



universität
wien

DIPLOMARBEIT

EPO (Erythropoietin) – Drug utilisation research
im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt

Ines Wild

angestrebter akademischer Grad
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, im Dezember 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuerin / Betreuer: Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Für meinen kürzlich verstorbenen Opa Andreas,
der mich so sehr geliebt und geprägt hat.

Lieber Opa,
Du bleibst *immer* in meinem Herzen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	5
1.1. Erythropoietin.....	5
1.1.1. Struktur	5
1.1.2. Herkunft	5
1.1.3. Funktion.....	6
1.2. ESAs (Erythropoiesis-stimulating agents)	7
1.2.1. Präparate der ersten Generation.....	7
1.2.2. Präparate der zweiten Generation.....	7
1.2.3. Biosimilars	8
1.2.4. In Österreich im Handel befindliche ESAs.....	9
1.2.5. Nebenwirkungen von ESAs.....	11
1.3. Pathophysiologie der Anämie.....	11
1.3.1. Allgemeines	11
1.3.2. Renale Anämie	12
1.3.3. Chemotherapie-induzierte Anämie	13
1.3.4. ESA-Therapieziel	13
2. ZIEL	14
3. GUIDELINES	15
3.1. Guidelines betreffend renaler Anämie	15
3.1.1. Auflistung der Guidelines und Therapie-Algorithmus.....	15
3.1.2. Diagnose Renale Anämie	17
3.1.3. Behandlung der Renalen Anämie mit ESAs	19
3.1.3.1. ESA-Behandlungsbeginn	19
3.1.3.2. ESA-Applikationsart	19
3.1.3.3. ESA-Dosierungsintervall	20
3.1.3.4. Ziel-Hb-Werte.....	22
3.1.3.5. Eisensupplementation	24
3.1.4. Inadäquates Ansprechen auf ESA-Therapie	27
3.1.5. Beurteilung der Nebenwirkungen einer ESA-Therapie durch die Guidelines	28
3.1.5.1. „Pure red cell aplasia“ (PRCA)	28
3.1.5.2. Andere Nebenwirkungen.....	28
3.1.6. Zusatzmedikamente während ESA-Therapie	29
3.2. Guidelines betreffend Chemotherapie-induzierter Anämie	32
3.2.1. Auflistung der Guidelines und Therapie-Algorithmus.....	32
3.2.2. Diagnose Chemotherapie-induzierte Anämie	34
3.2.3. Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie mit ESAs.....	34
3.2.3.1. ESA-Dosierung und -Dosierungsintervall	37

3.2.3.2. Ziel-Hb-Werte	38
3.2.3.3. Eisensupplementation	39
3.2.3.4. Patienten mit Myelodysplasie, multiplem Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom oder chronischer lymphatischer Leukämie	40
3.2.4. Inadäquates Ansprechen auf ESA-Therapie	41
3.2.5. Beurteilung der Nebenwirkungen einer ESA-Therapie durch die Guidelines	41
4. METHODIK	42
5. RESULTATE und DISKUSSION	43
5.1. Gliederung der Patienten nach Indikationen.....	43
5.2. Patienten mit renaler Anämie	44
5.2.1. Patientendaten.....	44
5.2.2. Dosierung	48
5.2.2.1. Grundlegendes.....	48
5.2.2.2. Darbepoetin alfa.....	49
5.2.2.3. Epoetin alfa	50
5.2.2.4. Epoetin beta	51
5.2.3. Umstellung der Patienten auf Darbepoetin alfa	52
5.2.4. Verteilung der Hb- und Hkt-Werte der Patienten	55
5.2.5. Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen der Patienten.....	59
5.2.6. Eisensupplementation.....	60
5.2.7. Wechsel zu Darbepoetin alfa	62
5.3. Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie	64
5.3.1. Patientendaten.....	64
5.3.2. Dosierung	65
5.3.3. Verteilung der Hb-Werte der Patienten	66
5.3.4. Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen der Patienten.....	69
5.4. Off-label-use	71
5.4.1. Patientendaten.....	71
5.4.2. Interpretation.....	71
6. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	73
7. AKRONYME und ABKÜRZUNGEN.....	78
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	80
9. TABELLENVERZEICHNIS	81
10. LITERATURLISTE	82
11. APPENDIX	88

1. EINLEITUNG

1.1. Erythropoietin

1.1.1. Struktur

Bei Erythropoietin (EPO) handelt es sich um ein 30,4 kDa großes, körpereigenes Glykoprotein, das aus 165 Aminosäuren besteht und zu den Wachstumsfaktoren zählt (siehe Abbildung 1). Es enthält eine O- und drei N-verknüpfte glykosylierte Seitenketten, die für die biologische Aktivität von EPO und den Schutz vor Sauerstoffradikalabbau von Bedeutung sind.

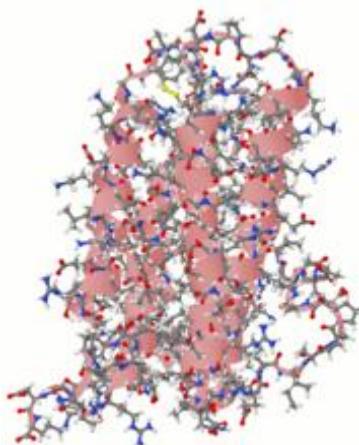


Abbildung 1: Humanes EPO (Ganfyd 2010)

1.1.2. Herkunft

Zu den Organen, die für die EPO-Produktion und –Sekretion in den Blutkreislauf verantwortlich sind, zählen Niere (Fibroblasten der Nierenrinde), Leber, Gehirn und Uterus (Maiese et al. 2008). Während beim Erwachsenen die Hauptrolle der Niere zukommt, wird Erythropoietin beim Neugeborenen fast ausschließlich von der Leber gebildet.

1.1.3. Funktion

In seiner Funktion als ESA (Erythropoiesis-stimulating agent) bindet Erythropoietin an seinen Rezeptor, der an erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark (CFU-E colony forming units E) sitzt, wodurch eine assozierte Tyrosinkinase aktiviert und die JAK-STAT-Signalkaskade in Gang gesetzt wird (Mutschler et al. 2008). Auf diese Weise bewirkt EPO, wie in Abbildung 2 veranschaulicht, die Ausdifferenzierung seiner Vorläuferzellen zu Retikulozyten und Erythrozyten, wodurch ein frühzeitiger, vorprogrammierter Zelltod (Apoptose) verhindert wird (Eckhardt 1998).

Die in der Blutbahn zirkulierenden Erythrozyten haben eine durchschnittliche Lebensdauer von 110-120 Tagen, bevor sie phagocytiert werden. Innerhalb von 24 Stunden werden also rund 0,8% aller Erythrozyten abgebaut und durch neugebildete ersetzt (Mutschler et al. 2008).

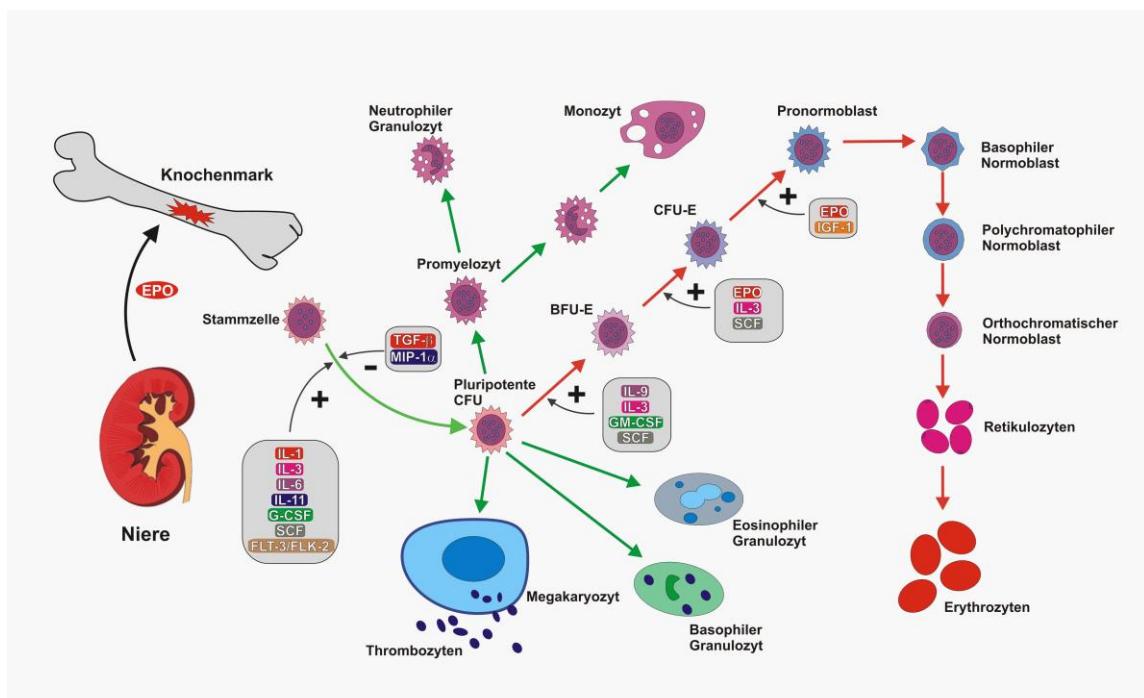


Abbildung 2: Erythropoiese (Jamiri 2007)

Der normale EPO-Plasmaspiegel beträgt 10-25 U/l, was einer Konzentration von ca. 3-7 pmol/l entspricht. Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie), der z.B. bei Anämie durch eine Reduktion der Sauerstofftransportkapazität entsteht, führt in kurzer Zeit zu einem Anstieg des EPO-Spiegels (Eckhardt 1998). Dies gilt allerdings lediglich für Anämien nicht renalen Ursprungs. Man spricht von einer Hypoxie-abhängigen Expression von EPO und dem EPO-Rezeptor (EPOR), die durch den Transkriptionsfaktor HIF-1 (Hypoxie-induzierbarer Faktor 1) kontrolliert wird (Maiese et. al 2008).

Wenn EPO aufgrund einer Nierenerkrankung nicht mehr ausreichend synthetisiert werden kann, entwickelt sich in der Folge eine Anämie, deren Behandlung durch die Gabe von rekombinantem Erythropoietin möglich ist. Innerhalb von 2-6 Wochen führt dies zu einer Erhöhung der Erythrozytenzahl, die sich in einem Anstieg des Hämoglobin-Wertes widerspiegelt (Mutschler et al. 2008).

1.2. ESAs (Erythropoiesis-stimulating agents)

1.2.1. Präparate der ersten Generation

Voraussetzung für die Herstellung des ersten EPO-Biopharmazeutikums, also des ersten rekombinanten Erythropoietins, war die Isolierung und Identifizierung des entsprechenden Gens.

Liegt das Zielgen des gewünschten Proteins vor, kann der Herstellungsprozess begonnen werden, bei welchem im Wesentlichen auf die Bindung an einen DNA-Vektor der Transfer in einen Mikroorganismus (z.B. *E. coli*) oder in eine geeignete Zelle (z.B. CHO-Zelle) folgt. Diese werden anschließend vervielfältigt und nach erfolgter Genexpression wird das gewünschte Zielprotein isoliert, gereinigt, stabilisiert und für den therapeutischen Einsatz in die entsprechende pharmazeutische Formulierung gebracht.

Die erstmalige Rekombination von Erythropoietin gelang im Jahr 1984 in *E.coli*-Zellen. Im Jahr darauf erfolgte zum ersten Mal die Synthese von rekombinantem humanem EPO (rhEPO) in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen). Auch heute noch sind die ersten gentechnisch hergestellten Präparate **Epoetin alfa** und **Epoetin beta** (seit 1989 und 1990 auf dem Markt), deren Halbwertszeiten mit 4-12 Stunden angegeben werden, therapeutisch weit verbreitet (Mutschler et al. 2008).

