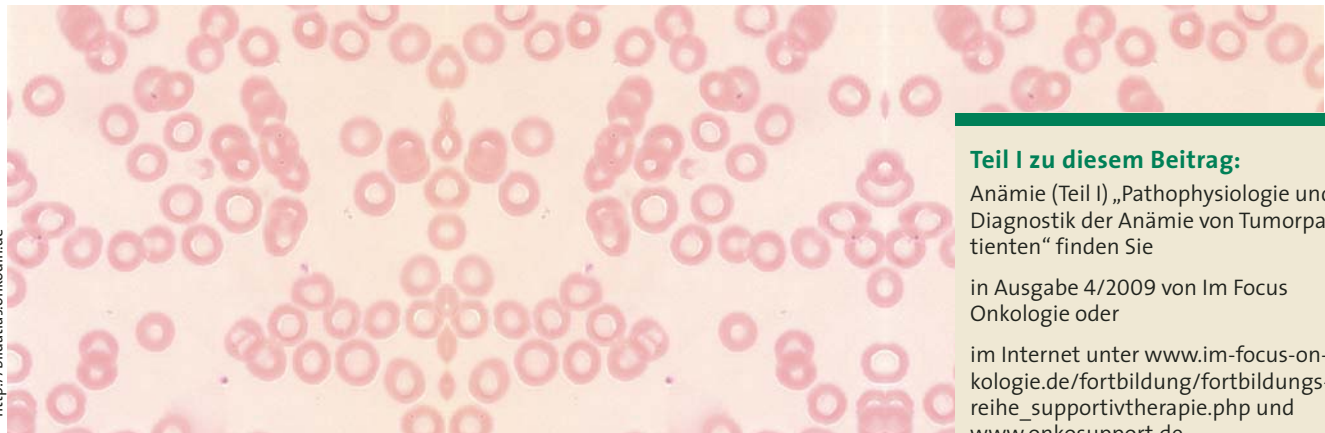


Anämie bei Krebs (Teil II)

Behandlung der Anämie von Tumorpatienten

HARTMUT LINK



© H. Link, Kaiserslautern: Erythrozyten bei Eisenmangel;
<http://bildatlas.onkodiin.de>

Teil I zu diesem Beitrag:

Anämie (Teil I) „Pathophysiologie und Diagnostik der Anämie von Tumorpatienten“ finden Sie

in Ausgabe 4/2009 von Im Focus Onkologie oder

im Internet unter www.im-focus-onkologie.de/fortbildung/fortbildungsreihe_supportivtherapie.php und www.onkosupport.de.

Die Lebensqualität anämischer Tumorpatienten kann durch die Korrektur der Anämie verbessert werden, das haben mehrere Studien gezeigt. Eine effektive Therapie der Anämie chronischer Erkrankung ist mit Erythrozytentransfusionen und bei Chemotherapie auch mit Erythropoese-stimulierenden Agentien (ESA) möglich. Leitlinien zur Anämietherapie mit ESA haben die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die American Society of Hematology (ASH) entwickelt.

Die Indikation zur Korrektur der Anämie besteht bei Patienten mit Anämiebeschwerden. Dabei sind insbesondere auch das Alter und Begleitkrankheiten wie z. B. koronare Herzerkrankung zu beachten. Auch belegen mehrere Studien, dass die Lebensqualität der Krebspatienten mit Anämie vermindert ist [15, 28, 37, 56].

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Bei Patienten mit akutem Blutverlust und solidem Tumor oder Hämoblastose muss die Transfusionsindikation bei einem Hb (Hämoglobin)-Wert von < 8 g/dl individuell geprüft werden (Kasten 1). Bei chronischer Anämie werden

zum Teil deutlich niedrigere Hb-Werte zwischen 6–8 g/dl ohne Symptome toleriert, deswegen besteht in diesen Fällen keine unbedingt zwingende Indikation zur Erythrozytentransfusion. Leiden Patienten an koronarer Herzkrankheit oder besteht die Gefahr einer zerebralen Perfusionsstörung, kann die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bereits ab einem Hb-Wert von 10 g/dl indiziert sein.

Bei vielen Krebspatienten tritt eine Anämie erst in weit fortgeschrittenen Stadien auf. Allerdings sind diese Patienten wegen ihrer oft kurzen Lebenserwartung durch langfristige Transfusionsrisiken (z. B. Übertragung von Infektionserregern, Alloimmunisierung, trans-

fusionsassoziierte Hämosiderose) selten gefährdet. Eine Ausnahme sind Patienten mit chronischer transfusionsbedürftiger Anämie bei Knochenmarkerkrankungen, wie z. B. myelodysplastische Syndrome (MDS) mit niedrigem Risiko-Score. In diesen Fällen sollte die toxische Eisenüberladung mit einer Chelattherapie (Deferoxamin, Deferasirox) vermieden bzw. reduziert werden, sobald über ein Jahr monatlich zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert worden sind [26]. Bei anderen Patienten ist die Anämie ein vorübergehendes therapieinduziertes Problem. Da diese Patienten meist keine oder nur wenige Bluttransfusionen benötigen, ist das Risiko eines langfristigen Transfusions Schadens ebenfalls gering.

Auszug aus den Leitlinien der Bundesärztekammer 2008 [55]

Kasten 1

Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Bei jedem Patienten mit einer akuten oder chronischen Anämie muss der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und gegebenenfalls eine kausale Therapie einzuleiten. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) ist angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion durch eine anämische Hypoxie aller Voraussicht nach einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, zumindest gleichwertige Therapie nicht möglich ist. Eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert die Exposition mit Fremdblut und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher.

Chronische Anämien

Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ergibt sich aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes und wird nicht allein anhand von Laborwerten (Hb, HK, Erythrozytenzahl) gestellt. Kommt es bei Patienten mit chronischer Anämie zu akuten Blutverlusten, so werden dieselben Kompensationsmechanismen wirksam wie bei Patienten ohne chronische Anämie. Eine vorbestehende chronische Anämie impliziert also nicht die bessere Toleranz noch niedrigerer Hämoglobinkonzentrationen. Patienten mit chronischer Anämie müssen daher bei einem zusätzlichen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration nach denselben Grundsätzen behandelt werden, wie Patienten ohne vorbestehende chronische Anämie.

Bei chronisch anämischen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ist auch bei niedrigen Hämoglobinkonzentrationen bis zu 8,0–7,0 g/dl (HK 24–21% = 5,0–4,3 mmol/l) eine Transfusion nicht indiziert, so lange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome auftreten.

