

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

kvens ved træning i 28. og 38. graviditetsuge sås der på intet tidspunkt føtal bradykardi. Kvinderne blev inddelt i fire grupper i henhold til det antal træningssessioner, de reelt gennemførte. De 61 kvinder, der trænede mest, havde kortere hospitalindlæggelse i forbindelse med fødslen, fødte sjældnere ved kejsersnit og fødte børn med højere Apgar-score. Forskellene var signifikante. På baggrund af de sparsomme data tolker vi det således, at der ingen evidens er for, at styrketræning under graviditet har negative konsekvenser for mor og barn. Indtil yderligere viden er tilgængelig bør gravide formentlig fortrinsvist styrketræne i siddende stilling og undgå at intensivere styrketræning af underkroppen.

Argumentet for dette er, at visse øvelser af underkroppen øger bugtrykket markant – hvorfor træningen ikke skal intensiveres.

Perspektivering

Den nyeste viden tyder på, at fysisk aktivitet før og i graviditeten har beskyttende effekt på udvikling af GDM og præeklamps. Den eksisterende litteratur tyder endvidere på, at fysisk aktivitet i graviditeten ikke har u hensigtsmæssig effekt på risikoen for præterm fødsel, fødselskomplikationer og barnets fødselsvægt, men snarere en gunstig effekt. Emnerne er dog endnu ikke velbelyst. Der er ingen evidens for, at styrketræning under graviditeten har negative konsekvenser for mor og barn, men gravide bør formentlig fortrinsvist styrketræne i siddende stilling og ikke intensivere træning af underkroppen. På baggrund af den foreliggende viden synes det rimeligt, som anført i Tabel 1, at motivere raske gravide kvinder til at påbegynde

moderat fysisk aktivitet i graviditeten eller til at fastholde det nuværende fysiske aktivitetsniveau. Gravide, der normalt er fysisk aktive på meget højt niveau, bør evt. reducere niveauet lidt.

Korrespondance: Hanne K. Hegaard, JMC Forskning – Blegdamsvej, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: Hanne.Hegaard@rh.dk

Antaget: 9. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Kramer MS. Aerobic exercise for women during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD000180. DOI: 10.1002/14651858.CD000180.
2. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA et al. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159:663-70.
3. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM et al. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2003;41:1273-80.
4. Clapp JF, III. The course of labor after endurance exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1799-1805.
5. Magann EF, Evans SF, Weitz B et al. Antepartum, intrapartum, and neonatal significance of exercise on healthy low-risk pregnant working women. *Obstet Gynecol* 2002;99:466-72.
6. Clapp JF, III, Kim H, Burciu B et al. Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1484-8.
7. Clapp JF, III, Kim H, Burciu B et al. Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:142-7.
8. Bell R, Palma S. Antenatal exercise and birthweight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:70-3.
9. Avery ND, Stocking KD, Tranmer JE et al. Fetal responses to maternal strength conditioning exercises in late gestation. *Can J Appl Physiol* 1999;24:362-76.
10. Hall DC, Kaufmann DA. Effects of aerobic and strength conditioning on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1199-1203.

Erythropoietin til patienter med maligne sygdomme

En analyse af et systematisk Cochrane-review

Overlæge Lena K. Specht & professor Mikael Rørth

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik

Anæmi forekommer hyppigt hos kræftpatienter [1]. Prævalensen afhænger af svulsttype, sygdomsudbredelse og behandling. Genesen er ofte multifaktoriel, men ikke sjældent synes anæmien alene at være relateret til den maligne sygdom [2]. Denne »canceranæmi« er karakteriseret ved en interaktion mellem tumorcellepopulationen og immunsystemet og fører

til aktivering af makrofager og en øget udskillelse af forskellige cytokiner. Dette fører til insufficient endogen erythropoietinproduktion, undertrykkelse af differentieringen af erytroide forstadier i knoglemarven og ændringer i jernstofskiftet. Anæmien forværres ofte af strålebehandling eller behandling med cytostatika.