1.2.2. Präparate der zweiten Generation - rhEPO-Analoga

Die Entdeckung, dass die sialinsäurehaltigen Kohlenhydratseitenketten erheblichen Einfluss auf die Halbwertszeit von Erythropoietin haben, war ausschlaggebend für die Entwicklung von **Darbepoetin alfa**. Es handelt sich hierbei um das 2001 generierte hyperglykosylierte rhEPO-Analogon, in welches zusätzlich zu den bereits vorhandenen zwei weitere Kohlenhydratseitenketten eingeführt wurden. Somit stieg der Kohlenhydratanteil des Moleküls von 40 auf 52% und das Molekulargewicht von rund 30 auf 38,5 kDa.

Auf diese Weise konnte auch die Halbwertszeit von 8,5 auf 25,3 Stunden erhöht werden. Nach einmaliger Gabe von Darbepoetin alfa bleibt dadurch der EPO-Plasmaspiegel deutlich länger über der Schwellenkonzentration, die für die Induktion der Erythropoiese erforderlich ist. Daher bestand nun die Möglichkeit, das Dosierungsintervall zu verlängern und gleichzeitig auch die Dosis sowohl bei s.c. als auch bei i.v. Applikation zu vermindern (Schaefer 2002).

Eine weitere Modifikation erfolgte mit der PEGylierung von Epoetin beta, wodurch **Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta** entstand. Aufgrund seines einzigartigen Wirkungsmechanismus - starke Stimulation des Erythropoietin-Rezeptors in kurzen Zeitabständen - wird dieses Präparat auch CERA (continuous epoetin receptor activator) genannt. Trotz der gegenüber anderen EPO-Präparaten langsamen Rezeptorbindung soll CERA so zu einer nachhaltigeren Aktivierung der Erythropoiese führen (Brandt et al. 2006).

Bei **Epoetin theta** handelt es sich um ein Analogon von Epoetin beta, dessen Anwendungsprofil bei Chemotherapie-induzierter Anämie sich deutlich von jenem seines Referenzprodukts unterscheidet.

1.2.3. Biosimilars

Biosimilars oder „Follow-on-Biologicals“ sind Nachahmerpräparate von Biopharmazeutika (Biologika), also Analoga komplexer Moleküle mit Protein- bzw. Glykoproteinstruktur, die biotechnologisch hergestellt werden. Da nicht nur der wirksame Bestandteil, sondern auch der Herstellungsprozess komplex und heterogen sind, ist es unmöglich, identische Kopien von biologischen Arzneimitteln zu erzeugen. Besonderes Augenmerk liegt daher bei den Biosimilars wie auch bei allen Biologika auf der möglichen Immunogenität. Die Bildung von Antikörpern gegen das biologische Arzneimittel stellt ein großes Risiko dar (Uhlir 2011).

Derzeit sind in Österreich drei Epoetin-Biosimilars im Handel, bei welchen es sich um zwei **Epoetin alfa Biosimilars** und ein **Epoetin zeta Biosimilar** handelt. Ursprünglich wurden sie als Nachahmerpräparate von Epoetin alfa entwickelt. Das stark unterschiedliche Glykosylierungs- und Immunogenitätsprofil von Epoetin zeta ist ursächlich für dessen neuen internationalen Freinamen (INN).

1.2.4. In Österreich im Handel befindliche ESAs

Die Tabelle 1A zeigt in Österreich im Handel befindliche ESAs (Austria Codex Fachinformation 2011).

	Epoetin alfa	Epoetin beta	Darbepoetin alfa	Epoetin alfa Biosimilars	Epoetin zeta Biosimilars	Epoetin theta
Handelsname(n)	Erypo®	Neo Recormon®	Aranesp®	Binocrit® Abseamed®	Retacrit®	Eporatio®
Einführungs-jahr	1989	1990	2001	2007	2007	2009
Zugelassene Indikationen	Renale Anämie (RA)	RA	RA	RA	RA	RA
	Chemo-therapie-induzierte Anämie (CA)*	CA*	CA**	CA*	CA*	CA**
		Vorbeugung von Frühgeborenenanämie				
	Steigerung der autologen Blutgewinnung (AB)	AB		AB	AB	
	Reduktion von Fremdblut vor orthopädischem Eingriff (RF)			RF		

Tabelle 1A: In Österreich im Handel befindliche ESAs

CA*: zugelassen zur Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen, die wegen solider Tumore bzw. eines malignen Lymphoms oder multiplen Myeloms eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusionsbedürftigkeit aufgrund des Allgemeinzustandes (kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht.

CA**: zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

In der Tabelle 1B sind die ESA-Dosierungen für die entsprechenden Indikationen aufgelistet.

Wirkstoffe Handels- name(n)	Epoetin alfa Erypo®	Epoetin beta Neo Recormon®	Darbepoetin alfa Aranesp®	Epoetin alfa Biosimilar Binocrit® Abseamed®	Epoetin zeta Biosimilar Retacrit®	Epoetin theta Eporatio®
Renale Anämie PRÄ- DIALYSE Korrektur- phase	50 I.E./kg KG s.c. oder i.v. 3x/W.	20 I.E./kg KG s.c. 3x/W. 40 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	0,45 µg/kg KG s.c. oder i.v. 1x/W.	50 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	50 I.E./kg KG s.c. oder i.v. 3x/W.	20 I.E./kg KG s.c. 3x/W. 40 I.E./kg KG s.c. 3x/W.
Erhaltungs- phase	17 - 33 I.E./kg KG s.c. oder i.v. 3x/W.	120-140 I.E./kg KG i.v. 1x/W. (max. 720 I.E./kg KG i.v./W.)	0,75 µg/kg KG s.c. 1x/2W. oder 1,5 µg/kg KG s.c. 1x/4W.	17-33 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	17-33 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	40 I.E./kg KG i.v. 3x/W.
DIALYSE Korrektur- Phase	50 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	40 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	0,45 µg/kg KG i.v. 1x/W.	50 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	50 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	40 I.E./kg KG i.v. 3x/W. 80 I.E./kg KG i.v. 3x/W.
Erhaltungs- Phase	75-300 I.E./kg KG i.v. 1x/W.	120-240 I.E./kg KG i.v. 1x/W. (max. 720 I.E./kg KG i.v./W.)	0,45 µg/kg KG i.v. 1x/W. 0,9 µg/kg KG i.v. 1x/2W.	50 I.E./kg KG i.v. 3x/W.	75-300 I.E./kg KG i.v. 1x/W.	60-120 I.E./kg KG i.v./W.
Chemo- therapie- induzierte Anämie	10.000 I.E. (~150 I.E./kg KG) s.c. 3x/W.	10.000 I.E. (~150 I.E./kg KG) s.c. 3x/W.	150 µg (~2,25 µg/kg KG) s.c. 1x/W.	10.000 I.E. (~150 I.E./kg KG) s.c. 3x/W.	10.000 I.E. (~150 I.E./kg KG) s.c. 3x/W.	20.000 I.E. s.c. 1x/W.
	40.000 I.E. (~ ca. 450 I.E./kg KG) s.c. 1x/W.	30.000 I.E. (~ca. 450 I.E./kg KG) s.c. 1x/W.	500 µg (~6,75µg/kg KG) s.c. 1x/3W.	30.000 I.E. (~ca. 450 I.E./kg KG) s.c. 1x/W.	30.000 I.E. (~ca. 450 I.E./kg KG) s.c. 1x/W.	
Früh- geborenen- anämie						
Steigerung der autologen Blut- gewinnung	600 I.E./kg KG i.v. 2x/W. für 3 W. vor Operation	1.600 I.E./kg KG i.v. 2x/W. oder 1.200 I.E./kg KG s.c. 2x/W. für 4 W.		600 I.E./kg KG i.v. 2x/W. für 3 W. vor Operation	600 I.E./kg KG i.v. 2x/W. für 3 W. vor Operation	
Reduktion von Fremblut vor ortho- pädischem Eingriff	600 I.E./kg KG s.c. 1x/W. über 3 W. vor u. am Tag des Eingriffs			600 I.E./kg KG s.c. 1x/W. über 3 W. vor u. am Tag des Eingriffs	600 I.E./kg KG s.c. 1x/W. über 3 W. vor u. am Tag des Eingriffs	

Tabelle 1B: ESA-Dosierungen (Austria Codex Fachinformation 2011)

Die Tabelle 1B enthält keine Angaben zur Dosisanpassung (-steigerung bzw. -reduktion).

1.2.5. Nebenwirkungen von ESAs

Die folgende Auflistung zeigt die häufigsten Nebenwirkungen von ESAs (Austria Codex Fachinformation 2011):

- Hypertonie
- Grippeähnliche Erkrankung (Fieber, Schüttelfrost, Schwäche)
- Kopfschmerzen
- Injektionsschmerz
- Hautreaktionen (Ausschlag, Pruritus, Reaktionen an der Injektionsstelle)
- Thromboembolische Ereignisse (Shunthrombosierung, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Übelkeit / Erbrechen
- Diarrhoe
- Hypertensive Krise
- Schlaganfall
- Arthralgie

Seltener können auftreten:

- Anti-Erythropoetin-Antikörper-vermittelte Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“ (PRCA))
- Ödeme
- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen und angioneurotisches Ödem
- Blutdruckentgleisungen mit Enzephalopathie-ähnlichen Symptomen (Verwirrtheitszustände, senso-motorische Störungen wie Sprach- und Gangstörungen bis hin zu generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen)

1.3. Pathophysiologie der Anämie

1.3.1. Allgemeines

Unter dem Begriff Anämie (Blutarmut) wird meist keine allgemeine Blutarmut sondern ein Hämoglobin- oder Erythrozytenmangel verstanden. Demnach liegt eine Anämie dann vor, wenn der **Hb-Gehalt des Blutes** beim **Mann < 130 g/l** und bei der **Frau < 120 g/l** liegt. Um die exakte Anämieform diagnostizieren zu können, müssen außerdem noch die Erythrozytenanzahl, -form und –größe (Erythrozytenindizes MCV, MCH, MCHC) sowie der Hämatokrit bestimmt werden.

Durch die Berechnung von MCH unterscheidet man:

- Normochrome Anämie: Hb-Konzentration des einzelnen Erythrozyten normal
- Hypochrome Anämie: Hb-Konz. des einzelnen Erythrozyten vermindert
- Hyperchrome Anämie: Hb-Konz. des einzelnen Erythrozyten erhöht

(Mutschler et al. 2008)

Die Bestimmung der Erythrozytengröße ermöglicht eine Unterteilung in:

- Normozytäre Anämie: Erythrozytengröße normal
- Mikrozytäre Anämie: Erythrozyten verkleinert
- Makrozytäre Anämie: Erythrozyten vergrößert

Der Pathogenese nach kann eine Anämie einer dieser Gruppen zugeteilt werden:

- ❖ Anämien durch übermäßigen Blutverlust
- ❖ Anämien infolge verminderter oder ineffektiver Erythropoiese
- ❖ Anämien infolge übermäßigen Erythrozytenabbaus (hämolytische Anämien)

Obwohl das Einsatzgebiet von ESAs eine Reihe verschiedener Erkrankungen umfasst, wird im Folgenden lediglich auf die Pathophysiologie der renalen und der Chemotherapie-induzierten Anämie eingegangen, da diese zu den Hauptindikationen zählen.

1.3.2. Renale Anämie

Nahezu alle Patienten, die an chronischer Niereninsuffizienz leiden, entwickeln ab einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30-40 ml/min eine normochrome, normozytäre Anämie. Die Schwere einer solchen renalen Anämie korreliert mit dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung, welche in einer verminderten Erythropoietin-Produktion resultiert. Diese stellt auch die Hauptursache einer renalen Anämie dar, zweithäufigster Grund ist ein Eisenmangel, der mit einer mikrozytären Anämie einhergeht. Eine Überprüfung und etwaige Korrektur des Eisenhaushaltes vor dem Einsatz von Erythropoietin ist aufgrund dieser Tatsache entscheidend (Keller et al. 2007).

1.3.3. Chemotherapie-induzierte Anämie

Eine Anämie bei Chemotherapiepatienten weist oft eine multifaktorielle Pathogenese auf, wobei Blutverlust, Eisenmangel, Hämolyse und eine Funktionsstörung der Stammzellen des Knochenmarks mögliche Ursachen sind. In jedem Fall kommt es durch eine Chemotherapie zu einer direkten Schädigung der Hämatopoiese. Zudem führen bestimmte Tumortherapien, wie z.B. platinhaltige Cytostatika, aufgrund ihrer Nephrotoxizität zur Beeinträchtigung der renalen EPO-Produktion und zur Freisetzung inflammatorischer Cytokine.