Patienten mit einer chronischen Anämie infolge primärer oder sekundärer Knochenmarkinsuffizienz sollten grundsätzlich so wenig wie möglich transfundiert werden, insbesondere wenn eine spätere Knochenmark-/Stammzelltransplantation infrage kommt. Bei schweren chronischen Erkrankungen und bei Patienten mit malignen Erkrankungen und Chemotherapie vermindert die Gabe von Erythropoetin den Transfusionsbedarf [17, 48].

Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen bei der Transfusion von Blutkomponenten

Tab. 1

Unerwünschte Wirkungen	Risiko je transfundierte Einheit
hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp	
ohne tödlichen Ausgang	1 : 6.000–1 : 80.000
mit tödlichem Ausgang	1 : 250.000–1 : 600.000
hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ	1 : 1.000–1 : 4.000 bzw. 1 : 100.000 [16]
mit tödlichem Verlauf	1 : 1.800.000
febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	< 1 : 200 (EK) < 1 : 5 (TK)
allergische Transfusionsreaktion	
mit mildem Verlauf	1 : 33–1 : 333
mit schwerem Verlauf	1 : 20.000–1 : 50.000
posttransfusionelle Purpura	Einzelfälle, 1 : 600.000 [16]
transfusionsassoziierte Graft-Versus-Host-Krankheit (taGVHD)	1 : 400.000–1 : 1.200.000
transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	1 : 5.000–1 : 7.200 bzw. < 1 : 180.000 [16]
bakterielle Kontamination	1 : 500.000–1 : 4.700.000 (EK) 1 : 900–1 : 100.000 (TK)
transfusionsassoziierte Virusinfektionen durch	
Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	< 1 : 10 ⁶
Hepatitis-B-Virus (HBV)	1 : 10 ⁵ –1 : 10 ⁶
Hepatitis-C-Virus (HCV)	< 1 : 10 ⁶
transfusionsassoziierte Parasitosen	< 1 : 10 ⁶
neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit	bis Mitte 2007 vier Fälle beschrieben
Transfusions-Hämosiderose	ab 100 Erythrozytenkonzentraten

aus [16, 51, 55]; EK: Erythrozytenkonzentrat; TK: Thrombozytenkonzentrat

Die Indikationsstellung zur Transfusion wird eher durch die klinische Symptomatik, Begleiterkrankungen und die Lebensqualität des Patienten beeinflusst.

Als Transfusionsindikation gilt – über Tumorerkrankungen hinaus – eine Hb-Konzentration < 8 g/dl oder ein klinisch nicht tolerierter Hb-Wert < 10 g/dl, insbesondere bei Patienten mit kardialen oder pulmonalen Begleiterkrankungen (Kasten 1). Im Fall eines septischen Verlaufs gilt auch bei Tumorpatienten die Empfehlung, den Hb-Wert bei 10 g/dl zu stabilisieren.

Der Blutzellersatz ist mit bestimmten Risiken verbunden, über die die Patienten aufgeklärt werden müssen. Wichtige unerwünschte Wirkungen sind in Tab. 1 dargestellt.

Therapie der Eisenmangelanämie

Die Therapie der vielfältigen Anämieformen erfolgt nach Diagnose und ist abhängig von der Grunderkrankung oder der spezifischen Ursache der Anämie. Die häufigste Ursache ist Eisenmangel, auf den im Folgenden eingegangen wird. Einige weitere, häufigere Ursachen sind in Tab. 2 aufgeführt.

Eisenmangel ist die Verminderung des Ganzkörper Eisens. Abhängig von dessen Schweregrad werden drei Stadien unterschieden:

- Speichereisenmangel (Stadium I),
- eisendefizitäre Erythroopoese (Stadium II) und
- Eisenmangelanämie (Stadium III).

Der typische Befund ist ein niedriges Ferritin und niedriges mittleres Zellvolumen der Erythrozyten sowie eine niedrige Transferrinsättigung.

Ein absoluter Eisenmangel ist wie folgt definiert: Serum-Eisen < 20 µg/dl, Serum-Ferritin < 15 ng/ml, Transferrinsät-

Weitere häufigere Ursachen der Anämie mit Therapieempfehlungen

Tab. 2

Megaloblastäre Anämien

Vitamin-B12-Substitution:

- Cyanocobalamin 1 mg i. m. (bei Thrombozytopenie s. c. oder i. v.) initial einmal wöchentliche Injektionen für vier Wochen, dann Injektionen alle drei Monate zur Erhaltungstherapie (oder Hydroxycobalamin alle zwei Monate). Auch eine orale Vitamin-B12-Substitution (1 mg täglich) ist effektiv [32].
- Bei Folsäuremangel 5 mg täglich p. o. über 14 Tage substituieren, bzw. bis zur hämatologischen Besserung (1 mg reicht aus, entsprechende Tabletten sind in Deutschland aber nicht verfügbar) [54]

Hämolytische Anämien

Abhängig von der Anämieform:

- Erythrozytenkonzentrate
- Immunsuppression (bei Autoimmunhämolyse)
- Splenektomie (cave: Pneumokokken-Impfung zwingend)
- Meidung auslösender Noxen bei Enzymdefekten (G6PD-Mangel, Pyruvatkinase-Mangel)

Autoimmunhämolyse durch Wärmeantikörper (AIHA):

- symptomatisch: Kortikosteroide (Therapiebeginn mit Prednisolon 1–2 mg/kg pro Tag i. v., dann orale Therapie weiter), nach Normalisierung der Hämolyseparameter langsame Dosisreduktion
- nur bei symptomatischer Anämie: Erythrozytenkonzentrate
- bei chronischer Hämolyse: Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin 80 mg/m² pro Tag oral, Cyclophosphamid 60 mg/m² pro Tag oral),
- bei Therapieresistenz: Splenektomie

AIHA durch Kälteagglutinine:

- akute Hämolyse: warme Raumtemperaturen und Schutz insbesondere der Akren vor Kälte, eventuell Plasmapherese
- chronische Hämolyse: Immunsuppressiva (s. o.)
- bei symptomatischer Anämie: körperwarme Erythrozytenkonzentrate und erwärmter Transfusionsschlauch (ansonsten Komplementaktivierung und Hämolyse der transfundierten Erythrozyten binnen Minuten)

Renale Anämie

Symptomatisch:

- Erythropoese-stimulation (z. B. Darbepoetin, Erythropoetin)
- suffiziente Hämodialyse, zusätzlich Eisensubstitution bei Zeichen des relativen Eisenmangels

Berechnung des Eisenbedarfs nach Ganzoni [24]

Kasten 2

Gesamteisendefizit (mg) =

$$[\text{Soll-Hb} - \text{Patienten-Hb (g/dl)}] \times \text{Körpergewicht (kg)} \times 2,4 + \text{Reserveeisen (mg)}$$

Bei einem Körpergewicht von unter 35 kg wird das Reserveeisen mit 15 mg/kg berechnet, bei einem höherem Körpergewicht wird der Wert pauschal auf 500 mg festgesetzt. Die Konstante 2,4 berücksichtigt den Eisengehalt des Hämoglobins (0,34%) und das Blutvolumen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (7%).

