

CONOSCERE I FARMACI BIOSIMILARI

DOCUMENTO SU ORIGINATOR E BIOSIMILARI PRESENTI SUL MERCATO

- Indicazioni terapeutiche
- Modo di somministrazione

 **HABILITA**
OSPEDALE DI SARNICO

 CLINICA CASTELLI

 POLICLINICO
SAN PIETRO

 POLICLINICO
SAN MARCO

 **HUMANITAS**
GAVAZZONI



**Casa di Cura
SANDONATO**

 **FERB**

OSPEDALE SANT' ISIDORO
TRESCORE BALNEARIO



 **NephroCare**
Fresenius Medical Care's Way of Caring

A cura del Tavolo Tecnico Provinciale

PREMESSA

La scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naive" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo).

Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotta dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale. Si rappresenta infine che l'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati nel Position Paper aggiornato a maggio 2013, nonché quella di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche in relazione al tempo di commercializzazione dei prodotti interessati, alle evidenze scientifiche acquisite, al numero di pazienti trattati nella pratica clinica, agli PSUR presentati all'EMA, agli studi PAES e PASS, e alle informazioni estrapolabili da eventuali registri.

Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità essenziale per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, avendo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie sia di sicurezza d'impiego. I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.

Per supportare i prescrittori è stato realizzato uno schema con riportate, per tutti gli originator e i biosimilari attualmente presenti sul mercato, le seguenti informazioni cliniche tratte dalle relative schede tecniche:

- Indicazioni terapeutiche
- Modo di somministrazione

Per quanto riguarda i prezzi SSN si rimanda ai link con CODIFA presenti nel Prontuario Unico alle Dimissioni (DIPROPA) mentre, per i farmaci distribuiti in DPC, i prezzi possono essere verificati collegandosi al portale dell'Asl di Bergamo e seguendo il percorso: Asl/Farmacie e Farmaci/Ufficio di Farmacocontabilità/farmaci doppio canale (ovvero seguendo il link:

http://www.asl.bergamo.it/servizi/gestionedocumentale/ricerca_fase03.aspx?ID=5998).

A parità di sicurezza ed efficacia per il paziente, il criterio di scelta non può essere che il prezzo.

ERITROPOIETINE

FARMACO	INDICAZIONE TERAPEUTICA					
<p>EPREX (alfa) ORIGINAL</p>	<p>Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici Somministrazione E.V. - S.C.</p>	<p>Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale Somministrazione E.V. - S.C.</p>	<p>Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi Somministrazione E.V. - S.C.</p>	<p>Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia) Somministrazione S.C.</p>	<p>EPREX può essere usato per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti che fanno parte di un programma di predonazione Somministrazioni E.V.</p>	<p>EPREX può essere usato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneo in pazienti adulti, che non presentano carenze di ferro, candidati a interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione Somministrazione e S.C.</p>
<p>ABSEAMED (alfa) BIOSIMILARE ALFA</p>	<p>X Somministrazione E.V.</p>	<p>X Somministrazione E.V.</p>	<p>X Somministrazione E.V.</p>	<p>X Somministrazione S.C.</p>	<p>X Somministrazioni E.V.</p>	<p>X Somministrazione e S.C.</p>
<p>BINOCRIT (alfa) BIOSIMILARE ALFA</p>	<p>X Somministrazione E.V.</p>	<p>X Somministrazione E.V.</p>	<p>X Somministrazione E.V.</p>	<p>X Somministrazione S.C.</p>	<p>X Somministrazioni</p>	<p>X Somministrazione e S.C.</p>

FARMAC O	INDICAZIONE TERAPEUTICA					
					E.V.	
RETACRI T (zeta) BIOSIMIL ARE ALFA	X Somministrazione E.V. - S.C.	X Somministra zione E.V. - S.C.	X Somministr azione E.V. - S.C.	X Somministrazione S.C.	X Sommi nistrazi one E.V.	X Sommin istrazion e S.C.
EPORATI O (teta) COPERTA DA BREVETT O	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti Somministrazione E.V. - S.C.	Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi Somministra zione S.C.	NO	NO	NO	NO
NEOREC ORMON (beta) ORIGINAT ORE	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici Somministrazione E.V. - S.C.	Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri con un peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane Somministra zione S.C.	trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterap ia Somministr azione S.C.	Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi tromboembolici Somministrazione E.V. - S.C.	NO	NO
MIRCERA (metossip olietilengl icole- beta) ORIGINAT ORE	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti Somministrazione E.V. - S.C.	NO	NO	NO	NO	NO
ARANES P (darbepoe tina alfa) ORIGINAT ORE	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici Somministrazione E.V. - S.C.	Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi Somministra zione S.C.	NO	NO	NO	NO

SOMATROPINA

FARMACO	INDICAZIONE TERAPEUTICA			
<p>GENOTROPI N ORIGINATO RE</p>	<p>BAMBINI: Disturbi della crescita dovuti a insufficiente secrezione di ormone somatotropo (deficit di ormone della crescita, GHD) e disturbi della crescita associati a Sindrome di Turner o a insufficienza renale cronica Somministrazione S.C.</p>	<p>BAMBINI: Disturbi della crescita (altezza attuale < -2,5 SDS e altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1 SDS) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno presentato recupero di crescita (HV < 0 SDS durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre Somministrazione S.C.</p>	<p>BAMBINI: Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di Sindrome di Prader-Willi deve essere confermata da appropriati test genetici Somministrazione S.C.</p>	<p>ADULTI: Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita. <i>Insorgenza in età infantile:</i> Pazienti carenti di ormone della crescita in età infantile per cause congenite, genetiche, acquisite, o idiopatiche. I pazienti con GHD insorto in età infantile devono essere rivalutati per quanto riguarda la capacità secretoria dell'ormone della crescita al completamento della crescita longitudinale. Nei pazienti con elevata probabilità di GHD persistente, ad esempio per una causa congenita o GHD secondario ad una malattia o ad un danno ipotalamo-ipofisario, livelli di IGF-I con SDS < -2 in assenza di trattamento con ormone della crescita per almeno 4 settimane, devono essere considerati segno evidente di totale GHD. <i>Insorgenza in età adulta:</i> Pazienti che hanno un grave deficit di ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli come conseguenza di una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, e che hanno almeno un deficit di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti ad un appropriato test dinamico per la diagnosi o per l'esclusione del deficit di ormone della crescita Somministrazione S.C.</p>

FARMACO	INDICAZIONE TERAPEUTICA				
HUMATROP E COPERTA DA BREVETTO	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione S.C.	NO	X Somministrazione S.C.	Humatrope è indicato anche per il trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA Somministrazione S.C.
NUTROPIN AQ COPERTA DA BREVETTO	X Somministrazione S.C.	NO	NO	X Somministrazione S.C.	NO
NORDITROP IN SIMPLEXx COPERTA DA BREVETTO	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione S.C.	NO	X Somministrazione S.C.	NO
OMNITROPE BIOSIMILAR E DEL GENOTROPI N	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione S.C.	NO
SAIZEN COPERTA DA BREVETTO	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione S.C.	NO	X Somministrazione S.C.	NO
ZOMACTON COPERTA DA BREVETTO	Zomacton è indicato per il trattamento prolungato di bambini con deficit della crescita dovuto a una inadeguata secrezione dell'ormone della crescita e per il trattamento prolungato del ritardo della crescita dovuto alla Sindrome di Turner diagnosticata tramite analisi cromosomica Somministrazione S.C.	NO	NO	NO	NO

FATTORI DI CRESCITA

PRINCIPI O ATTIVO	FARMACO	INDICAZIONE TERAPEUTICA			
FILGRASTIM	GRANULOKIN E ORIGINATORE	Granulokine è indicato nel ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata Somministrazione e E.V. - S.C.	Granulokine è indicato per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) Somministrazione e S.C.	In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) < 0,5 x 10 ⁹ /l e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive Somministrazione e S.C.	Granulokine è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di 1,0 x 10 ⁹ /l) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia Somministrazione e S.C.
	NIVESTIM BIOSIMILARE	X Somministrazione e E.V. - S.C.	X Somministrazione e S.C.	X Somministrazione e S.C.	X Somministrazione e S.C.
	ZARZIO BIOSIMILARE	X Somministrazione e E.V. - S.C.	X Somministrazione e S.C.	X Somministrazione e S.C.	X Somministrazione e S.C.
	TEVAGRASTIM BIOSIMILARE	X Somministrazione e E.V. - S.C.	X Somministrazione e S.C.	X Somministrazione e S.C.	X Somministrazione e S.C.

PRINCIPI O ATTIVO	FARMACO	INDICAZIONE TERAPEUTICA			
LENOGRASTIM	GRANOCYTE 34 ORIGINATORE	Riduzione della durata della neutropenia in pazienti (con neoplasia non mieloide) sottoposti a terapia mieloablattiva, seguita da trapianto di midollo osseo (BMT) e considerati ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata Somministrazione e E.V. – S.C.	Riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile Somministrazione e S.C.	Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC), nei pazienti e anche nei donatori sani Somministrazione e S.C.	
	MYEOSTIM 34 ORIGINATORE	X Somministrazione e E.V. – S.C.	X Somministrazione e S.C.	X Somministrazione e S.C.	
PEGFILGRASTIM	NEULASTA ORIGINATORE	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) Somministrazione e S.C.			
LIPEFILGRASTIM	LONQUEX ORIGINATORE	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia citotossica per il trattamento di neoplasie maligne (eccettuate la leucemia mieloide cronica e le sindromi mielodisplastiche) Somministrazione e S.C.			



