

ESA v teorii a praxi u onkologického pacienta

Úvod

Rekombinantní růstové faktory erythropoézy, resp. erythropoézu stimulující faktory (Erythropoiesis-Stimulating Agents – ESA) představují významnou možnost řešení anémie u onkologických pacientů za dodržování podmínek, které přispívají k bezpečnosti a účelnosti této podpůrné léčby. Přehledná doporučení mají vypracovány odborné společnosti, jako jsou ESMO [1], ASCO/ASH [2], NCCN [3] a ČOS, respektive Modrá kniha ČOS [4], které se v hlavních otázkách přístupu k léčbě s ESA prakticky shodují. Reálná praxe pak dále dokresluje možnosti využití těchto léčiv v podpůrné léčbě našich pacientů. Indikování ESA v klinické praxi u onkologických pacientů je spíše stále malé a nedopovídá současné úrovni poznání s doporučeními odborných společností.

Klíčová slova: anémie, hemoglobin, erythropoézu stimulující faktory (ESA), transfuze

Erythropoézu stimulující faktory (Erythropoiesis-Stimulating Agents – ESA) mohou přispět k udržení hladin hemoglobinu, zlepšení kvality života, a tím i průběhu onkologické léčby. V situaci omezených zdrojů dárců krevních transfuzí a narůstající vytiženosti zdravotního personálu je možnost snížení potřeby transfuzí díky adekvátnímu využívání ESA rovněž velmi důležitým faktorem. V zavedených indikacích, v rámci odborných doporučení a s individuálním ohledem na konkrétního pacienta, nepředstavují ESA dle výsledků velkých metaanalýz rizikový faktor kratšího přežití bez progresu (PFS) nebo celkového přežití (OS) [5, 6], v úvahu je však nutné brát rizikovitost tromboembolických komplikací (risk ratio 1,52; 95% CI 1,34–1,74), akcelerace hypertenze (risk ratio 1,30; 95% CI 1,08–1,56) a dosti vzácné alergické reakce, či tvorbu neutralizujících protilátek s rozvojem aplastické (PRCA) anémie [7, 8].

Hlavní body doporučení odborných společností ESMO, ASCO/ASH, NCCN a Modré knihy ČOS [1–4] se rámcově shodují v tom, že:

1. Je třeba uvažovat o možných jiných příčinách anémie, než je vlastní malignita a její léčba, a řešit problém tomu odpovídajícím způsobem. Zásadní pozornost je nutné věnovat případné přítomnosti deficitu zásobního železa pro erythropoézu a náležité suplementaci (s ohledem na vliv malignity a chronického zánětu uvádí ESMO jako stav absolutní deficiencie železa situaci s hodnotou saturace transferinu < 20 % a feritinu již < 100 ng/mL [nikoliv < 30 ng/mL] a jako stav funkční deficiencie železa pak situaci s hodnotou saturace transferinu < 20 % a feritinu > 100 ng/mL).
2. ESA lze doporučit k řešení anémie u nemyeloidních malignit léčených chemoterapií. Není tedy doporučováno řešit pomocí ESA anémie u pacientů bez chemoterapie. Je doporučována zdrženlivost, případně nevyužívat ESA u pacientů léčených chemoterapií s kurativním záměrem (např. časný karcinom prsu, germinální nádory atp.). Modrá kniha doporučuje, že by ESA neměly být podávány pacientům léčeným radioterapií, ale ESMO kromě chemoterapie udává využití také u pacientů léčených (chemo)radioterapií.
3. S ohledem na hladiny hemoglobinu a symptomatologii lze obecně využívat aplikace ESA při hodnotách hemoglobinu pod 100 g/L, pro asymptomatické pacienty jsou možné i hodnoty nižší. Cílová hladina hemoglobinu nemá přesáhnout hodnotu přes 120 g/L.
4. Dávky ESA závisejí na typu zvoleného léčiva a mají být podávány nejnižší účinné. Léčebná odpověď by měla být

ESA V LÉČBĚ ANÉMIE



Obrázek č. 1: Podkožní aplikace injekce ESA
Zdroj: Foto S. Vokurka

zhodnocena po 4–6 týdnech léčby, přičemž není-li patrná žádná odpověď po 6 týdnech, není doporučováno v aplikacích ESA pokračovat.

5. Výsledky studií zaměřené na porovnání efektu a bezpečnosti biosimilárních ESA a originálních molekul u onkologických pacientů prokázaly srovnatelné výsledky.

V období ledna až února 2022 jsem se s onkology z řady českých pracovišť účastnil odborných webinářů (TEVA, s.r.o.), resp. online setkání a diskuzí, zaměřených na reálné využití ESA v naší každodenní praxi. Význam tématu v té době byl umocněn i vazbou na pandemii covidu-19, kdy byla silně vyjádřena problematická dostupnost dárců krevních transfuzí. Vzájemně panovala shoda v uplatňování publikovaných doporučení odborných společností a využití ESA pro onkologické pacienty s nemyeloidními malignitami léčené chemoterapií, prioritně v paliativním záměru.