Beispiel: Erwachsener mit 75 kg Körpergewicht und einem Hb-Wert von 9,5 g/dl (Hb-Zielwert: 13 g/dl): $[13 - 9,5] \times 75 \text{ kg} \times 2,4 + 500 \text{ mg} = 1.130 \text{ mg Eisen}$

tigung <20%, leere Eisenspeicher im Knochenmark, erhöhte zirkulierende Transferrin-Rezeptoren.

Erniedrigtes Retikulozytenhämoglobin (CHR-Werte <26 pg) gilt als Beweis für eine eisendefizitäre Erythropoese.

Eisensubstitution

Ein Eisenmangel stellt eine klare Indikation für eine Eisensubstitution dar. Der Eisenbedarf berechnet sich in Abhängigkeit vom Körpergewicht, sowie dem gewünschten Ziel-Hb. Eine hierfür häufig

genutzte Formel wurde erstmals von Ganzoni beschrieben [24] (Kasten 2).

Substitution oral: Für die orale Eisensubstitution stehen Fe(II)- und Fe(III) Präparate zur Verfügung (25–100 mg elementares Eisen pro Darreichungsform). Die Dosierung reicht bis 200 mg/d. Nach Therapiebeginn sollte innerhalb von vier Wochen eine Verbesserung der hämatologischen Parameter erfolgen. Aufgrund einer maximalen Resorption oraler Eisenpräparate von 10% kann eine effektive Korrektur eines Eisenmangels bis zu sechs Monate dauern. Wenn eine Anämie chronischer Erkrankung vorliegt, dann ist eine orale Eisentherapie ineffektiv [5, 25] (siehe Abschnitt „Therapie der Anämie bei chronischer Erkrankung“).

Substitution intravenös: Parenterale Eisenpräparate sind indiziert zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können. Dies ist die offizielle Zulassung von intravenösen Eisenpräparaten.

In Deutschland sind gegenwärtig vier intravenös applizierbare Eisenpräparate verfügbar: Eisen-(III)-Gluconat, Eisendextran, Eisen-(III)-Hydroxid-Saccharose und seit kurzem Eisen-(III)-carboxymaltose. Es handelt sich dabei regelhaft um kolloidale Systeme, die aus einem Eisen(III)-Oxyhydroxid-Kern (FeOOH) und einer Kohlenhydrathülle (Tab. 3) bestehen.

Eisenüberladung

Um toxische Effekte zu vermeiden, soll bei Beginn der Eisentherapie keine Eisenüberladung vorliegen. Eine solche wird angenommen, wenn die Serumkonzentration von Ferritin über 500 ng/ml liegt. Hohe Serumferritin-Spiegel geben aber nur einen ungenauen Anhaltspunkt für das vorhandene Speichereisen, da Ferritin als Akute-Phase-Protein auch ohne entsprechenden Anstieg des Speichereisens massiv erhöht sein kann. Eine aktuelle Arbeit aus der Nephrologie gibt Hinweise darauf, dass zumindest bei Patienten mit chronischer Hämodialyse Ferritinwerte bis 1.200 ng/ml nach Korrektur für Malnutrition, Inflammationsstatus und Kachexie mit keiner erhöhten Morbidität einher gehen [34].

Vergleich der vier intravenös applizierbaren Eisenpräparate, die in Deutschland verfügbar sind [7, 23].

Tab. 3

	Eisendextran (niedermolekular) [47]	Eisen- glukonat [42]	Eisen- saccharat [49]	Eisen- carboxymaltose [50]
Molekulargewicht	165 kD	37,5 kD	43,3 kD	150 kD
Testdosis erforderlich	ja	nein	ja	nein
Komplexstabilität	hoch	gering	mäßig	hoch
akute Toxizität	gering	gering	mittel	gering
Maximaldosis	20 mg/kg KG	62,5 mg	500 mg	1000 mg
Infusionsdauer	360 min	30 min	210 min	15 min
maximale Einzeldosis bei i.v. Injektion	200 mg	62,5 mg	200 mg	200 mg
Injektionsdauer	2 min	10 min	10 min	Bolus
dextranhaltig	ja	nein	nein	nein

KG Körpergewicht

Eisentherapie und Tumorstimulation

Einige Autoren stehen einer Substitutionstherapie mit Eisen bei Tumorpatienten kritisch gegenüber [53]. Eisen ist ein essentieller Wachstumsfaktor für Tumorzellen und Mikroorganismen. Der Eisenmangel bei chronischen Entzündungen wird als Schutzmechanismus vor überbordendem Tumor- bzw. Bakterienwachstum betrachtet. Freies Eisen kann zur Bildung hochtoxischer Hydroxylradikale führen, die zur Gewebsschädigung, Erhöhung der Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen und Förderung der Karzinogenese führen. Einige epidemiologische Studien haben eine erhöhte Tumorinzidenz bei Personen mit langfristig erhöhtem Serum- bzw. Gewebseisen nachgewiesen [46, 52]. Diese Überlegungen machen deutlich, dass die parenterale Eisensubstitution bei Patienten mit Eisenmangel, tumor- oder tumortherapieassoziiertes Anämie nicht über den Normalbereich hinaus erfolgen darf.

Therapie der Anämie bei chronischer Erkrankung

Neben der Eisenmangelanämie können Patienten auch an weiteren, vielfältigen Anämieformen leiden. Die Therapie richtet sich bei diesen Formen der Anämie gegebenenfalls nach deren spezifischen Ursachen, von denen einige häufigere in Tab. 2 aufgeführt sind. Eine Anämieform soll hier näher betrachtet werden: die Anämie bei chronischer Erkrankung

(ACD). Die Behandlung der ACD kann bei Anämiesymptomatik und einem Hämoglobin-Wert von < 8 g/dl mit Erythrozytenkonzentraten erfolgen (Kasten 1), außerdem und bei Hämoglobin-Werten von 9–11 g/dl mit Erythropoese-stimulierenden Agentien (ESA, Erythropoetin oder Darbepoetin), kombiniert mit intravenösem Eisen (Abb. 1, Tab. 4).

