

EPO erhöht die Mortalität bei Krebspatienten

Ergebnisse einer Metaanalyse

Die Therapie mit erythropoetinstimulierenden Substanzen kann die Mortalität bei Krebspatienten erhöhen. Das zeigt eine Metaanalyse, die kürzlich im «Lancet» publiziert wurde. Die Autoren fordern bei der Therapieentscheidung ein sorgfältiges individuelles Abwägen zwischen Nutzen und Risiken.

THE LANCET

Krebspatienten leiden nicht selten an einer Anämie. Diese beruht oft auf der Tumorkrankheit selbst, sie kann sich aber auch unter einer Chemo- oder Strahlentherapie verschlimmern. Folgen der Blutarmut sind Beschwerden wie Tachykardie oder Müdigkeit und eine herabgesetzte Lebensqualität, mitunter kann die Anämie aber auch lebensgefährliche Ausmasse annehmen. Bei bestimmten malignen Tumoren, etwa im Mund- und Rachenraum, bedeutet die Anämie einen ungünstigen prognostischen Faktor, auch weil der Krebs schlechter auf Radio- oder Chemotherapie anspricht. Während früher schwere Tumoranämien mit Erythrozytentransfusionen behandelt wurden, kommen seit längerem erythropoesestimulierende Substanzen (ESA) wie Epoetin alfa, Epoetin beta oder Darbepoetin alfa zum Einsatz, die bei Krebspatienten die Notwendigkeit für Erythrozytentransfusionen reduzieren und die Lebensqualität von Krebspatienten verbessern können. Seit Jahren gibt es allerdings Berichte, wonach diese Behandlung das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle erhöht und womöglich auch das Tumorzellwachstum anzuregen vermag. Es ist unsicher,

ob und wie ESA die Überlebensrate beeinflussen können. Sicherheitsfragen waren deshalb in der US-amerikanischen Food and Drug Administration

(FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wiederholt Gegenstand von Diskussionen.

Bisherige literaturbasierte Metaanalysen wurden aus Studien mit kombinierten heterogenen Mortalitätsendpunkten vorgenommen. Damit liess sich aber schwer feststellen, ob die Effekte beispielsweise in Abhängigkeit vom Ausgangshämoglobin differieren. Um diese methodischen Mängel zu überwinden, hat eine Autorengruppe, zu der auch Forscher des Berner Instituts für Sozial- und Präventivmedizin gehörten, eine Metaanalyse

KOMMENTAR

Dr. med. Thomas von Briel, Zürich



Das Kind nicht mit dem Bade ausschütten

Die Erkenntnis von Paracelsus aus dem Jahr 1538, etwas modifiziert, trifft eben auch auf die EPO-Präparate zu: Alles wird zum Gift, wenn man es unvernünftig einsetzt. Als die ersten Studien zeigten, dass EPO, wenn es sehr hoch dosiert verabreicht wird, in der Lage ist, bei Tumorkranken Anämien zu korrigieren und diese Korrektur sich, wenn es wundert es, einen günstigen Einfluss auf die Lebensqualität hat, wurden die Erythropoetinpräparate manchenorts sehr grosszügig eingesetzt. Es entstand der Reflex: Tumorkrankheit und Anämie gibt EPO. Vor allem die USA hatten diesbezüglich den Spitzenplatz inne. Dank mehrerer kontrollierter, randomisierter Studien erkannte man mit der Zeit, dass EPO-Präparate durchaus gefährlich sein konnten. Entgegen den Erwartungen erhöhte sich die Sterblichkeit der mit EPO behandelten Patienten verglichen mit den unbehandelten Kontrollpatienten. Warum dem so ist, bleibt unsicher. Wie in der Nephrologie, dürfte sich ein übermässiges Anheben des Hämoglobins ungünstig auf die Rheologie und damit auf kardiovaskuläre Risiken auswirken. Zudem könnte EPO auch einen proliferationsfördernden Effekt auf die Tumorzellen haben.

