



NOVES EVIDÈNCIES EN L'ÚS DELS FACTORS ESTIMULADORS DE L'ERITROPOESI

Xavier Bonafont
José Luis Pontón

Servei de Farmàcia. ICO Germans Trias.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

Resum

Els factors estimuladors de l'eritropoesi són medicaments àmpliament utilitzats per tractar l'anèmia en la malaltia renal crònica i també per pal·liar alguns dels efectes de l'anèmia associada al tractament quimioteràpic en el càncer. Diversos assaigs clínics han demostrat que l'aparició de complicacions cardiovasculars durant el tractament amb aquests medicaments és superior, quan l'objectiu terapèutic del tractament està per sobre de 13 g/dL d'hemoglobina (Hb). Altres assaigs en l'àmbit de l'oncohematologia han presentat resultats negatius de supervivència i progressió de la malaltia en els pacients tractats respecte als no tractats. Segons l'evidència científica disponible, es considera que els nivells d'Hb entre 11 i 12 g/dL han demostrat que són més segurs i continuen sent els recomanats per les guies clíniques i les fitxes tècniques.

Paraules clau : malaltia renal crònica, oncohematologia, factors estimuladors de l'eritropoesi, concentracions d'Hb, epoetina, darbepoetina alfa

Introducció

Al final de la dècada dels anys vuitanta, el descobriment i la comercialització posterior d'eritropoetina alfa recombinant va millorar substancialment el tractament de l'anèmia en la insuficiència renal, evitant o reduint les transfusions sanguínies. Aquest medicament i altres factors estimuladors de l'eritropoesi (FEE) disponibles actualment (vegeu més endavant) han demostrat que redueixen la morbiditat i mortalitat en la malaltia renal crònica.¹ A més a més, a partir de 1993, els FEE també

disposen de la indicació per tractar l'anèmia en malalts de càncer associada al tractament amb quimioteràpics.²

L'anèmia deguda a la malaltia renal crònica (MRC), relacionada principalment amb un dèficit en la síntesi endògena d'epoetina, està present en quasi tots els pacients en les etapes avançades de la malaltia. L'administració de FEE millora la força muscular, la capacitat per fer exercici, la fatiga, la funció cognitiva i la depressió.³ D'altra banda, l'increment dels nivells plasmàtics d'Hb s'ha relacionat amb un increment en la qualitat de vida i la supervivència en l'MRC.¹

L'anèmia en malalts de càncer associada a quimioteràpia és un dels efectes secundaris freqüentment relacionat amb l'administració d'antineoplàstics.⁴ Pot aparèixer a partir del segon cicle de tractament i es manifesta principalment en forma d'astènia. Això pot dificultar la realització de les activitats habituals, i arribar fins i tot a incapacitar el pacient i agreujar altres símptomes associats a malalties respiratòries o cardíques subjacents.⁵ La decisió d'iniciar l'administració de FEE per al tractament de l'anèmia associada a quimioteràpia depèn de diferents factors, entre els quals habitualment es consideren l'Hb plasmàtica, l'estat general del pacient i la previsió de continuació de la quimioteràpia.⁶

FEE disponibles a Espanya

Actualment, a l'Estat espanyol, els FEE disponibles són: epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta i l'anàleg darbepoetina alfa (vegeu la taula 1).

Per no ser massa exhaustius en descriure el tipus de molècula, les epoetines alfa, beta i delta són glucoproteïnes obtingudes per biotecnologia amb estructura anàloga a la de l'epoetina humana endògena. La darbepoetina alfa és també una glucoproteïna obtinguda per biotecnologia amb estructura anàloga a la de l'epoetina humana endògena però amb unes petites modificacions a l'estructura glucídica que li

Taula 1. FEE disponibles a l'Estat espanyol, presentacions i indicacions clíniques autoritzades