Stimulation der Erythropoese

Die Therapie mit den Erythropoese-stimulierenden Agentien ist effektiv, steigert den Hb-Wert, reduziert die Transfusi-

onsbedürftigkeit und verbessert die Lebensqualität der Patienten [9, 14, 15, 17, 28, 37, 41, 48, 56].

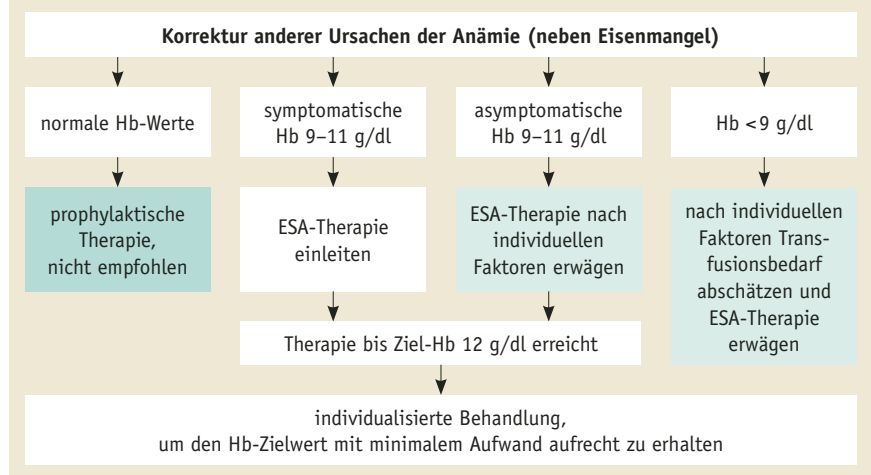
Nachdem in acht Studien negative Ergebnisse bei der Überlebenszeit von Patienten auftraten, die ESAs erhielten [10, 35], wurden diese Studien im Zusammenhang mit allen bis dahin publizierten Studien von der Food and Drug Administration (FDA), der European Medicines Agency (EMA) und Fachgesellschaften kritisch bewertet [1, 3, 41].

Diese Studien haben jedoch alle erhebliche Mängel und Fehler im Studiendesign [3]. Einige der Studien untersuchten klinische Situationen und Hämoglobinwerte, die nicht durch die aktuellen Leitlinien der EORTC, ASCO und ASH gedeckt werden: Alle acht Studien wurden außerhalb des aktuell empfohlenen Indikationsbereichs und der entsprechenden Fachinformation durchgeführt, wobei die ESA-Therapie bei z. T. nicht-anämischen Patienten angewandt wurde, der Ziel-Hb-Wert deutlich höher als aktuell empfohlen (12 g/dl) angestrebt wurde und die Patienten z. T. keine Chemotherapie erhielten.

Frühere Metaanalysen zeigten keine eindeutige Erhöhung der Mortalität oder Tumorprogression nach ESA-Therapie [2, 10, 12]. In drei Analysen wurde eine erhöhte Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen gefunden: Eine Cochrane-Analyse von 57 Studien und

Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie

Abb. 1



Update 2007, aktualisiert [1, 3]; ESA = Erythropoese-stimulierende Agentien

insgesamt 9.353 Tumorpatienten, die eine ESA-Therapie erhielten, zeigte eine Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe (relatives Risiko 1,67; Konfidenzintervall 1,35–2,06) [12]. Eine weitere Metaanalyse mit 38 Phase-III-Studien bei 8.172 Tumorpatienten ermittelte ein höheres Risiko von Thromboembolien bei ESA-Therapie (7,5 vs. 4,9%; relatives Risiko 1,57; Konfidenzintervall 1,31–1,87) [10]. Eine dritte Metaanalyse von zwölf randomisierten Studien mit insge-

samt 2.297 Patienten fand eine erhöhte Rate an Thromboembolien mit ESA gegenüber der Kontrollgruppe (7 bzw. 4%). Die Mortalität, die mit den thromboembolischen Ereignissen assoziiert war, lag in beiden Gruppen bei 1% [10].

Metaanalysen, die alle relevanten Studien auswerten, hatten den Nachteil, dass nur die aggregierten Daten aus den Publikationen und nicht die Originaldaten verwendet wurden. Daher konnten keine Sicherheitsdaten der ESAs bei verschie-

denen Hämoglobinwerten analysiert werden. Eine Metaanalyse mit den Originaldaten von zwölf Studien mit Erythropoetin beta und der Therapie entsprechend den aktuellen Leitlinien ergab keinen Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den mit Erythropoetin behandelten Patienten und der Kontrollgruppe [2].

Eine publizierte Metaanalyse der Originaldaten von 53 randomisierten Studien mit ESA zeigte, dass die Behandlung von Krebspatienten mit Erythropoese-stimulierenden Agentien die Mortalität um 17% signifikant erhöht [11]. Allerdings wurden nicht nur Patienten mit durch Chemotherapie induzierter Anämie, sondern auch Patienten bei Strahlentherapie, ohne Therapie oder ohne Anämie eingeschlossen. Wenn nur Patienten (n = 10.441) mit Chemotherapie analysiert wurden, dann war der Effekt nicht signifikant (relatives Risiko 1,10; Konfidenzintervall 0,98–1,24; p = 0,12). Problematisch ist bei dieser Analyse, dass auch Studien schlechter Qualität oder mit fragwürdigem Studiendesign kritikal mit in die Analyse einbezogen wurden. Die Resultate der Analyse und die Schlussfolgerungen der Autoren sind daher sehr fragwürdig, wodurch der Wert dieser an sich wichtigen Analyse stark beeinträchtigt wird.

Als wichtigste Information gilt, dass ESAs nur innerhalb der zugelassenen Indikation bei Chemotherapie verwendet werden dürfen und nur bei anämischen Patienten (Hb-Wert < 11 g/dl) mit Anämiesymptomen. Auch darf der Hb-Wert unter ESA-Therapie nicht über 12 g/dl angehoben werden [3]. Die Leitlinien wurden 2007 und 2008 entsprechend aktualisiert und angepasst [1, 14, 41].

