Epoietine associate ad aumento mortalità in pazienti oncologici

Data 10 febbraio 2010
Categoria oncologia

Il trattamento con epoetine aumenta la mortalità in tutti i pazienti oncologici ed un incremento simile è stato riscontrato nei pazienti sottoposti a chemioterapia.

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (epoetine) aumentano la concentrazione di emoglobina, riducono il ricorso alle trasfusioni e potrebbero migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici. Tuttavia, possono aumentare il rischio di eventi tromboembolici e potrebbero anche stimolare la crescita tumorale, mentre non è ancora stato chiarito quale sia l'effetto esercitato sulla sopravvivenza. Per questi motivi, il loro profilo di sicurezza è costantemente monitorato dalla FDA e dall'EMEA.
Per esaminare gli effetti delle epoetine sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici e per identificare i fattori che potrebbero modificarne gli effetti, è stata condotta una metanalisi che ha raccolto ed analizzato i dati relativi a 13.933 pazienti trattati con epoetina alfa, epoetina beta o darbepoetina alfa in 53 studi in totale (01/01/1985-31/01/2008). L'età media era di 60,6 anni per i trattati e di 59,8 per i controlli.

Negli studi selezionati le epoetine, associate a trasfusione di emazie, sono state confrontate con la sola trasfusione per la profilassi o il trattamento dell'anemia in pazienti oncologici adulti o pediatrici in trattamento o meno con farmaci antitumorali. Sono stati esclusi i trial relativi a trattamenti chemioterapici mieloablativi ad alte dosi seguiti da trapianto di midollo e quelli condotti su pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche, leucemia acuta od in trattamento con epoetine per brevi periodi prima di interventi chirurgici. Sono stati anche esclusi i trial con campioni inferiori a 100 pazienti o le analisi condotte su meno di 50 pazienti.

Gli end point primari erano rappresentati dalla mortalità durante il periodo del trattamento attivo e la sopravvivenza totale durante il follow-up della durata maggiore disponibile, indipendentemente dal trattamento antineoplastico ed in pazienti sottoposti a chemioterapia.
La mortalità durante il periodo di trattamento attivo è stata definita in termini di decessi dovuti a qualsiasi causa occorsi tra la data di randomizzazione ed i 28 giorni successivi il termine della fase attiva dello studio, mentre la sopravvivenza totale è stata definita in termini di decessi per qualsiasi causa occorsi tra la data della randomizzazione e quella dell'ultimo follow-up disponibile.
Gli studi sono stati classificati in base al trattamento antineoplastico (chemioterapia, radioterapia, radiochemioterapia, nessun trattamento od altro).

La chemioterapia è stata effettuata in 38 (72%) dei 53 studi inseriti nella metanalisi, la radioterapia in 3 (6%) e la radiochemioterapia in 5 (9%). In altri 5 studi (9%), i pazienti non sono stati sottoposti né a chemio- né a radioterapia; 28 trial (53%) erano placebo-controllati. Le neoplasie più frequenti erano il carcinoma della mammella (31%) e del polmone (22%).
La sopravvivenza era l'end point primario in 5 studi (9%) ed il secondario in 15 (28%), mentre la mortalità era considerato come outcome di sicurezza in 33 studi (62%); 2 trial (4%) erano in corso al momento dell'analisi, 14 (26%) sono stati interrotti prematuramente e 37 (70%) sono stati portati a termine.

La dose pianificata di epoetina variava da 21000 UI a 63000 UI a settimana, mentre quella di darbepoetina da 100,0 µg a 157,5 µg a settimana. La durata prevista del trattamento con epoetine andava da 8 a 52 settimane; in 20 studi (38%) la durata era subordinata a quella della chemioterapia.
La concentrazione mediana di emoglobina raggiunta nei primi 4 mesi di trattamento attivo con epoetine è stata >=150 g/L in 2 trial e >=140 g/L in 4 studi. Negli altri trial, che comprendevano 12.245 (88%) dei 13.933 pazienti della popolazione totale, i valori mediani di emoglobina erano <140 g/L (IQR 103–121).
La concentrazione mediana basale di emoglobina era 106 g/L nei pazienti trattati con epoetine e 108 g/L nei controlli.