APPROCCIO CLINICO SULL'USO DEI BIOSIMILARI: DUE PERCORSI SPECIFICI CONDIVISI CON LE STRUTTURE OSPEDALIERE

In accordo con quanto previsto dalla Delibera di Giunta Regionale n.1185/2013 “Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio Sanitario Regionale per l'esercizio 2014 (di concerto con l'Assessore Cantù)” sono stati realizzati due percorsi specifici condivisi tra ASL e le strutture ospedaliere nell'area della nefrologia e oncologia e precisamente:

- L'impiego di agenti stimolanti l'eritropoiesi in nefrologia;
- L'utilizzo di fattori di crescita mieloidi e di agenti stimolanti l'eritropoiesi in oncoematologia;

RAZIONALE DELL'IMPIEGO DEGLI ESA NELL'ANEMIA INDOTTA DA MALATTIA RENALE CRONICA

Gruppo di lavoro Nefrologia: *Maria Teresa Benzoni, Mario Cavallazzi, Mariella Dimatteo, Emilio Galli, Marco Lorenz, Agnese Meterangelis, Giulio Mingardi, Luciano Pedrini, Lara Perani, Arrigo Schieppati, Daniela Valsecchi, Laura Vernile.*

L'inquadramento diagnostico e l'approccio terapeutico dell'anemia nella malattia renale cronica (MRC) sono stati esaminati estensivamente in letteratura, e sono oggetto di numerose edizioni di linee guida e raccomandazioni. Una delle linee guida più recenti è quella di KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome), pubblicata su *Kidney International* nel 2012 (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf).

Il Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT) della Rete Nefrologica Lombarda, nel 2013 ha elaborato una serie di documenti contenenti indicazioni per la gestione integrata della malattia renale cronica, che si configurano come un percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) che affronta diversi aspetti della MRC, tra i quali l'anemia. Questi documenti sono stati approvati con il Decreto n.1074 del 12.2.2013 della Direzione Generale Sanità.

Nella sintetica scheda che delinea il PDTA dell'anemia, vengono indicati gli steps da seguire nella diagnosi e nella correzione dell'anemia, secondo quelle che sono le indicazioni delle linee guida.

Il PDTA sottolinea l'importanza di correggere eventuali perdite ematiche, di assicurare un adeguato assetto marziale e vitaminico e di intervenire con la somministrazione di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA, dall'inglese Erythropoiesis Stimulating Agents) secondo criteri stabiliti sia per quanto riguarda la soglia inferiore al di sotto della quale è necessario iniziare la terapia, sia per quanto riguarda i valori soglia da non superare, in altre parole stabilendo un target della terapia con ESA. L'anemia è una condizione che complica la MRC a partire in genere da valori di filtrato glomerulare inferiori a 40 ml/min, dunque sono interessati al trattamento con ESA sia pazienti in dialisi, extracorporea o peritoneale, sia pazienti non ancora in dialisi.

Attualmente in commercio sono disponibili questi ESA:

FARMACO	DURATA D'AZIONE	VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Eritropoietina Alfa	Breve	s.c. o e.v.
Eritropoietina Alfa Biosimilare	Breve	e.v.
Eritropoietina Beta	Breve	s.c. o e.v.
Eritropoietina Zeta Biosimilare	Breve	s.c. o e.v.
Darbepoetina	Intermedia	s.c. o e.v.
Eritropoietina beta–pegilata	Lunga	s.c. o e.v.
Eritropoietina teta	Breve	s.c. o e.v.

Il Gruppo di Lavoro che ha elaborato le linee guida KDIGO afferma che la probabilità che vi siano differenze nei risultati clinici tra i diversi tipi ESA è bassa, anche se non ci sono robuste prove a sostegno di questa affermazione.

Il PDTA della Rete Nefrologica Lombarda non suggerisce quale modalità di somministrazione preferire nelle diverse categorie di pazienti, mentre la linea guida KDIGO alla raccomandazione 3.9.1 e 3.9.2 è esplicita:

3.9.1: per i pazienti con MRC in emodialisi e per quelli in emofiltrazione o emodiafiltrazione suggeriamo sia la somministrazione endovenosa che sottocutanea.

3.9.2: per i pazienti con MRC non in emodialisi e per i pazienti in dialisi peritoneale suggeriamo la somministrazione sottocutanea.

La ragione di questa differenza è molto chiara: ai pazienti in dialisi extracorporea l'ESA può essere facilmente somministrato durante la seduta dialitica attraverso l'accesso vascolare, mentre i pazienti in terapia conservativa o in dialisi peritoneale (che assumo l'ESA a domicilio e non in ospedale) l'unica via di somministrazione accessibile è la via sottocutanea.

La linea guida sottolinea anche che la frequenza delle somministrazioni di ESA dipende da considerazioni di efficacia, convenienza e comfort. Questo punto ci porta subito a valutare la scelta del tipo di ESA in base al numero di somministrazioni richieste.

Le ESA a breve durata d'azione vengono di norma somministrate tre volte alla settimana. Tra le ESA a lunga durata d'azione, la darbepoetina viene in genere prescritta con una somministrazione settimanale fino al raggiungimento del target di emoglobina, e poi con una somministrazione ogni due settimane. L'eritropoietina beta-pegilata viene somministrata una volta al mese in fase di mantenimento.

Questa differenza nel numero di somministrazioni può spiegare la preferenza accordata da molti nefrologi alle ESA a lunga durata di azione (soprattutto darbepoetina), perché richiedono un numero sostanzialmente inferiore di iniezioni sottocutanee.

Recentemente però, tanto l'eritropoietina alfa "brand" (Eprex), quanto (ancora più recentemente) l'eritropoietina biosimilare zeta, pur essendo in origine ESA a breve durata d'azione, hanno ottenuto in scheda tecnica l'indicazione ad una somministrazione settimanale sottocute durante la fase di mantenimento.

La mono somministrazione settimanale di Eritropoietina originariamente a breve durata d'azione è stata valutata in uno studio prospettico, non randomizzato, multicentrico in oltre 1500 pazienti pre-dialisi con anemia. I pazienti hanno ricevuto eritropoietina alfa per 16 settimane per via sottocutanea a partire da 10.000 unità una volta a settimana, fino alla dose massima di 20.000 unità una volta alla settimana a cinque settimane, se la concentrazione di Hb non era aumentata più di 1 g/dL. Quasi il 90 per cento dei pazienti ha risposto a una dose settimanale (livello medio di emoglobina maggiore 9,1-11,6 g/dL).

Altri dati indicano che circa il 75 per cento dei pazienti può raggiungere livelli di emoglobina bersaglio con somministrazione settimanale di eritropoietina. Nello studio di mantenimento-conversione PROMPT, 519 pazienti con insufficienza renale cronica e trattati con eritropoietina sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 10.000, 20.000, 30.000 e 40.000 unità di eritropoietina alfa per via sottocutanea ogni una, due, tre, e quattro settimane, rispettivamente. Al termine del periodo di trattamento di 16 settimane, l'Hb media era inferiore di circa 1 g/dL nei gruppi trattati ogni tre o quattro settimane, ma il dato non era statisticamente significativo e comunque l'Hb non era inferiore a 11 g / dl in tutti e quattro i gruppi.

Uno studio open-label, randomizzato ha dimostrato che l'efficacia di eritropoietina 40.000 unità ogni quattro settimane non era inferiore a quella di eritropoietina 20.000 unità ogni due settimane come terapia iniziale. Inoltre, un aumento di ≥ 1 g/dl è stata osservata nel 90, 87, 75, e 86 per cento dei pazienti a cui è stata somministrata eritropoietina rispettivamente al dosaggio di 10.000 unità a settimana, 20.000 unità ogni due settimane, 20.000 unità ogni quattro settimane, e 40.000 unità ogni quattro settimane.

Occorre fare qui presente che ci sono evidenze limitate che suggeriscono che vi possa essere un aumento della mortalità nei pazienti pre-dialisi associate a dosi elevate di ESA. Pertanto le indicazioni sono che la dose di epoetina alfa in genere non debba superare le 20.000 unità a settimana in pazienti con IRC che non sono in dialisi. Soprattutto, gli effetti a lungo termine della somministrazione settimanale non sono noti.

Peraltro nelle linee guida citate in precedenza (KDIGO-ANEMIA) si prende in considerazione il problema della frequenza delle somministrazioni e viene affermato che la "Massima efficacia viene riscontrata negli intervalli di dosaggio che sono specifici per quella classe di ESA". Per esempio nei pazienti in emodialisi, che ricevono una ESA a breve durata d'azione, Sc o E.v., l'efficacia dell'eritropoietina alfa diminuisce quando l'intervallo di dosaggio è esteso da 3 volte alla settimana ad una volta alla settimana, e ancora di più quando viene esteso a una volta ogni due settimane.

Si deve infine considerare che la somministrazione di alte dosi dilazionate nel tempo di ESA può determinare fenomeni sia di overshooting nelle fasi iniziali del periodo di trattamento, a causa della dose elevata (incremento temporaneo della emoglobina al di sopra del range della terapia, con aumentato rischio di ipertensione, trombosi dell'accesso vascolare, ecc.), sia di riduzione dell'emoglobina al di sotto del target nel periodo finale prima della successiva somministrazione, a causa di eventi come l'apoptosi di precursori eritroidi, neocitolisi, aumento dei livelli di epidina e ridotta disponibilità del ferro.

In conclusione: nella terapia dell'anemia secondaria all'insufficienza renale cronica non ancora in trattamento emodialitico, la scelta dei clinici si orienta su ESA a somministrazione sottocutanea e di lunga durata d'azione. Questa scelta tende perciò a limitare l'impiego dell'ESA biosimilare che ha in scheda tecnica la possibilità di somministrazione sottocutanea e che richiede tre somministrazioni settimanali nei casi complianti. La scelta di utilizzare eritropoietine short-acting a dosi elevate con l'obiettivo di ridurre il numero di somministrazioni e consentirne un più facile impiego nei pazienti in trattamento conservativo, va bilanciata con le considerazioni svolte sopra.

References

KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Diseases. Kidney International Supplements Volume 2, August 2012.

Piccoli A, Malagoli A, Komninos G, Pastori G. Subcutaneous epoetin-alpha every one, two, and three weeks in renal anemia. J Nephrol. 2002 Sep-Oct;15(5):565-74.

Provenzano R, Garcia-Mayol L, Suchinda P, Von Hartitzsch B, Woollen SB, Zabaneh R, Fink JC; POWER Study Group. Once-weekly epoetin alfa for treating the anemia of chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2004 Jun;61(6):392-405.

Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK; PROMPT Study Group. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. Clin Nephrol. 2005 Aug;64(2):113-23.

Minutolo R, Conte G, Cozzolino M et al. Conversion from Erpoetin and Darbepoietin to CERA in non-dialysis CKD patients: a multicenter italian prospective study in nephrology practice.

Blood Pur 2013; 36:69–77.

