

## Farmakoterapia niedokrwistości darbepoetyną u pacjentki z rakiem jajnika – opis przypadku

### *The pharmacotherapy of anaemia with darbepoetin in a patient with ovarian cancer – a case study*

Joanna Stanisławiak-Rudowicz<sup>1</sup>, Ewelina Włodarkiewicz<sup>2</sup>, Karina Kordalewska<sup>2</sup>, Agnieszka Karbownik<sup>3</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

**Wstęp.** Do jednych z najpoważniejszych działań niepożądanych terapii onkologicznej zaliczamy niedokrwistość, która znacznie obniża jakość życia chorych, dodatkowo może pogarszać rokowanie. Prawdopodobnie wiąże się również z gorszą odpowiedzią na leczenie, a co więcej jest niezależnym czynnikiem wpływającym na skrócenie czasu przeżycia pacjentów. Istotnym elementem kompleksowej terapii onkologicznej jest między innymi leczenie niedokrwistości, do którego zaliczamy: substytucję żelazem, podaż białek stymulujących erytropoezę lub przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). **Opis przypadku.** W artykule przedstawiono przypadek pacjentki leczonej z powodu raka jajnika z niewydolnością nerek, u której rozwinęła się niedokrwistość. Chorej przetaczano KKCz, a następnie włączono do terapii darbepoetynę alfa (dEPO). Terapia dEPO przez pierwsze dwa miesiące wiązała się z koniecznością przetaczania KKCz, jednak po tym okresie poziom hemoglobiny umożliwił kontynuację leczenia onkologicznego bez transfuzji KKCz. (*Farm Współ 2018; 11: 259-262*)

*Słowa kluczowe: niedokrwistość, darbepoetyna alfa, rak jajnika*

### Abstract

**Introduction.** One of the most serious adverse effects of oncological therapy is anaemia, which significantly reduces patients' quality of life, and may additionally worsen the prognosis. It may also be related with a worse response to treatment. Apart from that, it is an independent factor that shortens patients' survival time. The treatment of anaemia, which includes: iron substitution, supply of erythropoiesis-stimulating proteins and transfusion of packed red blood cells, is an important element of complex oncological therapy. **Case study.** The article describes the case of a patient with ovarian cancer and renal insufficiency, who developed anaemia. The patient underwent transfusion of packed red blood cells. Then darbepoetin alfa (EPO) was included in the therapy. During the first two months of the EPO therapy the patient needed to have packed red blood cells transfused. After that time the patient's haemoglobin level was sufficiently high to continue the oncological therapy without the transfusion of packed red blood cells. (*Farm Współ 2018; 11: 259-262*)

*Keywords: anaemia, darbepoetin alfa, ovarian cancer*

### Wstęp

Darbepoetyna alfa (dEPO) jest zarejestrowana w leczeniu objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych oraz u dzieci. Innym wskazaniem do stosowania dEPO

jest leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych, którzy otrzymują chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) [1].

Darbepoetyna alfa jest białkiem stymulującym erytropoezę. Wytwarzana jest metodami biotechnologicznymi w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) i strukturalnie zbliżona do erytropoetyny. W porównaniu do rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny ma wyższą zawartość kwasu sialowego oraz o 2 N-glikany więcej, znajdujące się w pozycjach 30 i 88. Zmiany te powodują wzrost masy EPO do 37 000 Da, a także zwiększenie ładunku ujemnego [2,3]. Skutkuje to wydłużeniem okresu półtrwania ( $t_{0,5}$ ) do 21 h oraz zwiększa biologiczną aktywność *in vivo*, dzięki czemu można zastosować bardziej wygodny system dawkowania. Podawanie dEPO raz na tydzień zapewnia otrzymanie pożądanego efektu terapeutycznego przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa stosowania [4,5].

Po podaniu dożylnym (*i.v.*) dEPO biologiczny okres półtrwania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wynosi 21 h [2]. Jest to czas 3-krotnie dłuższy od  $t_{0,5}$  EPO, a więc darbepoetyna dłużej pozostaje w ustroju. Po podaniu podskórnym (*s.c.*) biodostępność dEPO wynosi 37% w odniesieniu do podania *i.v.* Absorpcja jest powolna. Stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) pojawia się po 48 h.  $T_{0,5}$  dla pacjentów dializowanych wynosi 46 h, a dla niedializowanych 70 h [2]. U pacjentów pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek po podaniu dEPO drogą podskórną wartości parametrów  $C_{max}$  i  $t_{0,5}$  są przybliżone do wartości osiąganych przez dorosłych pacjentów dializowanych. Natomiast biodostępność wynosi 54% [6]. Pacjenci z chorobą nowotworową przy dawce 6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c. stężenie maksymalne osiągają w 71 h, a  $t_{0,5}$  wynosi 74 h. dEPO stosuje się, gdy anemia została wywołana chemioterapią, a leczenie ma trwać jeszcze przez przynajmniej 2 miesiące. Lek podaje się raz na 3 tygodnie i zaprzestaje jego stosowania po około 4 tygodniach od zakończenia chemioterapii [1,2]. Podsumowując, dEPO może

być podawana *i.v.* lub *s.c.*, ma dłuższy  $t_{0,5}$  i wolniejszy klirens niż erytropoetyna alfa (Epo- $\alpha$ ), dzięki czemu wykazuje przedłużoną aktywność erytropoetyczną [7].