Europäische Richtlinien der EORTC: Therapie mit ESAs

Von der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wurde eine unabhängige Task-Force eingerichtet, um systematisch die Literatur zu überprüfen und aktuelle, evidenzbasierte Richtlinien für den Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Agentien bei anämischen Tumorpatienten in Europa zu publizieren [13, 14]. Nach der aktuellen Leitlinie der EORTC (Tab. 4) sollte ein nicht selten zusätzlich auftretender funktioneller Eisenmangel mit

Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agentien

Tab. 4

Empfehlungen

Die primären Ziele sollen die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von Transfusionen sein.	A
Bei Chemotherapie* oder Radiochemotherapie** soll eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agentien bei Hb 9–11 g/dl, je nach Anämiesymptomen begonnen werden.	A* C**
<i>Tumoranämie ohne Chemo- oder Radiochemotherapie¹:</i> Eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agentien kann bei einem Hb-Wert von 9–11 g/dl, je nach Anämiesymptomen, bei ausgewählten Patienten und sorgfältiger Indikationsstellung gegeben werden. Nicht zugelassene Indikation!	B
Bei einem Hb-Wert < 9 g/dl sollte die Indikation zu einer Bluttransfusion geklärt werden. Eine zusätzliche Gabe von Erythropoetin kann je nach klinischen Symptomen und Komorbidität erfolgen.	B
Der Ziel Hb-Wert von 12 g/dl sollte nicht überschritten werden.	B
Es sollten feste Dosierungen verwendet werden.	B
Dosis 40.000 Einheiten Erythropoetin alpha pro Woche	A
30.000 Einheiten Erythropoetin beta pro Woche	A
Darbepoetin alpha 2,25 µg/kg pro Woche	A
Darbepoetin alpha 500 µg alle drei Wochen	A
Eine Dosiserhöhung bei Nichtansprechen nach 4–8 Wochen wird nicht empfohlen.	B
Erythropoese-stimulierende Agentien werden nicht empfohlen, um das Überleben der Patienten oder die Ansprechquote der Tumorthherapie zu verbessern.	A
Keine Empfehlung zur Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agentien bei normalem Hb-Wert und zur Prophylaxe bei Therapiebeginn.	A
Dauer der Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agentien: Bis ein Hb-Wert von 12 g/dl und eine symptomatische Besserung erreicht wird. Bei Ansprechen ist eine Dosis titrierung empfohlen.	C
Erhöhtes Risiko thromboembolischer Erkrankungen mit Erythropoese-stimulierenden Agentien: 1,6-fach.	A
Orale Eisensubstitution: unwirksam.	B
Intravenöse Eisensubstitution: wirksam.	B
Intravenöses Eisen nur bei Patienten mit absolutem oder funktionellem Eisenmangel (Transferrinsättigung < 20%).	B

aktualisiert 20.9.2007, basierend auf den EORTC Guidelines 2004 und 2006 [13, 14];

In der rechten Spalte sind die Empfehlungsgrade (A, B und C) angegeben, nach den EORTC-Guidelines.

¹Kommentar zur Anwendung von ESAs ohne Chemotherapie (Off-Label-Use):

Es gibt Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) ohne Chemotherapie, die auf eine Therapie mit ESA ansprechen [41]. Mit der Kombinationstherapie von Erythropoetin und G-CSF wird bei Patienten mit weniger als zwei Erythrozytentransfusionen pro Monat die Überlebensprognose signifikant verbessert [33]. Die Indikation zur Off-Label-Therapie muss streng gestellt werden.

intravenösem Eisen korrigiert werden. Die Empfehlungen beziehen sich auf erwachsene Patienten mit malignen Erkrankungen, außer myeloischen Neoplasien.

Erythropoetin-Rezeptoren und Tumorzellen

In den vergangenen Jahren sind umstrittene Ergebnisse aus In-vitro-Studien veröffentlicht worden, nach denen auf Tumorzellen der Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) nachzuweisen sein soll, und die Tumorzellen in Kultur auf die Behandlung mit sehr hohen Dosen von EPO mit einer Proliferation reagiert haben sollen [22, 38, 45]. Steve Elliott und Kollegen stellten aber den immunhistochemischen Nachweis durch die fehlende Spezifität derzeit kommerziell verfügbarer Antikörper in Frage [20]. Zudem stellte sich heraus, dass der in vielen Studien verwendete Antikörper mit einem allgemein unter Stress und besonders in Tumorzellen nachzuweisenden Chaperon-Protein, dem Heat-Shock-Protein 70, kreuzreagiert [20]. Die fehlende Spezifität der für den Nachweis des EPO-R notwendigen Reagentien erlaubt deshalb keine Aussage zu einer kausalen Verbindung zwischen EPO-behandelten Tumorpatienten und einem ungünstigen klinischen Verlauf verglichen mit einer placebobehandelten Kontrollgruppe. Zudem hat eine große Zahl tierexperimenteller Untersuchungen keine negative Auswirkung einer EPO-Therapie auf das Tumorwachstum zeigen können [45].

Funktioneller Eisenmangel bei eisenrestringierter Hämatopoese

Die Stimulation der Erythropoese mit ESAs führt zu einem erhöhten Bedarf an verfügbarem Eisen, der nicht durch Speichereisen gedeckt werden kann [44]. Die Freisetzung des Speichereisens ist außerdem durch Hcpidin blockiert.

Die parenterale Eisensubstitution ist bei Patienten mit funktionellem Eisenmangel sinnvoll [18, 27]. Intravenöses Eisen wird direkt der Hämatopoese zur Verfügung gestellt. Eine mögliche Erklärung für die Wirksamkeit von intravenösem Eisen bei eisenrestringierter Hämatopoese könnte sein, dass die Eisensfreisetzung aus den Makrophagen verändert wird.

Kombinationstherapie: Eisensubstitution und ESA-Therapie

Bis vor kurzem wurde eine orale Eisentherapie zusätzlich zur Erythropoetin-Behandlung empfohlen [40], obwohl keine prospektiv randomisierten Studien diese Empfehlung unterstützten. Die einzige dazu publizierte Studie verglich Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie unter Erythropoetin-Behandlung, die eine orale Eisensubstitution erhielten, mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. In der Studie erhöhte sich die hämatologische Ansprechrate unter oraler Eisenmedikation nicht signifikant. Jedoch zeigte die behandelte Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe keine Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität und der Aktivität [6]. Die neuen Leitlinien der EORTC und ASCO empfehlen nun die orale Eisentherapie wegen nachgewiesener Unwirksamkeit nicht mehr [41]. Es wird vielmehr empfohlen intravenöses Eisen als Therapiekomponente bei Tumoranämie einzusetzen [8].