1.3.4. ESA-Therapieziel

Sowohl bei renaler als auch bei Chemotherapie-induzierter Anämie soll durch eine rechtzeitige ESA-Gabe eine Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit und eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität erzielt oder bestenfalls eine Anämie korrigiert werden.

2. ZIEL

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Einsatz von EPO-Präparaten im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt zu evaluieren.

Der Schwerpunkt wird auf die beiden Hauptindikationen „renale Anämie“ und „Chemotherapie-induzierte Anämie“ gelegt. Die Frühgeborenenanämie ist eine nur selten auftretende Erkrankung, aber auch die Steigerung der autologen Blutgewinnung und die Reduktion von Fremdblut vor einem geplanten orthopädischen Eingriff haben aus heutiger Sicht wegen blutsparender Operationstechniken geringe praktische Bedeutung.

Bezugnehmende Guidelines sollen als Grundlage dienen. Demzufolge werden von allen Patienten mit renaler und Chemotherapie-induzierter Anämie der Hämoglobin-Wert und bei den Patienten mit renaler Anämie zudem der Hämatokrit-Wert erfasst. So soll der ESA-Behandlungsbeginn und unter Einbeziehung von Komorbiditäten (Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen) das Erreichen der Ziel-Werte einer differenzierten Betrachtung unterzogen werden.

Als weitere Parameter zur Beurteilung der Anämie-Therapie werden die Eisen-Werte (Serum-Ferritin, Transferrin-Sättigung TSAT) herangezogen.

Zudem soll erhoben werden, ob das gewählte EPO-Präparat für die jeweilige Indikation zugelassen ist und sich das angewendete Therapieschema in den aktuellen Empfehlungen widerspiegelt.

3. GUIDELINES

3.1. Guidelines betreffend Renaler Anämie

3.1.1. Auflistung der Guidelines und Therapie-Algorithmus

Die folgenden Guidelines wurden zusammengefasst und miteinander verglichen:

- European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure - European Renal Association / European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) und Revised European Best Practice Guidelines (EBPG) for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure – **ERA/EDTA 2004** und
Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (**ERBP**) **2009**
- Anaemia Management in Chronic Kidney Disease Rapid Update 2011 commissioned by the National institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – National Clinical Guideline Centre (**NCGC**) **2011**
- Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease – The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (**KDOQI**) **2007**
- Clinical Practice Guidelines for evaluation of anemia und Clinical Practice Guidelines for assessment and management of iron deficiency und Clinical Practice Guidelines for evidence-based use of erythropoietic-stimulating agents und Clinical Practice Guidelines for supplemental therapies and issues und Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease - Canadian Society of Nephrology (**CSN**) **2008**

In der folgenden Abbildung wird der ESA-Therapie-Algorithmus von NCGC (2011) dargestellt.

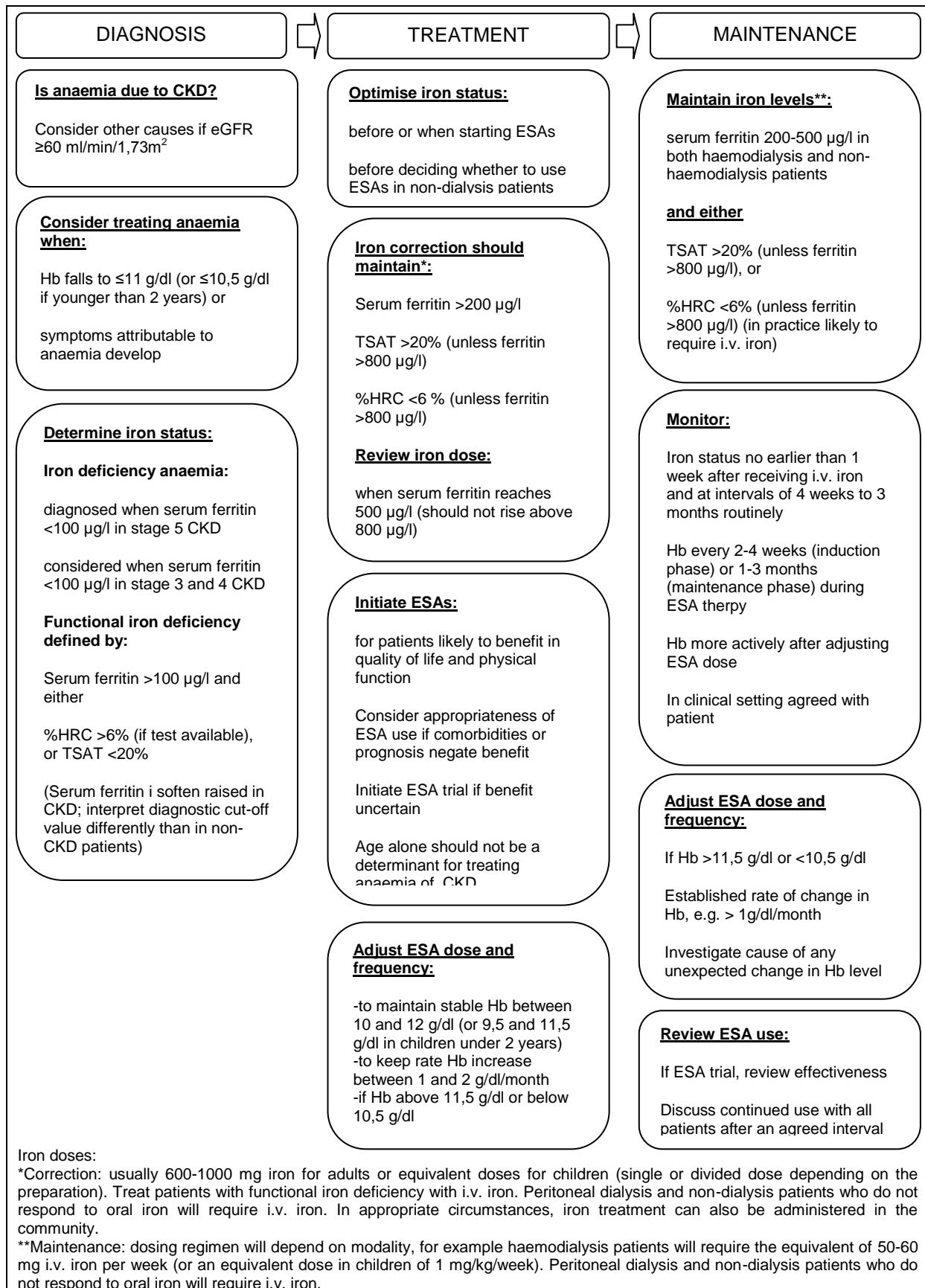


Abbildung 3: ESA-Therapie-Algorithmus von NCGC (2011)

3.1.2. Diagnose Renale Anämie

Die oben erwähnten Guidelines empfehlen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz regelmäßige, zumindest jährliche, Hb-Wert-Messungen.

In der Tabelle 2 sind die Hb-Werte veranschaulicht, ab welchen die einzelnen Guidelines empfehlen, eine Anämie festzustellen und diagnostische Untersuchungen einzuleiten.

ERA/EDTA (2004)	ERBP (2009)	NCGC (2011)	KDOQI (2007)	CSN (2008)
Hb<11,5 g/dl bei erwachsenen Frauen Hb<13,5 g/dl bei erwachsenen Männern Hb<12,0 g/dl bei Männern >70 Jahre	Hb<12g/dl bei erwachsenen Frauen Hb<13,5g/dl bei erwachsenen Männern	Hb ≤11g/dl (oder ≤10,5 g/dl, wenn jünger als 2 Jahre)	Hb<12,0 g/dl bei erwachsenen Frauen Hb<13,5 g/dl bei erwachsenen Männern	Hb<120g/l bei Frauen≥18 Jahre Hb<135g/l bei Männern≥18 Jahre

Tabelle 2: Untersuchung eines CKD-Patienten auf RA

Eine Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist meist auf ein EPO-Defizit zurückzuführen. Um mögliche andere Ursachen (wie z.B. chronischer Blutverlust, Vit.B₁₂- oder Folsäure-Mangel) zu ergründen und die Anämie beurteilen zu können, soll daher eine grundlegende Laboruntersuchung laut den gegenübergestellten Guidelines (abgesehen vom Hb-Wert, der dazu dient, den Grad der Anämie bestimmen zu können) in jedem Fall die in Tabelle 3 angeführten Messdaten beinhalten.

ERA/EDTA (2004)	NCGC (2011)	KDOQI (2007)	CSN (2008)
Erythrozytenzahl , mittleres Erythrozytvolumen (MCV), mittlerer Hb-Gehalt eines Erythrozyten (MCH) – um die Art der Anämie bestimmen zu können		Erythrozyten-Indizes (MCV, MCH, MCHC)	Erythrozyten-Indizes (MCV)
Absolute Retikulozytenanzahl – um die erythropoietische Aktivität beurteilen zu können			Absolute Retikulozytenanzahl
Plasma- und Serum-Ferritin – um den Eisen-Speicher beurteilen zu können	Serum-Ferritin	Serum-Ferritin	Serum-Ferritin
Hypochrome Erythrozyten (HRC) in % oder (wenn dies nicht möglich) Plasma- und Serum-Transferrin-Sättigung (TSAT) in % oder Retikulozyten-Hb-Inhalt (C_Hr) – um das für die Erythropoiese verfügbare Eisen bestimmen zu können	HRC % TSAT C_Hr	Serum TSAT oder C_Hr	TSAT
Plasma- und Serum-C-reaktives Protein (CRP) – um eine Entzündung feststellen zu können			
Leukozytenanzahl und -unterschied		Leukozytenanzahl und -unterschied	Leukozytenanzahl und -unterschied
Thrombozytenanzahl und -unterschied		Thrombozytenanzahl	Thrombozytenanzahl
	EPO regelmäßige Messung nicht erforderlich		

Tabelle 3: Messdaten der Untersuchung auf RA

Eine *ausführlichere Untersuchung* kann nach ERA/EDTA (2004) auch folgende Parameter inkludieren:

- Serum **Vit. B₁₂- und Folsäure-Konzentration**
- **Hämolyse – Test**
- **Plasma/Serum- und/oder Urin-Proteinelektrophorese / „Immunoblotting“**
- **Serumaluminium**
- **Knochenmarksuntersuchung** in einzelnen Fällen
- Untersuchung auf **gastrointestinalen Blutverlust**
- Plasma/Serum-intaktes Parathyroidhormon-Konzentration (**iPTH**)

Eine renale Anämie wird dann diagnostiziert, wenn eine signifikante Verschlechterung der renalen Funktion vorliegt, welche sich in einer Glomerulären Filtrationsrate **GFR**<30 ml/min bei Nicht-Diabetikern bzw. einer GFR<45 ml/min bei Diabetikern äußert und für die vorliegende Anämie kein anderer Auslöser als diese chronische Niereninsuffizienz gefunden werden konnte (EBPG).

Beträgt die geschätzte **GFR**≥60 ml/min/1,73m², wird empfohlen, andere Ursachen als chronische Niereninsuffizienz in Betracht zu ziehen und dementsprechende Untersuchungen einzuleiten (NCGC).

3.1.3. Behandlung der renalen Anämie mit ESAs:

3.1.3.1. ESA-Behandlungsbeginn

Gemäß **ERA/EDTA** soll bei Patienten, deren Hb-Werte wiederholt <11g/dl (Hämatokrit <33%) liegen und bei welchen andere Anämie-Ursachen als chronische Niereninsuffizienz ausgeschlossen wurden, die Behandlung mit Erythropoietin beginnen.

Nach **CSN** ist eine ESA-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (St. 3-5) indiziert, wenn Hb < 100 g/l.

Dem Algorithmus von **NCGC** zufolge soll bei Nicht-Dialyse-Patienten vor ESA-Behandlungsbeginn der Eisenstatus optimiert sein.