## Opis przypadku

Pacjentka, lat 71, została przyjęta na oddział ginekologii onkologicznej z powodu podejrzenia raka jajnika. W wywiadzie, w 1993 roku wykonano u niej mastektomię lewostronną z powodu rozpoznanego raka jajnika, a w 1996 roku wykonano nefrektomię lewostronną z powodu podejrzenia wznowy procesu nowotworowego. Od tego czasu u chorej obserwowano przewlekłą niewydolność nerek. W wywiadzie chora podawała nadciśnienie tętnicze, stan po zawale mięśnia sercowego (1999) oraz cukrzycę typu 2. Pacjentka w 2013 roku była operowana – usunięcie macicy z przydatkami i siecią większą (badanie histopatologiczne: *adenocarcinoma serosum* G3), następnie w okresie od września 2013 do lutego 2014 roku otrzymała 6 kursów paklitakselu z karboplatiną z całkowitą odpowiedzią na zastosowane leczenie. Chora przez 21 miesięcy pozostawała pod obserwacją przyszpitalnej poradni. W styczniu 2016 roku rozpoznano wznowę procesu nowotworowego potwierdzoną histopatologicznie – u chorej wykonano hemikolektomię lewostronną z zespoleniem jelitowym „bok do boku”. Następnie chora otrzymywała chemioterapię paklitaksel z karboplatiną (AUC 2,0  $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{ml}$ ) podawaną co tydzień. Schemat cotygodniowy podyktowany był niewydolnością nerek, a także obserwowaną toksycznością szpikową. Chora co 2 tygodnie wymagała przetoczenia KKCz (koncentratu krwinek czerwonych) z powodu niedokrwistości 2. lub 3. stopnia wg CTCAE v4.03. (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Wobec toksyczności szpikowej oraz przewlekłej niewydolności nerek podjęto decyzję o podaniu chorej darbepoetyny. Chorej rozpoczęto podawanie

Tabela I. Porównanie wartości parametrów farmakokinetycznych [8]

Table I. A comparison of the values of pharmacokinetic parameters [8]

	Podanie dożylnie ( <i>i.v.</i> )		Podanie podskórne ( <i>s.c.</i> )	
	dEPO	Erytropoetyna	dEPO	Erytropoetyna
$t_{0,5}$ [h]	25,3 $\pm$ 7,3 <sup>[13]</sup>	8,5 $\pm$ 7,6	48,8 $\pm$ 7,6	24,4 $\pm$ 27,0
Cl [ml/h/kg]	1,6 $\pm$ 1,0	4,0 $\pm$ 0,9	BD	BD
AUC [ng·h/ml]	291,0 $\pm$ 25,2	131,9 $\pm$ 26,2	BD	BD
$V_d$ [ml/kg]	52,4 $\pm$ 6,6	48,7 $\pm$ 6,6	BD	BD

BD – brak danych; Cl – klirens;  $t_{0,5}$  – biologiczny okres półtrwania;  $V_d$  – objętość dystrybucji

darbepoetyny alfa (Aranesp®) w marcu 2016 roku w dawce 500 µg co 3 tygodnie. Początkowo u chorej obserwowano niezadowalającą odpowiedź na leczenie – przez kolejne 2 miesiące chora wymagała przetoczenia KKCz, jednak w coraz większych odstępach, a w późniejszym okresie, mimo leczenia przeciwnowotworowego poziom hemoglobiny (Hgb) utrzymywał się na poziomie pozwalającym na kontynuowanie leczenia bez konieczności przetoczenia KKCz (Hgb 6,2 do 7,4 mmol/l). Chora przez okres leczenia przeciwnowotworowego otrzymywała darbepoetynę, której podawanie zostało zakończone 4 tygodnie po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii. W sierpniu 2018 roku rozpoznano wznowę procesu nowotworowego. Chora została zakwalifikowana ponownie do chemioterapii paklitaksemem i karboplatiną oraz włączono profilaktycznie leczenie darbepoetyną w dawce jak wcześniej. Chora do czasu obecnego nie wymaga przetoczenia KKCz.

