien erhöht die Mortalität signifikant
- Nicht nur Patienten mit durch Chemotherapie induzierter Anämie, sondern auch Studien bei Strahlentherapie und bei Patienten ohne Therapie oder ohne Anämie
- Wenn nur Patienten mit Chemotherapie analysiert wurden, dann war der Effekt nicht signifikant.
- Problematisch ist bei dieser Analyse, dass auch Studien schlechter Qualität oder mit fragwürdigem Studiendesign kritiklos mit in die Analyse einbezogen wurden.
- Durch die teilweise Nonsense-Daten wird der Wert dieser an sich wichtigen Analyse stark beeinträchtigt.

**Eine prospektive randomisierte
placebokontrollierte Studie mit Erythropoetin-
alpha bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom im
fortgeschrittenen Stadium. Endauswertung der
GHSg-HD15-EPO-Studie**

Andreas Engert, Peter Borchmann, Michael
Fuchs, Andreas Josting, Heinz Haverkamp,
and Volker Diehl

Abstract-Nr.: 2598

Copyright, H.Link, 2009

H.Link, 16.1.2009, Tegernsee



- **Fragestellung der Studie**
- Primäres Studienziel: Fatigue am Ende der HD-15-Studie und 6 Monate später; sekundäre Studienziele, obwohl keine ausreichende statistische Power: Effektivität, Sicherheit.
- **Art der Studie**
- Prospektiv, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Rahmen der HD15-Studie bei Hodgkin-Lymphom
- Patienten: EPO- (n= 644) und Placebo-Gruppe (n=645)

- Fatigue-Werte:

Nach Chemotherapie mit EPO 60,2 vs. Placebo 61,2 und Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung (12,2); nach 6 Monaten mit EPO 35,2 bzw. 33,1 mit Placebo.

Einheiten an Erythrozytentransfusionen:

Statistisch signifikant weniger mit EPO (2) als mit Placebo (4), Test für Trend $p < 0,001$