Die **ERA/EDTA** empfehlen zu Therapiebeginn eine Dosis von 50-100 I.E./ kg/Woche (typischerweise 4000-8000 I.E./W), bei einem Hb<8g/dl sind höhere Initialdosen angeführt.

KDOQI zufolge sollen ESA-Initialedosis und –Dosisanpassungen bestimmt werden durch:

- ❖ Hb-Wert des Patienten
- ❖ Ziel-Hb-Wert des Patienten
- ❖ Beobachtete Hb-Anstiegsrate des Patienten
- ❖ Klinische Umstände

3.1.3.2. ESA-Applikationsart:

Die gewählte Applikationsart ist sowohl von der zu behandelnden Patientengruppe als auch vom entsprechenden ESA-Typ abhängig (siehe Tabelle 4).

	ERA/EDTA (2004)	NCGC (2011)	KDOQI (2007)	CSN (2008)
Nicht-Dialyse-Patienten	s.c.	s.c.	s.c.	s.c.
Hämodialyse-Patienten	s.c. oder i.v.	s.c. oder i.v.	i.v.	s.c. oder i.v. (je nach individuellem Behandlungsrisiko, Kosten und Patientenpräferenz)
Peritonealdialyse-Patienten	s.c.	s.c.	Keine Angabe	s.c.

Tabelle 4: ESA-Applikationsart bei RA

Laut NCGC haben sich die verordnende Person und der Patient unter Heranziehung folgender Kriterien über die Applikationsart zu einigen:

- Patientengruppe (z.B. Hämodialyse-Patienten)
- Injektionsschmerz
- Applikationshäufigkeit
- Lebensweise und Präferenzen des Patienten
- Wirksamkeit (z.B. s.c. vs. i.v. Applikationsart)
- Kosten der Medikamentenversorgung

3.1.3.3. *ESA-Dosierungsintervall*

Faktoren wie Dosis, Applikationsart, Behandlungsphase, ESA-Typ und zu behandelnde Patientengruppe haben **ERA/EDTA** zufolge Einfluss auf die Häufigkeit der ESA-Applikation. Daraus ergeben sich folgende Empfehlungen (siehe Tabelle 5):

	Hämodialyse-Patienten	Nicht-Dialyse-, Peritonealdialyse- und transplantierte Patienten
Korrekturphase	i.v. Epoetin alfa oder Epoetin beta 3x/Woche s.c. Epoetin beta kann auf 1x/Woche reduziert werden	s.c. Epoetin beta 3x/Woche
	s.c. oder i.v. Darbepoetin alfa 1x/Woche	s.c. Darbepoetin alfa 1x/Woche
Erhaltungsphase	i.v. Epoetin alfa oder Epoetin beta 3x/Woche s.c. Epoetin beta kann auf 1x/Woche reduziert werden	s.c. Epoetin beta 1x/Woche
	s.c. od. i.v. Darbepoetin alfa 1x/2 W. oder 1x/4 W. bei ausgewählten Patienten	s.c. oder i.v. Darbepoetin alfa 1x/2 W. oder 1x/4 W. bei ausgewählten Patienten

Pat., die s.c. Epoetin alfa oder beta 1x/W. erhalten, können auf s.c. oder i.v. Darbepoetin alfa 1x/2 W. umgestellt werden

Tabelle 5: ESA-Dosierungsintervall bei RA

Gleichermaßen werden von **NCGC** die Differenzen der derzeit verfügbaren ESAs hinsichtlich Applikationsfrequenz beschrieben. Bei langwirksamen ESAs ist das kürzestmögliche Intervall 1x/Woche, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen i.v. und s.c. Applikation festzustellen sei.

NCGC macht die Applikationshäufigkeit auch von Hb-Wert und monatlichem Hb-Anstieg abhängig, weshalb empfohlen wird, sowohl Dosis als auch Frequenz den jeweiligen Werten des Patienten anzupassen.

KDOQI bevorzugt besonders für Nicht-Dialyse-Patienten eine seltene Anwendung, um unangenehme Begleiterscheinungen wie Injektionsschmerzen zu reduzieren. Außerdem soll sich die Applikationshäufigkeit nach dem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz, der Behandlungsart und der Wirksamkeit und Klasse des verwendeten ESAs richten.

Nach Meinung der **CSN** können auch unterschiedliche Interaktionsmöglichkeiten mit dem Erythropoietin-Rezeptor Einfluss auf die ESA-Therapie haben. Das pharmakokinetische Profil von Epoetin alfa könnte der Grund sein, warum die i.v. Applikation ein höheres Dosierungsintervall erfordert als die s.c. Gabe.

Bei i.v. Verabreichung hatten Epoetin alfa und beta Halbwertszeiten von 5-11 Stunden, wohingegen sich nach s.c. Applikation die Halbwertszeit auf 19-25 Stunden verlängerte.

Dementsprechend soll bei Hämodialyse-Patienten, die i.v. Epoetin alfa erhalten, dieses 3x/Woche appliziert werden, da eine seltene Anwendung höhere Dosen erforderlich machen könnte.

Bezüglich der s.c. Applikation von Epoetin alfa wies die CSN auf die Ergebnisse einer randomisierten open-label-Studie hin, in welcher Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 3 und stabilen Hb-Werten ($\geq 110 \text{ g/l}$) einer der vier folgenden Gruppen zugewiesen wurden: 10.000 I.E. s.c. Epoetin alfa 1x/Woche, 20.000 I.E. 1x/2 Wochen, 30.000 I.E. 1x/3 Wochen oder 40.000 I.E. 1x/4 Wochen. Zu Studienende lag das Verhältnis von Patienten mit Hb-Werten $> 110 \text{ g/l}$ in der 1x/Woche-Gruppe bei 93% und in der 1x/4 Wochen-Gruppe bei 76%, weshalb die CSN für s.c. Epoetin alfa Dosierungsintervalle von > 1 Woche nicht empfiehlt.

3.1.3.4. Ziel-Hb-Werte:

Die von den Guidelines empfohlenen anzustrebenden Ziel-Hb-Werte unterscheiden sich nicht wesentlich (Tabelle 6).

ERA/EDTA (2004)	ERBP (2009)	NCGC (2011)	KDOQI (2007)	CSN (2008)
Ziel Hb-Wert: >11 g/dl (Hämatokrit $\geq 33\%$)	Ziel-Hb-Wert: 11-12 g/dl sollte nicht $>13 \text{ g/dl}$ sein	Ziel-Hb-Wert: 10-12 g/dl bei Kindern unter 2 Jahren: 9,5-11,5 g/dl	Ziel-Hb-Wert: 11-12 g/dl (gilt gleichermaßen für Kinder) sollte nicht $>13 \text{ g/dl}$ sein	Ziel-Hb-Wert: 110 g/l
innerhalb von 4 Monaten nach Behandlungsstart erreichen oder aufrecht erhalten	Hb-Wert nahe der Ziel-Hb-Untergrenze aufrecht erhalten			Hb-Wert von 100-120 g/l akzeptabel

Tabelle 6: Ziel-Hb-Werte bei RA

Den **ERA/EDTA** und **EBPG** Guidelines nach ist bei Hämodialyse- und Peritonealdialyse-Patienten ein Hb-Wert $>14 \text{ g/dl}$ aufgrund des Risikos, das durch den post-Dialyse-Anstieg der Hämokonzentration entsteht, nicht wünschenswert.

Der exakte Ziel-Hb-Wert soll von folgenden Faktoren abhängig gemacht werden:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnizität
- Lebensweise
- Komorbiditäten

Für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten sind andere Ziel-Hb-Werte anzustreben:

- Hb-Werte $<12 \text{ g/dl}$ sind empfehlenswert für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (NYHA III und höher) und/oder Diabetes mellitus, besonders bei gleichzeitigem Vorhandensein von peripheren Gefäßerkrankungen.
- Hb-Werte $>12 \text{ g/dl}$ sind möglicherweise von Vorteil für Patienten mit chronischen hypoxämischen Lungenerkrankungen.

Diese Empfehlungen der ERA/EDTA und der EBP-G sollen allerdings nicht für Patienten gelten, die Bluttransfusionen erhalten.

Die **KDOQI** Guidelines raten, in die Bestimmung des exakten Ziel-Hb-Wertes das Nutzen/Risiko-Verhältnis einzubeziehen.

Auch nach **NCGC** sollen beim Festlegen des Ziel-Hb-Wertes berücksichtigt werden:

- Patientenpräferenzen
- Symptome und Komorbiditäten
- erforderliche Behandlung

Zur Aufrechterhaltung des angestrebten Hb-Wertes soll bereits ab einem Hb-Wert von 10,5 g/dl die Behandlung fortgesetzt werden.

Überwachung des Hb-Wertes bei renaler Anämie:

	ERA/EDTA (2004)	NCGC (2011)	KDOQI (2007)	CSN (2008)
Korrekturphase	alle 2-4 Wochen	alle 2-4 Wochen	zumindest monatlich	zumindest monatlich
Erhaltungsphase	alle 1-2 Monate	alle 1-3 Monate	zumindest monatlich	zumindest monatlich

Tabelle 7: Überwachung des Hb-Wertes bei RA

Den **ERA/EDTA** Guidelines setzen die monatliche Hb-Erhöhung mit mindestens 1-2 g/dl fest. Bei Patienten mit normalisierten Hb-Werten oder Erkrankungen, die den Hb-Wert beeinflussen können, werden häufigere Messungen befürwortet.

Das **NCGC** empfiehlt den Hb-Wert nach ESA-Dosisanpassung häufiger zu kontrollieren.

Titration der ESA-Dosis:

Bei einer Hb-Erhöhung von <1 g/dl pro Monat während der Korrekturphase raten die **ERA/EDTA** zu einer schrittweisen Steigerung der wöchentlichen Dosis um 25%.

Beträgt der Hb-Anstieg in dieser Phase hingegen >2 g/dl pro Monat, sollen ESAs vorübergehend abgesetzt oder die wöchentliche Dosis um 25-50% reduziert werden.

Während der Erhaltungsphase wird bei einer Hb-Wert-Veränderung von >1 g/dl eine schrittweise Anpassung der wöchentlichen Dosis (Erhöhung/Reduktion um 25%) und/oder des Dosisintervalls (abhängig vom ESA-Typ) angegeben.

Dem Algorithmus von **NCGC** ist zu entnehmen, dass ESA-Dosis und –Applikationshäufigkeit dann angepasst werden sollen, wenn der Hb-Wert >11,5 g/dl oder <10,5 g/dl beträgt. Die Anpassung soll so erfolgen, dass ein Hb-Anstieg von 1-2 g/dl/Monat aufrecht erhalten wird.

Die **CSN** empfiehlt, die ESA-Dosis um 20-30% zu reduzieren, wenn sich der Hb-Wert um mehr als 10 g/l (~ 1g/dl) innerhalb von 2 Wochen erhöht.

Zur Reduktion des Hb-Wertes wird von **KDOQI** eine ESA-Dosis-Verminderung empfohlen.

3.1.3.5. Eisensupplementation

Um die gewünschten Ziel-Hb-Werte zu erreichen, ist es notwendig, folgende Eisen-Werte aufrecht zu erhalten (siehe Tabelle 8):

	ERBP (2009) und KDOQI (2007)	NCGC (2011)	CSN (2008)	ERA/EDTA (2004)
	Patienten, die ESA-Therapie erhalten:			
Hämo-dialyse-Patienten	Serum-Ferritin >200 ng/ml (500 ng/ml nicht überschreiten)	Serum-Ferritin 200-500 µg/l	Ferritin >200 ng/ml	Untergrenzen: Serum-Ferritin: 100 µg/l TSAT: 20% oder HRC: 10% oder Chr: 29 pg/Zelle Ziel-Werte: Serum-Ferritin 200-500 µg/l TSAT 30-40% oder HRC < 2,5% oder Chr ca. 35 pg/Zelle
	TSAT >20% oder Chr >29 pg/Zelle	TSAT >20% (sofern nicht Ferritin > 800 µg/l) HRC <6% (sofern nicht Ferritin > 800 µg/l)	TSAT >20%	
Nicht-Dialyse- und Peritoneal-dialyse-Patienten	Serum-Ferritin >100 ng/ml (500 ng/ml nicht überschreiten)	Serum-Ferritin w.o.	Ferritin >100 ng/ml	Serum-Ferritin 200-500 µg/l TSAT 30-40% oder HRC < 2,5% oder Chr ca. 35 pg/Zelle
	TSAT >20%	TSAT w.o. HRC w.o.	TSAT w.o.	
	Patienten, die keine ESA-Therapie erhalten:			
	keine Angabe	Serum-Ferritin >200 µg/l	Ferritin >100 ng/ml	
	keine Angabe	TSAT w.o. HRC w.o.	TSAT w.o.	

