



Mantenir-te al dia en terapèutica? Visita e-butlletí groc notícies

Un servei que recull les dues o tres novetats més rellevants de cada setmana.

www.icf.uab.cat

bg

Riscos d'una excessiva correcció de l'anèmia amb eritropoetina

Els estimuladors de l'eritropoesi (**epoetina** i **darbepoetina**) s'usen per corregir l'anèmia en pacients amb insuficiència renal crònica (IRC) i en oncologia. Estudis recents han suggerit que en pacients amb IRC augmenten la mortalitat i el risc d'esdeveniments cardiovasculars i tromboembòlics, i que en els pacients amb càncer escurcen el temps de progressió del tumor i la supervivència. Aquestes noves dades han generat preocupació i han motivat que els organismes reguladors prenguessin algunes mesures, si més no informatives. El passat 9 de març l'FDA nord-americana va anunciar que s'inclourien aquests nous advertiments a la fitxa tècnica. A més a més, va recomanar que cal ajustar-ne la dosi per tal de mantenir concentracions d'hemoglobina (Hb) que no superin els 12 g/dL.¹

L'anèmia en la insuficiència renal crònica

En pacients amb IRC, l'anèmia és freqüent i n'empitjora el pronòstic. Amb el desenvolupament de l'eritropoetina humana recombinant (rHuEPO) durant els anys vuitanta, es va poder disposar d'un tractament per a l'anèmia secundària a la nefropatia crònica, que estalviava les transfusions (vegeu el Quadre 1).

Malgrat que les epoetines s'han utilitzat àmpliament, hi ha hagut gran controvèrsia sobre la concentració d'Hb amb la qual s'ha d'iniciar el tractament amb aquests fàrmacs, així com sobre la seva concentració diana ideal.

Entre 1991 i 2005, als Estats Units la dosi mitjana d'epoetina rebuda pels pacients en diàlisi ha augmentat en quatre vegades, i les concentracions mensuals mitjanes d'Hb han passat d'uns 9,5 g/dL a 12 g/dL.² Les raons han estat essencialment comercials, tot i que s'ha intentat revestir-les d'alguna argumentació científica. Als Estats Units, amb un dispositiu d'atenció a la salut essencialment privat, la majoria de les unitats de diàlisi obtenen més beneficis de la negociació dels preus de l'epoetina que no de la mateixa diàlisi. En el Medicare, el cost mensual de l'eritropoetina ocupa el segon lloc en despesa, després de la diàlisi.³

A Catalunya les dades disponibles indiquen una situació preocupant. Segons el Registre de Malalts Renals, el 2004 la concentració mitjana d'Hb en els malalts en hemodiàlisi era de 12,34 g/dL en homes i de 12,08 g/dL en dones.⁴ No s'han publicat dades que informin sobre la distribució dels valors d'Hb.

D'altra banda, en els darrers anys s'ha promogut fortament l'ús d'epoetines en altres indicacions,

Quadre 1. Eritropoetina

- L'eritropoetina és el factor estimulant de la diferenciació i la maduració de precursors eritrocítics. És produïda sobretot al ronyó. La seva síntesi està regulada essencialment pel grau d'oxigenació cel·lular. Aquestes propietats van portar al desenvolupament de les eritropoetines humanes recombinants (rHuEPO).
- A Espanya es disposa de dues rHuEPO, l'**epoetina α** (Eprex®, Epopen®) i l'**epoetina β** (Neorecormon®), i d'un anàleg de les rHuEPO, la **darbepoetina α** (Aranesp®), que té una semivida d'eliminació més llarga i pot ser administrada un cop per setmana.
- Les principals indicacions aprovades a Espanya són l'anèmia associada a la insuficiència renal crònica (IRC), i l'anèmia secundària al tractament quimioteràpic en pacients amb càncer. Les epoetines α i β també estan aprovades per augmentar la producció d'eritròcits prèvia a la donació autòloga de sang.
- Els efectes adversos més freqüents són dolor en el punt d'injecció, erupció cutània, hipertensió, símptomes gripals, nàusea, vòmits, edema, astènia, mareig, trombocitosi i policitemia. També s'han descrit trombopènia, dispnea, esdeveniments tromboembòlics i eritroblastopènia.

com oncologia o cirurgia ortopèdica. Però aquest ús no s'ha acompanyat d'un seguiment sistemàtic de la seva efectivitat, efectes indesitjats i cost.