Anæmi giver de velkendte fysiske symptomer som hovedpine, hjertebanken, åndenød og træthed. Disse symptomer har væsentlig negativ indflydelse på patienternes livskvalitet. Træthed er det hyppigste symptom hos kræftpatienter (70-80%) og den vigtigste årsag til nedsat livskvalitet [3]. Et andet aspekt er,

Erythropoietin for patients with malignant disease

Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennet C, Engert A

This review should be cited as Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennet C, Engert A. Erythropoietin for patients with malignant disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003407.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub2.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 16 May 2004.

Background: Anaemia associated with cancer and cancer therapy is an important clinical factor in the treatment of malignant diseases. Therapeutic alternatives are recombinant human erythropoietin (EPO) and red blood cell transfusions.

Objectives: The aim of this systematic review was to assess the effect of erythropoietin to either prevent or treat anaemia in cancer patients.

Search strategy: We searched the Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (01/1985 to 12/2001), EMBASE (01/1985 to 12/2001), other databases and reference lists of articles. We also contacted experts in the field and pharmaceutical companies.

Selection criteria: Randomised controlled trials comparing the use of recombinant human erythropoietin (plus transfusion if needed) with red blood cell transfusions alone for the treatment or prevention of anaemia in cancer patients.

Data collection and analysis: Two reviewers independently assessed trial quality and extracted data. All authors from included studies were contacted for additional information.

Main results: Twenty seven trials with 3287 adults were included. Use of erythropoietin significantly reduced the relative risk of red blood cell transfusions (RR 0.67; 95% CI 0.62 to 0.73, 25 trials, n = 3069). On average participants in the erythropoietin group received one unit of blood less than the control group (WMD -1.00; 95% CI -1.31 to -0.70, 13 trials, n = 2056). For participants with baseline haemoglobin below 10 g/dL haematological response was observed more often in participants receiving EPO (RR 3.60; 95% CI 3.07 to 4.23, 14 trials, n = 2347). There was inconclusive evidence whether EPO improves tumour response (fixed effect RR 1.36; 95% CI 1.07 to 1.72, seven trials, n = 1150; random effects: RR 1.21; 95% CI 0.92 to 1.59) and overall survival (adjusted data: HR 0.81; 95% CI 0.67 to 0.99; unadjusted data: HR 0.84; 95% CI 0.69 to 1.02, 19 trials, n = 2865). There were no statistically significant adverse effects. Evidence was inconclusive with respect to quality of life and fatigue.

Authors' conclusions: There is consistent evidence that the administration of erythropoietin reduces the risk for blood transfusions and the number of units transfused in cancer patients. For patients with baseline haemoglobin below 10 g/dL there is strong evidence that erythropoietin improves haematological response. There is inconclusive evidence whether erythropoietin improves tumour response and overall survival. Research on side effects is inconclusive.

at anæmi ved en række tumorformer er en uafhængig, negativ prognostisk faktor, men det er derimod ikke klart dokumenteret, at en øgning i hæmoglobin bedrer prognosen [4].

Blodtransfusion var indtil for ca. ti år siden den eneste behandling for symptomgivende anæmi, når der ikke var tale om jern-, B₁₂- eller folinsyremangel. Anvendelsen af blodtransfusion hos kræftpatienter har været forholdsvis restriktiv, dels på grund af risikoen for komplikationer, dels fordi donorblod mange steder er en begrænset resurse.

Erythropoietin (EPO) har været anvendt i en årrække til behandling af anæmi hos patienter med nyreinsufficiens og har hos disse patienter medført et klart løft i livskvaliteten [5]. I 1990 blev stoffet introduceret til kræftpatienter, og der er siden blevet publiceret adskillige arbejder om effekten; de fleste dog ukontrollerede fase II-undersøgelser. Retningslinjer for EPO-behandling, baseret på den foreliggende evidens, er også blevet publiceret, de mest omfattende blev publiceret af Ame-

rican Society of Clinical Oncology og American Society of Hematology i fællesskab i 2002 [6].

Cochrane-bedømmelsen

I Cochrane Library er der for nylig blevet publiceret en meta-analyse af effekten af EPO hos kræftpatienter [7]. Formålet med Cochrane-analysen var at give en systematisk gennemgang af den foreliggende evidens fra randomiserede undersøgelser vedrørende effekten af EPO til forebyggelse og behandling af anæmi hos patienter med maligne sygdomme med hensyn til hæmatologisk respons, transfusionsbehov, livskvalitet, tumorrespons, overlevelse og bivirkninger.