## Omówienie

Anemia jest częstym działaniem niepożądanym występującym u pacjentów onkologicznych leczonych chemioterapią. Stopień nasilenia niedokrwistości zależy od zaawansowania choroby oraz intensywności leczenia [9]. Wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego *placebo* 3. fazy udowodniły skuteczność leczenia dEPO w niedokrwistości spowodowanej chemioterapią u pacjentów chorych na raka płuc. Badanie obejmowało 320 pacjentów (grupa badana i *placebo*) ze stwierdzoną anemią, z których 156 badanych uczestników przyjmowało dEPO. Wyniki wskazywały na zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję KKCz, zwiększenie poziomu stężenia Hgb oraz zmniejszenie uczucia zmęczenia u pacjentów z grupy przyjmującej dEPO [10].

Schwartzberg i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne. W ich trakcie oceniano wpływ leczenia dEPO, w dawce 200 µg podawanej 2 x tydzień przez 16 tygodni, na poziom Hgb u pacjentów (n = 312) z rakiem piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz rakiem narządów płciowych. Stwierdzono średni wzrost poziomu Hgb o 1,1 mmol/l, a następnie obserwowano również utrzymanie się jej poziomu w zakresie 6,8-8,1 mmol/l [11].

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie 3 fazy miało na celu określić skuteczność leczenia

raka płaskonabłonkowego głowy i szyi za pomocą dEPO oraz radioterapii. Badaniu poddano 513 pacjentów, z czego 254 chorym podawano dEPO. U 81% badanych stwierdzono wzrost poziomu Hgb. Jednak trzeba zauważyć, że korekta poziomu hemoglobiny przez dEPO podczas przeprowadzanej radioterapii pacjentów skutkowałą znacznie gorszą kontrolą guza i skróceniem czasu przeżycia [12].

Oceniono również w badaniu 3 fazy zastosowanie dEPO w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o mniejszym ryzyku (ang. *myelodysplastic syndrome*; MDS). 24 tygodnie podawania dEPO w dawce 500 µg, 3 razy w tygodniu znacząco zmniejszyło ilość wykonywanych transfuzji u badanych pacjentów (n = 94) oraz zwiększyło wskaźniki odpowiedzi erytroidalnej. Wyniki wskazują, że zastosowanie dEPO może znacznie wpłynąć na skuteczność leczenia MDS [13].

## Podsumowanie

Działania niepożądane związane z terapią chorób nowotworowych związane są obniżeniem jakości życia pacjentów onkologicznych. Natomiast niedokrwistość dodatkowo przyczynia się do osłabienia, łatwego męczenia się, bólów oraz zawrotów głowy, a co więcej prawdopodobnie wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie oraz wpływa na skrócenie czasu przeżycia chorych. Przedstawiony opis pacjentki ukazuje optymalną terapię niedokrwistości dEPO podczas leczenia choroby podstawowej bez konieczności dalszego przetaczania KKCz. Dodatkowo zalecenia ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*) oraz PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) podkreślają, że terapia dEPO zmniejsza koszty leczenia onkologicznego.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Stanisławiak-Rudowicz  
Oddział Ginekologii Onkologicznej  
Szpital Kliniczny UM w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-569 Poznań  
☎ (+48 61) 854 90 14  
✉ stanisl@interia.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. Charakterystyka produktu leczniczego – Aranesp. Data wejścia: 08/06/2001
2. Amgen Inc. Aranesp (darbepoetin alfa) for injection prescribing information. [https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/aranesp/ckd/aranesp\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/aranesp/ckd/aranesp_pi_hcp_english.pdf) data wejścia 04.11.2018
3. Egrie J C, Dwyer E, Browne JK, et al. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol.* 2003;31(4):290-9.
4. Agoram B, Sutjandra L, Sullivan JT. Population pharmacokinetics of darbepoetin alfa in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):41-52.
5. Macdougall IC. Optimizing the use of erythropoetic agents – pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 5):66-70.
6. Lerner G, Kale AS, Warady BA, et al. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(11):933-7.
7. Mackiewicz J, Wysocki PJ, Mackiewicz A. Miejsce erythropoetyny w leczeniu niedokrwistości. *Współcz Onkol.* 2005;9(6):231-6.
8. Joy MS. Darbepoetin Alfa: A Novel Erythropoiesis-Stimulating Protein. *Ann Pharmacother.* 2002;36(7-8):1183-92.
9. Gropman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(19):1616-34.
10. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(16):1211-20.
11. Schwartzberg LS, Yee LK, Senecal FM, et al. Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung, or gynecologic cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):696-707.
12. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, et al. Effect of darbepoetin alfa and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial by the Danish head and neck cancer group. *Radiother Oncol.* 2018;127(1):12-9.
13. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2017;31(9):1944-50.