FEE*	Presentacions	Indicacions aprovades
Epoetina alfa (Epopen [®] , Eprex [®])	de 1.000 UI fins a 40.000 UI en xeringues precarregades 40.000 UI vial	Anèmia en l'MRC Anèmia en malalts de càncer per quimioteràpia Augment de sang autòloga (programa predonació) Disminució de transfusions en cirurgia major ortopèdica electiva
Epoetina beta (NeoRecormon [®])	de 1.000 UI fins a 30.000 UI en xeringues precarregades 100.000 UI vial multidosi	Anèmia en l'MRC Anèmia en malalts de càncer per quimioteràpia Augment de sang autòloga (programa predonació) Prevenició d'anèmia en prematurs
Epoetina delta (Dynepo [®])**	de 1.000 UI fins a 10.000 UI en xeringues precarregades	Anèmia en l'MRC
Darbepoetina alfa (Aranesp [®])	de 10 µg fins a 500 µg*** en xeringues i plomes precarregades	Anèmia en l'MRC Anèmia en càncer per quimioteràpia

* Molt aviat es disposarà de *Continuous Erythropoietin Receptor Activator* (CERA)

** Medicament aprovat però no comercialitzat

*** 1 µg equival a 200 UI d'epoetina

confereixen una semivida d'eliminació superior a l'epoetina humana endògena.

Objectius terapèutics i dosificació dels FEE

En l'MRC, la guia de pràctica clínica europea (*European best-practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure*)⁷ recomana que es mantinguin concentracions d'Hb per sobre d'11 g/dL (hematòcrit > 33%), ajustant els nivells segons les característiques dels pacients i les malalties concomitants. Per exemple, no es recomanen concentracions superiors a 12 g/dL en pacients amb malaltia cardiovascular greu i en diabètics, especialment amb malaltia vascular perifèrica. Així mateix, cal assegurar-se que la ferritina sèrica estigui entre 200-500 µg/L i que l'índex de saturació de transferrina estigui entre el 30 i el 40%. La guia nord-americana de l'any 2000⁸ establí l'interval d'Hb entre 11 (hematòcrit 33%) i 12 g/dL (hematòcrit 36%) com l'objectiu terapèutic ideal en el tractament amb FEE.

L'actualització d'aquesta guia, de l'any 2006,⁹ va ampliar aquest interval fins a 13 g/dL com a nivell màxim, però la darrera actualització, publicada al mes de setembre de l'any 2007, ha tornat a rebaixar les xifres d'Hb als nivells d'11-12 g/dL.¹⁰ La dosificació dels FEE s'ha de fer individualment, ajustant la dosi a l'objectiu terapèutic a un ritme d'increment del nivell d'Hb entre 1 i 2 g/dL per mes.

En l'anèmia en malalts de càncer associada a quimioteràpia, és aconsellable revisar les recomanacions fetes per la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) al 2007,¹¹ la guia de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), del 2006¹² i la guia de l'ASCO/ASH 2007 (American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology), editada recentment,¹³ pel que fa a l'ús d'epoetina i darbepoetina (taula 2). Totes aquestes recomanacions recullen la preocupació generada pels estudis que han anat apareixent amb resultats negatius de supervivència i utilització de FEE, i concreten els valors d'Hb necessaris per a l'inici del tractament, així com el valor que cal assolir-ne i mantenir-ne amb el tractament.

Taula 2. Resum de les recomanacions de les diferents guies clíniques per al tractament de l'anèmia en càncer associada a quimioteràpia

Recomanacions	SEOM 2007	EORTC 2006	ASCO/ASH 2007
Objectius del tractament amb FEE	Millorar la qualitat de vida i disminuir les transfusions	Millorar qualitat de vida i prevenir les transfusions	Augmentar l'Hb plasmàtica i disminuir les transfusions
Hb inicial	< 11 g/dL	9 a 11 g/dL	≤ 10 g/dL
Hb objectiu	12 g/dL i sense superar 13 g/dL	De 12 g/dL a 13 g/dL	12 g/dL
Conducta davant no resposta	No es recomana escalar-ne la dosi	No es recomana escalar-ne la dosi	Escalonar-ne la dosi si no resposta entre 4 i 8 setmanes
Tractament amb FEE de l'anèmia per càncer sense quimioteràpia	No se'n recomana	No se'n recomana	No se'n recomana Se'n pot considerar en l'SMD
Suplements de ferro	No rutinàris, només si la ferritina és < 100 µg/L i l'IST és < 20%	Evidència nivell II de millora de resposta amb ferro IV	Quan sigui necessari poden ser útils per disminuir els requeriments de FEE i millorar-ne la resposta
Seguretat: supervivència	No hi ha evidència d'impacte en les condicions d'ús recomanades	No hi ha evidència suficient per avaluar-ne l'impacte positiu o negatiu	No hi ha evidència d'impacte en les condicions d'ús recomanades