Parenterale Eisensubstitution

Bevor 1989 Erythropoetin zur Therapie der dialyseassoziierten Anämie routinemäßig eingesetzt wurde, gab es kaum Indikationen zur intravenösen Eisentherapie. Jedoch zeigte sich bald, dass die Effektivität der Erythropoetin-Therapie mit intravenösem Eisen gesteigert werden konnte, so dass diese Eisensubstitution bei Dialyse-Patienten mit Erythropoetin-Therapie Standard ist [21].

Die Wertigkeit einer parenteralen Eisentherapie zusätzlich zur Behandlung mit Erythropoetin bei Patienten mit chemotherapieassoziierten Anämie wurde bisher in sechs Studien untersucht, von denen zwei prospektiv randomisierte Studien im April 2008 im Journal of Clinical Oncology publiziert wurden und eine im September 2008 auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellt wurde [4, 6, 9, 29, 31, 39]. Alle sechs Studien zeigen, dass die intravenöse Eisentherapie bei onkologischen Patienten zu signifikant größeren Hämoglobinstiegen führt als mit Erythropoese-stimulierenden Agentien alleine oder mit zusätzlichem oralen Eisen (Tab. 5). Die jüngeren Studien von Auerbach M et al., Bastit L et al. sowie Pedrazzoli P et al. wurden in

den aktuellen Leitlinien noch nicht berücksichtigt [4, 9, 39]. In allen sechs Studien war der klinische Effekt unabhängig von Eisenparametern bei Therapiebeginn.

In der Studie von Bastit L et al. wurden 396 Patienten mit nicht-myeloischen Malignomen und Chemotherapie untersucht, die einen Hb-Wert < 10,5 g/dl, ein Ferritin > 10 ng/ml oder eine Transferrinsättigung (TSAT) > 15% aufwiesen [9]. Die Patienten erhielten 500 µg Darbepoetin alpha (DA) alle drei Wochen alleine oder zusätzlich ein- bzw. zweiwöchentlich intravenöses Eisen (Eisensucrose oder Eisengluconat). Mit intravenösem Eisen konnten statistisch signifikant der Hämoglobinwert, das hämatologische Ansprechen verbessert und der Ziel-Hb-Wert schneller erreicht werden. Allerdings hatten auch einige Patienten einen Eisenmangel. Diese Studie war dafür angelegt auch Unterschiede in der Transfusionsrate nachweisen zu können. Im Gegensatz zu den anderen vier Studien, konnte mit intravenösem Eisen die Transfusionsrate von 20% auf 9% reduziert werden [6, 29, 31, 39]. Dies ist die größte Studie, die einen synergistischen Effekt von intravenösem Eisen und Erythropoese-stimulierenden Agentien zeigte.

In der Studie von Pedrazzoli P et al. wurden nur Patienten untersucht, die keinen absoluten oder funktionellen Eisenmangel aufwiesen, d. h. einen Ferritinwert > 100 ng/ml und eine Transferrinsättigung > 20% aufwiesen [39]. Zusätzlich zur wöchentlichen subkutanen Therapie mit 150 µg Darbepoetin alpha erhielten die Patienten intravenöses Eisen (125 mg Eisengluconat). Der Hb-Wert stieg mit intravenösem Eisen signifikant besser an.

In der Studie von Auerbach M et al. 2008 wurden ebenfalls nur Patienten untersucht, die keinen absoluten oder funktionellen Eisenmangel aufwiesen (Ausgangswerte: Serum-Ferritin 264–333 ng/ml und TSAT 25–28%). Die Patienten erhielten über zwölf Wochen 300 µg oder 500 µg Darbepoetin alpha alle drei Wochen alleine oder zusätzlich parallel 400 mg Eisendextran intravenös. Patienten die Eisen intravenös erhielten, zeigten eine schnellere und stärkere hämatologische Antwort im Vergleich zu Patienten ohne Eisensubstitution [4].

Die Ergebnisse dieser Studien werden durch eine frühere randomisierte Studie von Henry DH et al. unterstützt, bei der Patienten wöchentlich Erythropoetin alpha alleine oder zusätzlich 125 mg Eisengluconat intravenös erhielten [31]. Über 90% der Patienten hatten einen Ferritin-Wert > 100 ng/ml und die mittlere TSAT lag bei > 20%. Die Ansprechrate mit der i. v.-Eisen und Erythropoetin-Kombination war mit 73% im Vergleich zur Erythropoetin-Therapie mit 41% signifikant höher.

Die Studie von Hedenus M et al. unterscheidet sich in zwei wesentlichen Punkten von den anderen Arbeiten [29]:

Zum einen nahmen auch Patienten mit malignem Lymphom an der Studie teil und zum anderen wurden Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom, chronischer lymphatischer Leukämie oder multiplen Myelom in die Studie eingeschlossen, obgleich sie keine Chemotherapie und keine Transfusion benötigten. In der Gruppe mit Erythropoetin beta und intravenösem Eisen stieg der Hb-Wert nach fünf Wochen signifikant schneller und stärker an als in der Kontrollgruppe mit Erythropoetin beta alleine. Bei der intravenösen Eisentherapie konnte die Erythropoetin-Dosis im Vergleich zur Kontrollgruppe um mehr als

25% reduziert werden. Nach 16 Wochen Therapie lag der mittlere Hb-Anstieg in der Eisen-Gruppe bei 2,9 g/dl im Vergleich zu 1,5 g/dl ohne Eisen ($p < 0,0001$). Diese Studie unterstützt die These der synergistischen Wirkung von intravenösem Eisen und ESA bei Tumoranämie. Die Studie kann aber kritisiert werden: die Patientenzahl war zu gering und auch in der Kontrollgruppe hatten Patienten einen funktionellen Eisenmangel.

In der frühesten Studie von Auerbach M et al. [6] wurden Patienten mit soliden Tumoren und Anämie und laufender Chemotherapie und Erythropoetin in

Tab. 5

Vergleichende Studien zur Therapie mit intravenösem Eisen und ESA (Erythropoetin, Darbepoetin) bei Patienten mit Neoplasien.

