

Indikasjonsområdet for rekombinant erythropoietin i behandling av kreft har skrumpet betydelig inn

## Epoetin i kreftbehandling – er spillet slutt?

Erythropoietin, et glykoproteinormon som dannes i nyrene, er viktig for produksjonen av røde blodceller. Redusert oksygenkonsentrasjon i nyrene fører til økt produksjon og frigjøring av erythropoietin fra peritubulære celler. Erythropoietinfølsomme forstadier i beinmargen deler seg og modnes til røde blodceller. Da rekombinant humant erythropoietin ble tilgjengelig i slutten av 1980-årene, ble det mulig å behandle anemi ved kronisk nyresvikt uten transfusjoner. Dette var et betydelig gjennombrudd. I Norge er det nå registrert tre slike preparater, epoetin alfa, epoetin beta og darbepoetin alfa, alle fremstilt ved bioteknologiske metoder og med svært like egenskaper. De omtales her samlet som «epoetin».

Fra begynnelsen av 1990-årene er epoetin også blitt brukt til behandling av anemi hos voksne kreftpasienter som får kjemoterapi. Bakgrunnen for dette var holdepunkter for å tro at hypoksi i kreftvev gjorde vevet mindre påvirkelig for stråleterapi og kjemoterapi. Ved hjelp av epoetin håpet man å kunne holde hemoglobinkonsentrasjonen på et akseptabelt nivå uten transfusjoner og kanskje også oppnå bedre tumorkontroll og forlenget overlevelse. I 2003 ble det imidlertid i en randomisert, placebokontrollert studie vist at epoetin ga signifikant kortere progredieringsfri overlevelse og totaloverlevelse enn placebo hos pasienter med kreft i munnhule, svelg eller strupe. Etterundersøkelser viste at epoetin ga kortere overlevelse hos pasienter med erythropoietinreseptor på overflaten av de maligne cellene, mens det ikke var noen forskjell i overlevelse mellom dem som fikk epoetin og dem som fikk placebo for pasienter med reseptornegative svulster. En tilsvarende studie med brystkreft ble stoppet da en interimanalyse viste at gruppen som fikk epoetin kunne ha kortere overlevelse enn placebogruppen. I to studier med småcellet lungekreft ble det ikke vist redusert overlevelse med bruk av epoetin, mens to studier med hode- og halskreft og én med ikke-småcellet lungekreft ble stoppet pga. negativ effekt på tumorprogrediering og overlevelse. USAs legemiddelmyndigheter (FDA) gikk i mars 2007 ut med en anbefaling om å utvise forsiktighet ved bruk av epoetin ved disse kreftformene og frarådet bruk av epoetin ved hemoglobinnivå over 12 g/100 ml pga. risiko for tumorprogrediering og kardiovaskulær sykdom (1).

Markedsføringen av epoetin er i økende grad blitt rettet mot pasientenes livskvalitet, spesielt slapphet (fatigue). Det er publisert flere studier som viser en sammenheng mellom hemoglobinnivå og slapphet ved en rekke kreftformer. Disse studiene er blitt kritisert fordi det ikke er korrigerende for forskjeller i sykdomsutbredelse – nedsett livskvalitet ved avansert kreftsykdom skyldes ikke bare anemi. Flere ikke-kontrollerte studier viste høyere livskvalitet etter bruk av epoetin. Det ble derfor gjennomført flere store placebokontrollerte studier med slapphet som viktigste livskvalitetsmål, målt med et spørreskjema som er spesielt følsomt for dette og andre symptomer på anemi. Disse studiene viste en statistisk signifikant reduksjon av slapphet etter 12–16 ukers epoetinbehandling sammenliknet med placebo, men forskjellene var vesentlig mindre enn i de ikke-kontrollerte studiene. Selv i den studien der effekten var numerisk sterkest, var den etter gjengse kriterier bare på grensen til det som oppfattes som klinisk betydningsfullt (2).

Både i USA og Europa er det rettet mye oppmerksomhet mot den til dels aggressive markedsføringen av epoetiner, som er meget kostbare medikamenter. FDA har aldri godkjent epoetin til behand-

ling av slapphet eller til bedring av livskvaliteten hos kreftpasienter. En systematisk oversikt i 2004 konkluderte med at effekten på livskvalitet var «inconclusive» (3). Ifølge et oppslag i The New York Times nylig kan amerikanske leger tjene store penger på å kjøpe inn og gi epoetin til sine pasienter (4). Bare i 2006 ble det i USA solgt epoetin for hele 10 milliarder dollar (5). I Norge er omsetningen atskillig mer beskjeden (105 millioner kroner i 2006), men salget er økende (6).

Effekten av epoetin på transfusjonsbehov og på hemoglobinnivå kan vurderes av enhver lege. Livskvalitetsmåling er imidlertid et eget forskningsfelt, som få klinikere har erfaring med. Resultatene angis på skalaer som de fleste ikke har noe forhold til, og det er lett å bli overbevist av forskjeller som er statistisk signifikante, men kanskje ikke vesentlige for pasientene. I Norge ble firmaet Roche i 2006 innklaget til Rådet for legemiddelinformasjon for villedende markedsføring av sitt epoetinpreparat, fordi de i en reklamebrosjyre påsto at midlet ga høyere livskvalitet, til tross for at forskjellene som ble angitt, verken var statistisk eller klinisk signifikante. Klager, undertegnede, fikk medhold (7).

Håpet om bedret tumorkontroll og forlenget overlevelse ved bruk av epoetin er ikke blitt innfridd, og gjennomsnittseffekten på transfusjonsbehov, hemoglobinnivå og livskvalitet er beskjeden. En kostnad-nytte-analyse vil neppe falle ut til fordel for epoetin. Betyr dette at midlet er på vei ut av all kreftbehandling? Ikke helt. Selv om gjennomsnittseffekten av epoetin er liten, tyder klinisk erfaring på at enkeltpasienter kan ha nytte av det. Videre forskning må ha som mål å avklare hvem disse er. Epoetin er under utprøving mot visse former for myelodysplastisk syndrom. Men det er liten tvil om at midlets indikasjonsområde i kreftbehandlingen har skrumpet betraktelig inn.

**Finn Wisløff**  
f.g.b.wisloff@medisin.uio.no

*Finn Wisløff [f. 1943] er overlege, dr.med. og professor i blodsykdommer ved Ullevål universitetssykehus og for tiden dekanus ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Han har deltatt i en rekke kliniske studier i regi av Nordisk myelomatosestudiegruppe, med endepunkter som også omfatter livskvalitet og helseøkonomi.*

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har fått reisestøtte til myelomatose-kongress fra Janssen-Cilag og foredragshonorar fra Roche.

### Litteratur

1. Kuhri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2445–8.
2. Wisløff F. The quality of life benefit associated with epoetin treatment in malignant blood disease is small. *Blood* 2004; 104: 406b.
3. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
4. Berenson A, Pollack A. Doctors reap millions for anemia drugs. *The New York Times* 9.5.2007.
5. Steinbrook R. Erythropoietin, the FDA, and oncology. *N Engl J Med* 2007; 356: 2448–51.
6. Statistikk fra Reseptregisteret. [www.reseptregisteret.no/prevalens.aspx](http://www.reseptregisteret.no/prevalens.aspx) [12.7.2007].
7. Rådet for legemiddelinformasjon. Rådsavgjørelse 14.8.2006: Klage på villedende informasjon om legemidler NeoRecormon, Roche Norge A/S [R0706]. [www.lmi.no/FullStory.aspx?m=228&amid=25922](http://www.lmi.no/FullStory.aspx?m=228&amid=25922) [12.7.2007].