- Patienten ohne Transfusionen 35% vs. 25%

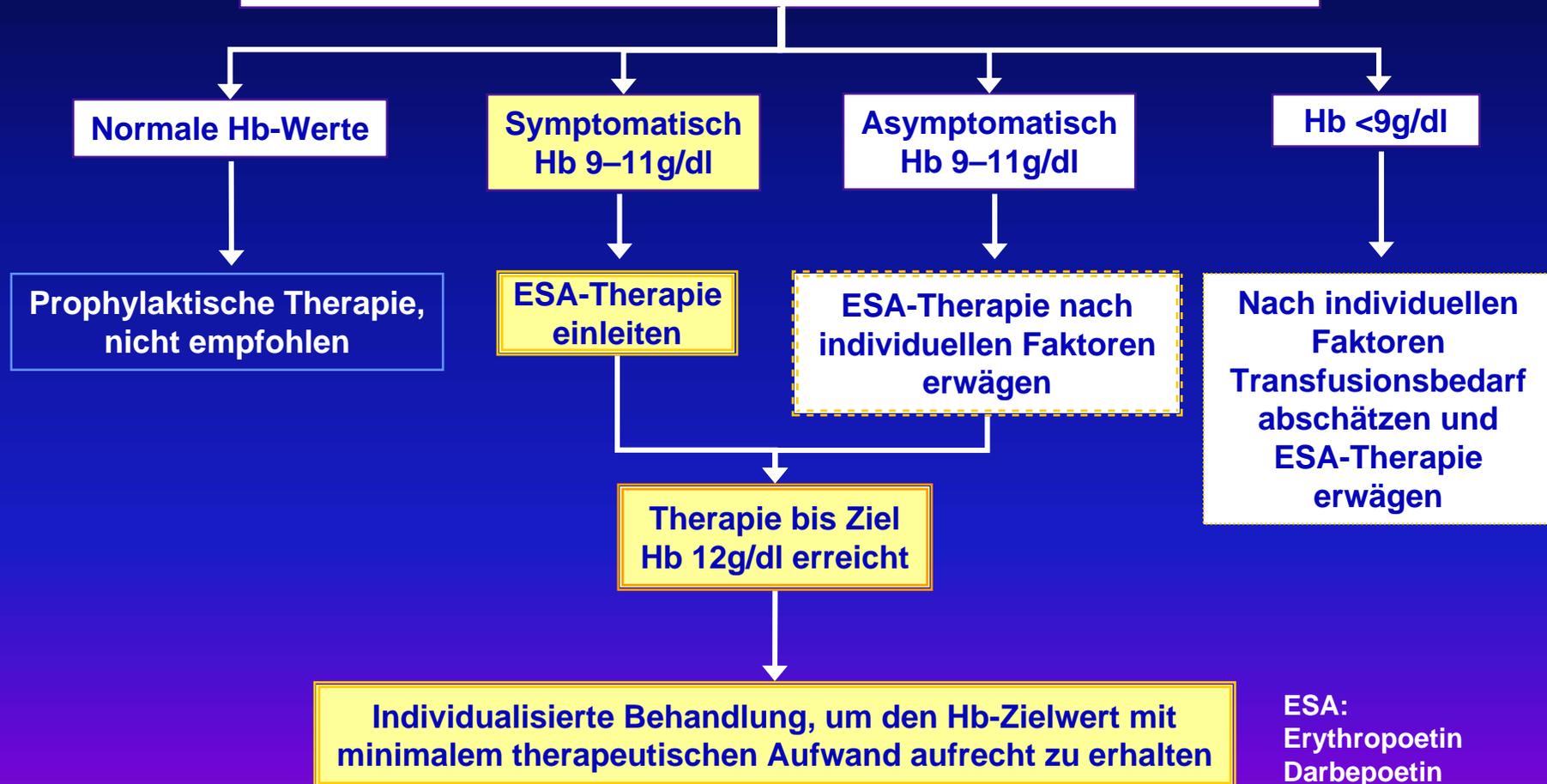
Kommentar

- Die Studie zeigt eindeutig, dass bei einer präzisen Studienplanung und gut definierten Patientengruppen mit einheitlicher Diagnose und Therapie der Effekt des Medikamentes Erythropoetin-alpha gut untersucht werden konnte.
- Diese große Studie war zwar nicht dafür angelegt, die Ergebnisse zeigen keinen Unterschied beim Ansprechen oder Krankheitsverlauf des Hodgkin-Lymphoms,
- ebenso wenig wie bei der Thromboserate oder schweren Nebenwirkungen.

Es wäre wünschenswert, weitere Erythropoetin-Studien mit vergleichbar hoher Qualität auch bei anderen malignen Erkrankungen durchzuführen.

Empfohlener Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie, Update 2007, aktualisiert