Tabelle 8: Eisensupplementation bei RA

Applikationsarten des Eisens:

	ERA/EDTA (2004)	ERBP (2009) und KDOQI (2007)	NCGC (2011)	CSN (2008)
Hämodialyse-Patienten	i.v. Eisen (da orales Eisen von urämischen Patienten unzureichend resorbiert wird)	i.v. Eisen (strenge Empfehlung)	i.v. Eisen	i.v. Eisen
Peritonealdialyse-Patienten		oral oder i.v.	i.v. Eisen, wenn sie nicht auf orales Eisen ansprechen	oral oder i.v.
Nicht-Dialyse-Patienten				orales Eisen als first-line-Therapie*

*Werden Ziel-Werte nicht erreicht oder orales Eisen nicht toleriert: i.v. Eisen
Tabelle 9: Applikationsarten des Eisens bei RA

Eisen-Dosis:

Der Eisen-Speicher beim Gesunden beinhaltet laut **ERA/EDTA (EBPG)** 800-1200mg Eisen, das täglich fast vollständig durch biologisch aktive Verbindungen wie Hämoglobin recycelt wird, wobei nur etwa 1mg Eisen verloren geht, aber normalerweise mit der Nahrung wieder aufgenommen wird.

Bei Dialysepatienten verringern sich die Eisen-Werte aufgrund des erhöhten Blutverlustes und der verminderten Eisen-Aufnahme häufig. Zudem erhöht sich der Eisen-Bedarf durch eine ESA-Therapie wesentlich. Für das Messen der Eisen-Verfügbarkeit bevorzugen die **ERA/EDTA** den Prozentsatz der hypochromen Erythrozyten (HRC normal: <2,5%; Eisen-Mangel: >10%). Demzufolge empfehlen sie die Verabreichung von 1000mg i.v. Eisen über 6-10 Wochen ab einem HRC>10%. Die Reaktion des Patienten auf die Eisen-Therapie in diesem Zeitraum ist zu überwachen.

Das **NCGC** befürwortet in der Korrekturphase 600-1000mg Eisen für Erwachsene und eine äquivalente Dosis für Kinder. Außerdem wird sowohl für Patienten mit funktionellem Eisen-Mangel als auch für Peritonealdialyse-Patienten und Nicht-Dialyse-Patienten, die nicht auf orales Eisen ansprechen, die i.v. Gabe angeraten. In der Erhaltungsphase soll die Dosis von der Behandlungsmethode abhängig sein (z.B. sollen Hämodialyse-Patienten ein Äquivalent von 50-60 mg i.v. Eisen/Woche und Kinder eine äquivalente Dosis von 1 mg/kg/Woche erhalten).

Obwohl **CSN** sich stark für eine orale oder i.v. Eisen-Gabe ausspricht, wird keine konkrete Dosis-Empfehlung abgegeben. Für Patienten mit Hb-Konzentrationen <Ziel-Hb-Wert oder solche, die höhere ESA-Dosen (≥ 300 I.E./kg/Woche oder 20.000 E./Woche Epoetin alfa oder $>1,5$ µg/kg/Woche oder 100 µg/kg/Woche Darbepoetin alfa) erhalten, soll eine Eisen-Therapie in Erwägung gezogen werden, um den Hb-Wert zu erhöhen, sofern Serum-Ferritin >800 ng/ml und TSAT <25% (Evidenzgrad C, Tabelle 14) betragen. Unter diesen Umständen ist eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abschätzung empfehlenswert.

Ähnlich bezieht sich **KDOQI** auf vier verfügbare randomisierte kontrollierte Studien an Nicht-Dialyse-Patienten, welchen parallel zur ESA-Therapie Eisen verabreicht wurde. Die vier verschiedenen Dosierungen inkludierten: 1000 mg Eisen in 2 oder 5 Dosen in 2 Wochen; 200 mg Eisen monatlich; 300 mg Eisen monatlich; 1000 mg Eisen in 5 Dosen in 5 Wochen. Extremgruppenvergleiche innerhalb zweier Studien zeigten die Überlegenheit von i.v. gegenüber oralem Eisen. Hinsichtlich applizierter Eisen-Dosen waren keine Aussagen zu entnehmen.

Überwachung der Eisen-Werte:

ERA/EDTA (2004)	ERBP (2009) und KDOQI (2007)	NCGC (2011)	CSN (2008)
während ESA-Therapie:			während ESA- und/oder Eisen-Therapie:
<u>bei Erhalt von oralem Eisen:</u> alle 4-6 Wochen	<u>Korrekturphase:</u> monatlich	alle 1-3 Monate routinemäßig	alle 1-3- Monate
<u>bei Erhalt von i.v. Eisen:</u> alle 1-3 Monate	<u>Erhaltungsphase:</u> zumindest alle 3 Monate		
ohne ESA-Therapie:			ohne ESA- oder Eisen-Therapie:
<u>bei stabilen Hb-Werten:</u> alle 2-6 Monate	<u>bei Hämodialyse-Patienten:</u> zumindest alle 3 Monate	alle 1-3 Monate routinemäßig	jährlich
Messung frühestens 1 Woche nach i.v. Eisen-Gabe	Keine Angabe	konform mit ERA/EDTA	Messung frühestens 1-2 Wochen nach i.v. Gabe von 100 oder 500 mg Eisendextran*

*Messung frühestens 24-48 Stunden nach i.v. Gabe von Eisensucrose oder Eisengluconat

Tabelle 10: Überwachung der Eisen-Werte bei RA

3.1.4. Inadäquates Ansprechen auf ESA-Therapie

ERA/EDTA (EBPG) definieren „EPO-Resistenz“ einerseits als ein Verfehlen des Ziel-Hb-Wertes nach Applikation von mehr als 300 I.E./kg/Woche (ca. 20.000 I.E.) s.c. EPO. Andererseits wird darunter auch ein kontinuierlicher Bedarf einer derart hohen Dosis verstanden, um den Ziel-Hb-Wert beibehalten zu können. Ein adäquates Ansprechen auf eine ESA-Behandlung ist laut ERA/EDTA (EBPG) sowohl vom Patienten als auch von der gewählten Initialdosis abhängig. Die häufigste Ursache für ungenügende Resonanz ist ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel.

Falls kein Eisen-Defizit vorliegt, sollen Untersuchungen Aufschluss über die spezifischen Auslöser der inadäquaten ESA-Wirkung geben.

Weitere mögliche Ursachen nach **ERA/EDTA** und **NCGC**:

- Chronischer Blutverlust
- Infektion / entzündliche Erkrankungen
- Hyperparathyreoidismus
- Aluminiumvergiftung
- Hämoglobinopathie
- Folsäure- oder Vit.B₁₂-Mangel
- Multiples Myelom oder andere maligne Erkrankungen
- Malnutrition
- Hämolyse
- Nebenwirkungen anderer Medikamente
- Inadäquate Dialyse
- Operationen
- PRCA
- Non-compliance

Die folgende Tabelle zeigt die unterschiedlichen zahlenmäßigen Definitionen von ESA-Resistenz.

ERA/EDTA (2004)	NCGC (2011)	KDOQI (2007)	CSN (2008)
Man spricht von ESA-Resistenz, wenn			
kein Ansprechen auf >>300 I.E./kg/Woche ~20.000 I.E./Woche oder kein Ansprechen auf 40.000 I.E./W. (Patient wird folgend wie ein Dialyse- Patient behandelt)	Ziel-Hb-Wert trotz Epoetin ≥300 I.E./kg/Woche s.c. oder ≥450 I.E./kg/Woche i.v. oder Darbepoetin 1,5 µg/kg/Woche nicht erreicht wird	Ziel-Hb-Wert >11g/dl trotz ≥500 I.E./kg/Woche nicht erreicht wird oder trotz konstanter ESA- Dosis eine signifikante Hb- Verminderung auftritt	Ziel-Hb-Wert nur mit kontinuierlich hohen Dosen (Epoetin alfa ≥300 I.E./W. oder 20.000 I.E./W. oder Darbepoetin alfa ≥1,5 µg/kg/W. oder 100 µg/W.) aufrecht erhalten wird

Tabelle 11: ESA-Resistenz bei RA

3.1.5. Beurteilung der Nebenwirkungen einer ESA-Therapie durch die Guidelines

3.1.5.1. "Pure red cell aplasia" (PRCA)

Laut CMA handelt es sich bei der Aplasie der Erythrozyten oder „Pure red cell aplasia“ (PRCA) um eine seltene Nebenwirkung, bei welcher es aufgrund der Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen endogene oder exogene Formen der Erythropoietin-Moleküle zu einer mangelhaften bis fehlenden EPO-Rezeptor-Stimulation kommt. Dadurch wird die Zahl der Erythrozyten-Vorstufen im Knochenmark und somit auch die Produktion von reifen Erythrozyten vermindert. Dies kann in einer schweren, ESA-resistenten Anämie resultieren.

Eine Untersuchung auf PRCA soll den **ERA/EDTA**, **KDOQI** und **CSN** Guidelines zufolge dann durchgeführt werden, wenn trotz mehr als 4-wöchiger ESA-Therapie folgende Gegebenheiten zutreffen:

- Plötzliche, rasche Verminderung des Hb um 0,5-1 g/dl/Woche oder Bedarf an Erythrozytentransfusionen (1-2 Einheiten/Woche)
- und normale Leukozyten- und Thrombozytenanzahl
- und Retikulozytenanzahl < $10 \times 10^9/l$

Das **NCGC** hingegen beschränkt sich auf den Hinweis, dass PRCA sich durch eine niedrige Retikulozytenanzahl zusammen mit einer Anämie und dem Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern äußert. Bestätigt werden soll eine PRCA, wenn Antikörper gegen Erythropoietin nachgewiesen wurden und auch Erythrozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark fehlen. Bei ESA-induzierter PRCA soll in jedem Fall ein Spezialist hinzugezogen werden.

3.1.5.2. Andere Nebenwirkungen

Aufgrund des erhöhten Auftretens während einer ESA-Behandlung, empfiehlt **CSN** diese Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen und die Patienten dementsprechend zu überwachen:

- *Hypertonie*, die eventuell erhöhte antihypertensive Therapie erfordert
- *Thrombose*
- *Erhöhtes Mortalitätsrisiko* bei Hämodialyse-Patienten mit symptomatischen Herzerkrankungen und bei Nicht-Dialyse-Patienten
- *Erhöhtes Schlaganfallsrisiko* bei Hämodialyse-Patienten
- *Andere Erkrankungen* (inkl. PRCA)

Hypertonie

Die **ERA/EDTA** empfehlen besonders während des ESA-Behandlungsbeginns und bis zur Erreichung des Ziel-Hb-Wertes eine ständige Blutdruckkontrolle. Der Ziel-Blutdruck bei Prädialyse-Patienten soll an der Untergrenze des Normalblutdruck-Intervalls liegen.

NCGC bewerten das Hypertonie-Risiko bei Nicht-Dialyse-Patienten mit höheren Hb-Werten (12-15 g/dl) als gering.

Die **KDOQI** Guideline stellt fest, dass es bei ESA-Therapie unabhängig vom Ziel-Hb-Wert zu behandlungsbedürftigen Blutdruckerhöhungen kommt. Zudem ist bei Patienten mit höheren Ziel-Hb-Werten vermehrt ein Bedarf an Antihypertensiva gegeben.

Thrombose

Obwohl mit Shunts (Shunt = arteriovenöser Zugang für die Hämodialyse) bei Dialysepatienten laut **ERA/EDTA (EBPG)** ein verstärktes Risiko für die Entstehung von Thrombosen verbunden ist, scheint eine regelmäßige Kontrolle ausreichend.