SEOM: Societat Espanyola d'Oncologia Médica; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ASCO/ASH: American Society of Clinical Oncology / American Society of Hematology; IST: índex de saturació de transferrina; SMD: síndrome mielodisplàstica

Encara que hi ha petites variacions, podríem resumir les tres guies recomanant l'ús de FEE en els pacients que estan rebent quimioteràpia (i que previsiblement continuaran en tractament) que presenten anèmia amb valors d'Hb iguals o inferiors a 10 g/dL i que, a més, tenen simptomatologia que obliga a iniciar tractament antianèmic. Es recomana també considerar altres causes de l'anèmia, com deficiències de folats, vitamines o ferro, i determinar la ferritina sèrica i la saturació de transferrina. S'ha d'iniciar la suplementació de ferro (preferentment per via intravenosa) si els valors de ferritina són inferiors a 100 µg/L i la saturació de transferrina és inferior al 20%. Tot i que hi ha una certa polèmica, en general s'accepten com a objectius terapèutics la millora de la qualitat de vida i la disminució de les transfusions. El valor d'Hb que cal aconseguir es situa en 12 g/dL i es recomana ajustar-ne la dosi o mantenir-ne la mínima efectiva per situar l'Hb al voltant d'aquest valor.

La dosificació inicial per a epoetina alfa és de 150 UI/kg tres cops per setmana o 40.000 UI cada setmana; per a epoetina beta, 450 UI/kg cada setmana, i per a darbepoetina alfa, 2,25 µg/kg cada setmana o 500 µg cada tres setmanes. Encara que se'n pot augmentar la dosi, no es recomana mantenir el tractament amb FEE en pacients que no responen entre 4 i 8 setmanes.

La utilització de FEE en pacients amb càncer que no reben quimioteràpia no està autoritzada, i les evidències disponibles són negatives, excepte en el cas de l'anèmia associada a síndrome mielodisplàstica de baix risc en què es disposa dels resultats positius.¹⁴

Perills associats als nivells alts d'Hb

Encara que no es coneix el mecanisme exacte, tot apunta al fet que l'augment de l'hematòcrit, al corregir l'anèmia amb FEE, pot augmentar la pressió sanguínia, especialment en els malalts prèviament hipertensos i, en conseqüència, el risc d'accident cardiovascular o cerebrovascular. Això apareix en els pacients amb nivells més alts d'Hb o en aquells en què es produeixen increments ràpids d'aquests valors.¹⁵ Les revisions de Cochrane^{16,17} han constatat que en l'MRC, quan l'objectiu terapèutic d'Hb no supera valors de 12 g/dL, es redueix el risc d'hipertensió (RR 0,5) i que, en l'anèmia en pacients amb càncer, els tractats amb

epoetina i darbepoetina presenten més complicacions tromboembòliques (RR 1,67).