Korrektur anderer Ursachen der Anämie



ESA:
Erythropoetin
Darbepoetin

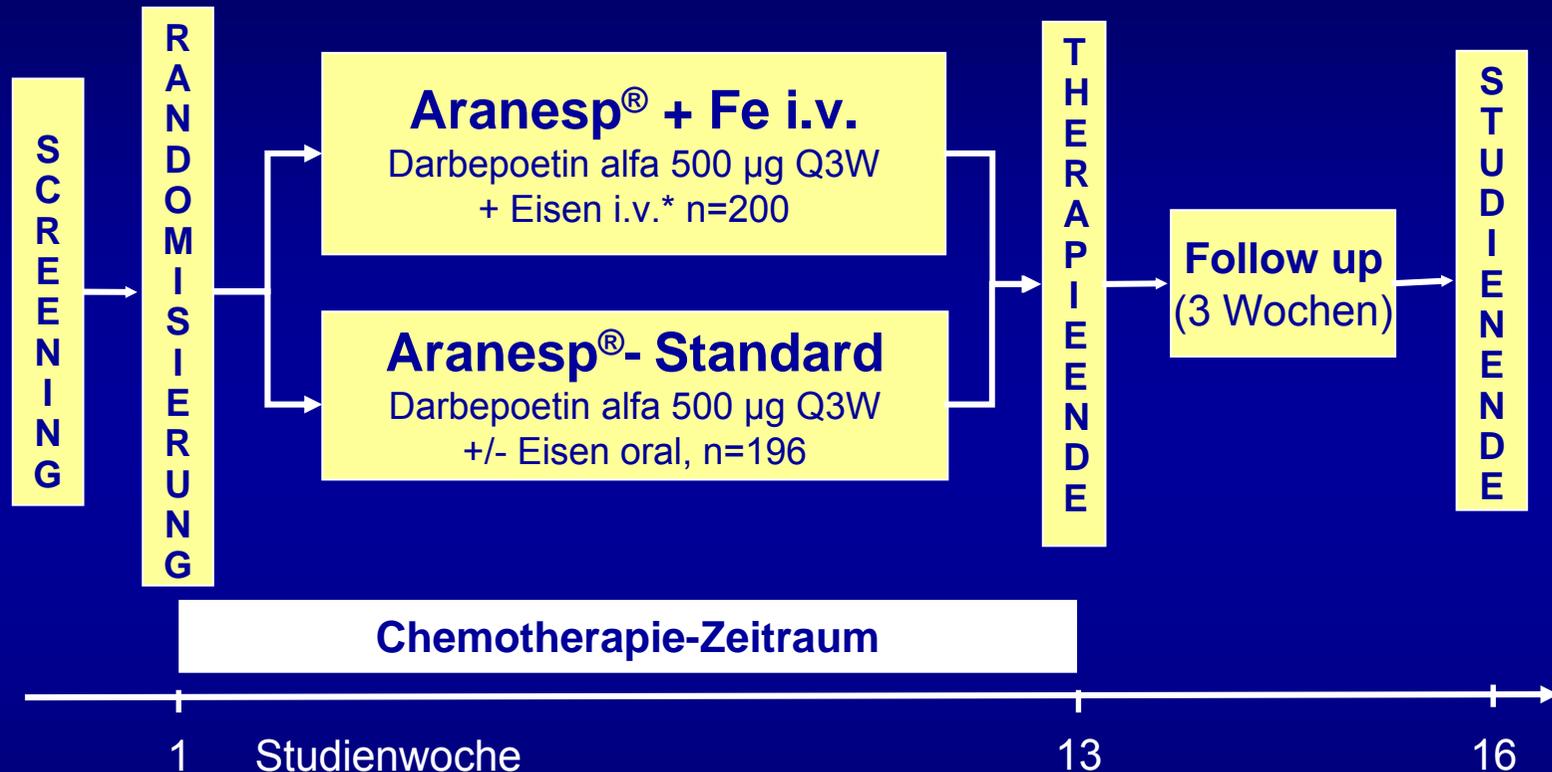
Aapro M, Link H. Update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis stimulating agents (ESAs). *The Oncologist* 2008; 13;33-36.

Copyright, H.Link, 2009

H.Link, 16.1.2009, Tegernsee



Design der AIM-Studie (Anemia and Iron Management)



Randomisierung (1:1) stratifiziert nach Tumorentität (bronchial/gynäkologisch vs. anderen),
Hb-Ausgangswert (< 10.0 g/dl vs. ≥ 10.0 g/dl)

* Eisen (Fe) (III)-Natrium-Glukonat-Komplex in Saccharose; 200 mg Fe i.v. Q3W
bzw. aufgeteilt auf 2 Dosen

Lerchenmuller C et al. ASH 2006. Abstr 1552 (and poster)