Die derzeitige Datenlage ist für **NCGC** nicht ausreichend, um einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Thromboserisiko und erhöhten Ziel-Hb-Werten (13-16 g/dl) festzustellen.

Die **KDOQI** hält ein erhöhtes Thromboserisiko bei Ziel-Hb-Erhöhung für wahrscheinlich.

3.1.6. Zusatzmedikamente während ESA-Therapie

Unter ergänzenden Medikamenten verstehen die **ERA/EDTA (EBPG)** Therapieformen, die zur Optimierung einer ESA-Behandlung beitragen können. Mit Ausnahme von Eisen und pharmakologischen Dosen bestimmter Vitamine sind die Nutzen derartiger Wirkungsverstärker nicht ausreichend nachgewiesen. Daher ist ihr Einsatz in der klinischen Praxis noch nicht weit verbreitet.

In den folgenden Tabellen (Tabelle 12A, 12B und 12C) sind die Zusatztherapeutika angeführt und deren Wertigkeit dargestellt.

	Vitamin E
ERA/EDTA (2004)	kann oxidativen Stress vermindern, der mit ESA-Resistenz in Zusammenhang gebracht wird
NCGC (2011)	nicht empfehlenswert
KDOQI (2007)	Seine antioxidativen Fähigkeiten, durch welche es die Lebensdauer von Erythrozyten verlängern kann, machen eine Anwendung möglich; diesbezügliche Studien erforderlich
CSN (2008)	keine Angabe
	Vitamin C
ERA/EDTA (2004)	Normale Vitamin C-Werte können eine ESA-Resistenz reduzieren und die Wirkung von Vitamin E verstärken; Hohe Vitamin-C-Dosen erfordern Überwachung
NCGC (2011)	nicht empfehlenswert
KDOQI (2007)	nicht empfehlenswert
CSN (2008)	nicht empfehlenswert
	Folsäure
ERA/EDTA (2004)	bei Hämodialyse-Patienten, die adäquate Mischdiät erhalten, nicht notwendig
NCGC (2011)	keine Angabe
KDOQI (2007)	nicht empfehlenswert
CSN (2008)	nicht empfehlenswert
	B-Vitamine
ERA/EDTA (2004)	Vitamin B ₁₂ bei Hämodialyse-Patienten, die adäquate Mischdiät erhalten, nicht notwendig
NCGC (2011)	keine Angabe
KDOQI (2007)	nicht empfehlenswert
CSN (2008)	nicht empfehlenswert

Tabelle 12A: Vitamine als Zusatztherapeutika bei RA

Niedrig dosierte Vitamin-Zusätze erhöhen laut **EBPG** die Hb-Werte nicht, aber können in Kombination mit ESA-Therapie helfen, die Anämie zu kontrollieren.

	L-Carnitin
ERA/EDTA (2004)	für Hämodialyse-Patienten in der Erhaltungsphase möglicherweise von Vorteil
NCGC (2011)	nicht empfehlenswert
KDOQI (2007)	nicht empfehlenswert
CSN (2008)	nicht empfehlenswert

Tabelle 12B: L-Carnitin als Zusatztherapeutikum bei RA

	Androgene
ERA/EDTA (2004)	können bei einigen Patienten verabreicht werden, um die Erythropoiese zu stimulieren: bei männlichen Peritonealdialyse-Patienten kann i.m. Nandrolondecanoat 200 mg 1x/Woche Anämie-Symptome lindern; aufgrund des Risikos ernsthafter Nebenwirkungen für die meisten anderen Patienten ausgeschlossen
NCGC (2011)	nicht empfehlenswert
KDOQI (2007)	nicht empfehlenswert
CSN (2008)	nicht empfehlenswert

Tabelle 12C: Androgene als Zusatztherapeutika bei RA

3.2. Guidelines betreffend Chemotherapie-induzierter Anämie

3.2.1. Auflistung der Guidelines und Therapie-Algorithmus

Die folgenden Guidelines wurden zusammengefasst und gegenübergestellt:

- EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer 2004 und EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer 2006 und September **2007** Update on **EORTC** Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents
- 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 (**ASCO/ASH 2002**) und
Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update und Reconsideration of American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Erythropoiesis-Stimulating Agent Guidelines (2008) und 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 (**2010**)
- Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Proteinen bei anämischen Patienten mit malignen Erkrankungen (Österreichische Konsensusgruppe zum Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Proteinen bei Chemotherapie-induzierter Anämie, unter der Schirmherrschaft der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (**ÖGHO 2008**))
- Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO Recommendations for use (2009) und Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: **ESMO** Clinical Practice Guidelines for use (**2010**)

Die folgende Abbildung zeigt den von der Österreichischen Konsensusgruppe (ÖGHO) empfohlenen Therapie-Algorithmus, der nahezu identisch mit jenem der EORTC ist.

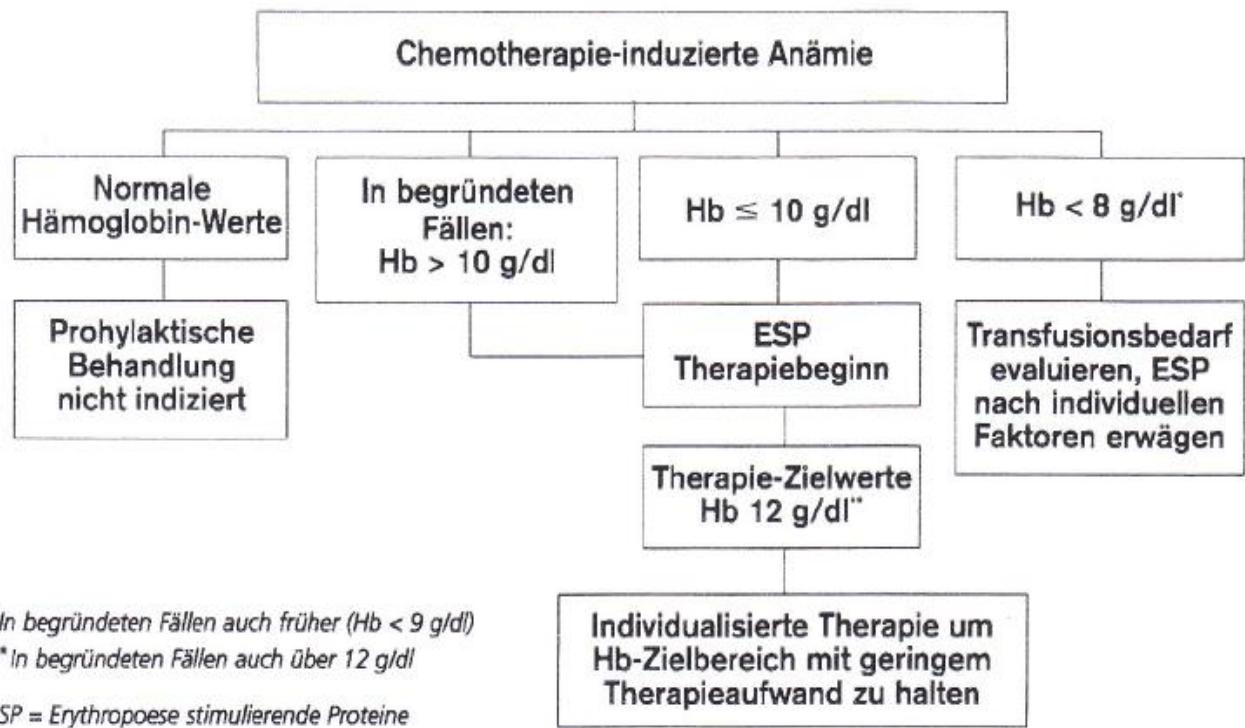


Abbildung 4: ESA-Therapie-Algorithmus (ÖGHO 2008)

3.2.2. Diagnose Chemotherapie-induzierte Anämie

Wie in der Medizin üblich, empfehlen auch die Guidelines betreffend Chemotherapie-induzierter Anämie vor ESA-Therapiebeginn andere Anämie-Ursachen auszuschließen.

Für ein derartiges Ausschlussverfahren ist entsprechend den **ASCO/ASH und ESMO Guidelines** zumindest auf Folgendes zu achten:

- Medikamentenexposition
- Überprüfung des Blutbilds (in begründeten Fällen des Knochenmarks)
- Eisen-, Folsäure- und Vitamin B₁₂-Werte
- Retikulozytenanzahl
- Niereninsuffizienz
- unbemerkt Blutverlust

Weitere Untersuchungen können notwendig sein:

- Coombs-Test bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, Non-Hodgkin Lymphom oder Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte
- Beurteilung der endogenen EPO-Werte bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom

3.2.3. Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie mit ESAs

Die FDA hat den ESA-Indikationsbereich auf Chemotherapie-Patienten mit Palliativbehandlung eingeschränkt.

ASCO/ASH weisen besonders bei Patienten mit kurativem Chemotherapieziel auf das Risiko thromboembolischer Ereignisse in Verbindung mit ESA-Behandlung hin. Derzeit gibt es aber noch keine Studie, die das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer ESA-Therapie an Patientenuntergruppen evaluiert hat, die sich hinsichtlich des Therapieziels (kurativ/palliativ) unterscheiden.

In der nachstehenden Tabelle 13 sind die Voraussetzungen (Hb-Werte) für den ESA-Behandlungsbeginn angeführt.

ASCO/ASH (2010)	ab Hb <10 g/dl	Ab welchem genauen Wert zwischen 10 und 12 g/dl ESA-Therapie beginnen soll, kann derzeit nicht gesagt werden; Behandlungsstart abhängig von Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenzen und einer medizinischen Beurteilung Alternative: Erythrozytentransfusion (abhängig vom Schweregrad der Anämie oder klinischen Umständen) (Level II, Grad B, Tabelle 14)
ESMO (2010)	≤10 g/dl	bei Hb-Werten zwischen 10-12 g/dl und gleichzeitigen Anämie-bedingten Symptomen, ESA-Behandlung erwägen (off-label-use) bei Patienten mit kurativem Chemotherapieziel ESA-Anwendung mit äußerster Vorsicht
EORTC (2007)	9-11 g/dl	basierend auf Anämie-bedingten Symptomen; ab Hb <9 g/dl zusätzlichen Transfusionsbedarf überprüfen bei ausgewählten symptomatischen Tumoranämie-Patienten ohne Chemo- und/oder Chemoradiotherapie ab Hb 9-11 g/dl nach sorgfältiger Abwägung bei asymptomatischen, anämischen Patienten mit Hb-Werten zwischen 11-11,9 g/dl abhängig von individuellen Faktoren (z.B. Typ/Intensität der Chemotherapie), Dauer und Art der geplanten Weiterbehandlung, eine ESA-Therapie in Betracht ziehen
ÖGHO (2008)	≤10 g/dl	in begründeten Fällen (bei Pat. mit anämiebedingter Symptomatik wie z.B. Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Schlaflosigkeit) ESA-Therapie, wenn Hb >10 g/dl ab Hb <8 g/dl (in begründeten Fällen auch ab Hb <9 g/dl) Transfusionsbedarf überprüfen)

Tabelle 13: ESA-Behandlungsstart bei CA

Die prophylaktische Anwendung von ESAs an Chemo- und/oder Radiotherapie-Patienten mit normalen Hb-Werten wird weder von der EORTC noch von der Österreichischen Konsensusgruppe (ÖGHO) empfohlen.

Laut der **Österreichischen Konsensusgruppe (ÖGHO)** stellt eine Reduktion des Hb-Wertes, die nicht vorwiegend auf eine Chemotherapie-induzierte Anämie zurückzuführen ist, keine Indikation für ESAs dar.

Eine derartige Reduktion des Hb-Wertes (Anämie) kann auch aus folgenden Gründen entstehen:

- ❖ Vitamin B₁₂-Mangel
- ❖ Tumor-assoziierte Anämie ohne Chemotherapie
- ❖ Eisenmangel
- ❖ Blutungsanämie
- ❖ Hämolyse
- ❖ Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen (akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, aplastische Anämie, mit Ausnahme eines MDS)
- ❖ chronische Infektanämie
- ❖ disseminierte intravasale Gerinnung
- ❖ Anämien anderer seltener Ursachen

In der folgenden Tabelle wird die Bedeutung der oftmals von ASCO/ASH, EORTC und ESMO den Empfehlungen beigefügten „ASCO Evidenzlevel“ und „ASCO Evidenzgrade“ erläutert.