Epoetina en insuficiència renal

La recent publicació de dos assaigs clínics ha centrat el debat sobre la concentració ideal d'Hb que cal assolir amb el tractament amb eritropoetina. En l'assaig **CREATE** (*Cardiovascular Risk Reduction in Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*),⁵ 603 pacients amb insuficiència renal i anèmia lleu o moderada (Hb d'11 a 12,5 g/dL) van ser aleatoritzats a rebre **epoetina β** per assolir una xifra d'Hb de 13 a 15 g/dL, o bé per assolir 10,5 a 11,5 g/dL. Als tres anys, la correcció completa de l'anèmia no va reduir el risc d'esdeveniments cardiovasculars (es van registrar 58 i 47 esdeveniments, respectivament, i les diferències no van ser significatives). En l'assaig **CHOIR** (*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*),⁶ 1.432 pacients amb IRC van ser aleatoritzats a rebre **epoetina α** dosificada per assolir concentracions d'Hb de 13,5 g/dL, o bé d'11,3 g/dL. Després de 16 mesos, s'hi va observar un increment significatiu, d'un 34%, de la morbiditat cardiovascular (una variable combinada de mort, infart de miocardi, ingrés per insuficiència cardíaca congestiva, i AVC) en el grup amb xifres d'Hb més altes (125 esdeveniments) comparat amb el grup amb xifres d'Hb més baixes (97 esdeveniments). La dosi d'epoetina va ser de gairebé el doble en els pacients del primer grup, en comparació dels del segon.

En assaigs clínics en pacients amb IRC s'hi havia vist que la correcció de les xifres d'Hb no reduïa la mortalitat ni la hipertrofia ventricular esquerra,^{7,8} en contraposició dels resultats d'alguns estudis observacionals.

No se sap ben bé si aquests problemes són deguts a un efecte deleteri directe de l'epoetina, o bé si són conseqüència de l'increment de l'hematòcrit.

Aquest darrer augmenta l'oxigenació dels teixits, però també augmenta la pressió arterial i el risc de trombosi i de vasoconstricció. Paral·lelament, en augmentar l'Hb augmenta l'adhesivitat de les plaquetes i disminueix el temps de sagnat (que en pacients amb IRC està augmentat). Això podria contribuir a l'augment del risc cardiovascular observat en els assaigs clínics.⁹ En l'assaig CREATE, en els pacients aleatoritzats a una Hb més alta la taxa d'hipertensió arterial va ser més alta que en els pacients amb concentracions d'Hb inferiors. En ambdós assaigs, les concentracions diària d'Hb més altes es van associar a un augment del risc d'insuficiència cardíaca; això es podria explicar perquè una pressió arterial més alta determinaria més retenció hídrica. En última instància, aquestes alteracions contribuirien a empitjorar la funció ventricular i anul·lar els efectes sobre l'oxigenació miocàrdica i perifèrica.

En resum, les dades disponibles indiquen que les concentracions d'Hb de 10-11,5 g/dL s'associen a una millor relació benefici/risc que concentracions més altes.¹⁰

Una metaanàlisi confirma les troballes

Una metaanàlisi d'assaigs clínics ha confirmat que la correcció completa de l'Hb en pacients amb IRC augmenta la morbiditat cardiovascular.¹¹ S'hi van incloure nou assaigs clínics amb un total de 5.143 pacients amb anèmia causada per IRC, en els quals s'hi comparava el tractament dirigit a obtenir xifres altes d'Hb (12-16 g/dL) amb el dirigit a obtenir xifres més baixes (9-12 g/dL).