Copyright, H.Link, 2009

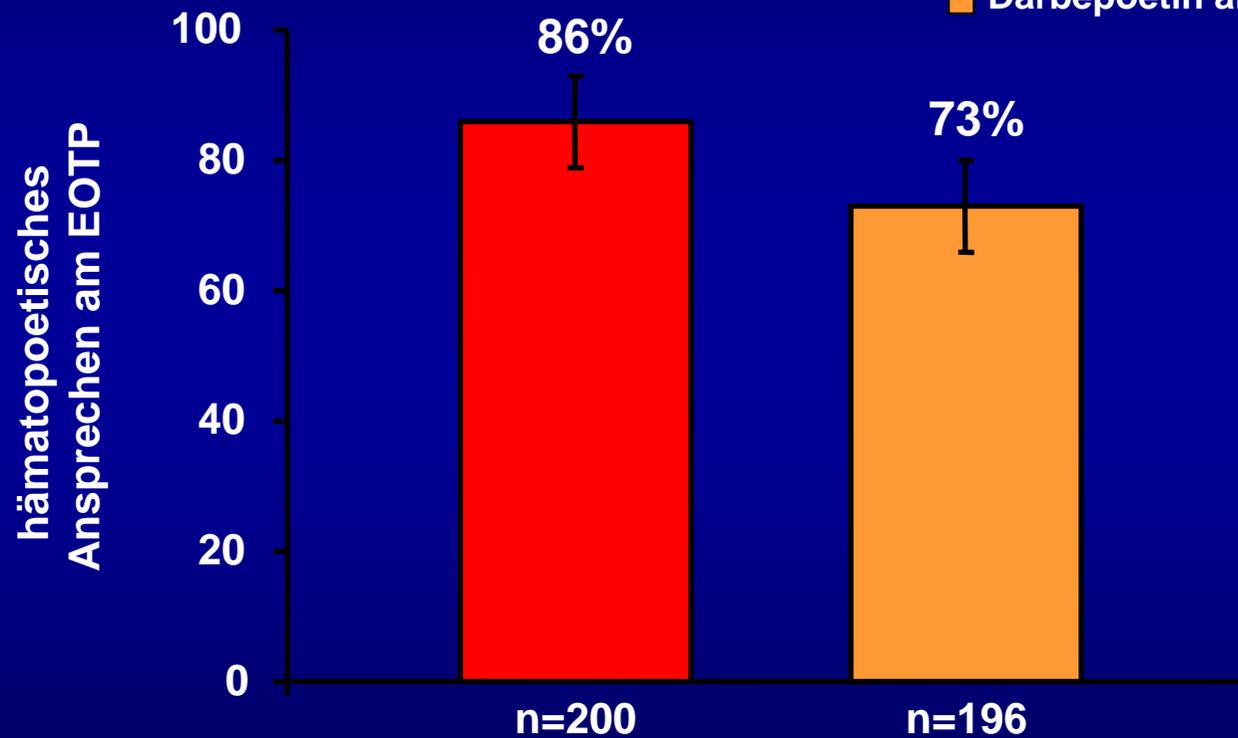
H.Link, 16.1.2009, Tegernsee



Wirksamkeit: Hämatopoetisches Ansprechen

Unterschied (95% CI) = 13% (3, 23)
p=0,011

- Darbepoetin alfa + i.v. Eisen
- Darbepoetin alfa + orales/kein Eisen



Kaplan-Meier Prozentsatz

hämatopoetisches Ansprechen:
Hb \geq 12 g/dl oder Hb-Anstieg \geq 2 g/dl

Lerchenmuller C et al. ASH 2006. Abstr 1552 (and poster)