Evidenzlevel nach ASCO	
I	Evidenz aufgrund von Metaanalysen mehrerer gut angelegter kontrollierter Studien oder kontrollierten klinischen Studien mit hoher klinischer Aussagekraft
II	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten experimentellen Studie oder einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit geringer Aussagekraft
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, quasi experimenteller, Studien, wie nicht randomisierter Einzelgruppen (Vergleich: prä/post)
IV	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallkontrollstudien
V	Evidenz aufgrund von Fallbeispielen und klinischer Erfahrung
Evidenzgrade nach ASCO	
A	Evidenz für Level I oder konsistente Ergebnisse mehrerer Studien von Level II, III oder IV
B	Evidenz für Level II, III oder IV und generell konsistente Ergebnisse
C	Evidenz für Level II, III oder IV und nicht konsistente Ergebnisse
D	Geringe oder keine systematische empirische Evidenz

Tabelle 14: Evidenzlevel und Evidenzgrade nach ASCO

3.2.3.1. ESA-Dosierung und -Dosierungsintervall

In der Tabelle 15A sind die vorgegebenen ESA-Initialdosen aufgelistet.

	Initialdosis		
	Epoetin alfa	Epoetin beta	Darbepoetin alfa
ASCO/ ASH (2010)	150 I.E./kg s.c. 3x/W. oder 40.000 I.E. s.c. 1x/W. Dosen entsprechen den FDA-Guidelines	Keine Angabe	2,25 µg/kg 1x/W. oder 500 µg s.c. 1x/3 W.
ESMO (2010)	150 I.E./kg s.c. 3x/W. oder 450 I.E./kg s.c. 1x/W.	30.000 I.E. s.c. 1x/W.	2,25 µg/kg 1x/W. oder 500 µg (6,75 µg/kg) s.c. 1x/3 W.
EORTC (2007)	Innerhalb bestimmter Körpergewichtsgrenzen fixe EPO-Dosierungen: 40.000 I.E. 1x/W. (Grad B, Tabelle 14)		
	30.000 I.E. 1x/W. (Grad B)		
	1x/W. oder 1x/3 W. (Grad A) oder 1x/2 W. oder 1x/4 W. (Grad C)		
	Höhere Initialdosen nicht empfohlen		
ÖGHO (2008)	Gewichtsadaptierte Dosierung nicht notwendig, fixe EPO-Dosierungen: 40.000 I.E. 1x/W. oder 10.000 I.E. 3x/W.		
	30.000 I.E. 1x/W. oder 10.000 I.E. 3x/W.		
	150 µg 1x/W. oder 500 µg 1x/3 W.		
	Höhere Initialdosen nicht empfohlen		

Tabelle 15A: ESA-Initialdosis bei CA

Die Tabelle 15B zeigt die empfohlenen ESA-Dosisanpassungen.

	Dosiserhöhung	
ASCO/ASH (2010)	Epoetin alfa	von 150 I.E./kg s.c. 3x/W. auf 300 I.E./kg 3x/W., wenn keine Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit oder kein Hb-Anstieg nach 4-wöchiger Therapie von 40.000 I.E. s.c. 1x/W. auf 60.000 I.E. s.c. 1x/W., wenn kein Hb-Anstieg ≥ 1 g/dl nach 4-wöchiger Therapie
	Darbepoetin alfa	von 2,25 µg/kg s.c. 1x/W. auf 4,5 µg/kg, wenn Hb-Anstieg <1 g/dl nach 6-wöchiger Therapie
ESMO (2010)	Epoetin alfa	300 I.E./kg s.c. 3x/W.
	Epoetin beta	60.000 I.E. s.c. 1x/W.
	Darbepoetin alfa	nicht empfehlenswert
	Dosisreduktion	
ASCO/ASH (2010)	wenn Ziel-Hb-Wert erreicht oder Hb-Anstieg > 1 g/dl/2 Wochen: Epoetin alfa um 25% (auch bei Überschreitung des Ziel-Hb-Wertes) Darbepoetin alfa um 40% (bei Überschreitung des Ziel-Hb-Wertes: Behandlungsstopp; bei erneut zu geringem Hb-Wert Fortsetzung der Therapie mit einer um 40% geringeren Dosis)	
ESMO (2010)	Wenn Ziel-Hb-Wert erreicht oder Hb-Anstieg > 2 g/dl/4 Wochen: um 25-50% Wenn Hb > 12 g/dl: Behandlungsstopp bis Hb < 12 g/dl, dann Fortsetzung der Therapie mit einer um 25% geringeren Dosis Wenn Hb > 13 g/dl: Behandlungsstopp bis Hb 12 g/dl	
EORTC (2007) und ÖGHO (2008)	Wenn Ziel-Hb-Wert erreicht: Individuelle Behandlung (Dosisintervall erhöhen und/oder Dosis-Titration)	

Tabelle 15B: ESA-Dosisanpassung bei CA

ASCO/ASH raten, die ESA-Behandlung gleichzeitig mit der Chemotherapie einzustellen, während ESMO und ÖGHO ein Therapieende spätestens 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie unterstützen.

Laut ASCO/ASH verwendeten die meisten durch die TEC (Technology Evaluation Center) geprüften Studien gewichtsbasierte ESA-Dosierungen, wogegen nur Einzelstudien mit Standarddosierungen arbeiteten (10.000 I.E. 3x/Woche, 40.000 I.E. 1x/Woche). Es gibt keine randomisierte Studie, die eine gewichtsbasierte Dosierung (kg/KG) mit einer Standarddosierung vergleicht.

In allen Studien zur ESA-Wirksamkeit wurden diese s.c., nur in 3 Studien i.v. appliziert. Zudem gab es keine Studie zur Chemotherapie-induzierten Anämie, die die i.v. Gabe mit der s.c. Gabe verglich.

Daten von Hämodialysepatienten zeigen eine 30-50% höhere Therapieeffizienz der s.c. gegenüber der i.v. Verabreichung.

3.2.3.2. Ziel-Hb-Werte

ASCO/ASH (2010)	ESMO (2010)	EORTC (2010)	ÖGHO (2008)
nicht definitiv bestimmt Hb auf die niedrigstmögliche Konzentration erhöhen, die notwendig ist, um Transfusionen zu vermeiden	nicht definitiv bestimmt Hb-Wert soll 12 g/dl nicht übersteigen	Ziel-Hb-Wert: ca. 12 g/dl	Ziel-Hb-Wert: 12 g/dl Hb-Wert soll 12 g/dl nicht wesentlich übersteigen

Tabelle 16: Ziel-Hb-Werte bei CA

Die **Österreichische Konsensusgruppe (ÖGHO)** definiert *Kriterien des Therapieerfolgs*:

- Hämoglobin-Ansprechen: Anstieg der Hb-Konzentration um $\geq 2\text{g/dl}$
- Hämatopoetisches Ansprechen: entweder Anstieg der Hb-Konzentration um $\geq 2\text{g/dl}$ und/oder Erreichen eines Hb-Ziel-Werts von 12g/dl

Des Weiteren werden von der **Österreichischen Konsensusgruppe (ÖGHO)** *prädiktive Faktoren für/gegen ein Ansprechen* angegeben.

Der stärkste Prädiktor für das Ansprechen auf eine ESA-Therapie ist ein Hb-Anstieg von 0,3-0,5 g/dl nach zwei Wochen.

Bei hämatologischen Tumoren (Lymphomen, Myelomen) kann die Kombination eines niedrigen Grund-EPO-Spiegels mit einem Anstieg des Hb-Wertes um 0,3-0,5 g/dl oder einem Anstieg des löslichen Transferrin-Rezeptors als prädiktiver Faktor herangezogen werden.

Bei Myelodysplastischem Syndrom (MDS) kann sowohl der endogene EPO-Spiegel (>500ng/ml) als auch die Transfusionsbedürftigkeit vor Therapiebeginn (mehr als 2 Transfusionseinheiten / Monat) als prädiktiver Parameter verwendet werden. Trifft keine der genannten Bedingungen zu, ist bei mehr als 70% und bei Zutreffen beider Parameter bei weniger als 10% der Patienten mit einem Ansprechen zu rechnen.

Bei Patienten mit schweren Infektionen, einem rasch progredienten Tumor bzw. bei Patienten, die sich in einer perioperativen Situation befinden, besteht die Möglichkeit eines weniger guten Ansprechens auf eine ESA-Therapie.

Der **EORTC** nach zu urteilen sind keine prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf ESA-Therapie gegeben, sofern funktioneller Eisenmangel oder Vitaminmangel ausgeschlossen werden können. Ein niedriger Serum-EPO-Wert ist (besonders bei hämatologischen Malignitäten) der einzige verifizierte prädiktive Faktor von Bedeutung.

3.2.3.3. Eisensupplementation

In den **ASCO/ASH (2010)** und **ESMO (2010)** Guidelines wird eine grundlegende und periodische Messung folgender Parameter empfohlen:

- Eisen
- Totale Eisenbindungskapazität (TIBC)
- Transferrin-Sättigung (TSAT) oder Ferritin-Wert

Nach ASCO/ASH kann eine Eisensupplementation den ESA-Einsatz reduzieren oder entbehrlich machen. Auch EORTC (2007) und ÖGHO (2008) stellen ein erhöhtes Ansprechen auf die ESA-Therapie fest und weisen auf eine verbesserte Lebensqualität durch i.v. Eisen-Gabe hin.

Die nachstehende Tabelle stellt die Ergebnisse und Angaben der Guidelines bezüglich Eisensupplementation dar.

ASCO/ASH (2010)	ESMO (2010)	EORTC (2007)	ÖGHO (2008)
ungenügender Nachweis, um i.v. Eisen als standardmäßige Anwendung zu empfehlen	bei Eisenmangel führt i.v. Eisen zu höheren Hb-Werten im Vergleich mit oraler oder ausbleibender Eisen-Gabe	i.v. Eisen bei funktionellem Eisenmangel empfehlenswert (nicht als standardmäßige Anwendung)	kein positiver Wirkungsnachweis für orales Eisen

Tabelle 17: Eisensupplementation bei CA

3.2.3.4. Patienten mit Myelodysplasie, multiplem Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom oder chronischer lymphatischer Leukämie

Laut **ASCO/ASH (2010)** unterstützen Studienergebnisse einer gut gestalteten placebo-kontrollierten randomisierten Studie den Einsatz von ESAs bei Patienten mit Anämie assoziiert mit einer niedrig-riskanten Myelodysplasie (Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes 1998). Es gibt derzeit keine veröffentlichten hochqualitativen Studien, die die ESA-Anwendung bei Patienten mit anämischem Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom oder chronischer lymphatischer Leukämie, die keine Chemotherapie erhalten, unterstützen. Derartige Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie sollen eine ESA-Behandlung entsprechend der Richtlinien erhalten. (Level II, Grad B, Tabelle 14)

Bei Patienten mit Myelomen, Non-Hodgkin-Lymphomen oder chronischer lymphatischer Leukämie ist primär eine Chemo- und/oder Corticosteroid-Therapie ohne ESA-Anwendung empfohlen. Wird während der Chemotherapie kein Hb-Anstieg erreicht, ist eine ESA-Behandlung unter besonderer Vorsicht in Bezug auf das Thromboembolierisiko angezeigt.

Die **EORTC** hält eine ESA-Therapie bei Patienten mit Multiplem Myelom oder geringgradigem Non-Hodgkin-Lymphom für vorteilhaft. Patienten mit myelodysplastischem Syndrom wurden nicht in die Guidelines einbezogen.

Bei Patienten mit niedrig riskantem myelodysplastischem Syndrom können ESAs aufgrund von Knochenmarkschäden, Cytopopenien und nach der Durchführung cytogenetischer Analysen als Off-label-use angewendet werden (**ESMO**).

Der Leitlinie der **Österreichischen Konsensusgruppe (ÖGHO)** ist zu entnehmen, dass die Therapie bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) fortgesetzt werden soll, so lange dadurch ein klinischer Nutzen gegeben ist. Weder in der ASCO noch in der EORTC Guideline wurde bezüglich der ESA-Therapiedauer bei derartigen Patienten ein konkreter Vorschlag abgegeben.

