

# Aktuelle Aspekte und Update der Leitlinien Wachstumsfaktoren und Anämie

Hartmut Link  
Medizinische Klinik I  
Westpfalz-Klinikum  
Kaiserslautern

# Anämie bei Krebserkrankung

- **20%–60% der Krebspatienten sind bei Diagnose anämisch**
- **Anämie oft nicht diagnostiziert**

# Ursachen der Anämie bei Krebs

1. Tumoranämie (ACD)
2. Relativer Erythropoetinmangel
3. Knochenmarksuppression durch Chemotherapie
4. Funktioneller Eisenmangel
5. Verkürzte Überlebensdauer der Erythrozyten



# Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)

## ➤ Krebs

- Infektionen
- Autoimmunerkrankungen

# ACD-Anämie: Anaemia of Chronic Disease z.B. Tumoranämie



**Hypochrome Erythrozyten**

Hämoglobingehalt < 28 pg, unter 2,5%  
Werte > 10%: eisendefizitäre Erythropoese



**Hypochrome Retikulozyten**

CHr (content of hemoglobin in reticulocytes)  
CHr-Werte < 26 pg: eisendefizitäre Erythropoese



**Ferritin**



**KM-Speichereisen**



**Eisen im Serum**



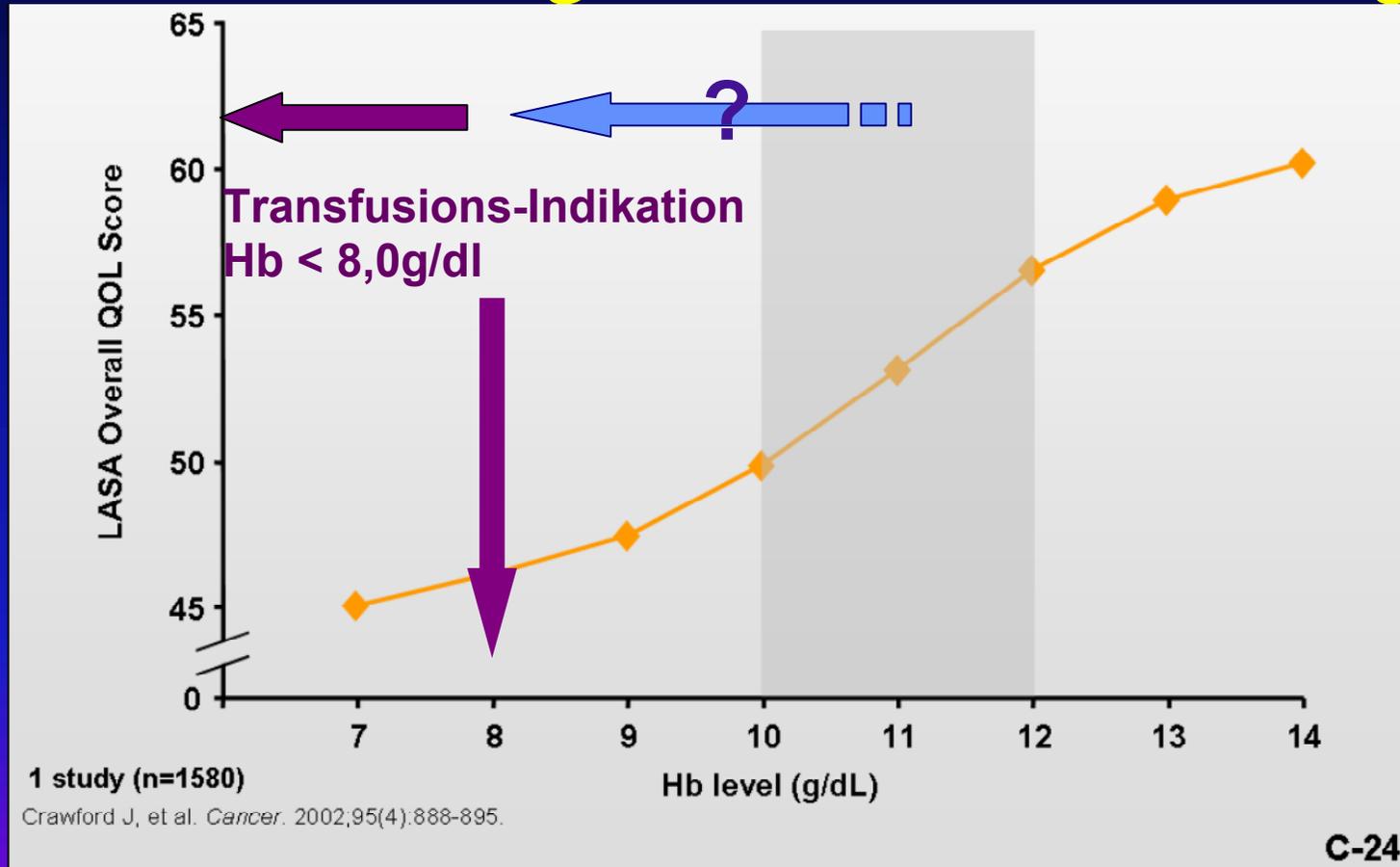
**Transferrinsättigung**



**KM-Sideroblasten**

# Der Hb-Wert korreliert mit der Lebensqualität

## höchster Anstieg zwischen 10 und 12 g/dl



# Therapie

- Erythrozyten-Transfusionen
- Erythropoetin
- Intravenöses Eisen

# Erythrozytentransfusionen

- + Sofort wirksam
- + Preisgünstig
- Fehltransfusionen
- Lungenversagen (TRALI)
- Infektionen
- Alloimmunisierung
- Höheres Risiko der Mortalität

# Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials

Julia Bohlius, Kurt Schmidlin, Corinne Brilliant, Guido Schwarzer, Sven Trelle, Jerome Seidenfeld, Marcel Zwahlen, Michael Clarke, Olaf Weingart, Sabine Kluge, Margaret Piper, Dirk Rades, David P Steensma, Benjamin Djulbegovic, Martin F Fey, Isabelle Ray-Coquard, Mitchell Machtay, Volker Moebus, Gillian Thomas, Michael Untch, Martin Schumacher, Matthias Egger, Andreas Engert