La tossicità ematologica in oncologia: i fattori di crescita mieloidi e gli agenti stimolanti l'eritropoiesi

Gruppo di lavoro Oncologia: *Maria Teresa Benzoni, Giordano Beretta, Mary Cabiddu, Mario Cavallazzi, Andrea D'Alessio, Mariella Dimatteo, Caterina Messina, Lara Perani, Antonello Quadri, Giovanbattista Rodà, Carlo Todini, Daniela Valsecchi, Laura Vernile.*

Indice

I Fattori di Crescita Mieloidi	17
Valutazione del rischio	18
Dosaggio e Somministrazione	20
Bibliografia	22
Gli Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi	28
Fisiopatologia	29
Emotrasfusioni	30
Eritropoietina.	31
Benefici e rischi della terapia con ASE	32
Modalità somministrazione	33
Conclusioni	34
Bibliografia	36

I Fattori di Crescita Mieloidi

I fattori di crescita mieloidi (**FCM**) sono una classe di farmaci biologici che regolano la proliferazione, la differenziazione, la sopravvivenza e l'attivazione delle cellule della linea mieloide. Nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva, i FCM vengono utilizzati principalmente per ridurre l'incidenza di neutropenia. Classicamente la neutropenia severa (G4 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events) viene definita come una conta assoluta dei neutrofili inferiore a 500 neutrofili/mcL, oppure ad una conta inferiore a 1000 neutrofili/mcL, con una riduzione prevista nelle successive 48h minore o uguale a 500 neutrofili /mcL. Una riduzione inferiore della conta dei neutrofili determina un grado di tossicità minore (G3 1000-500 neutrofili/mcL, G2 1500-1000 neutrofili/mcL, G1 1500 neutrofili/mcL).

La neutropenia può progredire in **neutropenia febbrile (NF)**, definita come un rialzo della temperatura corporea ≥ 38.0 °C per 1 ora, oppure come un rialzo termico pari a 38.0°C per tre misurazioni consecutive alla distanza di un'ora una dall'altra. Viene considerata una tossicità severa e dose-limitante della chemioterapia, che spesso richiede ospedalizzazione prolungata e uso di antibiotici ad ampio spettro. Il rischio diretto di mortalità associato a NF è stimato intorno al 9.5%. Tale condizione può determinare una riduzione della dose o ritardi di trattamento nei cicli di chemioterapia successivi e compromettere l'esito clinico della malattia neoplastica. Si assiste ad un incremento dei costi di trattamento e ad un peggioramento della qualità di vita e del performance status del paziente con un rischio maggiore di mortalità precoce durante chemioterapia. E' stato dimostrato che circa il 25%-40% dei pazienti naïve al trattamento sviluppano NF con regimi chemioterapici comuni.

Gli studi hanno dimostrato che l'uso profilattico di FCM può ridurre il rischio, la gravità e la durata della NF, ma il costo elevato ne impedisce l'uso di routine in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva. Tuttavia, l'uso selettivo delle FCM nei pazienti neutropenici ad aumentato rischio di complicanze può migliorare il rapporto costo-efficacia, ridurre la mortalità legata ad infezioni e permettere una terapia adeguata in termini di dose e tempi di somministrazione, in particolare quando è attesa una guarigione o un netto miglioramento della malattia metastatica nel paziente oncologico. E' ormai assodato che l'uso dei fattori di crescita midollari durante il trattamento chemioterapico permette una migliore cura della malattia neoplastica, aumentando la sopravvivenza globale e riducendo i rischi legati alla neutropenia febbrile ed alle infezioni.

Ad oggi, la principale tossicità associata alla terapia con FCM è la comparsa di dolore osseo, che nel 10-30% dei casi si manifesta con intensità da lieve a moderata e che può essere controllata dall'assunzione di comuni analgesici (FANS). Sono stati anche segnalati rari casi, spesso fatali, di rottura della milza. Vi possono essere reazioni allergiche a livello della pelle, del sistema respiratorio o cardio-vascolare. Vi può essere un aumentato rischio di danno polmonare indotto da bleomicina in particolare nei pazienti trattati per Linfoma di Hodgkin, cosa che non avviene invece per la neoplasia testicolare. Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali e Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta). Dal punto di vista degli esami ematici è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, un aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina.

Recentemente sono state valutate da un numero crescente di studi le implicazioni economiche, che variano da paese a paese, in base al costo dei ricoveri che negli ultimi decenni sono aumentati. L'utilizzo di FCM ha dimostrato una diminuzione effettiva dei costi

di ricovero sia per la riduzione del numero di casi di neutropenia febbrile che per una riduzione del numero assoluto di ricoveri.

Pertanto è ormai acclarato che i FCM permettono una migliore efficacia terapeutica del trattamento chemioterapico e quindi portano un beneficio clinico al malato oncologico, oltre a ridurre i costi di trattamento.

Valutazione del rischio

La valutazione del rischio di sviluppare una NF deve essere eseguita prima della somministrazione del primo ciclo di chemioterapia. La valutazione appare eterogenea e deve considerare il tipo di malattia, il regime chemioterapico adottato (dose di farmaci e intensità di cura), i fattori di rischio del paziente e l'intento del trattamento.

Il **tipo di neoplasia** può influenzare l'insorgenza di neutropenia. In particolare sono a maggior rischio le neoplasie ematologiche rispetto a quelle solide, quelle con interessamento o metastasi midollari, resistenti o refrattarie, con elevata massa neoplastica, con presenza di elevati livelli di LDH nei linfomi.

Lo sviluppo di NF è una tossicità comune a molti agenti o regimi di combinazione che limita la dose di farmaco. Questo rischio è direttamente correlato alla dose e all'intensità di somministrazione del regime chemioterapico. Negli studi clinici i regimi chemioterapici che hanno un'incidenza di NF superiore al 20% nei pazienti naïve sono considerati ad alto rischio. **(vd. tabella 1)**

Il rischio deriva inoltre dal numero di farmaci utilizzati, dal rischio intrinseco di ogni farmaco e dal numero di trattamenti chemioterapici precedenti. Inoltre appare importante la presenza di Radioterapia concomitante o precedente che abbia irradiato ampie regioni corporee o aree ricche di midollo. Semplificando, possiamo dire che tutti i regimi che contengano più di due farmaci, di cui uno sia un'antraciclina, o docetaxel o un sale di platino, hanno un'incidenza medio elevata di neutropenia febbrile.

Tabella 1 - Esempi cicli CT

<p>Bladder Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) <p>Breast Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + trastuzumab • Dose-dense AC followed by T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel) • TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) <p>Esophageal and Gastric Cancers</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCF (docetaxel, cisplatin, 5-FU) <p>Melanoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazine-based combination (dacarbazine, cisplatin, vinblastine) • Dacarbazine-based combination with IL-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, interferon alfa) <p>Ovarian Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topotecan <p>Soft Tissue Sarcoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine) • Doxorubicin • Ifosfamide/doxorubicin <p>Small Cell Lung Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topotecan <p>Testicular Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) • VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) • PEB (bleomycin, etoposide, cisplatin) • TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) <p>Prostate Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabazitaxel <p>Uterine Carcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/adriamycin/paclitaxel <p>Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL induction regimens <p>Hodgkin Lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, procarbazine, vincristine, prednisone) <p>Non-Hodgkin's Lymphomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) • RICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide) • CHOP-14 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, novantrone, etoposide) • DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine) • HyperCVAD + rituximab (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone + rituximab) 	<p>Occult Primary - Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine/docetaxel <p>Breast Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel every 21 days • CMF classic (cyclophosphamide, methotrexate, fluoruracil) • AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential taxane • AC + sequential docetaxel + trastuzumab (adjuvant) • FEC (fluoruracil, epirubicin, cyclophosphamide) • Paclitaxel every 21 days • TC (docetaxel, cyclophosphamide) <p>Cervical Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/topotecan (recurrent or metastatic) • Paclitaxel/cisplatin • Topotecan (recurrent or metastatic) • Irinotecan (recurrent or metastatic) <p>Colorectal Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX (fluoruracil, leucovorin, oxaliplatin) <p>Esophageal and Gastric Cancers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan/cisplatin • Epirubicin/cisplatin/fluoruracil • Epirubicin/cisplatin/capecitabine <p>Non-Small Cell Lung Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/docetaxel • Carboplatin/paclitaxel • Cisplatin/gemcitabine • Cisplatin/pemetrexed • Cisplatin/paclitaxel • Cisplatin/vinorelbine • Cisplatin/etoposide • Docetaxel <p>Small Cell Lung Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etoposide/carboplatin <p>Ovarian Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/docetaxel <p>Pancreatic Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX <p>Testicular Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etoposide/cisplatin <p>Uterine Sarcoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel (advanced or metastatic) <p>Hodgkin Lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) • Stanford V (mechlorethamine, doxorubicin, vinblastine, procarbazine, prednisone) <p>Non-Hodgkin's Lymphomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP + rituximab (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, rituximab) • FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab) • EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)
--	---

Rischio stimato > 20%

Rischio stimato > 10% e >20%

Le caratteristiche del **paziente** e i fattori di rischio a lui legati appaiono fondamentali nella valutazione del rischio di neutropenia febbrile, in particolare quando i regimi chemioterapici utilizzati sono a rischio intermedio, come spesso avviene nel cancro del polmone e della mammella. In questi casi la decisione di utilizzare i FCM dipende dalle caratteristiche intrinseche del paziente, e non vi è una preclusione all'utilizzo di FCM in pazienti ad alto rischio che utilizzano una chemioterapia con rischio ridotto di neutropenia. L'età superiore a 65 anni è il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di neutropenia grave. Altri fattori di rischio includono: il sesso femminile, una precedente chemioterapia o radioterapia, preesistente neutropenia o coinvolgimento tumorale nel midollo osseo, scarso performance status, ferite aperte o infezioni tessutali, presenza di insufficienza renale o di disfunzione epatica, infezione da HIV e l'associazione di altre comorbidità (BPCO, SCC, Diabete Mellito, pregresse infezioni, o altre patologiche croniche).

Un gruppo di esperti del NCCN divide l'**intento** del trattamento in tre gruppi: curativo/terapia adiuvante, prolungamento della sopravvivenza e terapia di gestione dei sintomi.