Dos estudis, publicats al final de 2006, han demostrat de forma contundent que l'objectiu terapèutic de l'administració de FEE en l'MRC no ha de ser corregir completament els nivells d'Hb sinó mantenir una actitud més conservadora. L'estudi CREATE,¹⁸ realitzat amb epoetina beta, amb un període de seguiment de tres anys, conclou que el manteniment de nivells d'Hb entre 13 i 15 g/dL no disminueix el risc cardiovascular en l'MRC quan es compara amb l'estratègia de mantenir els nivells d'Hb entre 10,5 i 11,5 g/dL (HR 0,78, p = 0,20). L'estudi CHOIR,¹⁹ amb epoetina alfa, que es va suspendre de forma prematura, demostra també que els nivells alts d'Hb (13,5 g/dL) s'associen a un risc superior de mort, hospitalització per insuficiència cardíaca congestiva, infart de miocardi i accident vascular cerebral, quan es comparen amb els nivells baixos d'11,3 g/dL. A més, el manteniment de nivells alts d'Hb no està acompanyat de cap increment en la qualitat de vida i, en canvi, les dosis d'epoetina alfa són dobles. Una metaanàlisi recent,³ que incloïa nou estudis amb més de cinc mil pacients d'insuficiència renal crònica, confirma que l'estratègia de mantenir nivells alts d'Hb augmenta significativament la mortalitat per qualsevol causa i la hipertensió mal controlada i, a més, en els pacients en hemodiàlisi, incrementa el risc de trombosi d'accés arteriovenós. Per tant, per sobre del llindar de 13 g/dL d'Hb no s'augmenta l'efectivitat i, en canvi, s'incrementa la toxicitat i el cost. No es coneix si els nivells d'Hb entre 12 g/dL i 13g/dL es poden considerar segurs.¹⁵

Perills de l'ús de FEE en l'anèmia per càncer i tractament amb quimioteràpia

Al final de 2006 l'FDA va fer pública una alerta,²⁰ actualitzada al febrer i març de 2007, a propòsit de la utilització dels FEE i les seves condicions d'ús. A l'abril de 2007 l'EMEA emetia un comunicat públic en què informava de la necessitat de seguir estrictament les fitxes tècniques dels FEE i que obria un procés de revisió de les noves evidències disponibles. Aquesta alerta estava motivada per l'aparició d'una sèrie de resultats negatius referents a la supervivència i la progressió del càncer, relacionats amb l'ús de FEE. Concretament, en cinc assaigs

Taula 3. Resum dels estudis amb FEE en el tractament de l'anèmia en l'MRC, que assenyalen el risc de mantenir nivells d'Hb per sobre de 13 g/dL

Estudi	Pacients inclosos	Disseny/objectiu/durada	Resultats
CHOIR (Singh <i>et al</i> , 2006)	N = 1432 MRC no en HD (GFR 15-50 ml/min.) Hb basal mitjana 10,1 g/dL	Obert-aleatoritzat epoetina alfa per mantenir l'Hb alta (13,5 g/dL) vs Hb baixa (11,3 g/dL) Durada mitjana 16 mesos (assaig aturat prematurament)	Mort + IM + hospitalització per ICC o ictus Hb alta =125 (17,5%) Hb baixa= 97 (13,5%) (HR 1,34; p = 0,03)
CREATE (Drueke <i>et al</i> , 2006)	N = 603 MRC no en HD (GFR 15-35 ml/min.) Hb basal mitjana 11,6 g/dL	Obert-aleatoritzat epoetina beta per mantenir l'Hb alta (13-15 g/dL) vs Hb baixa (10,5-11,5 g/dL) Durada 3 anys	Mort per qualsevol causa Hb alta =31 Hb baixa=21 (HR 0,66; p = 0,014)

MRC: malaltia renal crònica; HD: hemodiàlisi; GFR: filtració glomerular; Hb: hemoglobina; IM: infart de miocardi; ICC: insuficiència cardíaca congestiva

Taula 4. Resum dels estudis amb FEE en el tractament de l'anèmia per càncer i tractament amb quimioteràpia