Lancet 2009; 373: 1532–42

# Ausgewählte Studien und Patienten

53 RCTs mit 14.206 Patienten aus "Sponsor"-Studien  
und 5 unabhängige "Investigator"-Studien



273 Patienten ausgeschlossen



→ 164 ohne zugeordneten Studienarm

→ 98 Kinder mit ALL oder NHL

→ 11 mit fehlenden Daten zur Randomisierung

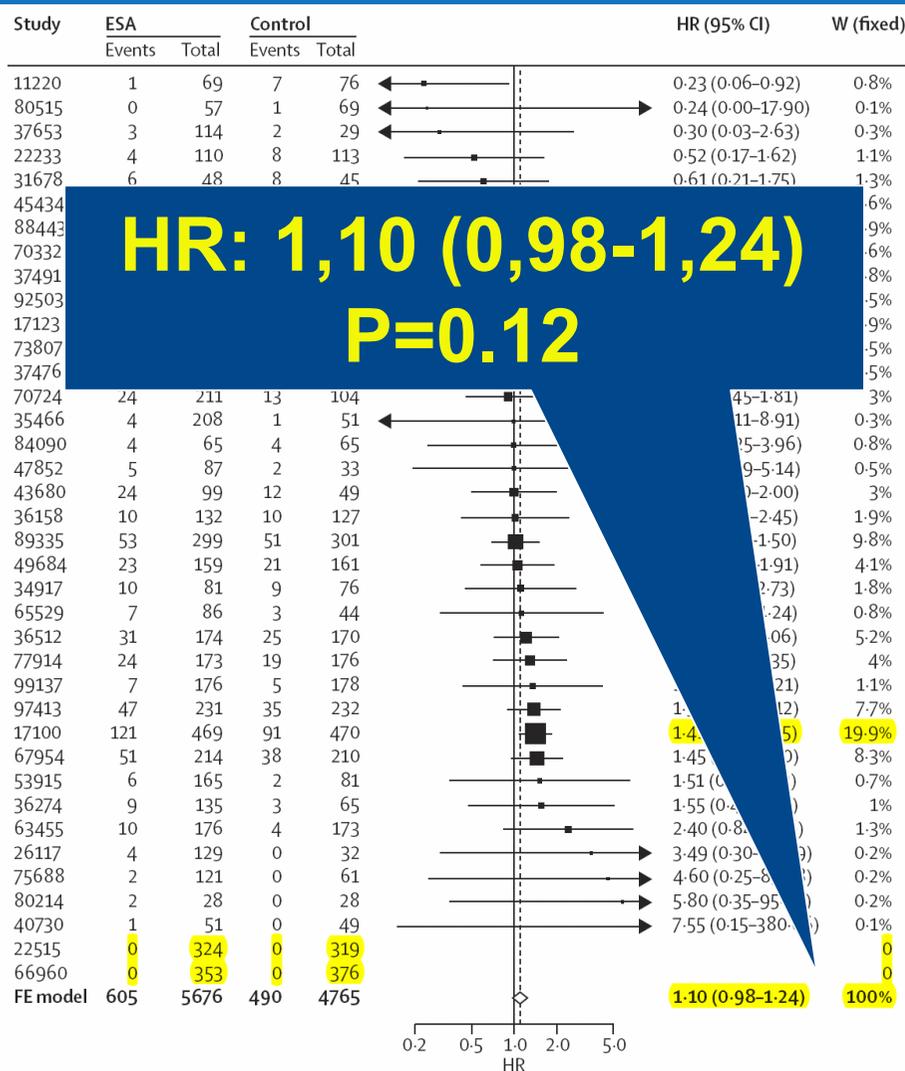
53 RCTs mit 13.933 auswertbaren Patienten

- 38 Chemotherapie
- 3 Strahlentherapie
- 5 Strahlen-/Chemotherapie
- 5 keine Chemo- oder Strahlentherapie
- 2 andere (<70% erhielten Chemotherapie)

## Zusammenfassung der Ergebnisse

Studien- population	N	Hazard Rate (95% CI)	p-Wert
<b>Mortalität während der Studie (Todesfälle während der aktiven Studienphase)</b>			
Alle Tumorpatienten	13.933	1,17 (1,06; 1,30)	0,003
Chemotherapie Studien	10.441	1,10 (0,98; 1,24)	0,12
<b>Gesamtüberleben (Todesfälle auch während der maximal möglichen Nachbeobachtungszeit)</b>			
Alle Tumorpatienten	13.933	1,06 (1,00; 1,12)	0,046
Chemotherapie Studien	10.441	1,04 (0,97; 1,11)	0,263

# Mortalität während der Chemotherapie-Studien



**HR: 1,10 (0,98-1,24)**  
**P=0.12**

- HR = 1,10 (0,98; 1,24)

- Mortalität:

605 / 5676 (10,7%) im ESA-Arm

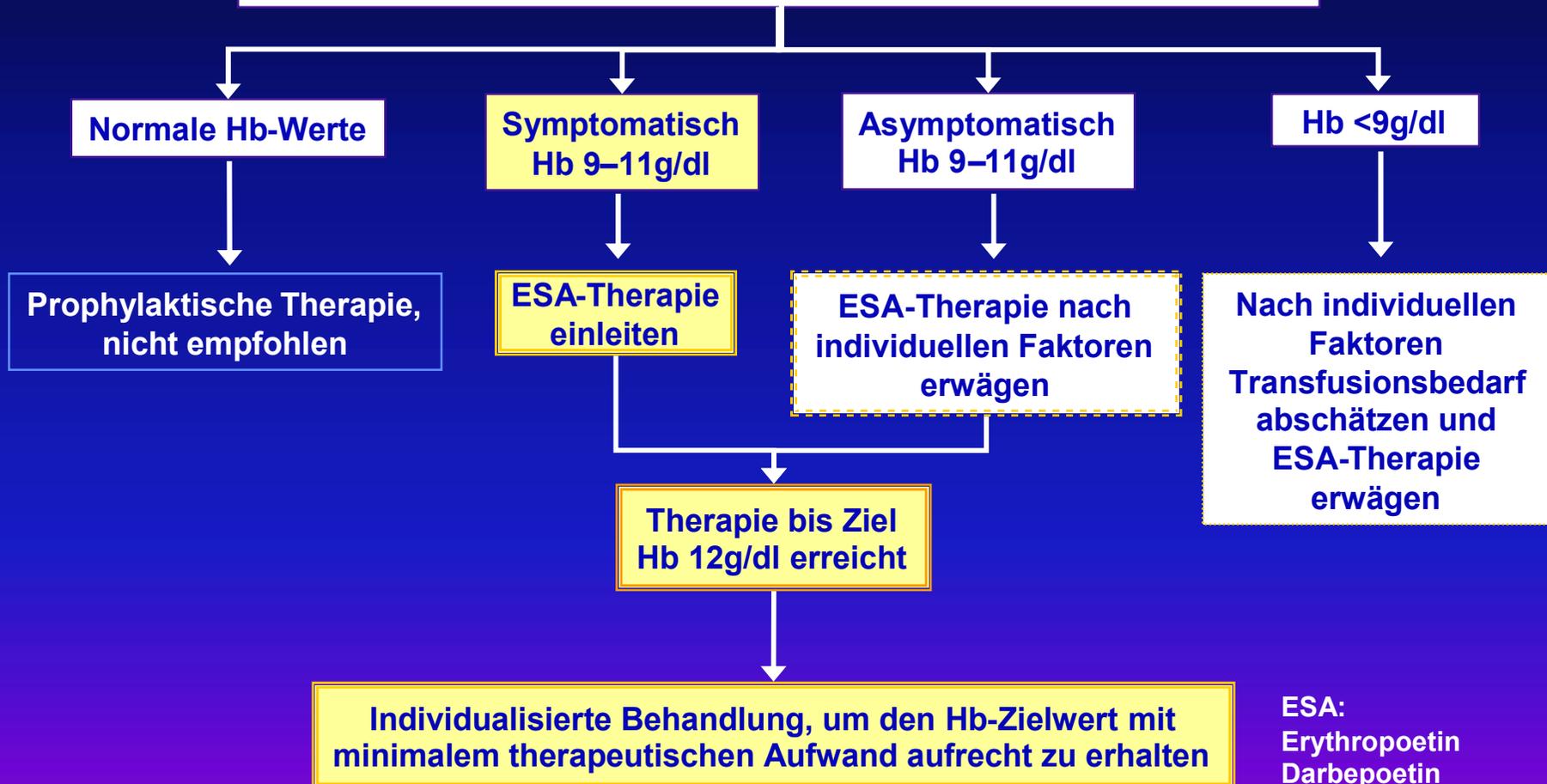
490 / 4765 (10,3%) im Kontrollarm

1 Studie (BEST) hatte in der Analyse eine Gewichtung von 20% (HR = 1,03 (0,90; 1,18) bei Ausschluss von BEST )

2 Studien hatten eine Gewichtung von 0 da in diesen Studien keine Todesfälle auftraten (Möbus und PREPARE)

# Empfohlener Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie, Update 2007, aktualisiert

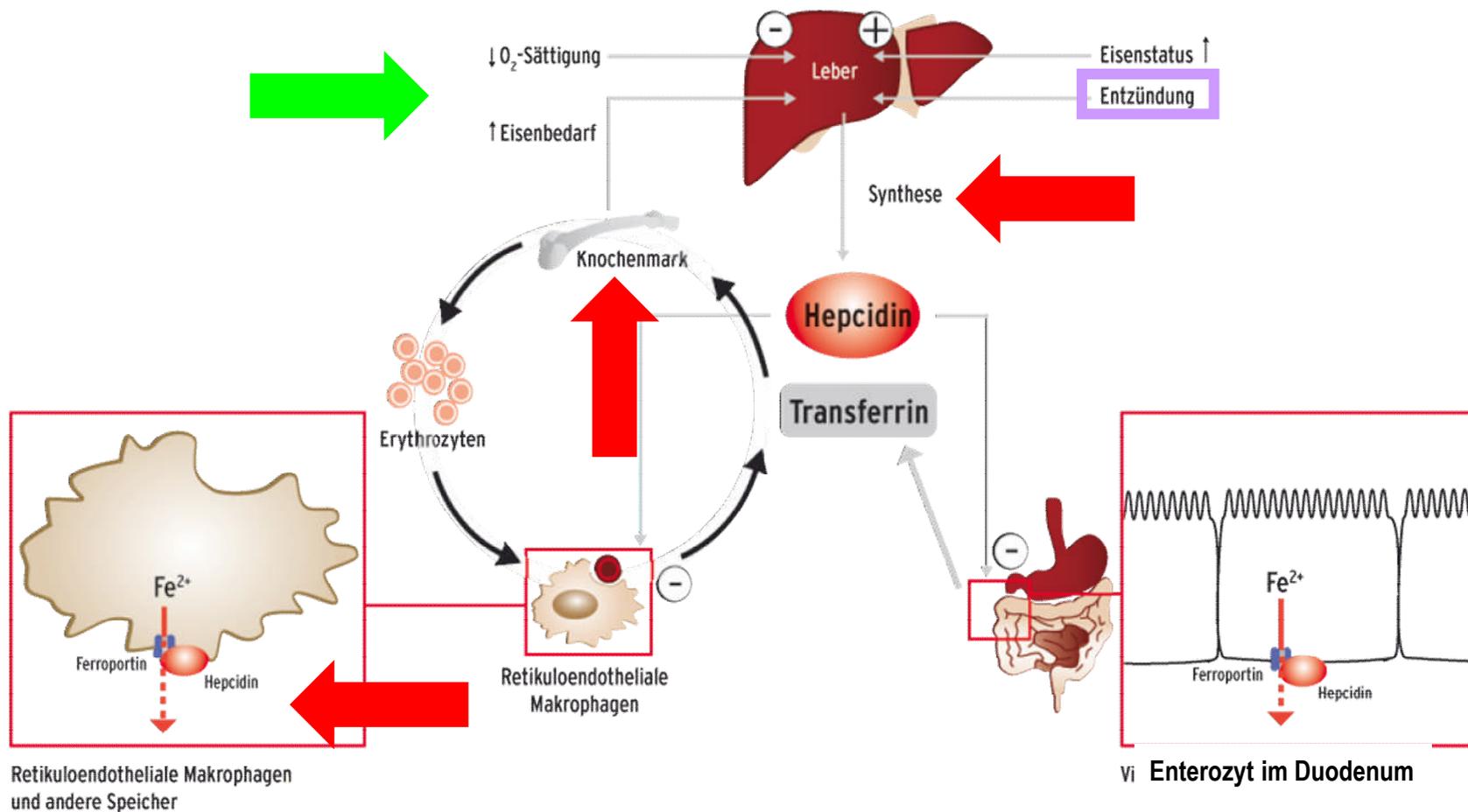
## Korrektur anderer Ursachen der Anämie



ESA:  
Erythropoetin  
Darbepoetin



# Hepcidin und Eisenstoffwechsel



1 Hentze MW et al. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 2004; 117: 285-297  
 3 Brock J.H. et al. (eds) Iron Metabolism in Health Disease. Saunders (W.B.) Co Ltd 1994  
 10 Crichton R et al. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. UNI-MED Verlag 2006



# Aktuelle vergleichende Studien zur Therapie mit intravenösem Eisen und ESA (Erythropoetin, Darbepoetin) bei Patienten mit Neoplasien in der Onkologie