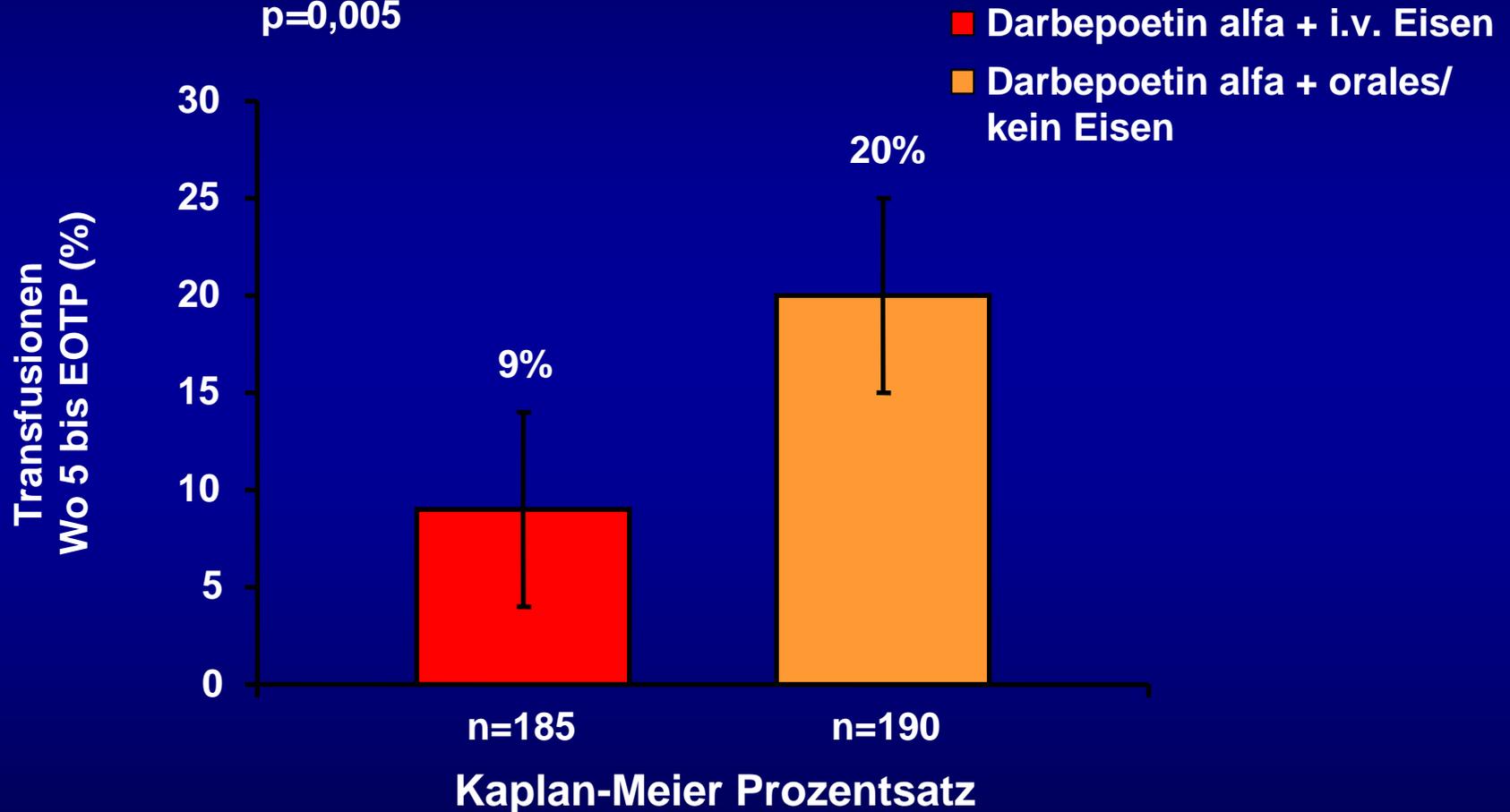
Copyright, H.Link, 2009

H.Link, 16.1.2009, Tegernsee



Reduktion des Bedarfs an Bluttransfusionen

Unterschied (95% CI) = -11% (-18, -3)