El grup en el qual es volia assolir la concentració d'Hb més alta va presentar una mortalitat per totes les causes significativament més alta (RR=1,2; IC95% 1,0-1,4), així com una taxa significativament més alta de trombosi de la via d'accés (RR=1,3; IC95% 1,2-1,5), comparat amb el grup en què es

buscava assolir una concentració d'Hb menys alta. També s'hi va registrar una taxa més elevada d'hipertensió arterial no normalitzada. La incidència d'infart de miocardi va ser similar en ambdós grups. En percentatges relatius, en els grups tractats per assolir concentracions altes d'Hb, la mortalitat per totes les causes va augmentar en prop d'un 20%, la trombosi en les vies d'accés en un 30%, i la hipertensió no normalitzada en un 30%. La morbiditat cardiovascular va augmentar en prop d'un 30%, fet que explica l'augment de la mortalitat total, que és independent de la malaltia renal. En termes absoluts, per cada 100 pacients aleatoritzats a una concentració diana d'Hb més alta, uns 12 van presentar un esdeveniment cardiovascular greu, comparats amb els aleatoritzats a concentracions diana d'Hb més baixes.¹⁰

Després de la publicació d'aquestes dades, l'FDA va fer pública una recomanació de no superar les concentracions d'Hb de 12 g/dL. A més, la *National Kidney Foundation*, un organisme que elabora recomanacions terapèutiques però majoritàriament finançat pels fabricants d'epoetines, ara recomana no passar de 12 g/dL.¹²

Epoetina en altres situacions

En quatre nous estudis en pacients amb **càncer** s'hi ha observat un augment del risc d'efectes adversos greus i de la mortalitat associat a l'ús d'epoetina (vegeu el Quadre 2).¹³ En dos estudis publicats l'any 2003, un en pacients amb càncer de mama metastàtic tractades amb quimioteràpia

i un altre en pacients amb càncer de cap i coll tractats amb radioteràpia, s'hi va observar un augment de la mortalitat i de la progressió de la malaltia associat a epoetina.^{14,15} Davant aquestes dades, mentre es reavalua la toxicitat de l'epoetina cal seguir les mateixes recomanacions que en els pacients amb IRC. A més, cal evitar l'ús d'epoetines per tractar l'anèmia en pacients oncològics que no reben quimioteràpia.

D'altra banda, els resultats preliminars d'un assaig clínic comparatiu entre epoetina α i el tractament estàndard en pacients adults sotmesos a **cirurgia espinal** mostren una incidència de trombosi venosa profunda del doble en el grup tractat amb epoetina α . En un altre estudi en **cirurgia ortopèdica**, els pacients tractats amb epoetina α també van presentar més esdeveniments tromboembòlics.

Conclusió

Estudis recents mostren que en pacients amb insuficiència renal crònica (IRC) el tractament amb eritropoetina a dosis per aconseguir concentracions d'hemoglobina (Hb) altes s'associa a un augment de la morbmortalitat cardiovascular. Un increment de l'hematòcrit augmenta l'oxigenació dels teixits, però també augmenta la pressió arterial, la retenció hídrica i el risc de trombosi i d'insuficiència cardíaca. En pacients amb malaltia renal, amb una elevada prevalença de malaltia vascular, aquests efectes es tradueixen en un increment significatiu del nombre de pacients afectats. En pacients amb càncer, l'ús d'eritropoetina s'ha associat amb un