	Auerbach M et al. (n = 157) [6]	Henry DH et al. (n = 187) [31]	Hedenus M et al. (n = 67) [29]	Bastit L et al. (n = 398) [9]	Pedrazzoli P et al. (n = 149) [39]	Auerbach M et al. (n = 238) [4]
Beobachtungsdauer (Wochen)	6	12	16	16	12	16
Art der Eisentherapie	i. v. vs. oral vs. kein Eisen	i. v. vs. oral vs. kein Eisen	i. v. vs. kein Eisen	i. v. vs. oral vs. kein Eisen	i. v. vs. kein Eisen	i. v. vs. kein Eisen
Einschlusskriterien Hb-Wert	≤ 10,5 g/dl	< 11 g/dl	9–11 g/dl	< 11 g/dl	≤ 11 g/dl	≤ 10 g/dl
Art der Neoplasie	solide Tumoren, Hämoblastosen (19%)	nicht-myeloisch	lymphatisch	nicht-myeloisch	solide Tumoren	nicht-myeloisch
Tumorthherapie	Chemotherapie	Chemotherapie bei 85% der Patienten	keine	Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapie
Einschlusskriterien	SF ≤ 200 ng/ml oder SF ≤ 300 ng/ml und TSAT ≤ 19%	SF ≥ 100 ng/ml oder TSAT ≥ 15%; SF ≤ 900 ng/ml und TSAT ≤ 35%	SF ≤ 800 ng/ml; Eisen im Knochenmarkausstrich	SF ≥ 10 ng/ml oder TSAT ≥ 15%; SF ≤ 800 ng/ml	SF ≥ 100 ng/ml und TSAT ≥ 20%; SF ≤ 800 ng/ml und TSAT ≤ 40%	SF: 264–333 ng/ml TSAT: 25–28%
intravenöse Eisendosierung	Eisen-Dextran Gesamtdosis oder 100 mg bis zur errechneten Dosis	Eisen-Gluconat 125 mg/Woche für acht Wochen	Eisensucrose 100 mg/Woche (1.–6.); 100 mg alle zwei Wochen (8.–14.)	Eisen-Gluconat oder -Sucrose 200 mg (alle drei Wochen)	Eisen-Gluconat 125 mg/Woche (für sechs Wochen)	Eisen-Dextran 400 mg alle drei Wochen (für zwölf Wochen)
ESA-Dosierung	40.000 U/Woche Erythropoetin alpha	40.000 U/Woche Erythropoetin alpha	30.000 U/Woche Erythropoetin beta	500 µg Darbepoetin alpha (alle drei Wochen)	150 µg Darbepoetin alpha/Woche (für zwölf Wochen)	300 µg oder 500 µg Darbepoetin alpha (alle drei Wochen; für zwölf Wochen)
Hämoglobin-Ansprechen	i. v. Eisen: 68% orales Eisen: 36% kein Eisen: 25%	i. v. Eisen: 73% orales Eisen: 45% kein Eisen: 41%	i. v. Eisen: 93% kein Eisen: 53%	i. v. Eisen: 86% kein/ orales Eisen: 73%	i. v. Eisen: 77% kein Eisen: 62%	i. v. Eisen: 82% kein Eisen: 72%
Anteil der Patienten mit Transfusionen	i. v. Eisen: 12% orales Eisen: 7% kein Eisen: 19%	Ab 5. Woche i. v. Eisen: 3% orales Eisen: 8% kein Eisen: 11%	i. v. Eisen: 7% kein Eisen: 3%	* Ab 5. Woche i. v. Eisen: 9% kein/ orales Eisen: 20%	i. v. Eisen: 3% kein Eisen: 7%	i. v. Eisen: 36% kein Eisen: 40%

SF = Serum-Ferritin, TSAT = Transferrin-Sättigung; * Einzige Studie, die den Unterschied bei Transfusionen untersuchte.

modifiziert nach [8] und ergänzt nach [4]

vier Gruppen randomisiert: keine zusätzliche Eisentherapie, orale Eisentherapie mit zwei mal täglich 325 mg Eisensulfat, parenterale Eisentherapie mit 100 mg Eisendextran einmal wöchentlich während der 6-wöchigen Studiendauer, einmalige Gabe des berechneten gesamten Bedarfs an Eisen zu Beginn der Erythropoetin-Behandlung. Die Ansprechraten lagen bei 25%, 36%, 68% und 68%. (entsprechend der oben genannten Reihenfolge), die Hb-Werte stiegen signifikant jeweils um 0,9; 1,5; 2,5 und 2,4 g/dl an. Außerdem verbesserten sich unter parenteraler Eisentherapie im Gegensatz zur Kontrollgruppe bzw. zur Gruppe mit oraler Eisentherapie die verschiedenen Parameter der Lebensqualität.

Intravenöse Eisentherapie ohne ESA bei Patienten mit Neoplasien

Bisher gibt es überraschenderweise nur eine Studie mit Tumorpatienten, die primär eine intravenöse Eisentherapie bei der Anämie chronischer Erkrankung erhielten [36]. Von 75 Patientinnen mit Zervixkarzinom und einer Chemoradiotherapie bekamen 30 Patientinnen jeweils 200 mg Eisensucrose intravenös bei wöchentlicher Cis-Platin-Chemotherapie [36]. Die anderen 45 Patientinnen waren die Kontrollgruppe. Erythrozytentransfusionen erhielten zwölf von 30 (40%) Patientinnen mit Eisentherapie und 29 von 45 (64%) der Kontrollgruppe ($p = 0,04$). Daraus resultierte ein geringerer mittlerer Transfusionsbedarf von 1,87 Einheiten mit intravenösem Eisen im Vergleich zu 3,58 Einheiten bei der Kontrollgruppe ($p = 0,04$).

Allerdings fehlen in der Arbeit Parameter zu Eisenstoffwechsel und Eisenspeicher, so dass sie nur als erster Hinweis auf einen möglichen positiven Effekt von intravenösem Eisen bei dieser Patientengruppe gewertet werden kann.

Ausblick

Im April 2008 ergab in Deutschland eine Umfrage zur Anämie (Hb-Wert < 12 g/dl), die bei 3.867 ambulanten Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen in 89 Praxen und Klinikambulanzen erfolgte, eine Prävalenz von 49,1%. Nur 30,2% der Patienten erhielten eine Therapie der Anämie. Die Hälfte dieser Patienten erhielt jeweils Trans-

fusionen oder ESA. Von den 1.898 anämischen Patienten erhielten 15,2% eine Eisentherapie, etwa drei Viertel davon eine orale und ein Viertel eine parenterale Gabe [43]. Nach den aktuellen Erkenntnissen ist diese orale Eisentherapie wirkungslos und sollte bei entsprechender Indikation durch intravenöses Eisen ersetzt werden. Insbesondere neuere Kenntnisse über die Wirksamkeit der zusätzlichen intravenösen Eisentherapie bei der Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Agentien deuten auf einen funktionellen Eisenmangel hin.