**Transferrinsättigung normal**

	<b>Auerbach 2004 (n = 157)</b>	<b>Henry 2007 (n = 187)</b>	<b>Hedenus 2007 (n = 67)</b>	<b>Bastit 2008 (n = 398)</b>	<b>Pedrazzoli 2008 (n = 149)</b>	<b>Auerbach 2008 (n = 238)</b>
<b>i.v. Eisen Dosierung</b>	Eisen-Dextran Gesamtdosis oder 100 mg bis zur errechneten Dosis	Eisen-Gluconat 125 mg/Woche für 8 Wochen	Eisensucrose 100mg/Woche (1.-6.); 100 mg alle 2 Wochen (8.-14. Woche)	Eisen-Gluconat oder -Sucrose 200 mg alle 3 Wochen	Eisen-Gluconat 125 mg/Woche (für 6 Wochen)	Eisen-Dextran 400 mg alle 3 Wochen (für 12 Wochen)
<b>Hämoglobin Ansprechen</b>	<b>i.v. Eisen: 68%</b> <b>orales Eisen: 36%</b> <b>kein Eisen: 25%</b>	<b>i.v. Eisen: 73%</b> <b>orales Eisen: 45%</b> <b>kein Eisen: 41%</b>	<b>i.v. Eisen: 93%</b> <b>kein Eisen: 53%</b>	<b>i.v. Eisen: 86%</b> <b>kein/orales Eisen: 73%</b>	<b>i.v. Eisen: 77%</b> <b>kein Eisen: 62%</b>	<b>i.v. Eisen: 82%</b> <b>kein Eisen: 72%</b>

**Orales Eisen ohne Effekt**

**i.v. Eisen auch bei normalem Ferritin und normaler Transferrinsättigung effektiv:**

**funktioneller Eisenmangel unter Erythropoetin- Stimulation**

# Aktuelle vergleichende Studien zur Therapie mit intravenösem Eisen und ESA (Erythropoetin, Darbepoetin) bei Patienten mit Neoplasien in der Onkologie

Transferrinsättigung normal

	Auerbach (n = 157)	Henry (n = 187)	Hedenus (n = 67)	Bastit 2008 (n = 398)	Pedrazzoli 2008 (n = 149)	Auerbach 2008 (n = 238)
i.v. Eisen Dosierung	Eisen-Dextran Gesamtdosis oder 100 mg bis zur errechneten Dosis	Eisen-Gluconat 125 mg/Woche für 8 Wochen	Eisensucrose 100 mg/Woche (1.-6.); 100 mg alle 2 Wochen (8.-14. Woche)	Eisen-Gluconat oder - Sucrose 200 mg alle 3 Wochen	Eisen- Gluconat 125 mg/Woch e (für 6 Wochen)	Eisen-Dextran 400 mg alle 3 Wochen (für 12 Wochen)
% Patienten mit Transfusi onen	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%

\*Einzige Studie, die für einen Unterschied bei Transfusionen gepowert war.

# Eisen und Erythropoetin-Therapie

Bei Stimulation der Erythropoese durch Erythropoese-stimulierende Agentien (ESA) wird die Mobilisierung von Eisen aus dem labilen Eisen-Pool für die Erythrozyten-Produktion zum limitierenden Faktor

→ **funktioneller Eisenmangel**

→ **verstärkt durch Hepcidinwirkung**



# Optimierung der Blutbildung bei Chemotherapie-induzierter Anämie

- Erythropoese stimulierende Faktoren
- Zusätzlich intravenöse Eisentherapie
  - Orale Eisentherapie ineffektiv wegen Hepsidinwirkung

# Zusammenfassung

- Chemotherapie induzierte Anämie
  - Mehr Optionen als nur Transfusionen möglich
  - Die intravenöse Therapie mit Eisen verbessert die Wirksamkeit von Erythropoese stimulierenden Agentien signifikant.
  - Es fehlen Placebo-kontrollierte Studien mit intravenösem Eisen alleine
- Anämie bei Krebs ohne Chemotherapie
  - i.v. Eisen (bei Eisenmangel) effektiv
- Vergleichende Studien von i.v. Eisen, Transfusionen, Erythropoese stimulierenden Agentien und Kombinationen erforderlich
- ESA Therapie innerhalb der zugelassenen Indikation ist risikoarm