Trotzdem sollte man das Kind nun nicht mit dem Bade ausschütten. Hält man sich strikt an die in der Schweiz zugelassene Indikation (Hämoglobin unter 105 g/l während einer Chemotherapie), kann EPO zweifellos ein nützliches Medikament sein. Durch die Chemo-

therapie wird die Tumorzellproliferation unterdrückt. In der diskutierten Metaanalyse verliert denn auch, wenn man nur die Studien mit simultaner Chemotherapie analysiert, das Risiko die Signifikanz. Ohnehin wird die Aussagekraft dieser Metaanalyse wegen den beträchtlichen Unterschieden der verwendeten Studien bezüglich Einschlusskriterien und Endpunkten etwas eingeschränkt. Gerade bei Patienten unter einer palliativen Chemotherapie kann man sehr oft eine symptomatische Anämie mit EPO verhindern. Dies führt zu einer besseren Lebensqualität, was das oberste Ziel der palliativen Behandlung ist. Der alternative Weg, Bluttransfusionen vorzunehmen, nimmt grössere Hämoglobinschwankungen und damit Anämiesymptome in Kauf, da man für die Transfusion jeweils eine Hämoglobinschwelle unterschreiten muss. Die Kosten der Transfusion und der Erythrozytenkonzentrate sind durchaus mit dem Preis der EPO-Präparate vergleichbar. Nicht einsetzen sollte man EPO-Präparate bei Tumoranämien ohne laufende Chemotherapie. Grosse Zurückhaltung ist bei Patienten mit kurativem Therapieansatz, zum Beispiel bei adjuvanten Chemotherapien, am Platz. ■

anhand individueller Patientendaten vorgenommen, die aus 53 randomisierten Studien mit knapp 14 000 Patienten entnommen wurden. In 38 der 53 Studien war begleitend eine Chemotherapie, in 3 eine Strahlen- und in 5 eine Strahlen- und Chemotherapie durchgeführt worden. 28 Studien waren plazebokontrolliert. Ziel der Metaanalyse war es, den Effekt der ESA auf die Sterblichkeit zu ermitteln. Die Autoren analysierten die Sterblichkeitsrate während der aktiven Studiendauer wie auch während des jeweils verfügbaren längsten Nachuntersuchungszeitraums. Studien von Herstellerfirmen und unabhängige Untersuchungen kamen dabei zur Auswertung. Vertreter der Herstellerfirmen waren im Advisory Board vertreten, hatten aber der Publikation zufolge keinen Einfluss auf das Studiendesign sowie die Analyse und Interpretation der Studie.

Insgesamt starben 4933 Patienten, davon 1530 während der aktiven Studienphase. Die Auswertung, die von zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander durchgeführt wurde, ergab, dass die ESA

mit 17 Prozent zu einem relativen Anstieg der Sterblichkeit während der aktiven Studie beitrugen. Eine Analyse von 38 Studien, die 10 441 nur mit Chemotherapie behandelte Krebspatienten umfassten, ergab, dass der relative Anstieg der Sterblichkeit, der den ESA zugeordnet werden konnte, bei 10 Prozent lag. Die Art der angewandten Krebstherapie lieferte bezüglich der Behandlungsergebnisse keine Unterschiede.

Die Autoren vermerken, dass in Studien mit guter Qualität die Effekte tendenziell stärker hervortraten. Sie halten es für gut möglich, dass Hb-Konzentrationen über 150 g/l «die Tumorkontrolle verschlechtert und das Risiko tödlicher thromboembolischer und kardiovaskulärer Ereignisse erhöht.» Allenfalls schwache Evidenz ergab sich für einen Zusammenhang zwischen der Mortalität und der eingesetzten erythropoetinstimulierenden Substanz und deren Dosis sowie dem Hb-Wert zu Therapiebeginn. Patienten mit einem geringen Hämatokrit zu Beginn der Behandlung hatten unter ESA eine erhöhte Sterblichkeit, was die Autoren

nicht nur auf den Einsatz der Medikamente, sondern auch auf die vermutlich fortgeschrittene Krebskrankheit zurückführen. Ihr Fazit lautet: «Die Ergebnisse zeigen, dass erythropoesestimulierende Substanzen die Sterblichkeit bei allen Krebspatienten erhöhen. In der klinischen Praxis sollten die gesteigerten Risiken für Tod und thromboembolische Ereignisse gegen den Nutzen der ESA-Behandlung abgewogen werden, indem sämtliche klinische Umstände und die Wünsche der einzelnen Patienten berücksichtigt werden. Weitere Daten bezüglich der Auswirkungen dieser Medikamente auf Lebensqualität und Tumorstadium sind notwendig.» ■

Uwe Beise

Bohlius J., et al.: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–1542.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren gibt Zuwendungen von verschiedenen Firmen an, die auf diesem Gebiet wirtschaftliche Interessen haben.