p=0,005



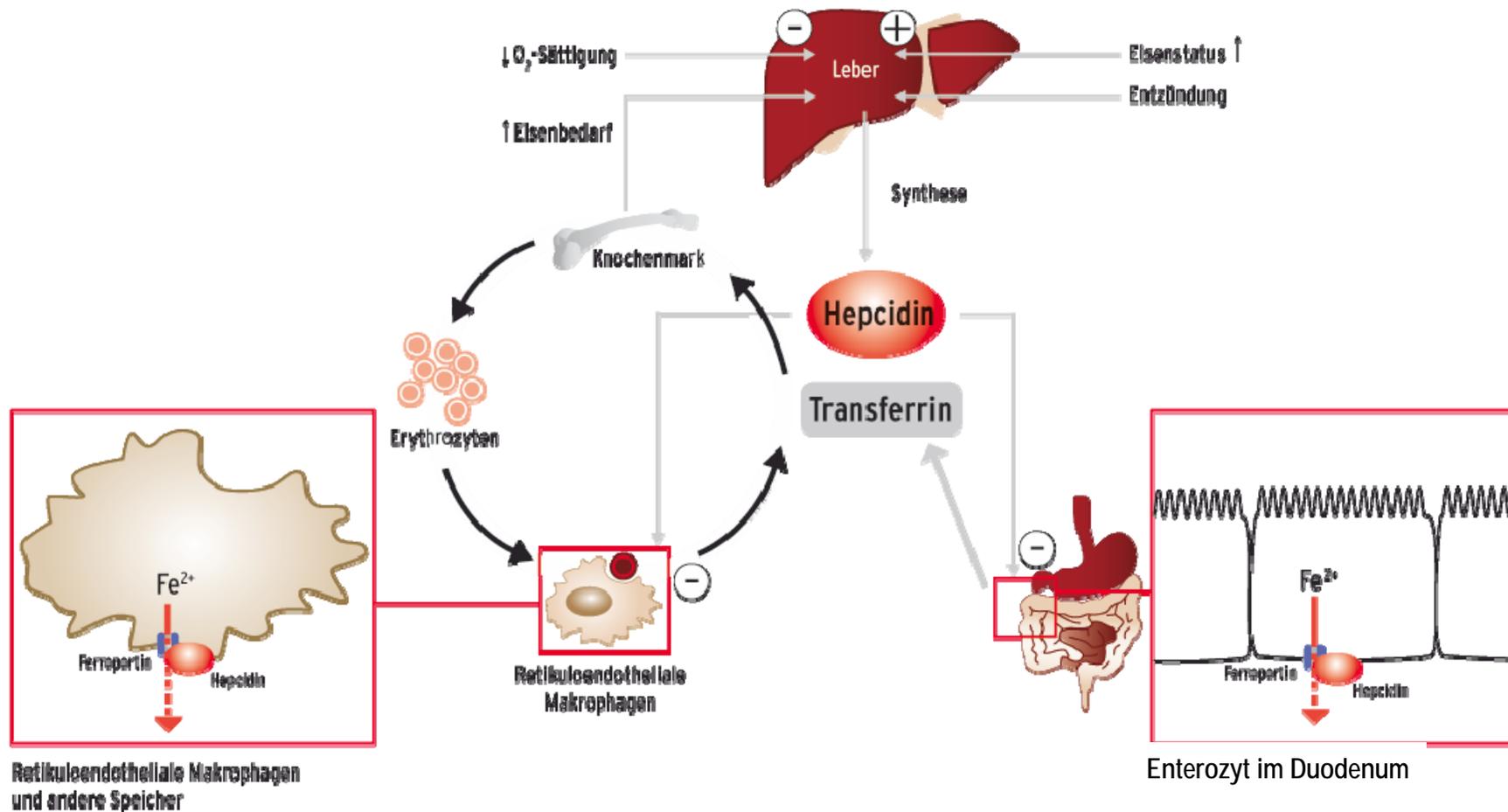
→ **9 von 10 Patienten blieben transfusionsfrei**

Copyright, H.Link, 2009
Lerchenmüller C et al. ASH 2006. Abstr 1552 (and poster)