V případě většiny pacientů léčených radioterapií nebo (chemo)radioterapií byla v rámci praktického přístupu vnímána v této skupině pacientů především potřeba spíše rychlých korekcí případné anémie v kratším časovém



Obrázek č. 2: Příprava k podání transfuze
Zdroj: Foto S. Vokurka

úseku probíhající onkologické léčby a současně nezřídka i její kurativní záměr, který využití ESA v této skupině pacientů paušálně nedoporučuje. Primárně by však nemusela být možnost užití ESA u pacientů v této skupině absolutně vylučována, obzvláště ne v paliativních indikacích a v rámci širšího kontextu z důvodu vyššího efektu radioterapie při vhodně a včas léčené anémii.

Přestože je při léčbě s ESA jako hraniční a cílová hodnota hemoglobinu udávána 120 g/l, v reálné praxi panuje shoda za velmi uspokojivé považovat již dosažení hladin 110–115 g/l. Byla zdůrazňována potřeba sledování kinetiky vývoje hodnot jak směrem dolů, tak směrem nahoru, s cílem za prvé nezvyšovat hladiny nad 120 g/l a za druhé včas zahájit případnou aplikaci ESA při rozvoji anemizace a nečekat s tímto až na pokles k 80 g/l. Hladina 90–100 g/l je vnímána za optimální pro rozhodnutí podat ESA, vždy je však potřebné hodnotit i klinické projevy anémie, které se mohou u různých pacientů při stejné hladině hemoglobinu výrazně lišit. Jako velmi důležitý faktor byla uvedena kvalita života pacienta, která bývá anémií s hladinami pod 90–100 g/l negativně ovlivněna [9]. Hodnoty hemoglobinu pod 80 g/l bývaly vnímány jako takové, kdy lékař už většinou ztrácí možnost volby a podání transfuzí ke korekci se stává spíše pravidlem.

Jednoznačná shoda byla patrná v otázce dávkování ESA, které by se mělo vždy řídit podle platných doporučení vý-

robců vybraných léčiv. Někteří lékaři preferují aplikace ESA v týdenním režimu pro možnost rychlejších reakcí a úprav, jiní dávají přednost přípravkům s prodlouženým účinkem s ohledem na omezení počtu aplikací u pacienta. Byl potvrzen důraz na pravidelné sledování vývoje hladin hemoglobinu pro ověřování efektu a bezpečnosti léčby s důležitým vyhodnocením po 4–8 týdnech, i když ze zkušeností reálné praxe se spíše jako rozhodující jeví období do 12 týdnů, což se u přípravků s dávkovacím schématem q3w váže spíše až na celkem tři aplikace léčiva. Jako prakticky dostatečný léčebný efekt byl potvrzen i stav dosažené stabilizace hodnot hemoglobinu, kdy nejsou nutné transfuze (léčebný cíl = omezení potřeby transfuzí).

Volba ESA léčiv s týdenním nebo prodlouženým intervalem podávání je spíše individuálním rozhodnutím, přičemž výhodou přípravků s týdenním podáním je udávaná možnost flexibilněji reagovat na změny hladiny hemoglobinu a v případě epoetinu theta pak také případně navýšit dávkování ze základních 20 000 IU na 40 000 a maximálně 60 000 IU s. c. [10].

Substituce železa v případě přítomnosti deficitu zásobního železa pro erythropoezu bývá spíše řešena cestou *p. o.* preparátů, ale na některých pracovištích je zavedena aplikace rovněž pomalu intravenózně v infuzi.

Shoda mezi diskutujícími panovala v tom, že současné využití ESA v klinické praxi u onkologických pacientů je malé a stále neodpovídá současné úrovni poznání s platným doporučením odborných společností a že je užitečné dosavadní klinickou praxi přehodnotit a změnit, především u pacientů s paliativní chemoterapií. Týká se to i případů pacientů se symptomatickou anémií a chronickou renální insuficiencí, typicky např. pacientů s kastročně rezistentním metastatickým karcinomem prostaty. Bylo patrné, že dis-

kutované téma vneslo oživení zájmu o indikace ESA u onkologických pacientů a důvod na jejich využití v denní praxi více myslet.

prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

e-mail: VOKURKA@fnplzen.cz

LITERATURA

1. Aapro M, et al, Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients with Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 4): iv96–iv110.
2. Bohlius J, et al, Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 1336–1351.
3. NCCN Guidelines – Hematopoietic Growth Factors, version 1.2022. www.nccn.org
4. Igor Kiss, et al, Doporučení pro léčbu hematologických toxicit. Modrá kniha České onkologické společnosti. Vydání 28., Brno 2022, Masarykův onkologický ústav.
5. Glaspy J, et al, Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010; 102: 301–315.
6. Aapro M, et al, Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015; 26(4): 688–695.
7. Tonia T, et al, Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(12): CD003407.
8. Vokurka S, Význam a rizika růstových faktorů erythropoézy (ESA). *Podpůrná léčba*. 2021; 3: 9–11.
9. Crawford, et al, Hemoglobin and QOL in Anemic Cancer Patients. *Cancer*. 2002; 95: 888–895.
10. Evropská léková agentura. EMA, SPC Eporatio inj. Dostupné z webových stránek, citace 29.10.2022: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eporatio-epar-product-information_cs.pdf