Kriterierne for indgang i metaanalysen var følgende: 1) randomiserede undersøgelser af rekombinant humant EPO (plus transfusion hvis nødvendigt) versus transfusion alene til forebyggelse eller behandling af anæmi. Placebokontrol krævedes ikke. Undersøgelser, hvori man anvendte usikre rando-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

miseringsmetoder, og igangværende undersøgelser blev ikke inkluderet, 2) alle indgåede patienter skulle have en kræftsygdom og være anæmiske (hæmoglobin < 12 g/dl (7,5 mmol/l)) eller i risiko for at få anæmi på grund af kemoterapi og/eller strålebehandling eller den tilgrundliggende kræftlidelse. Andre årsager til anæmi skulle være udelukket, og 3) rekombinant humant EPO (α eller β) skulle gives subkutant eller intravenøst i doser på mindst 300 IU/kg i mindst fire uger. Nyere erythropoiesestimulerende stoffer blev ikke undersøgt. Anden understøttende behandling såsom granulocytstimulerende faktorer eller jerntilskud skulle gives ens i alle behandlingsarme. Undersøgelser af myeloablative kemoterapi efterfulgt af stamcelletransplantation blev ikke inkluderet.

Ved en systematisk litteratursøgning blev der fundet 81 publicerede undersøgelser. Disse blev systematisk gennemgået med hensyn til ovennævnte indgangskriterier. Syvogtve undersøgelser med et samlet antal patienter på 3.287 kunne indgå i metaanalysen. Publicerede data blev anvendt, men alle undersøgelsesernes førsteforfattere blev kontaktet for yderligere oplysninger, og for 19 af de 27 undersøgelser anvendtes supplerende upublicerede data.

Resultater

Hæmatologisk respons hos patienter med hæmoglobin under 10 g/dl (6,2 mmol/l) kunne vurderes i 14 undersøgelser med 2.347 patienter. Hæmatologisk respons defineredes som en stigning i hæmoglobin på ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) eller en stigning i hæmatokrit på $\geq 0,06$, som ikke kunne tilskrives transfusion. Hæmatologisk respons observeredes hos 690/1.338 i EPO-gruppen og 142/1.009 i kontrolgruppen (relativ »risiko« (RR) for hæmatologisk respons ved behandling med EPO 3,60, 95% konfidensinterval (KI): 3,07-4,23). Der var ingen signifikant forskel mellem patienter med hæmatologiske maligne sygdomme, solide tumorer eller myelodysplastiske syndromer. Der var heller ingen forskel mellem patienter, der fik platinholdig kemoterapi, ikkeplatinholdig kemoterapi eller ingen antineoplastisk behandling. Endelig var der ingen forskel på, om patienterne fik jerntilskud eller ej.

Antallet af patienter, der fik transfusion, kunne vurderes i 25 undersøgelser med 3.069 patienter. RR for at få transfusion blev reduceret signifikant med 33% for patienter, der fik EPO (RR 0,67, 95% KI: 0,62-0,73). Effekten var signifikant større hos patienter med solide tumorer end hos patienter med maligne hæmatologiske sygdomme eller myelodysplasi.

Antal portioner blod, der blev givet til hver patient, kunne vurderes i 13 undersøgelser med 2.056 patienter. Den samlede vægtede gennemsnitlige forskel var -1,00, 95% KI -1,31 til -0,70, svarende til en statistisk signifikant fordel for patienter, der fik EPO. Disse fik således i gennemsnit en blodtransfusion mindre end patienter i kontrolgruppen, som i gennemsnit fik 3,57 portioner blod, altså en reduktion i antallet af blodtransfusioner på 28%. Der kunne ikke påvises signifikante forskelle mellem patienter med forskellige udgangsværdier for hæmo-

globin, forskellige tumortyper eller forskellig antineoplastisk behandling.

