

**Aanbeveling LKI Cel Supportieve Zorg**  
Erythropoiesis Stimulerende agentia (ESA) v1.0\*

Anemie is een frequent voorkomend probleem bij patiënten met kanker, vooral deze die behandeld worden met chemotherapie. De aanwezigheid van anemie heeft een vaak onderschatte maar belangrijke negatieve impact op de levenskwaliteit.

Rode bloedcel transfusie was vroeger de enige therapie, en blijft geïndiceerd bij zeer lage hemoglobinewaarden (consensus meestel  $Hb \leq 8$  g/dL), alhoewel bij co-morbiditeit transfusie (cardiopulmonaal e.a.) soms reeds bij  $Hb \leq 10$  g/dL kan overwogen worden. Inherent aan transfusie zijn de risico's van transfusiereacties en transmissie van infecties, hoewel deze de laatste jaren sterk gereduceerd zijn.

Samen met de toegenomen aandacht voor de supportieve zorg van de oncologische patiënt, heeft de ontwikkeling van erythropoiesis stimulerende agentia gezorgd voor een meerwaarde in de behandeling van chemotherapie geïnduceerde anemie.

Aanbeveling voor gebruik van ESA's

Als voornaamste bron werd de Europese richtlijn (EORTC) gebruikt:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182241?ordinalpos=61&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182241?ordinalpos=61&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum),

en de update ervan uit 2008:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458123?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458123?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

en de meer recente ESMO richtlijn uit 2009:

[http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/20/suppl\\_4/iv159?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=schrijvers&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT](http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/20/suppl_4/iv159?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=schrijvers&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT).

Doel van ESA substitutie therapie:

- reductie van het aantal transfusies
- verbeteren van de levenskwaliteit

Algemene aanbevelingen

- uitsluiten andere mogelijke oorzaken van anemie (bloeding, hemolyse, vitaminedeficiëntie, ijzerdeficiëntie)
- ESA gebruik is beperkt tot de erkende indicatie van chemotherapie geïnduceerde anemie, niet bij chronische anemie van maligniteit of secundair aan radiotherapie of chirurgie.
- geen rol voor profylactisch ESA gebruik
- evidentie voor bijkomend nut van IV ijzersubstitutie in geval van ijzer deficiëntie, echter in België momenteel geen terugbetaling voor deze indicatie – geen evidentie voor benefit van perorale ijzersupplementen
- zo correct gebruikt volgens de bijsluiter en richtlijnen, op heden geen gedocumenteerd significant negatief, noch positief effect op de overleving.
- duidelijke signalen van negatief impact op overleving zo gebruik buiten de erkende indicaties, bijv. met hoge Hb streefwaarden of buiten de context van chemotherapie geïnduceerde anemie.
- bij patiënten die worden behandeld met curatieve intentie dienen ESAs voorzichtig te worden gebruikt.

Specifieke aanbevelingen

- start substitutie zo  $Hb \leq 10$  g/dL, mede afhankelijk van symptomen door anemie
- streefwaarde Hb rond 12 g/dL
- bij (functioneel) ijzer deficiënte patiënten is IV ijzer substitutie zinvol

---

\* m.m.v. I. Wauters, J. Vansteenkiste

- voorkeur voor minder frequente toediening, zo mogelijk synchroon met chemotherapie (darbepoetin alfa om de 3 week, epoetin alfa of epoetin beta om de week)
- evaluatie van respons, indien na 8 weken geen Hb toename van 1g/dL, de ESA substitutie stoppen.

#### Voorzorgsmaatregelen en nadelen

- beperkt maar significant verhoogd risico op veneuze thrombo-embolische episode. Extra afweging van risico versus benefit bij voorgeschiedenis van of ander risico voor thrombo-embolische fenomenen
- verhoogd risico op hypertensie: goede bloeddrukcontrole
- hoge kostprijs, dus verantwoord gebruik (evaluatie van graad en duur van te verwachten hematologische toxiciteit)
- latentietijd: bij lage Hb waarden (8-9 g/dL) voordeel van snel effect van voorafgaande transfusie evalueren.

#### Beschikbare ESA's

- darbepoetin alfa (Aranesp ®)
  - om de 3 weken 500 µg
  - om de 2 weken 300 µg
  - om de week 150 µg
- epoetin alfa (Eprex ®)
  - om de week 40.000 E
  - driemaal per week 10.000 E
- epoetin beta (Neorecormon ®)
  - om de week 30.000 E
  - driemaal per week 10.000 E

#### Intraveneus ijzer

- Venofer ®
  - amp IV 100 mg/5mL, te verdunnen tot 200 mg/200mL fysio
  - eerste toediening: testdosis 20 mL over 5 min. onder medische supervisie
  - klassiek wordt 200 mg om de 3 weken gegeven, in totaal een 5-tal keer
  - formule van ijzerdeficit: gewicht x (14 – Hb) X 2,145.

#### **Literatuur:**

Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008;13 Suppl 3:33-6.

Aapro MS, Birgegard G, Bokemeyer C, Cornes P, Foubert J, Gascon P, et al. Erythropoietins should be used according to guidelines. *Lancet Oncol* 2008;9:412-3.

Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pinter T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26:1611-8.

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258-70.

Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;17;98:708-14.

Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1532-42.

Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos MV, Bastit L, Ferreira I, et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:273-84.

Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, Vansteenkiste J, Henry D, Fleischman R, et al. A pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa to treat patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27.

Schrijvers D, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO recommendations for use. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:151-161.

Wauters I, Vansteenkiste J. Darbepoetin alfa in the treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:1-10.

**Synthesetabel: Erythropoiesis stimulerende agentia (ESA)**

- **Significante reductie van aantal transfusies, en verbetering van levenskwaliteit in talrijke studies**
- **Enkel te gebruiken in kader van chemotherapie geïnduceerde anemie en volgens de richtlijnen.**
- **Gebruik te overwegen bij Hb  $\leq$  10 g/dL, mede afhankelijk van symptomen door anemie**
- **Streefwaarde Hb rond 12 g/dL**
- **Voorkeur voor verlenging dosisinterval**
- **Geen preventief gebruik (behouden hoge Hb waarden), geen gebruik buiten de context van chemotherapie geïnduceerde anemie**
- **Bij patiënten die worden behandeld met curatieve intentie dienen ESAs voorzichtig te worden gebruikt.**
- **Voorzorgen ivm. thrombo-embolische episodes en hypertensie**
- **Efficiëntie beter met IV ijzer (geen terugbetaling in België in deze indicatie)**