Pertanto viene assegnato un rischio globale di sviluppare una NF che appare elevato se è maggiore al 20% è intermedio se è compreso tra il 10%-20%, ed è basso se è inferiore alla soglia del 10%. Un paziente con una precedente neutropenia per cui non è prevista una riduzione della dose o un ritardo nella somministrazione della terapia viene considerato ad alto rischio.

Dosaggio e Somministrazione

I G-CSF (granulocyte colony stimulating factors) disponibili in Italia per uso clinico sono: filgrastim (attualmente sono disponibili diversi biosimilari di cui si consiglia l'utilizzo), lenograstim glicosilato e le formulazioni pegilate quali il pegfilgrastim e il lipegfilgrastim. Rispetto al filgrastim e al lenograstim, che hanno un'emivita plasmatica breve (3-4 ore), il pegfilgrastim e il lipegfilgrastim hanno un'emivita plasmatica più lunga; il loro legame competitivo con i recettori specifici sulla superficie cellulare delle cellule ematopoietiche garantisce un meccanismo di auto-regolazione in funzione della conta dei neutrofili e consente una singola somministrazione del farmaco per ciclo chemioterapico.

Le dosi iniziali di **filgrastim (compresi i biosimilari)** e **lenogastrim** vengono somministrate dalle 24 alle 72 ore seguenti al completamento della chemioterapia e proseguono per i giorni successivi ad un dosaggio giornaliero di 5 mcg/kg fino al raggiungimento di un numero di neutrofili superiore a 1000/mL dopo il nadir.

La dose viene arrotondata al dosaggio delle fiale disponibili sul mercato, considerando il peso corporeo del paziente. Bisogna fare attenzione che per alcuni farmaci biologici esistono dosaggi diversi e quindi bisogna utilizzare il dosaggio raccomandato per il peso corporeo del paziente. In caso contrario si potrebbe ottenere una stimolazione midollare ridotta o eccessiva. Non è possibile somministrare una dose nelle 48 h precedenti alla chemioterapia, in quanto l'effetto sarebbe solo cosmetico, oltre ad un potenziale danno della funzionalità midollare da parte della chemioterapia eseguita subito dopo l'attivazione midollare.

L'inizio della terapia con G-CSF dopo 72 ore dal termine del ciclo di chemioterapia, l'utilizzo di schedule di somministrazioni diverso da quello raccomandato non è efficace nel ridurre le complicanze della neutropenia ed è associato a effetti collaterali indesiderati. Nella pratica clinica il G-CSF viene utilizzato spesso secondo schedule con un numero di somministrazioni complessive inferiori ai 6 giorni, anche se questo non viene supportato da adeguati studi clinici. Si ritiene comunque che tale somministrazione sia egualmente efficace.

In considerazione della clearance, in parte renale, di filgrastim e lenograstim, è consigliabile una riduzione della dose in pazienti in dialisi o con grave insufficienza renale (50% della dose di G-CSF), mentre non è necessaria con la formulazione pegilata per la clearance non renale del farmaco.

I fattori di crescita pegilati, **pegfilgrastim** e **lipegfilgrastim** che hanno un'emivita prolungata, permettono di mantenere dosi ematiche costanti per tutto il tempo necessario, evitando somministrazioni sottocutanee giornaliere, in particolare quando i cicli di terapia utilizzati appaiono notevolmente tossici per l'attività midollare. La loro somministrazione deve avvenire il giorno successivo al completamento della chemioterapia. E' tollerata la somministrazione fino ai 3-4 giorni successivi al termine della CT. Il dosaggio è unico (6 mg) e non vi sono adeguamenti di dosaggi per insufficienza renale o epatica concomitante. L'utilizzo in ambito clinico appare sicuro ed efficace per cicli che vengono somministrati ogni 21 giorni, mentre non vi sono dati clinici di efficacia per cicli con cadenza settimanale. L'indicazione principale dei fattori di crescita pegilati è la somministrazione in quei pazienti in cui è necessario mantenere un'adeguata terapia in termini di dose e di tempi di somministrazione, quando la finalità è la guarigione o un netto miglioramento della sopravvivenza del paziente.

Attualmente viene raccomandato l'uso di fattori di crescita midollari sia in profilassi primaria che secondaria. Per **profilassi primaria** s'intende l'utilizzo dei G-CSF dal primo ciclo di chemioterapia. Questa modalità ha consentito una significativa riduzione del

rischio di NF in pazienti sottoposti a chemioterapia a dosi standard. La profilassi primaria con G-CSF è raccomandata in regimi chemioterapici in cui l'incidenza attesa di NF sia \geq 20%. Tale valore è indicativamente stimabile in base al farmaco, all'associazione e alla dose utilizzata. Nel caso in cui il rischio ipotizzato di NF sia compreso tra il 10 e il 20%, l'utilizzo dei G-CSF dipende da una valutazione più complessa che considera le caratteristiche cliniche del paziente, della patologia e l'intento del trattamento. La profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore al 10% non è raccomandata.

Per **profilassi secondaria** si intende l'utilizzo di G-CSF prima del secondo ciclo o per cicli successivi di chemioterapia. E' raccomandata se i pazienti hanno avuto un precedente evento di neutropenia febbrile e nei pazienti per i quali il mantenimento di una corretta intensità di dose e di adeguato dosaggio dei farmaci può condizionare la sopravvivenza libera da malattia o globale. In caso contrario, la prima opzione terapeutica è rappresentata da una riduzione della dose o da un ritardo nella somministrazione della terapia.

Nei pazienti neutropenici che non sviluppano NF non è indicato l'utilizzo routinario di antibiotico terapia concomitante.

Dopo ogni ciclo di chemioterapia è necessaria una valutazione del paziente e della sua risposta midollare per comprendere se vi sia indicazione ad intraprendere l'utilizzo di fattori di crescita midollare per cicli successivi e quale strategia adottare. Un paziente diviene ad alto rischio se ha sviluppato un episodio di NF o un evento di neutropenia che determina una limitazione della dose dei farmaci chemioterapici. Se permangono nuovi episodi di neutropenia nonostante l'utilizzo di fattori di crescita midollari, vi è un'indicazione a ridurre il dosaggio dei chemioterapici.

Si definisce come **uso terapeutico** di G-CSF l'utilizzo durante un episodio di neutropenia G4 o durante una Neutropenia Febbrile. La somministrazione di G-CSF non è raccomandata nei pazienti neutropenici apiretici e non è raccomandata routinariamente nei pazienti con NF in associazione alla terapia antibiotica. Tuttavia, l'uso terapeutico del G-CSF può essere considerato nei pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad un maggior tasso di morbilità/mortalità allo scopo di ridurre la durata della neutropenia, il rischio infettivo e l'ospedalizzazione.

In pazienti che hanno eseguito profilassi con Peg G-CSF in caso di neutropenia febbrile, pur in assenza di studi clinici, non sembrerebbe utile il trattamento con G-CSF, poiché i dati di farmacocinetica di Peg G-CSF hanno dimostrato alti livelli di G-CSF durante la neutropenia.

Tabella 2 - Raccomandazioni per l'utilizzo di FCM

- ? Nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva, i FCM vengono utilizzati principalmente per ridurre l'incidenza di neutropenia febbrile, permettendo una terapia adeguata in termine di dose e tempi di somministrazione, aumentando la sopravvivenza globale, riducendo i rischi legati alla mortalità da infezioni.
- ? La valutazione del rischio di sviluppare una NF deve essere eseguito prima della somministrazione del primo ciclo di chemioterapia e dei cicli successivi.
- ? Si definisce profilassi primaria la somministrazione di FCM dal primo ciclo di chemioterapia, quando l'incidenza attesa di NF sia = 20%. Nel caso in cui il rischio ipotizzato di NF sia compreso tra il 10 e il 20%, l'utilizzo del G-CSF dipende da una valutazione più complessa che considera le caratteristiche cliniche del paziente, della patologia, l'intento del trattamento.
- ? E' raccomandata una profilassi secondaria (dal ciclo di Ct successivo) se i pazienti hanno avuto un precedente evento di neutropenia febbrile e nei pazienti per i quali sia necessario il mantenimento di una corretta intensità di dose e di adeguato dosaggio dei farmaci.
- ? Si definisce come uso terapeutico di G-CSF, l'utilizzo durante un episodio di neutropenia G4 o durante una Neutropenia Febbrile.
- ? Le somministrazioni iniziali di filgrastim, farmaci biosimilari e lenogastim vengono somministrate dalle 24 alle 72 ore seguenti al completamento della chemioterapia e proseguono per almeno 7 giorni successivi ad un dosaggio giornaliero di 5 mcg / kg fino al raggiungimento di un numero di neutrofili superiore a 1000/mL dopo il nadir. E' accettata una somministrazione di giorni inferiori ai 7 in quanto validata dalla comune pratica clinica
- ? I fattori di crescita peghilati, pegfilgrastim e lipegfilgrastim, vengono somministrati al dosaggio unico di 6 mg, dalle 24 alle 72 ore successive ad una CT, per cicli ripetuti ogni 21 giorni. Trovano indicazione per mantenere una adeguata terapia in termine di dose e di tempi di somministrazione, quando la finalità è la guarigione o un netto miglioramento della sopravvivenza del paziente.
- ? In pazienti che hanno eseguito profilassi con Peg G-CSF in caso di neutropenia febbrile, pur in assenza di studi clinici, non hanno indicazione nel trattamento giornaliero con G-CSF.

Bibliografia

1. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103:1916.
2. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116:5555.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).
5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J ClinOncol* 2006; 24:3187.
6. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47:8.
7. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J ClinOncol* 2000; 18:3558.
8. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2006; 24:2991.
9. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J ClinOncol* 2005; 23:1178.
10. Lathia N, Mittmann N, DeAngelis C, et al. Evaluation of direct medical costs of hospitalization for febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116:742.
11. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J ClinOncol* 2007; 25:3158.
12. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147:400.
13. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11:404.
14. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD003189.
15. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:1131.

16. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013; 24:2475.
17. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1781.
18. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J ClinOncol* 2005; 23:7974.
19. Martín M, Lluch A, Seguí MA, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17:1205.
20. vonMinckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008; 19:292.
21. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J ClinOncol* 2013; 31:4290.
22. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80:1430.
23. Rivera E, Erder MH, Moore TD, et al. Targeted filgrastim support in patients with early-stage breast carcinoma: toward the implementation of a risk model. *Cancer* 2003; 98:222.
24. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J ClinOncol* 1998; 16:716.
25. Aapro M, Schwenkglens M, Lyman GH, et al. Pegfilgrastim primary prophylaxis vs. current practice neutropenia management in elderly breast cancer patients receiving chemotherapy. *Crit Rev OncolHematol* 2010; 74:203.
26. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001; 12:1359.
27. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, et al. Identifying patients at high risk for neutropenic complications during chemotherapy for metastatic breast cancer with doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin: the development of a prediction model. *Am J ClinOncol* 2008; 31:369.
28. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117:1917.
29. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Ann Oncol* 2009; 20:513.

30. Sharma S, Rezai K, Driscoll D, et al. Characterization of neutropenic fever in patients receiving first-line adjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *GynecolOncol* 2006; 103:181.
31. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593.
32. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618.
33. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J ClinOncol* 1995; 13:1632.
34. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2001; 50:1161.
35. Haim N, Shulman K, Goldberg H, Tsalic M. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia. *Med Oncol* 2005; 22:229.
36. Chouaid C, Bassinet L, Fuhrman C, et al. Routine use of granulocyte colony-stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: an analysis using a Markov model. *J ClinOncol* 1998; 16:2700.
37. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:164.
38. Debled M, Houédé N, Madranges N, et al. Does chemotherapy-induced neutropaenia result in a postponement of adjuvant or neoadjuvant regimens in breast cancer patients? Results of a retrospective analysis. *Br J Cancer* 2007; 97:1642.
39. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997; 336:1776.
40. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121:492.
41. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J ClinOncol* 1996; 14:619.
42. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:31.
43. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10:181.
44. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106:2258.
45. Beveridge RA, Miller JA, Kales AN, et al. A comparison of efficacy of sargramostim (yeast-derived RhuGM-CSF) and filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the

- therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. *Cancer Invest* 1998; 16:366.
46. Stull DM, Bilmes R, Kim H, Fichtl R. Comparison of sargramostim and filgrastim in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:83.
 47. Wong SF, Chan HO. Effects of a formulary change from granulocyte colony-stimulating factor to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on outcomes in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2005; 25:372.
 48. Milkovich G, Moleski RJ, Reitan JF, et al. Comparative safety of filgrastim versus sargramostim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20:1432.
 49. Heaney ML, Toy EL, Vekeman F, et al. Comparison of hospitalization risk and associated costs among patients receiving sargramostim, filgrastim, and pegfilgrastim for chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer* 2009; 115:4839.
 50. Weycker D, Malin J, Barron R, et al. Comparative effectiveness of filgrastim, pegfilgrastim, and sargramostim as prophylaxis against hospitalization for neutropenic complications in patients with cancer receiving chemotherapy. *Am J ClinOncol* 2012; 35:267.
 51. Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J ClinOncol* 2005; 23:6908.
 52. Skarlos DV, Timotheadou E, Galani E, et al. Pegfilgrastim administered on the same day with dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2009; 77:107.
 53. Spunt SL, Irving H, Frost J, et al. Phase II, randomized, open-label study of pegfilgrastim-supported VDC/IE chemotherapy in pediatric sarcoma patients. *J ClinOncol* 2010; 28:1329.
 54. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14:29.
 55. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:727.
 56. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:514.
 57. Fox E, Widemann BC, Hawkins DS, et al. Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim versus filgrastim after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7361.
 58. Shi YK, Chen Q, Zhu YZ, et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study. *Anticancer Drugs* 2013; 24:641.
 59. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer* 2013; 13:386.

60. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J ClinOncol* 2010; 28:2914.

Gli Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi (ASE)

L'anemia è una costante in ambito oncologico, è presente nel 45% delle neoplasie solide all'esordio, mentre è una regola nelle neoplasie ematologiche (75-100%). Inoltre durante il trattamento si assiste ad un peggioramento del quadro anemico, l'incidenza sale fino al 54% nei pazienti affetti da neoplasie del polmone o ginecologiche, con un picco del 86% . L'anemia determina un peggioramento delle condizioni fisiologiche del paziente, riduce la riserva psicologica ed è la causa della fatigue che può determinare una disabilità grave. Inoltre appare come un fattore prognostico sfavorevole indipendente per la mortalità dei soggetti affetti da neoplasie e non correla con lo stadio della malattia.

L'anemia è caratterizzata da una diminuzione della concentrazione dell'emoglobina, riduzione della conta dei globuli rossi e dei valori di ematocrito. Il grado di anemia viene classificato secondo diverse scale come riportato nella **tabella 3**.

Tabella 3. Scale di gravità dell'anemia

Grado	Gravità	Scala National Cancer Institute (Hb g/dL)	Scala World Health Organization (Hb g/dL)
0	Nessuna	livelli normali	>11
1	Lieve	10-livelli normali	9,5-10
2	Moderata	8-10	8-9,4%
3	Severa	6,5-7,9	6,5-7,9
4	Rischio per la vita	<6,5	<6,5

Data l'ampia variazione nel livello di emoglobina tra soggetti sani, un valore universale "normale" è difficile da definire. In genere, nei pazienti con cancro, un livello di emoglobina inferiore agli 11 g/dL necessita una valutazione attenta delle cause. Per i pazienti con valori costanti di emoglobina, un calo superiore ai 2 g/dl dovrebbe indurre un'attenzione clinica. Attualmente la terapia di supporto prevede l'emotrasfusione o l'utilizzo di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ASE) associati o meno alla supplementazione di ferro.

Fisiopatologia

Le origini fisiopatologiche dell'anemia scolasticamente vengono ricondotte ad una diminuzione della produzione dei globuli rossi, ad un aumento della distruzione e alla perdita ematica.

Nel paziente con cancro l'eziologia appare multifattoriale. La sua gravità dipende da fattori legati al tipo di tumore, al paziente e al tipo di trattamento antineoplastico.

Il **tumore** può invadere direttamente il midollo osseo, causare perdite ematiche, essere responsabile di sindromi paraneoplastiche come l'emolisi o la DIC, oppure causare un'anemia delle malattie croniche, alla base della quale vi è un alterato utilizzo del patrimonio marziale dell'individuo. Le citochine (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ) hanno un'azione diretta infiammatoria nel sopprimere l'attività del midollo, mentre indirettamente riducono la secrezione di eritropoietina a livello renale, e incrementano la produzione di epidina a livello epatico. Questo ormone regola il metabolismo del ferro, e un suo incremento determina un ridotto assorbimento marziale intestinale e un ridotto utilizzo del ferro circolante che deriva dal fisiologico riciclo splenico, bloccando i macrofagi. Le scorte marziali presenti nel fegato tendono ad aumentare e di conseguenza anche i valori di ferritina.

Le condizioni generali del **paziente** e il suo stato nutrizionale sono importanti e devono essere valutate attentamente. Vi possono essere deficit di folati, di B12, deficit marziali, insufficienza renale cronica che favoriscono l'insorgere dell'anemia.

La chemioterapia e la radioterapia hanno un effetto **mielosopressivo** diretto sul midollo osseo. Alcune classi di farmaci inducono anemia più facilmente; altri farmaci (sali di platino) possono determinare una insufficienza renale concomitante che aggrava il quadro anemico, infine la somministrazione ripetuta di chemioterapia danneggia progressivamente la capacità rigenerativa del midollo.

Una valutazione iniziale del paziente dovrebbe prevedere il dosaggio di un esame emocromocitometrico completo, reticolociti, ac. folico, B 12, ferritina, transferrina e % saturazione transferrina, aptoglobina, Coombs diretto e indiretto, screening coagulativo, funzione renale, LDH, Bilirubina totale e diretta, TSH riflesso, sangue occulto nelle feci e valutare attentamente se vi sia una perdita ematica.

Ci sono due approcci comuni per valutare l'anemia: morfologico e cinetico. Utilizzando entrambi si può comprendere agilmente la causa dell'anemia.

L'approccio **morfologico** prevede la caratterizzazione dell'anemia in base al volume corpuscolare medio (MCV) dei globuli rossi riportato nell'esame emocromocitometrico:

Anemia microcitica (MCV<80 fL) causata più comunemente da carenza marziale; altre eziologie comprendono la talassemia, l'anemia da malattia cronica e l'anemia sideroblastica

Anemia macrocitica (MCV> 100 fL) causata più frequentemente da carenza di vitamina B12 o folati dovuta ad un ridotto apporto alimentare o ad un inadeguato assorbimento per mancanza di fattore intrinseco. Le cause più comuni di macrocitosi in assenza di anemia sono l'alcolismo e l'utilizzo di alcuni farmaci come l'idrossiurea e il trimetoprim-sulfametossazolo. Infine, spesso la macrocitosi è associata a sindromi mielodisplastiche.

Anemia normocitica (80-100 fL) presente nell'emorragia, nell'emolisi, nell'insufficienza del midollo osseo, nell'anemia delle malattie croniche (infiammazione cronica) o nell'insufficienza renale.

L'approccio **cinetico** prevede invece il conteggio dei reticolociti e ci informa sullo stato di salute del midollo osseo, se vi è una rapida produzione di globuli rossi oppure se il midollo è in fase di stallo.

Una conta reticolocitaria bassa indica una diminuita produzione di globuli rossi, suggerendo carenza di ferro, di vitamina B12 / folati, anemia aplastica, ipotiroidismo

(durante terapia con farmaci biologici), disfunzione del midollo osseo a causa della neoplasia o da terapia mielosoppressiva (radiazioni, chemioterapia).

Una conta reticolocitaria alta indica la produzione normale o aumentata RBC, suggerendo una perdita di sangue o un'emolisi nel paziente anemico.

Emotrasfusioni

Il vantaggio più evidente dell'emotrasfusione è il rapido incremento dei valori di emoglobina. In genere si pone indicazione alla trasfusione quando i valori di emoglobina scendono sotto gli 8 g/dL. La decisione di trasfondere non deve derivare unicamente dai valori di emoglobina raggiunti dal paziente, in quanto spesso l'organismo mette in campo dei meccanismi di adattamento che permettono di tollerare bassi valori di Hb. In caso di progressiva anemizzazione, si assiste ad una aumentata gittata cardiaca, un aumento del flusso coronarico, una modificazione della viscosità ematica e cambiamenti nel consumo ed estrazione dell'ossigeno dal torrente ematico. In effetti in clinica vi sono dei soggetti asintomatici, senza evidenti comorbidità, che tollerano agilmente bassi livelli di emoglobina, soprattutto se insorti lentamente. Questi pazienti non devono essere trasfusi immediatamente ma possono essere tenuti in osservazione ed eventualmente sottoposti ad una terapia di supporto che ripristini gradualmente valori ematici di emoglobina più sicuri.