	Tipus de càncer	Nre. de pacients	Hb inici	Hb objectiu	Paràmetre	Resultat
BEST (Leyland-Jones B. et al, 2005)	Mama metastàtic	939	13 g/dL	12-14 g/dL	Mortalitat 1 any	FEE: 28% Placebo: 23%
ENHANCE (Henke M. et al, 2003)	Cap i coll avançat + radioteràpia	351	11-12 g/dL	14-15 g/dL	Supervivència	FEE: inferior HR: 1,39
EPO-CAN-20 (Wright JR. Et al, 2007)	Pulmó no cèl·lula petita	66	< 12 g/dL	12-14 g/dL	Supervivència	FEE: 63 dies Placebo: 129 dies
20010103 (BB-IND 8223/378, 2007)	No mieloide + no quimioteràpia	989	≤ 11 g/dL	12-13 g/dL	Supervivència	FEE: inferior HR: 1,30
20000161 (Hedenus M. et al, 2003)	Limfoproliferatiu	344	≤ 11 g/dL	14-15 g/dL	Supervivència	FEE: inferior HR: 1,37
ENHANCE (Henke M. et al, 2003)	Cap i coll avançat + radioteràpia	351	11-12 g/dL	14-15 g/dL	Temps de progressió	FEE: inferior HR: 1,69
DAHANCA-10 (The Cancer Letter, 2007)	Cap i coll + radioteràpia	522	≤ 14,5 g/dL	14-15,5 g/dL	Control locoregional	FEE: increment 10% fracàs

aleatoritzats s'havia observat disminució de la supervivència global en pacients amb càncer que havien rebut FEE, i en dos assaigs aleatoritzats, empitjorament del control locoregional (taula 4).

Els resultats d'aquests estudis clínics són realment prou preocupants,²¹ sobretot si s'associen a l'expressió de receptors d'epoetina endògena per part de diversos tipus de tumors com, per exemple, els de mama²² o pròstata.²³

Actualment, l'anàlisi detallada de cada un dels estudis no permet determinar l'impacte real dels FEE sobre la progressió o supervivència, ja que les condicions d'assaig no coincideixen amb les especificacions d'ús aprovades.

Per exemple, a l'estudi BEST,²⁴ aleatoritzat, amb cegament doble, es van incloure 939 pacients afectades de càncer de mama metastàtic. Un grup va rebre tractament amb FEE a partir de 13 g/dL, amb l'objectiu de mantenir l'Hb entre 12 i 14 g/dL, i l'altre grup va ser tractat amb placebo. La inclusió de pacients es va completar, però l'estudi va ser aturat prematurament a l'observar que la supervivència global a l'any havia estat inferior en el grup de FEE: 28% enfront del 23% ($p = 0,02$). D'altra banda, no es van observar diferències significatives pel que fa a temps sense malaltia o a progressió del tumor.

L'estudi ENHANCE,²⁵ aleatoritzat, amb cegament doble, va incloure 351 pacients de càncer avançat de cap i coll en tractament amb radioteràpia, però no amb quimioteràpia, amb l'objectiu de comparar el control del tumor a l'afegir FEE, amb una Hb inicial d'entre 11 i 12 g/dl per obtenir uns nivells durant la radioteràpia de 14 a 15 g/dL. El resultat va ser un temps de progressió i una supervivència significativament inferiors per al grup de FEE enfront del grup placebo.

Finalment, es va dissenyar l'estudi EPO-CAN-20,²⁶ també aleatoritzat, amb cegament doble, multicèntric, per incloure 300 pacients afectats de

càncer de pulmó de cèl·lula no petita amb l'objectiu de demostrar millora de qualitat de vida amb nivells d'Hb inferior a 12 g/dL i mantenir-los entre 12 i 14 g/dL. L'estudi va ser aturat després d'una anàlisi de supervivència dels 66 primers casos que atorgava 63 dies de mediana al grup de FEE i 129 dies al grup de placebo ($p = 0,04$).

Amb aquestes dades,^{24,25,26,27,28,29} la posició adoptada majoritàriament consisteix a concloure que no hi ha prou evidència per valorar l'impacte dels FEE sobre la supervivència en les condicions d'ús aprovades i, per tant, es recomana seguir els criteris ja exposats i esperar l'aparició dels resultats d'estudis dissenyats especialment per observar si la utilització de FEE dins de les especificacions d'ús autoritzades té repercussió sobre la supervivència o la progressió del tumor.