Nachdem die intravenöse Eisensubstitution bei der Anämie chronischer Erkrankung bei chronischer Nierenerkrankung und entzündlichen Darmerkrankungen etabliert ist, zeichnet sich ab, dass auch bei der tumorbedingten Anämie der funktionelle Eisenmangel dementsprechend behandelt werden kann. Es ist bisher noch offen, welchen Stellenwert die alleinige intravenöse Eisentherapie bei der Tumoranämie hat. Auch die langfristigen Effekte der intravenösen Eisentherapie sind noch unklar. Es sind weitere prospektive Studien zu diesen Fragen erforderlich.

Fazit für die Praxis

Die EORTC, ASCO und ASH haben Leitlinien zur Anämietherapie mit ESA bei Tumorpatienten mit Chemotherapie entwickelt. Demnach können ESA bei chemotherapierten Patienten mit symptomatischer Anämie mit einem Hb-Wert zwischen 9–11 g/dl eingesetzt werden. Ein Hb-Wert-Anstieg über 12 g/dl soll vermieden werden, um Komplikationen zu verhindern. Aktuelle Studien belegen, dass die Wirksamkeit der ESA signifikant gesteigert werden kann, wenn eine zusätzliche intravenöse Eisensubstitution erfolgt, auch wenn primär kein absoluter Eisenmangel vorliegt.

Literatur

1. Aapro M et al. Update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis stimulating agents (ESAs). *The Oncologist* 2008; 13 Suppl. 3: 33–6.
2. Aapro M et al. Effect of treatment with epoetin-beta 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: 14–22.

3. Aapro MS et al. Erythropoietins should be used according to guidelines. *Lancet Oncol* 2008; 9: 412–13.
4. Auerbach M et al. Darbepoetin alfa (da) 500mcg or 300mcg once every three weeks (q3w) with or without iron in patients (pts) with chemotherapy-induced anemia (CIA). *Ann Oncol* 2008; LBA9, VIII 3.
5. Auerbach M et al. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007; 369: 1502–4.
6. Auerbach M 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 Clin Oncol* 2004; 22: 1301–7.
7. Auerbach M et al. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008; 83: 580–8.
8. Auerbach M et al. Should Intravenous Iron Be the Standard of Care in Oncology? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1579–81.
9. Bastit L et al. Randomized, Multicenter, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Darbepoetin Alfa Administered Every 3 Weeks With or Without Intravenous Iron in Patients With Chemotherapy-Induced Anemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1611–8.
10. Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914–24.
11. Bohlius J et al. Recombinant Human Erythropoiesis Stimulating Agents in Cancer Patients: Individual Patient Data Meta-Analysis – a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–42.
12. Bohlius J et al. Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *JNCI* 2006; 98: 708–14.
13. Bokemeyer C et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201–16.
14. Bokemeyer C et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258–70.
15. Chang J et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2597–2605.
16. Cohen H. Serious Hazards of Transfusion. SHOT 2006; <http://www.shotuk.org/home.htm>.
17. Corwin HL. The role of erythropoietin therapy in the critically ill. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 27–33.
18. Coyne DW et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 975–84.

19. Doherty E et al. Intravenous iron improves efficacy and results in substantial savings in cost for patients receiving erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) for chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26: Suppl; Abstr 20664.
20. Elliott S et al. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006; 107: 1892–5.
21. Eschbach JW et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158–163.
22. Farrell F et al. The Erythropoietin Receptor and Its Expression in Tumor Cells and Other Tissues. *Oncologist* 2004; 9: 18–30.
23. Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 18–26.
24. Ganzoni AM. Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 301–3.
25. Gasche C et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545–53.
26. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88: 24–9.
27. Goodnough LT et al. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96: 823–33.
28. Hedenus M et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122: 394–403.
29. Hedenus M 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: 627–32.
30. Hedenus M et al. Economic evaluation in Sweden of epoetin beta with intravenous iron supplementation in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies not receiving chemotherapy. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 365–74.
31. Henry DH et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 231–42.
32. Hvas AM et al. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica* 2006; 91: 1506–12.
33. Jadersten M et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3607–13.
34. Kalantar-Zadeh K et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070–80.
35. Khuri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2445–48.
36. Kim YT et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 199–204.
37. Littlewood TJ 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.
38. Osterborg A et al. Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *Eur J Cancer* 2007; 43: 510–9.
39. Pedrazzoli P et al. Randomized Trial of Intravenous Iron Supplementation in Patients With Chemotherapy-Related Anemia Without Iron Deficiency Treated With Darbepoetin Alfa. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619–25.
40. Rizzo JD 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.
41. Rizzo JD 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: 25–41.
42. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Ferrlecit 40 mg, Ferrlecit 62,5 mg. Fachinformation 2007.
43. Schmitz S et al. Hohe Anämie-Prävalenz bei ambulanten Tumorpatienten in Deutschland: Eine zweitägige Umfrage. *Onkologie* 2008; 31 (Suppl. 4): 220.
44. Schwarz US. Recombinantes humanes Erythropoetin und seine Anwendungen in der Eigenblutspende, unter Kombination mit intravenöser Eisengabe. Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum 1999. <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/SchwarzUteSabine/diss.html>
45. Sinclair AM et al. Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 477–88.
46. Stevens RG et al. Body iron stores and the risk of cancer. *N Engl J Med* 1988; 319: 1047–52.
47. TEVA Deutschland. CosmoFer, 50 mg/ml Injektionslösung und Infusionslösung. Fachinformation 2007.
48. Vansteenkiste J et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211–20.
49. Vifor Deutschland. Venofer Injektionslösung 100 mg Fe. Fachinformation 2006
50. Vifor Deutschland. FERINJECT. Fachinformation 2007
51. Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Revision 2003. Bundesärztekammer 2003.
52. Weinberg ED. The role of iron in cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 19–36.
53. Weiss G et al. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–23.
54. Willett WC et al. What Vitamins Should I Be Taking, Doctor? *New Engl J Med* 2001. 345: 1819–24.
55. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2008. Bundesärztekammer, editor. Bundesärztekammer: 1–392.
56. Witzig TE et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2606–17.

Autor:

Prof. Dr. med. Hartmut Link
 Hämatologie und Onkologie
 Westpfalz-Klinikum
 Hellmut-Hartert-Str. 1
 67653 Kaiserslautern
 E-Mail: hlink@westpfalz-klinikum.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS); ASORS im Internet: www.asors.de