H.Link, 16.1.2009, Tegernsee



Hepcidin und Eisenstoffwechsel



1 Hentze MW et al. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 2004; 117: 285-297

3 Brock J.H. et al. (eds) Iron Metabolism in Health Disease. Saunders (W.B.) Co Ltd 1994

10 Crichton R et al. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. UNI-MED Verlag 2006

Aktuelle vergleichende Studien zur Therapie mit intravenösem Eisen und ESA (Erythropoetin, Darbepoetin) bei Patienten mit Neoplasien in der Onkologie

	Auerbach et al. (n = 157)	Henry et al. (n = 187)	Hedenus et al. (n = 67)	Bastit et al. (n = 398)	Pedrazzoli et al. (n = 149)	Auerbach et al. 2008 (n = 238)
Art der Eisentherapie	i.v. vs oral vs kein Eisen	i.v. vs oral vs kein Eisen	i.v. vs kein Eisen	i.v. vs oral oder kein Eisen	i.v. vs kein Eisen	i.v. vs kein Eisen
Einschlusskriterien Hb-Wert	≤10,5g/dl	< 11g/dl	9-11g/dl	<11g/dl	≤11g/dl	≤10g/dl
Tumorthherapie	Chemo-therapie	Chemotherapie 85% d. Pat.	Keine	Chemo-therapie	Chemo-therapie	Chemo-therapie
Einschlusskriterien SF: Serum-Ferritin, TSAT: Transferrin Sättigung	SF ≤ 200 ng/ml oder SF ≤300 ng/ml und TSAT ≤19%	SF ≥ 100 ng/ml oder TSAT ≥15%; SF ≤900 ng/ml und TSAT ≤35%	SF ≤ 800 ng/ml; Eisen im Knochenmark- ausstrich	SF ≥ 10 ng/ml oder TSAT ≥15%; SF ≤800 ng/ml	SF ≥ 100 ng/ml und TSAT ≥20%; SF ≤800 ng/ml und TSAT ≤40%	SF: 264 -333 ng/ml TSAT: 25-28%

Aktuelle vergleichende Studien zur Therapie mit intravenösem Eisen und ESA (Erythropoetin, Darbepoetin) bei Patienten mit Neoplasien in der Onkologie

	Auerbach et al. (n = 157)	Henry et al. (n = 187)	Hedenus et al. (n = 67)	Bastit et al. (n = 398)	Pedrazzoli et al. (n = 149)	Auerbach et al. 2008 (n = 238)
i.v. Eisen Dosierung	Eisen-Dextran Gesamtdosis oder 100 mg bis zur errechneten Dosis	Eisen-Gluconat 125 mg/Woche für 8 Wochen	Eisensucrose 100 mg/Woche (1.-6.); 100 mg alle 2 Wochen (8.-14. Woche)	Eisen-Gluconat oder -Sucrose 200 mg alle 3 Wochen	Eisen-Gluconat 125 mg/Woche (für 6 Wochen)	Eisen-Dextran 400 mg alle 3 Wochen (für 12 Wochen)
Hämoglobin-Ansprechn	i.v. Eisen: 68% orales Eisen: 36% kein Eisen: 25%	i.v. Eisen: 73% orales Eisen: 45% kein Eisen: 41%	i.v. Eisen: 93% kein Eisen: 53%	i.v. Eisen: 86% kein/orales Eisen: 73%	i.v. Eisen: 77% kein Eisen: 62%	i.v. Eisen: 82% kein Eisen: 72%
% Patienten mit Transfusionen	i.v. Eisen: 12% orales Eisen: 7% kein Eisen: 19%	Ab 5.Woche i.v. Eisen: 3% orales Eisen: 8% kein Eisen: 11%	i.v. Eisen: 7% kein Eisen: 3%	*Ab 5.Woche i.v. Eisen: 9% kein/orales Eisen: 20%	i.v. Eisen: 3% kein Eisen: 7%	i.v. Eisen: 36% kein Eisen: 40%

*Einzige Studie, die für einen Unterschied bei Transfusionen gepowert war.