Quadre 2. Epoetina en pacients amb càncer

- En un assaig clínic controlat amb placebo, de 16 setmanes de durada, en 989 pacients anèmics i amb **càncer** no tractats amb quimioteràpia ni radioteràpia, la mortalitat va ser de 26% en els tractats amb **darbepoetina α** i de 20% en els que van rebre placebo. A més, la darbepoetina no va reduir la necessitat de transfusió ni la fatiga.¹
- En l'assaig clínic DAHANCA 10 (*Danish Head and Neck Cancer Study Group trial*), comparatiu entre radioteràpia i radioteràpia més **darbepoetina α** en pacients amb **càncer avançat de cap i coll**, s'hi va avaluar si el tractament de l'anèmia per mantenir una concentració d'Hb de 14-15,5 g/dL millorava la progressió locoregional. Es va interrompre perquè als tres anys els pacients aleatoritzats a darbepoetina α presentaven una pitjor progressió locoregional, i un increment no significatiu de la mortalitat.²
- En un assaig clínic controlat amb placebo sobre **epoetina α** (dosificada per assolir una Hb de 12 a 14 g/dL) en pacients anèmics amb **càncer de pulmó no de cèl·lules petites** no tractats amb quimioteràpia, la mortalitat va ser més alta en el grup tractat amb epoetina α . La majoria de les morts van ser degudes a progressió de la malaltia. L'epoetina no va reduir la necessitat de transfusió ni va millorar la qualitat de vida. L'assaig es va aturar.³
- També s'ha anunciat la interrupció d'un assaig clínic amb una nova epoetina (**epoetina β pegilada**) comparada amb darbepoetina α en pacients anèmics amb càncer de pulmó no de cèl·lules petites tractats amb quimioteràpia. L'epoetina pegilada es va dosificar per mantenir una Hb d'entre 11 i 13 g/dL.⁴ S'hi va observar un increment de la mortalitat en els pacients tractats amb epoetina β pegilada.

1 US Food and Drug Administration. 27 de gener de 2007. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Aranesp>

2 Anònim. *Scrip* 2007;3235:19.

3 Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:1021-23. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79794>

4 Anònim. *Scrip* 2007;3237:20. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79372>

augment de la mortalitat i de la progressió de la malaltia.

Amb les dades disponibles, es recomana ajustar la dosi d'eritropoetina per mantenir les concentracions d'Hb més baixes suficients per evitar la necessitat de transfusió, i vigilar perquè no se superi una concentració d'Hb de més de 12 g/dL. A més, no se'n recomana l'ús per tractar l'anèmia en pacients amb càncer que no reben quimioteràpia.

Bibliografia

1. US Food and Drug Administration. 9 de març de 2007.
<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.pdf>
2. Steinbrook R. Lancet 2006;368:2191-93.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78711>
3. Steinbrook R. N Engl J Med 2006;356:4-6.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78769>
4. Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT). Registre de Malalts Renals de Catalunya. Informe estadístic 2004.
http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/pdfs/Info_renal_2004_cat.pdf
5. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. N Engl J Med 2006;355:2071-84.
6. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. N Engl J Med 2006;355:2085-98.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78524>
7. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. N Engl J Med 1998;339:584-90.
8. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Am J Kidney Dis 2005;46:799-811.
9. Remuzzi G, Ingelfinger JR. N Engl J Med 2006;355:2144-46.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78528>
10. Strippoli GFM, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Lancet 2007;369:346-50.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79063>
11. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Lancet 2007;369:381-88.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79072>
12. <http://www.medscape.com/viewarticle/555137>
13. Steensma DP. BMJ 2007;334:648-49.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79698>
14. Leyland-Jones B on behalf of the BEST Investigators and Study Group. Lancet Oncol 2003;4:459-60.
15. Henke M, Laszig R, Ribe C, et al. Lancet 2003;362:1255-60.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=67865>

Trobareu més informació sobre les qüestions tractades en aquest butlletí a la base de dades SIETES a <http://www.icf.uab.es> o bé a <http://www.sietes.org>, usant les paraules clau ERITROPOYETINA, EPOETINA ALFA, EPOETINA BETA, DARBEPOETINA, ANEMIA, HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA, NEFROLOGÍA i INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, D Rodríguez, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50 ; estranger 18,75\$. Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