I pazienti con evidenti comorbidità quali cardiopatia, malattie polmonari croniche, alterazioni vascolari cerebrali oppure i soggetti sintomatici, necessitano di emotrasfusioni per innalzare rapidamente i valori di emoglobina, quindi la concertazione di emoglobina a cui si deve porre attenzione appare più alta (intorno ai 10 mg/dL). Se l'anemia ha un esordio acuto, i sintomi sono più evidenti e compaiono per piccole riduzioni dei valori di emoglobina. Pertanto la necessità di decidere se sia necessaria una trasfusione immediata di globuli rossi si basa su una valutazione delle caratteristiche individuali del paziente, dal grado di severità dell'anemia e dalla presenza e gravità di comorbidità e dal giudizio clinico del medico.

Le unità di globuli rossi concentrati derivano da centrifugati di sangue donato o raccolte da pratiche di aferesi, sono in genere trattati con un anticoagulante (EDTA), hanno un contenuto di circa 300 cc con un Ht che varia dal 50% all' 80% e tipicamente contengono dai 42-80 g di Hb con circa 147-278 mg di ferro. In clinica, per ogni trasfusione donata al paziente, ci si attende un incremento dell'emoglobina pari a 1 g Hb o un incremento di Ht del 3% circa. Questo non avviene se contemporaneamente vengono infusi liquidi.

Infine il sovraccarico di ferro è comune nei soggetti che vengono sottoposti a numerose emotrasfusioni in un arco di tempo prolungato, come nei pazienti con mielodisplasia. E' difficile che si verifichi in pazienti che si sottopongono a trattamenti chemioterapici per un tempo inferiore ad un anno.

In genere si creano dei depositi di ferro saturi, non legati alla transferrina, che dopo 10-15 trasfusioni si depositano in organi quali fegato, cuore, pancreas, cute e ghiandole endocrine. La clinica appare caratterizzata da astenia, pelle scura, artralgia, epatomegalia, cardiomiopatia, o disturbi endocrini. Per la terapia chelante l'obiettivo è mantenere valori di ferritina al di sotto dei 1000 mcg/L.

Vi sono dei pazienti che per convinzioni personali o motivi religiosi **rifiutano le emotrasfusioni** (ad esempio i Testimoni di Geova). In questi soggetti bisogna valutare attentamente le terapie mielosoppressive, ridurre al minimo i prelievi ematici per esami di laboratorio, utilizzare farmaci antifibrinolitici per emorragie del cavo orale, prevenire e trattare in modo aggressivo le mucositi, sopprimere le mestruazioni, ridurre al minimo i sanguinamenti gastrointestinali utilizzando inibitori della pompa protonica ed emollienti per le feci. Eventuali carenze marziali, deficit nutrizionali o anomalie della coagulazione di

base dovrebbero essere valutate e corrette prima del trattamento mielosoppressivo, così come l'utilizzo di eritropoietina andrebbe avviata non appena i valori di emoglobina dovessero scendere sotto i 12 g/dL. Infine i pazienti dovrebbero essere adeguatamente informati sia del rischio derivante dalla mancata trasfusione, sia di scelte terapeutiche meno efficaci che possano modificare l'esito della terapia oncologica. In caso di rischio della vita si può somministrare ossigeno ad alti flussi per via inalatoria.

Tabella 4. Stima dei rischi correlati alle trasfusioni per unità trasfuse

Evento Avverso	Rischio Stimato
Immunologico	
Malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD)	non comune
Orticaria o altre reazione cutanee	I in 50-100
Alloimmunizzazione	I in 100
Reazione febbrile	I in 300
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	I in 5000
Reazione emolitica	I in 6000
Anafilassi	I in 20,000-50,000
Emolisi fatale	I in 1,000,000
Immunomodulazione	non noto
Infettivo	
Sepsi fatale	I in 500,000
Human T-lymphotropic virus (HTLV) I e II	I in 641,000
Epatite B	I in 100,000-200,000
Epatite C	I in 1,000,000-2,000,000
HIV 1 e 2	I in 2,000,000-3,000,000
Altro	
Errori Trasfusionali	I in 14,000-19,000

Adapted from Klein HG et al. *Lancet* 2007;370:415-426

Eritropoietina.

La produzione di globuli rossi è normalmente controllata dall'eritropoietina, una citochina prodotta nei reni. In ambito clinico è stata introdotta nel 1989. Gli ASE sono composti sintetici, costituiti da eritropoietina umana ricombinante in grado di stimolare l'eritropoiesi nei pazienti con bassi livelli ematici di emoglobina. A differenza delle trasfusioni che aumentano immediatamente il livello di Hb, gli ASE possono richiedere settimane per ottenere una risposta dell'Hb, ma sono efficaci nel mantenere un livello di emoglobina costante con somministrazioni ripetute. Non tutti i pazienti rispondono alla terapia con ASE. E' necessario, prima dell'utilizzo, parametrare il patrimonio marziale dell'individuo. L'utilizzo maggiore di ASE è avvenuto nel 2003 e 2004, tuttavia dopo la dimostrazione di un aumentato rischio di TEV e la possibilità di un lieve incremento della mortalità per alcuni sottotipi di tumore, si è assistito ad una riduzione dell'uso.

Benefici e rischi della terapia con ASE

Il principale beneficio delle eritropoietine è la possibilità di evitare le emotrasfusioni. È stato dimostrato in modo definitivo che l'utilizzo di eritropoietine può ridurre del 40% il rischio relativo di essere sottoposti ad emotrasfusioni nei pazienti con cancro durante trattamenti mielosoppressivi. Il sangue è un bene prezioso e la disponibilità è limitata alla sensibilità dei donatori. Attualmente l'approvvigionamento è minore rispetto alle necessità nel nostro Paese e quindi bisogna limitarne l'utilizzo alle reali necessità.

In secondo luogo gli ASE migliorano la qualità di vita dei pazienti, perché permettono di mantenere valori di emoglobina costanti, riducendo la fatigue indicata spesso come un fattore costante e ampiamente limitante nei soggetti sottoposti a trattamenti chemioterapici.

Il rischio più significativo della somministrazione di ASE è il tromboembolismo venoso, in particolare quando vengono somministrati con valori di emoglobina superiori ai 12 g/dL. Numerose meta-analisi concludono per un rischio statisticamente significativo e odds ratio che vanno da 1,48 a 1,69. Pertanto il rischio tromboembolico va valutato attentamente considerando altri fattori di rischio per TEV quali: precedente storia di TEV, mutazioni ereditarie, ipercoagulabilità, elevata conta piastrinica pre-chemioterapia, intervento chirurgico recente, agenti ormonali, inattività prolungata da ricovero, steroidi e comorbidità come l'ipertensione.

Dal 2007, quando la FDA ha ristretto l'uso clinico degli ASE, si discute se possano influenzare la sopravvivenza globale del paziente oncologico. Gli allarmi nascevano da meta-analisi che includevano sia gli studi iniziali in cui l'eritropoietina veniva utilizzata per rialzare i valori di emoglobina, sia studi in cui veniva utilizzata per mantenere target di emoglobina superiori ai 12 g/dL durante trattamenti radioterapici e chemioterapici. Si riteneva che una maggiore concentrazione di ossigeno nei tessuti, grazie a valori più elevati di emoglobina, permettesse un miglior risultato terapeutico. Nel 2012 una meta-analisi della Cochrane confermava il rischio di riduzione della sopravvivenza globale nel caso gli ASE fossero stati somministrati per valori di Hb > 12 g/dL.

Successivamente l'associazione tra aumento della mortalità e la terapia con ASE è stata smentita da molte altre meta-analisi, tra cui due studi delle autorità europee di vigilanza che non riportano un effetto statisticamente significativo sulla mortalità o sulla progressione di malattia. Inoltre, diversi studi recenti di farmacovigilanza non hanno registrato alcuna diminuzione della sopravvivenza con l'uso ASE nei pazienti con anemia correlata alla chemioterapia quando veniva utilizzato un intervallo target di emoglobina di 13 g/dl. Una recente meta-analisi di tre studi randomizzati, controllati con placebo, in pazienti giapponesi con anemia durante chemioterapia, non ha mostrato un aumento della mortalità associata all'uso di ASE. In questo studio, 511 pazienti con tumore solido o linfoma sono stati trattati con epoietina beta o darbepoetina alfa. Gli endpoint di efficacia di questo studio includevano trasfusioni di eritrociti e la trasfusione trigger (cioè prima trasfusione con Hb inferiore a 8 g/dL) dalla settimana 5 fino alla fine del trattamento. Endpoint di sicurezza sono stati determinati da OS ed eventi tromboembolici. Il rischio di trasfusione è stato ridotto del 53% con il trattamento ASE rispetto al gruppo placebo (RR: 0,47; 95% CI: 0,29 - 0,76), mentre il sistema operativo è stato equivalente (HR: 1,00, 95% CI: 0,75 - 1,34; mediana: 13,3 mesi). I tassi di eventi tromboembolici sono stati lo 0,7% nei pazienti trattati con ASE e l'1,7% nel gruppo placebo (P= NS; nessun decesso). Gli autori dello studio evidenziano molte differenze tra questo studio e la meta-analisi della Cochrane del 2012. La prima differenza è il periodo di tempo in cui sono stati condotti questi studi. La recente analisi comprendeva studi effettuati tra il 2006 e il 2009, quando vi era la consapevolezza della possibile associazione tra l'uso di ASE e l'aumento della

mortalità. Pertanto, i pazienti potevano avere una maggiore vigilanza, almeno settimanale, come indicato dal requisito di monitoraggio Hb e la creazione di valori di cut-off pre-determinati per l'abbandono dello studio. Inoltre, solo i pazienti con anemia durante chemioterapia sono stati inclusi nei tre studi giapponesi. Oltre a ottenere un OS equivalente nei due bracci, la qualità della vita, in termini di fatigue, è apparsa migliore nei soggetti trattati con ASE. Questa è stata misurata mediante l'inclusione di questionari della valutazione funzionale del Cancer Therapy-Anemia.

Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA (<http://www.ema.europa.eu/>) ha analizzato i dati provenienti da tutti gli studi recenti e progressi che hanno dimostrato un incremento del rischio di progressione tumorale, di tromboembolismo venoso e di riduzione della sopravvivenza nei pazienti neoplastici che assumevano ASE. A seguito di queste valutazioni, il CHMP ha concluso che il beneficio correlato all'uso degli agenti eritropoietici, nelle indicazioni approvate, continua ad essere superiore rispetto ai rischi segnalati.

L'uso degli ASE è controindicato in soggetti con ipertensione arteriosa non controllata. La pressione arteriosa dovrebbe essere controllata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici e monitorata regolarmente durante il trattamento. Le convulsioni sono state riportate nei pazienti con insufficienza renale trattati con agenti eritropoietici. Non è chiaro se i pazienti neoplastici che ricevono ASE siano a rischio di convulsioni, tuttavia i livelli di Hb devono essere monitorati per ridurre il rischio di ipertensione e convulsioni.

Tra il 1998 ed il 2004, circa 200 casi di Aplasia pura della serie rossa (Pure Red Cell Aplasia; PRCA) sono stati riportati in pazienti nefropatici trattati con eritropoietina. Oltre il 90% di questi casi si sono verificati in pazienti trattati con epoietina alfa. I pazienti che presentano una perdita della risposta iniziale agli agenti eritropoietici, con grave peggioramento dello stato di anemia associato ad una bassa conta di reticolociti, dovrebbero essere valutati per una possibile PRCA che, se confermata, obbliga ad un'immediata sospensione della terapia con ASE.

Modalità somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici è necessario effettuare una valutazione dello stato marziale dell'organismo, con un dosaggio di sideremia, TSAT% e ferritina. Questo al fine di poter correggere, tramite un adeguato supporto marziale per via endovenosa (EV), un'eventuale carenza funzionale o assoluta di ferro nell'ambito di un corretto impiego degli agenti eritropoietici. Infatti in oncologia numerosi studi clinici hanno evidenziato come appaia giustificata la terapia con ferro EV in associazione a ASE, non solo nei soggetti con carenza funzionale, ma anche nei pazienti con stato basale marziale nella norma.

Nel paziente con carenza assoluta di ferro (TSAT <10% o ferritina al di sotto del range di normalità) è necessario anteporre la terapia marziale all'eventuale impiego degli ASE.

Nel paziente con carenza funzionale (TSAT <20% e ferritinemia < 800 ng/ml) vi è indicazione a somministrare terapia sostitutiva con ferro per via endovenosa durante il trattamento con ASE. Più in generale, la supplementazione marziale dovrebbe essere consigliata per valori di TSAT compresi tra 10% e 50% e ferritinemia compresa tra 100 e 800 ng/mL.

I prodotti disponibili in Italia per via parenterale sono il sodio ferri gluconato e il carbossimaltoso ferrico. Altri prodotti sono in fase di introduzione nella pratica clinica.

In caso si utilizzi il sodio ferrigluconato, la dose di ferro elementare consigliata in associazione a ASE è di 125 mg in infusione breve, ripetibile, in base alle esigenze cliniche, da 2 volte alla settimana a 1 volta ogni 2 settimane fino al raggiungimento di una dose totale di 750-1000 mg (in pazienti con stato del ferro normale) o 2000 mg (in pazienti con carenza funzionale). Se viene utilizzato invece il carbossimaltoso ferrico, la dose di 1000 mg o 2000 mg può essere somministrata in una o due sedute, facilitando di molto l'impiego clinico del ferro con minori rischi di insorgenza di tromboflebiti rispetto al ferro gluconato.

Le preparazioni di ferro EV sono sicure e sostanzialmente prive di effetti collaterali gravi. L'incidenza di reazioni anafilattiche fatali sono estremamente rare (<1:200.000) e prevenibili con una dose test di ferro somministrata lentamente in occasione dell'avvio della terapia.

In oncologia gli ASE sono somministrati per via sottocutanea.

Le dosi raccomandate sono:

eritropoietina alfa e beta 10.000 U 3 volte alla settimana;

eritropoietina beta 30.000 U 1 volta alla settimana;

eritropoietina alfa 40.000 U 1 volta alla settimana;

darboepoietina 150 mcg alla settimana o 500 mcg ogni 3 settimane.

Conclusioni

In conclusione gli ASE devono essere utilizzati solamente per i pazienti affetti da anemia durante un trattamento chemioterapico e la somministrazione deve essere interrotta una volta completato il ciclo di trattamento. Tutti gli altri pazienti dovrebbero essere sottoposti a emotrasfusioni. L'inizio della terapia dovrebbe prevedere il raggiungimento di valori di Hb inferiori ai 10 g/dL. Durante l'utilizzo di ASE bisogna monitorare attentamente i livelli di emoglobina e cercare di utilizzare la dose più bassa che mantenga valori costanti di Hb e sospendere la terapia nel caso in cui l'Hb superi i 12 g/dL. Il timing di somministrazione rispetto alla chemioterapia non modifica l'efficacia terapeutica degli ASE. I valori di Hb devono essere misurati settimanalmente sino alla loro stabilizzazione. Se il livello di Hb subisce un incremento ≥ 1 g/dL in 2 settimane, la dose di ASE deve essere ridotta del 25% - 50%.

I pazienti sintomatici che necessitano, per motivi clinici, di un rialzo immediato del valore di Hb, devono essere sottoposti ad emotrasfusioni. Per i pazienti sintomatici, che non richiedono correzione immediata, le possibili opzioni sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie e dalla terapia con ASE. I pazienti candidati a ricevere terapia con ASE devono essere informati su rischi e benefici del trattamento. Nei pazienti asintomatici è necessaria un'attenta valutazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di anemia. Le opzioni per questi pazienti, richiedenti trasfusione, dovrebbero includere l'osservazione o la terapia con ASE se i livelli di Hb sono < 10 g/dL. In tutti i pazienti va valutato attentamente il patrimonio marziale e la supplementazione marziale dovrebbe essere consigliata per valori di TSAT compresi tra 10% e 50% e ferritinemia compresa tra 100 e 800 ng/mL.

Non è definito un valore ottimale di Hb che deve essere mantenuto durante i trattamenti con ASE. La concentrazione di Hb dovrebbe raggiungere i valori minimi per evitare le emotrasfusioni e i sintomi clinici. Il dosaggio di ASE dovrebbe essere ridotto non appena la Hb abbia raggiunto un valore sufficiente o quando aumenti più di 1 g/dL in 2 settimane.

Il trattamento con ASE dovrebbe essere interrotto se non vi è risposta al trattamento entro 6 -8 settimane, come evidenziato da un aumento di Hb inferiore a 1g/dL, o se non riduce il fabbisogno trasfusionale.

Tabella 5. Raccomandazioni per l'utilizzo ASE

- ❖ Gli ASE vengono utilizzati nei soli pazienti oncologici durante chemioterapia per valori di HB < 10,0 g/dL
- ❖ E' necessario valutare il patrimonio marziale dell'organismo e la supplementazione marziale dovrebbe essere consigliata per valori di TSAT > 10% e < 50%, ferritinemia > 100 e < 800 ng/mL
- ❖ Una valutazione iniziale del paziente dovrebbe prevedere il dosaggio di un esame emocromocitometrico completo, reticolociti, ac. folico, B 12, ferritina, transferrina e % saturazione transferrina, aptoglobina, Coombs diretto e indiretto, screening coagulativo, fz renale. LDH, Bil tot e diretta, TSH riflesso, sangue occulto feci e valutare attentamente se vi sia una perdita ematica
- ❖ Durante l'utilizzo di ASE bisogna monitorare attentamente i livelli di emoglobina e cercare di utilizzare la dose più bassa che mantenga costanti valori di Hb, e sospendere la terapia nel caso in cui l'Hb superi i 12 g/dL o quando aumenta più di 1 g in 2 settimane
- ❖ Deve essere valutato il rischio tromboembolico prima della somministrazione degli ASE
- ❖ Sono controindicati nei pazienti affetti da ipertensione non controllata
- ❖ Se il livello di Hb subisce un incremento ≥ 1 g/dL in 2 settimane, la dose di ASE deve essere ridotta del 25% - 50%
- ❖ I pazienti candidati a ricevere terapia con ASE devono essere informati dei rischi e benefici del trattamento.
- ❖ Il trattamento con ASE dovrebbe essere interrotto se non vi è risposta al trattamento entro 6 -8 settimane

Bibliografia

1. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989; 87:638.
2. Schilling RF. Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med* 1991; 115:572.
3. Lind M, Vernon C, Cruickshank D, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer* 2002; 86:1243.
4. Samol J, Littlewood TJ. The efficacy of rHuEPO in cancer-related anaemia. *Br J Haematol* 2003; 121:3.
5. Straus DJ, Testa MA, Sarokhan BJ, et al. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetinalfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer* 2006; 107:1909.
6. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116:4045.
7. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4996.
8. Klarenbach S, Manns B, Reiman T, et al. Economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer. *Cancer* 2010; 116:3224.
9. Vekeman F, Bookhart BK, White J, et al. Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply margin. *Transfusion* 2009; 49:895.
10. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database SystRev* 2012; 12:CD003407.
11. Pronzato P, Cortesi E, van derRijt CC, et al. Epoetinalfa improves anemia and anemia-related, patient-reported outcomes in patients with breast cancer receiving myelotoxic chemotherapy: results of a European, multicenter, randomized, controlled trial. *Oncologist* 2010; 15:935.
12. Chang J, Couture F, Young S, et al. Weekly epoetinalfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:2597.
13. Bohlius J, Tonia T, Nuesch E, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014; 111:33.
14. Glaspy J. Update on safety of ESAs in cancer-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10:659.
15. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299:914.
16. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:E62.
17. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102:301.
18. Grant MD, Piper M, Bohlius J, et al. Comparative Effectiveness Review Number 113: Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update

<http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/170/1480/cancer-anemia-treatment-report-130425.pdf> (Accessed on July 18, 2013).