Per stabilire la mortalità durante il trattamento attivo, il follow-up medio dei pazienti trattati con epoetine è stato di 3,7 mesi (2,8-5,1) rispetto ai 3,9 mesi (2,9–5,3) dei controlli. L'HR combinato è stato 1,17 (IC 95% 1,06–1,30; p=0,003).
I risultati dei trial sono stati omogenei (I2 0%, p=0,87) e sono stati identici nei vari modelli applicati.
Nei 38 trial con trattamento chemioterapico, 5676 pazienti sono stati randomizzati a ricevere epoetine e 4765 sono stati inseriti nei gruppi di controllo. Il follow-up medio dei pazienti sottoposti a chemioterapia è stato di 4,1 mesi (IQR 3,0–5,6) per chi riceveva epoetine e 4,3 mesi (3,4–5,7) per i controlli. L'HR combinato era 1,10 (IC 95% 0,98–1,24; p=0,12), con piccole evidenze di eterogeneità tra i trial (I2 0%, p=0,72).

Per stabilire la sopravvivenza complessiva, il follow-up medio è stato di 6,2 mesi (IQR 3,2–15,4) per i pazienti trattati con epoetine e 8,3 mesi (3,7–19,6) per i controlli. L'HR combinato era 1,06 (IC 95% 1,00–1,12; p=0,046; n=13933), con piccole evidenze di eterogeneità (I2 7,1%; p=0,33). Nei 38 trial con trattamento chemioterapico, il follow-up medio è stato di 6,7 mesi (IQR 3,4–15,7) nel braccio trattato con epoetine e 8,4 mesi (3,7–19,1) nel controllo. L'HR combinato è stato 1,04 (IC 95% 0,97–1,11; p=0,263, n=10441), con piccole evidenze di eterogeneità tra i trial (I2 5,3%, p=0,38).

L'aumento della mortalità sembrava più marcato nei pazienti trattati con epoetine una volta a settimana rispetto a quelli

trattati con maggiore o minore frequenza; tuttavia, le differenze si sono ridotte quando l'analisi è stata corretta in base ad altre caratteristiche (dose prevista di epoetine, end point dello studio, anno dell'ultima randomizzazione).
Alcune evidenze hanno suggerito un effetto sostanziale nei pazienti con bassi livelli di ematocrito al basale. Non è stato invece riscontrato un aumento della mortalità nei pazienti con anamnesi positiva per eventi tromboembolici.
Gli effetti tendevano ad essere marcati nei trial di qualità elevata (es, placebo-controllati, disegnati per valutare la sopravvivenza totale, presenza di procedure adeguate) ma i test formali di interazione non sono stati significativi (p>0,20). Poco rilevante è stato l'effetto sulla mortalità dato dall'impiego di epoetine per indicazioni approvate o meno dalla FDA. Risultati simili sono stati ottenuti dalle analisi di sensibilità quando sono stati applicati altri modelli statistici o sono state effettuate correzioni per i fattori prognostici al basale.

La stima totale della mortalità è stata applicata nei periodi di trattamento attivo (HR 1,17; IC 95% 1,06–1,30) alle differenti ipotetiche popolazioni di pazienti oncologici. Con una probabilità di sopravvivenza ad 1 anno del 95%, il Number Needed to Treat to Harm (NNTH) è stato di 121 (69–343), mentre con una probabilità dell'80% il NNTH è stato di 34 (19–94) e di 24 (14–67) per una probabilità del 70%.

Sui 13933 pazienti, i soggetti deceduti sono stati 1530 durante lo svolgimento dei trial e 4993 in totale.
Le epoetine hanno aumentato la mortalità durante lo svolgimento del trial (HR combinato 1,17; IC 95% 1,06-1,30) ed hanno peggiorato la sopravvivenza totale (1,06; 1,00-1,12), con una piccola eterogeneità tra i trial selezionati (I2 0%, p=0,87 per la mortalità durante il trial e I2 7,1%, p=0,33 per la sopravvivenza totale).
Le epoetine hanno causato un aumento della mortalità stimato del 17% rispetto ai controlli nel periodo di trattamento attivo in tutti i pazienti oncologici ed un aumento del 10% in quelli sottoposti a chemioterapia (differenza compatibile con la variazione random).