Samlet overlevelse kunne vurderes i 19 undersøgelser med 2.865 patienter, men ingen af undersøgelseerne var fra starten udformet til at undersøge overlevelsen som primær resultatparameter. Den samlede *hazard ratio* (HR) for død var 0,81, 95% KI 0,67-0,99, hvilket tydede på, at EPO signifikant forbedrer den samlede overlevelse. I denne analyse giver en enkelt undersøgelse 50% af den statistiske vægt [8], og den samlede overlevelse udregnes i en multivariat analyse. Hvis der fra denne undersøgelse i stedet anvendtes almindelig ukorrigeret Kaplan-Meier-analyse blev resultatet af metaanalysen ikke længere signifikant (HR 0,84, 95% KI: 0,69-1,02). Der kunne ikke påvises signifikante forskelle mellem patienter med forskellige udgangsværdier for hæmoglobin, forskellige tumortyper eller forskellig antineoplastisk behandling. Ingen af undersøgelseerne omfattede patienter i strålebehandling.

Tumorrespons kunne vurderes i syv undersøgelser med 1.150 patienter. Der blev ikke fundet evidens for effekt af EPO på tumorrespons.

Ændring i livskvalitet kunne vurderes i 14 undersøgelser med 2.113 patienter. I undersøgelseerne blev der anvendt en eller flere forskellige skalaer til livskvalitetsmåling, i alt blev der anvendt ti forskellige skalaer. Ni ud af 14 undersøgelser var dobbeltblinde, en ud af 14 var enkeltblind, og fire ud af 14 var ikke blindede. Kun i et studie var patienterne blindede mht. deres hæmoglobinværdier. I otte ud af 14 undersøgelser blev der påvist signifikant forbedring i en eller flere livskvalitetsparametre hos patienter, der fik EPO. Imidlertid var der kun i en undersøgelse korrigeret for multiple sammenligninger, og i ingen af undersøgelseerne var der på forhånd angivet de primære livskvalitetsparametre, man forventede ville ændres som følge af EPO-behandling. I de fleste af undersøgelseerne blev der ikke angivet standarddeviationer på resultaterne, hvilket er nødvendigt for at udføre metaanalyse af kontinuerede effektparametre som livskvalitetsskalaer. Selv om data fra de enkelte undersøgelser pegede i retning af en forbedring af livskvaliteten ved EPO-behandling (i nogle undersøgelser signifikant, i andre ikke) kunne der således ikke udføres nogen egentlig metaanalyse baseret på de publicerede undersøgelses resultater.

Med hensyn til bivirkninger af EPO-behandlingen blev der fundet en ikkesignifikant øgning i risikoen for tromboemboliske komplikationer (RR 1,58, 95% KI: 0,94-2,66), for udvikling af hypertension (RR 1,19, 95% KI: 0,96-1,49) og for blødning/trombocytopeni (RR 1,26, 95% KI: 0,85-1,86). Der var for få data til sikre analyser af risikoen for hududslæt og krampe-tilfælde. Udvikling af antistoffer mod EPO og deraf følgende aplasi af erytrocytrækken er rapporteret, dog næsten udelukkende hos patienter med nyreinsufficiens. Der blev ikke rapporteret om sådanne tilfælde i nogen af undersøgelseerne i metaanalysen.

Mulighederne for bias i analyserne blev undersøgt. Der var forskel i antallet af patienter, der fik transfusion, mellem un-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

dersøgelser med hhv. uden tilstrækkelig information om randomiseringsproceduren. Der fandtes ingen forskelle mellem dobbeltblindede undersøgelser og åbne undersøgelser, og ingen forskelle mellem undersøgelser, hvori <10% versus >10% af patienterne blev ekskluderet fra analyserne. Med hensyn til publikationsbias tydede analyserne på, at undersøgelser med negativt (ikkesignifikant) resultat var underrepræsenterede, både hvad angår hæmatologisk respons, og hvad angår bivirkninger. Det tyder på, at både den sande gevinst ved EPO med hensyn til hæmatologisk respons og den sande risiko for bivirkninger er mindre end, hvad metaanalyserne viser.