19. Cella D, Eton DT, Lai JS, et al. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:547.
20. Hudis CA, Vogel CL, Gralow JR, et al. Weekly epoetin- α during adjuvant chemotherapy for breast cancer: effect on hemoglobin levels and quality of life. *Clin Breast Cancer* 2005; 6:132.
21. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Epoetin- β treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer* 2009; 101:1961.
22. Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin- β on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer* 2008; 99:14.
23. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100:2303.
24. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20:4083.
25. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:489.
26. Robnett TJ, Machtay M, Hahn SM, et al. Pathological response to preoperative chemoradiation worsens with anemia in non-small cell lung cancer patients. *Cancer J* 2002; 8:263.
27. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214.
28. Waters JS, O'Brien ME, Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:601.
29. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:705.
30. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1255.
31. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin- α in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5960.
32. Brower V. Erythropoietin may impair, not improve, cancer survival. *Nat Med* 2003; 9:1439.
33. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25:1027.
34. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0

- g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *GynecolOncol* 2008; 108:317.
35. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J ClinOncol* 2008; 26:132.
 36. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008; 111:25.
 37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).
 38. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43:258.
 39. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetinalfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:2838.
 40. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1532.
 41. Rosenzweig MQ, Bender CM, Lucke JP, et al. The decision to prematurely terminate a trial of R-HuEPO due to thrombotic events. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:185.
 42. Paladini L, Clark O, Clark L, et al. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) for the Treatment of Chemotherapy Induced Anemia in Patients with Hemoglobin Levels(Hb) <11g/dL- a Systematic Review and Meta-Analysis (abstract 1305). *Blood* 2008; 112: 1305. Abstract available online at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1305?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Paladini&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=112&issue=11&resourcetype=HWCIT> (Accessed on July 23, 2013).
 43. Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer* 2012; 76:478.
 44. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Adding epoetinalfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1018.
 45. Nitz U, Gluz O, Zuna I, et al. Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetinalfa on event-free survival in early breast cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:75.
 46. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, et al. Randomized study of darbepoetinalfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck: Final outcome of the DAHANCA 10 trial (abstract). *J ClinOncol* 2009; 27(suppl): abstract 6007. Abstract available online at http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=35348 (Accessed on March 26, 2012).
 47. Acs G, Acs P, Beckwith SM, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61:3561.
 48. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24:1021.

49. Liang K, Esteva FJ, Albarracin C, et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell* 2010; 18:423.
50. Hedley BD, Allan AL, Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6373.
51. Belenkov AI, Shenouda G, Rizhevskaya E, et al. Erythropoietin induces cancer cell resistance to ionizing radiation and to cisplatin. *Mol Cancer Ther* 2004; 3:1525.
52. Sinclair AM, Todd MD, Forsythe K, et al. Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Cancer* 2007; 110:477.
53. Todaro M, Turdo A, Bartucci M, et al. Erythropoietin activates cell survival pathways in breast cancer stem-like cells to protect them from chemotherapy. *Cancer Res* 2013; 73:6393.
54. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer* 2012; 106:1249.
55. Laugsch M, Metzen E, Svensson T, et al. Lack of functional erythropoietin receptors of cancer cell lines. *Int J Cancer* 2008; 122:1005.
56. Hardee ME, Kirkpatrick JP, Shan S, et al. Human recombinant erythropoietin (rEpo) has no effect on tumour growth or angiogenesis. *Br J Cancer* 2005; 93:1350.
57. Swift S, Ellison AR, Kassner P, et al. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010; 115:4254.
58. Brown WM, Maxwell P, Graham AN, et al. Erythropoietin receptor expression in non-small cell lung carcinoma: a question of antibody specificity. *Stem Cells* 2007; 25:718.
59. Elliott S, Busse L, Bass MB, et al. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006; 107:1892.
60. Elliott S, Busse L, McCaffery I, et al. Identification of a sensitive anti-erythropoietin receptor monoclonal antibody allows detection of low levels of EpoR in cells. *J Immunol Methods* 2010; 352:126.
61. Hardee ME, Cao Y, Fu P, et al. Erythropoietin blockade inhibits the induction of tumor angiogenesis and progression. *PLoS One* 2007; 2:e549.
62. Okazaki T, Ebihara S, Asada M, et al. Erythropoietin promotes the growth of tumors lacking its receptor and decreases survival of tumor-bearing mice by enhancing angiogenesis. *Neoplasia* 2008; 10:932.
63. Carlini RG, Reyes AA, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis in vitro. *Kidney Int* 1995; 47:740.
64. Ribatti D, Presta M, Vacca A, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood* 1999; 93:2627.
65. Kirkeby A, Torup L, Bochsén L, et al. High-dose erythropoietin alters platelet reactivity and bleeding time in rodents in contrast to the neuroprotective variant carbamyl-erythropoietin (CEPO). *ThrombHaemost* 2008; 99:720.
66. Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8:1247.
67. Hadland BK, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: potential dangers and biologic mechanisms. *J ClinOncol* 2009; 27:4217.
68. Press release available at www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf.
69. www.fda.gov/medwatch/safety/2008/ESA_DHCP_Aug2008.pdf (Accessed on November 02, 2010).

70. Food and Drug Administration. FDA information on ESAs. 2010. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/>. Accessed July 23, 2014.
71. Goldberg P. Study finds more deaths on aranesp arm in cancer anemia study, no benefit seen. *Cancer Lett* 2007; 33:1.
72. Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J ClinOncol* 2008; 26:1040.
73. 20030125 Study Group Trial, Glaspy J, Vadhan-Raj S, et al. Randomized comparison of every-2-week darbepoetinalfa and weekly epoetinalfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:2290.
74. Steensma DP, Molina R, Sloan JA, et al. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. *J ClinOncol* 2006; 24:1079.
75. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J ClinOncol* 2004; 22:1301.
76. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetinalfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12:231.
77. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:1689.
78. Littlewood TJ, Zagari M, Pallister C, Perkins A. Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients. *Oncologist* 2003; 8:99.
79. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120:1037.
80. Pavese I, Satta F, Todi F, et al. High serum levels of TNF- α and IL-6 predict the clinical outcome of treatment with human recombinant erythropoietin in anaemic cancer patients. *Ann Oncol* 2010; 21:1523.
81. FDA letter available online at www.fda.gov/medwatch/safety/2008/ESA_DHCP_Aug2008.pdf (Accessed on November 02, 2010).
82. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? *J ClinOncol* 2008; 26:1022.
83. United States Food and Drug Administration Med Watch <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150441.htm> (Accessed on June 02, 2011).
84. Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, et al. Randomised, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer* 2011; 105:1267.
85. US Food and Drug Administration medication guide for darbepoetinalfa (Aranesp), Available online at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm085918.pdf> (Accessed on November 01, 2010).
86. US Food and Drug Administration medication guide for epoetinalfa (Procrit) available online at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drugsafety/ucm088988.pdf> (Accessed on November 01, 2010).

87. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; 84:1056.
88. González-Barón M, Ordóñez A, Franquesa R, et al. Response predicting factors to recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2002; 95:2408.
89. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetinalfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19:2875.
90. Shasha D, George MJ, Harrison LB. Once-weekly dosing of epoetin-alpha increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Cancer* 2003; 98:1072.
91. Henry DH, Gordan LN, Charu V, et al. Randomized, open-label comparison of epoetinalfa extended dosing (80 000 U Q2W) vs weekly dosing (40 000 U QW) in patients with chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1403.
92. Kotasek D, Steger G, Faught W, et al. Darbepoetinalfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer* 2003; 39:2026.
93. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetinalfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122:394.
94. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetinalfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:273.
95. Gordon D, Nichols G, Ben-Jacob A, et al. Treating anemia of cancer with every-4-week darbepoetinalfa: final efficacy and safety results from a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oncologist* 2008; 13:715.
96. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetinalfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1211.
97. Schwartzberg LS, Yee LK, Senecal FM, et al. A randomized comparison of every-2-week darbepoetinalfa and weekly epoetinalfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung, or gynecologic cancer. *Oncologist* 2004; 9:696.
98. Senecal FM, Yee L, Gabrail N, et al. Treatment of chemotherapy-induced anemia in breast cancer: results of a randomized controlled trial of darbepoetinalfa 200 microg every 2 weeks versus epoetinalfa 40,000 U weekly. *Clin Breast Cancer* 2005; 6:446.
99. Brugnara C, Chambers LA, Malynn E, et al. Red blood cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: iron-deficient erythropoiesis in iron-replete subjects. *Blood* 1993; 81:956.
100. Goodnough LT, Price TH, Friedman KD, et al. A phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in nonanemic orthopedic patients subjected to aggressive removal of blood for autologous use: dose, response, toxicity, and efficacy. *Transfusion* 1994; 34:66.
101. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21:627.
102. Goodnough LT. Erythropoietin and iron-restricted erythropoiesis. *ExpHematol* 2007; 35:167.

103. Katodritou E, Zervas K, Terpos E, Brugnara C. Use of erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron for cancer and treatment-related anaemia: the need for predictors and indicators of effectiveness has not abated. *Br J Haematol* 2008; 142:3.
104. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116:4754.
105. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J ClinOncol* 2008; 26:1611.
106. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26:1619.
107. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alpha for patients with chemotherapy-associated anemia. *J ClinOncol* 2011; 29:97.
108. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study. *Oncologist* 2010; 15:894.
109. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res ClinOncol* 2012; 138:179.
110. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *ActaOncol* 2013; 52:18.
111. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v244.
112. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Total dose iron dextran infusion in cancer patients: is it SaFe2+? *J NatlComprCancNetw* 2012; 10:669.
113. Bennett CL, Henke M, Lai SY. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of cancer-associated anemia - reply. *JAMA* 2008;300:2855-2857.
114. Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alpha in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J ClinOncol* 2010;28:2239- 2245.
115. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:2874-2880.
116. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel +/- darbepoetin alpha in primary breast cancer--results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011;22:1988-1998.
117. Pirker R, Ramlau RA, Schuetz W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008;26:2342-2349
118. Ohashi Y, Uemura Y, Fujisaka Y, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alpha treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality:

Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Sci* 2013;104:481-485.

119. Grote T, Yeilding AL, Castillo R, et al. Efficacy and safety analysis of epoetinalfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J ClinOncol* 2005;23:9377-9386.