Sebbene l'analisi sulla sopravvivenza totale sia importante per valutare gli effetti a lungo termine, i risultati potrebbero essere influenzati da fattori di confondimento (es, se i pazienti controllo hanno iniziato il trattamento con epoetine dopo la conclusione dello studio). Inoltre, i reali effetti delle epoetine potrebbero essere attenuati dalla progressione della malattia sottostante e da follow-up poco rigorosi.
È stato osservato un incremento della mortalità associata alle epoetine più marcato nelle analisi ristrette al solo periodo di trattamento attivo rispetto alle analisi sulla sopravvivenza totale, che includevano anche il periodo di follow-up mentre precedenti metanalisi, combinando i risultati per la mortalità nel periodo di trattamento attivo con i dati della sopravvivenza totale, hanno diluito il dato sull'aumento della mortalità associato alle epoetine.
È stato ipotizzato che alte concentrazioni di emoglobina indotte dalle epoetine, soprattutto quando >150 g/L, potrebbero alterare il controllo tumorale od aumentare il rischio di eventi cardiovascolari e tromboembolici fatali. Il confronto diretto di diversi target di emoglobina in pazienti con danno renale ha mostrato un aumento della mortalità nei pazienti trattati che raggiungevano elevate concentrazioni di emoglobina ed in quelli trattati con alte dosi di epoetine. I pazienti con bassi livelli di ematocrito (<0,235) al basale ed in trattamento con epoetine presentavano un aumento del rischio di decesso rispetto ad altri sottogruppi: un ematocrito basso potrebbe forse essere un marker per una neoplasia in fase avanzata ed aumentare la vulnerabilità agli effetti avversi delle epoetine. I pazienti con aumentata frequenza di trattamenti con epoetine presentavano una ridotta probabilità di decesso rispetto ad altri, ma non è ancora stata definita una chiara relazione dose-risposta.

Crescenti evidenze suggeriscono che le epoetine potrebbero causare eventi cardiovascolari e tromboembolici indipendentemente dalla concentrazione di emoglobina.
In questa metanalisi, i pazienti con precedenti tromboembolici trattati con epoetine sembravano protetti contro un aumento di mortalità da questi farmaci, ma forse questo dato potrebbe essere spiegato con la profilassi anticoagulante cui tali pazienti sono stati sottoposti.

Non è ancora chiaro se l'eritropoietina (endogena o esogena) sia in grado di stimolare la proliferazione delle cellule che ne esprimono i recettori; comunque, nei trial considerati dalla metanalisi non è stata effettuata una tipizzazione delle cellule neoplastiche per questi recettori. Non è chiaro neanche se le epoetine siano più sicure nei pazienti sottoposti a chemioterapia rispetto a quelli sottoposti a radiochemioterapia, radioterapia o a nessun trattamento antineoplastico.
Questi farmaci aumentano la mortalità dei pazienti sottoposti a chemioterapia del 10%. Statisticamente, l'aumento di mortalità nei trial con chemioterapia è paragonabile a quello di altri trial. Clinicamente, i pazienti non trattati con farmaci mielosoppressori tendono a raggiungere concentrazioni più alte di emoglobina e questo potrebbe aumentare il rischio di eventi tromboembolici e di alterato controllo tumorale.

I risultati di questa metanalisi mostrano come il trattamento con epoetine aumenti la mortalità in tutti i pazienti oncologici ed un incremento simile è stato riscontrato nei pazienti sottoposti a chemioterapia. Nella pratica clinica, il maggior rischio di morte e di eventi tromboembolici dovrebbe essere controbilanciato dai benefici del trattamento con epoetine, considerando anche le caratteristiche cliniche e le necessità di ogni singolo paziente.

Occorrono ulteriori dati per valutare gli effetti di questi farmaci sulla qualità della vita e sulla progressione tumorale e

dovrebbero essere pianificate altre metanalisi per rispondere a questi quesiti. Sono inoltre necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi cellulari e molecolari alla base degli effetti delle epoetine sulla trombogenesi ed il loro potenziale effetto sulla crescita tumorale.

Conflitto di interesse

Lo studio non è stato sponsorizzato da ditte farmaceutiche.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentibibliografici

Bohlius J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009; 373: 1532–42.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]