Diskussion

Cochrane-analysen omfatter alle relevante randomiserede undersøgelser, som opfyldte kvalitetskravene og som var publiceret inden udgangen af 2001. I metaanalysen påvises det, at EPO giver en stigning i hæmoglobinværdien hos anæmiske kræftpatienter og reducerer risikoen for at få behov for transfusion. EPO reducerer antallet af portioner blod, det er nødvendigt at give som transfusion, med knap 30%, en moderat, men klart signifikant reduktion. At reduktionen ikke er større kan tilskrives, at patienter med relativt akut behov for øgning i hæmoglobinkoncentrationen fortsat må behandles med transfusion, da virkningen af EPO indtræder relativt langsomt, og at patienter, som ikke responderer på EPO, må forventes at blive tilbudt mere intensiv transfusionsbehandling end tidligere praktiseret.

Der var en tendens til, at overlevelse og tumorrespons var bedre hos de EPO-behandlede patienter, men forskellene var ikke signifikante. Der indgik ingen undersøgelser af patienter i kurativ strålebehandling, hvor man i et enkelt randomiseret studie har påvist en dårligere overlevelse hos de EPO-behandlede [9], og hvor resultaterne af andre randomiserede undersøgelser afventes.

Livskvalitetsundersøgelserne kunne som anført ikke kombineres i en metaanalyse. Her må evidensen altså komme fra de enkelte randomiserede undersøgelser. Flere af de undersøgelser, der indgik i metaanalysen, viste signifikante forbedringer i en eller flere livskvalitetsparametre, men på tidspunktet for udførelsen af metaanalysen måtte man konkludere, at der ikke var sikker evidens for en forbedring af livskvaliteten ved EPO-behandling. Siden da er der imidlertid blevet publiceret flere randomiserede undersøgelser, hvori der er vist en forbedring af livskvaliteten ved behandling af anæmiske patienter med EPO, og i de nylig publicerede European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-retningslinjer konkluderer man på denne basis, at der er *level I evidence* for forbedring af livskvaliteten hos patienter med kemoterapiinduceret anæmi eller cancerrelateret anæmi [10].

Konklusion

Metaanalysen viser, at behandling med EPO øger hæmoglobinkoncentrationen i blod og reducerer behovet for blod-

transfusion hos kræftpatienter, der er anæmiske eller i risiko for at få anæmi. Der er ikke evidens for, at tumorkontrollen og overlevelsen øges, dog afventes resultater af randomiserede undersøgelser af patienter i kurativ strålebehandling. Der er ikke evidens for en øget risiko for komplikationer. Metaanalysen kan af metodologiske årsager ikke bibringe yderligere evidens med hensyn til livskvalitet, men flere velgennemførte randomiserede undersøgelser har hver for sig vist en forbedring af livskvaliteten hos kræftpatienter, der behandles med EPO.

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi nedsatte i 2003 et udvalg vedrørende EPO-behandling til kræftpatienter. Udvalget anbefalede, at der skulle gives mulighed for, at danske kræftpatienter kan tilbydes behandling med EPO på de ovennævnte indikationer. Sundhedsstyrelsen fandt imidlertid ikke, at der forelå tilstrækkelig dokumentation for effekt på livskvalitet og kunne derfor ikke anbefale rutinemæssig anvendelse af EPO til kræftpatienter i kemoterapi. På baggrund af de seneste publikationer om emnet har udvalget i januar 2005 rettet fornyet henvendelse til Dansk Selskab for Klinisk Onkologi. EPO har en veldokumenteret effekt på livskvaliteten, en effekt der synes at være nøje korreleret til stigning i hæmoglobinkoncentration i blodet. Vi anbefaler således, at de her beskrevne indikationer for EPO-behandling også gælder for danske patienter.

Korrespondance: Lena K. Specht, Onkologisk Klinik, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: specht@rh.dk

Antaget: 27. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-306.
2. Nowrousian MR. Pathophysiology of cancer-related anemia. I: Nowrousian M R, ed. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in clinical oncology. Wien: Springer-Verlag, 2002:39-62.
3. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997;34:4-12.
4. Nowrousian MR. Prevalence, pathophysiology, predictive factors, and prognostic significance of anemia in cancer chemotherapy. I: Nowrousian MR, ed. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in clinical oncology. Wien: Springer-Verlag, 2002:63-100.
5. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:548-54.
6. 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;20:4083-107.
7. Bohlus J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 3. Art. No.: CD003407.pub2. DOI: 10.1002/14651858.
8. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74.
9. 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;362:1255-60.
10. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2201-16.