Perills de l'ús de FEE en pacients quirúrgics

Els resultats preliminars presentats a l'FDA, d'un assaig obert, multicèntric, aleatoritzat i dissenyat per provar la no inferioritat d'epoetina alfa enfront de l'atenció estàndard en adults sotmesos a cirurgia espinal programada han revelat una incidència de trombosi venosa profunda més elevada en els pacients tractats amb FEE en el preoperatori (4,7% vs 2,1%).³⁰

Recomanacions

Amb la informació disponible, el manteniment de nivells d'Hb per sobre de 13 g/dL sembla que és una estratègia insegura per als pacients amb MRC, no coincideix amb les recomanacions de les guies clíniques ni amb les fitxes tècniques dels FEE i, a més, té un cost més elevat per al sistema sanitari. Els nivells d'Hb entre 11 i 12 g/dL han demostrat que són més segurs i continuen sent els recomanats per les guies clíniques i les fitxes tècniques.

El tractament amb FEE de l'anèmia associada a quimioteràpia hauria de dirigir-se a pacients simptomàtics amb valors d'Hb iguals o inferiors a 10 g/dL, i en els quals l'objectiu terapèutic principal fos evitar o reduir el nombre de transfusions. Un cop presa la decisió d'iniciar el tractament, hauria de suspendre's si l'augment és superior a 1 g/dL en dues setmanes, en cas d'assolir nivells d'Hb de 12 g/dL, o bé ajustar-ne la dosi per no superar aquest valor.

Bibliografia

- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:121-32.
- Goodnough LT, Anderson KC, Kurtz S, Lane TA, Pisciotto PT, Sayers MH, Silberstein LE. Indications and guidelines for the use of hematopoietic growth factors. *Transfusion*. 1993 Nov-Dec; 33(11):944-59.
- Phrommintikul A, Hass SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. . 2007; 369:381-8.
- Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT. Anaemia in cancer patients: pathophysiology, incidence and treatment. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35 Suppl 3:26-31.
- García-Altés A, Puig-Junoy J. Revisión de la evidencia científica sobre la eficiencia del uso de la eritropoyetina. *Med Clin*. 2006; 127:415-21.
- Repetto L, Moeremans K, Anemans L. European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32 Suppl 2:S5-9.
- Locatelli F, Aljama P, Barnay P, Canaud B, Carrera F, Exkardt K et al. Revised European best-practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Section II. Targets of anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 2:ii6-ii15.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for anaemia of chronic kidney disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2000; 37 Suppl 1:S182-S238.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 Suppl 3:S1-S116.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease: 2007 Update of hemoglobin target. Disponible a: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_anemiaHBUupdate/KDOQI_finalPDF.pdf (visitat a l'octubre de 2007).
- Consenso sobre el uso de agentes eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Madrid. 25 de abril de 2007.
- Bokemeyer C, Apro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2007; 43:258-70.
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 22.
- Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarré'e9 MC et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004 Jul 15; 104(2):321-7.
- Steinbrook R. Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease. *Lancet* 2006; 368:2191-3.
- Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No. CD003967.DOI:10.1002/14651858.CD003967.pub2.
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandcock J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No. CD003407.DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub4.
- Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-84.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-98.
- FDA. Information for Healthcare Professionals. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.pdf> European Medicines Agency. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. European Medicines Agency starts review of the safety of epoetins London, 27 April 2007 Doc. Ref. EMEA/188068/2007.
- Khuri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:2445-8.
- Acs G, Zhang PJ, Rebbeck TR et al. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95:969
- Arcasoy MO, Amin K, Vollmer RT, Jiang X, Demark-Wahnefried W, Haroon ZA. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human prostate cancer. *Modern Pathology* 2005 18, 421-30.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1; 23(25):5960-72.
- Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Oct 18; 362(9392):1255-60.
- Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20; 25(9):1027-32.
- Electronic Dataset, Study 20010103, March 2, 2007. BB-IND 8223/378.
- Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*. 2003 Aug; 122(3):394-403.
- The Cancer Letter, Volume 33, No. 6, February 16, 2007.
- Anònim. Erythropoietin safety concerns. *Med Letter Drugs Ther* 2007; 49:37-39.

Data de redacció: **Octubre 2007**

En el proper número: **Tractament de la simptomatologia menopàusica**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>