3.2.4. Inadäquates Ansprechen auf ESA-Therapie

Die Tabelle vergleicht die Kriterien der einzelnen Guidelines für inadäquates Ansprechen auf ESA-Therapie bei Chemotherapie-induzierter Anämie.

ASCO/ASH (2010)	ESMO (2010)	EORTC (2007)	(ÖGHO) (2008)
Wenn nach 6-8 Wochen kein Ansprechen (definiert als Hb-Anstieg <1-2 g/dl oder keine Verminderung der Transfusionsbedürftigkeit) : Beendigung der ESA-Therapie		Wenn nach 4-8 Wochen kein Ansprechen: keine Dosiserhöhung	Wenn kein Ansprechen: im Einzelfall Dosissteigerungen bis zu 100%, aber keine generelle Empfehlung
Bei Non-respondern: Untersuchung auf Tumorprogression, Eisenmangel und andere Anämieursachen	Wenn nach 8-9 Wochen Hb-Anstieg <1g/dl über dem Basis-Hb-Wert: Beendigung der ESA-Therapie		Wenn nach 8 Wochen kein Ansprechen (definiert als Anstieg des Hb-Wertes <2 g/dl oder Ziel-Hb-Wert von 12 g/dl nicht erreicht): Beendigung der Therapie (außer bei Patienten mit MDS)

Tabelle 18: Inadäquates Ansprechen auf ESA-Therapie bei CA

3.2.5. Beurteilung der Nebenwirkungen einer ESA-Therapie durch die Guidelines

Der **EORTC** zufolge wurde eine PRCA ausschließlich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit ESA-Therapie beobachtet. Bei Krebspatienten wurde diese Erkrankung nicht beobachtet, weshalb dieser Patientengruppe nicht aus Angst vor PRCA eine ESA-Therapie vorenthalten werden soll. Allfällige weitere Empfehlungen sind den Guidelines diesbezüglich nicht zu entnehmen.

Die **Österr. Konsensusgruppe (ÖGHO)** weist im Zusammenhang mit Patienten, die eine Thalidomid-Kombinationstherapie oder Lenalidomid plus Dexamethason erhalten, auf ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko hin und empfiehlt daher bei diesen Patienten, sofern sie zusätzlich mit ESAs therapiert werden, eine Thromboseprophylaxe mittels niedrig molekularem Heparin oder Aspirin vorzunehmen.

Die **ESMO** rät ab von einer ESA-Therapie bei Patienten mit Hypersensitivität oder schlecht kontrollierter Hypertonie (Grad B). Außerdem sei die Wirkung von ESAs auf Patienten mit verschlechterter Leberfunktion ungewiss. Auch die **ESMO** und die **ASCO/ASH** Guidelines sehen ein erhöhtes Thromboserisiko bei Patienten, die mit Thalidomid oder Lenalidomid behandelt werden. Im Gegensatz zu ÖGHO empfehlen sie aber keine präventive Gabe von Antikoagulantien oder Aspirin.

4. METHODIK

Zur Erfassung aller Patienten, die im Zeitraum von 01.08.2010 bis 01.08.2011 zumindest einmal ein ESA-Präparat erhielten, wurde die MedCaSol-Datenbank (Arztbriefe, Befunde) herangezogen.

Von jedem Patienten wurden, sofern verfügbar, folgende Daten anonymisiert festgehalten:

- Geschlecht
- Alter
- zum jeweiligen Zeitpunkt erhaltenes ESA-Präparat inklusive Dosierung und Dosierungsintervall
- Hb-Wert und Hkt-Wert zum Zeitpunkt der ersten verzeichneten ESA-Gabe
- Vorhandensein von Komorbiditäten (Diabetes mellitus und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Eisen-Werte (Serum-Ferritin-Wert und TSAT-Wert)
- Eisensupplementation

5. RESULTATE und DISKUSSION

5.1. Gliederung der Patienten nach Indikationen

Im Zeitraum von 01.08.2010 bis 01.08.2011 wurden 108 Personen gefunden, die zumindest einmal ein ESA-Präparat erhielten.

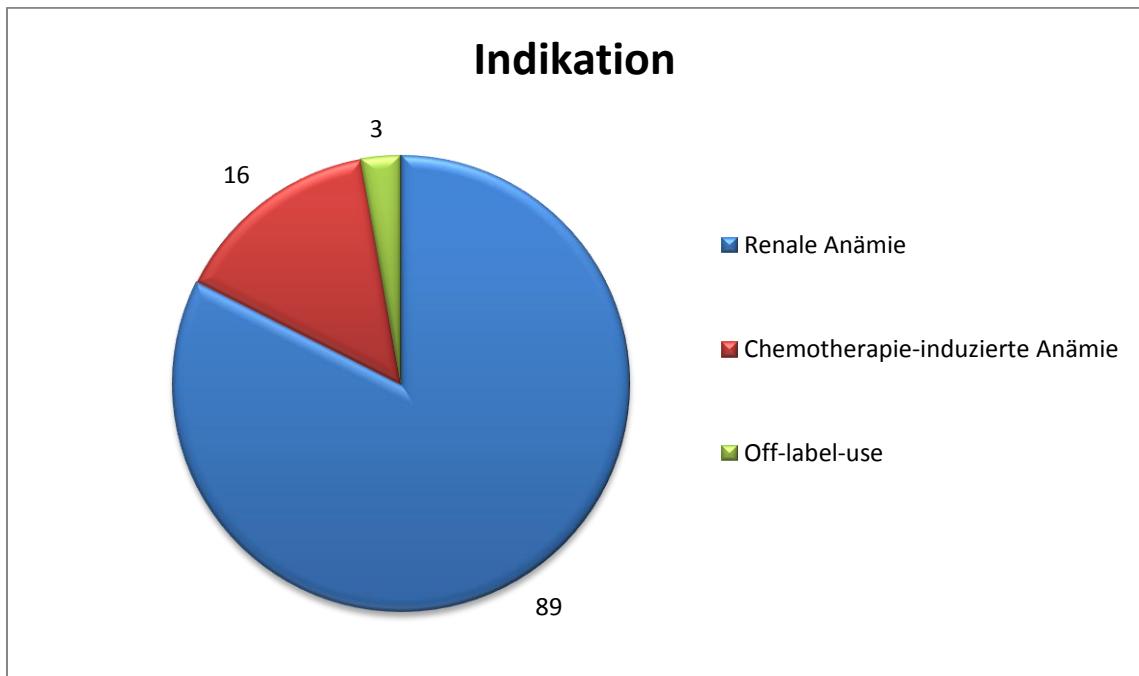


Abbildung 5: Gliederung der Patienten nach Indikationen

Davon waren 89 Patienten an renaler Anämie erkrankt - ausschließlich nicht dialysepflichtige Patienten berücksichtigt - und 16 an Chemotherapie-induzierter Anämie. Bei 3 Patienten wurde ein Off-label-use festgestellt.

Bei diesen Patientengruppen wurde die ESA-Therapie anhand der gewählten Präparate und Dosierungen sowie der Hb-, Hkt- und Eisen-Werte veranschaulicht.

Im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt bilden die europäischen Guidelines (ERA/EDTA 2004 und ERBP 2009) die Grundlage für die ESA-Therapie bei renaler Anämie. Bei Chemotherapie-induzierter Anämie stützt man sich auf die österreichischen Empfehlungen (Österreichische Konsensusgruppe ÖGHO 2008). Die Resultate der Erhebung werden unter Zugrundelegung dieser Guidelines verglichen und kommentiert.

5.2. Patienten mit renaler Anämie

5.2.1. Patientendaten

m / w	Alter	ESA-Präparat	Dosierung	Hb-Wert (g/dl)	Hkt-Wert (%)	Komorbiditäten		Eisen-Werte		Eisen-Gabe	Datum der 1. ESA-Gabe
						D.m. Typ II	Kardiovaskul. Erkr.	Serum-Ferritin -Wert (ng/ml)	TSAT (%)		
w	80	Darbe-poetin alfa	20 µg 1x/Woche	7,7	23,2	ja	ja	27,9	6	oral	02.08.10
m	92	Epoetin beta	20.000 I.E. 1x/Woche	8,4	26,8	ja	ja	51,78	8	oral und 1x i.v.	02.08.10
w	70	Epoetin beta	10.000 I.E. 1x/Woche	8,2	23,8	ja	ja	158,6	11	nein	04.08.10
w	71	Epoetin alfa	20.000 I.E. 1x/Woche	10,5	32,2	nein	nein	-	-	nein	04.08.10
m	72	Epoetin beta	10.000 I.E. 1x/Woche	9	28,1	nein	ja	-	-	nein	04.08.10
w	75	Darbe-poetin alfa	150 µg 1x/Woche	10,5	33,3	ja	nein	-	-	nein	05.08.10
w	74	Darbe-poetin alfa	100 µg 1x/Woche	5	14,8	ja	ja	-	-	nein	06.08.10
w	90	Epoetin beta	2.000 I.E. 1x/Woche	10,6	33,5	nein	ja	-	-	nein	09.08.10
m	80	Epoetin alfa*1)	4.000 I.E. 1x/Woche	8,4	25,3	ja	ja	-	-	nein	09.08.10
w	73	Epoetin beta*9)	2.000 I.E. 1x/Woche	10,2	28,3	ja	ja	-	-	nein	09.08.10
w	87	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	9,5	28,9	ja	ja	-	-	nein	09.08.10
w	86	Epoetin alfa	2.000 I.E. 1x/ 2 W.	11	30,1	nein	ja	-	-	nein	12.08.10
m	76	Epoetin beta	2.000 I.E. 1x/Woche	10	30	nein	ja	-	-	oral	16.08.10
m	79	Darbe-poetin alfa	50 µg 1x/Woche	8,8	25	ja	ja	508,9	44	nein	16.08.10
m	84	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	9,9	29,7	ja	ja	-	-	nein	16.08.10
m	86	Epoetin alfa*2)	8.000 I.E. 2x/Woche	6,5	24,5	ja	ja	112,4	7	oral	20.08.10
w	55	Darbe-poetin alfa	150 µg 1x/Woche	10,3	32,2	nein	nein	-	-	nein	23.08.10
m	84	Epoetin alfa	10.000 I.E. 1x/Woche	5,6	18,2	nein	ja	7,45	4	oral	26.08.10
m	83	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	6,6	20,6	nein	ja	57,85	12	oral	06.09.10
m	71	Epoetin alfa	4.000 I.E. 2x/Woche	9,5	25,7	nein	ja	106,3	5	nein	10.09.10
w	64	Epoetin beta	10.000 I.E. 1x/Woche	9	27,3	nein	nein	404,1	-	nein	14.09.10
w	89	Epoetin alfa	2.000 I.E. 1x/Woche	10,6	31,6	ja	ja	-	-	nein	17.09.10
w	81	Epoetin beta	10.000 I.E. 1x/Woche	11,2	34,3	ja	ja	-	-	nein	17.09.10
m	54	Epoetin beta	10.000 I.E. 2x/Woche	8,5	26	ja	ja	38,35	-	oral und 3x i.v.	23.09.10

m / w	Alter	ESA-Präparat	Dosierung	Hb-Wert (g/dl)	Hkt-Wert (%)	Komorbiditäten		Eisen-Werte		Eisen-Gabe	Datum der 1. ESA-Gabe
						D.m. Typ II	Kardiovaskul. Erkr.	Serum-Ferritin -Wert (ng/ml)	TSAT -Wert (%)		
w	83	Epoetin alfa*3)	4.000 I.E. 1x/Woche	10,2	21,2	ja	ja	-	-	oral	27.09.10
m	81	Epoetin alfa*4)	2.000 I.E. 1x/Woche	10,9	30,4	ja	nein	-	-	nein	01.10.10
w	86	Epoetin alfa	8.000 I.E. 2x/Woche	8,7	26,1	ja	ja	-	-	oral	13.10.10
w	89	Darbe-poetin alfa	20 µg 1x/Woche	7,5	30	nein	ja	-	-	oral	20.10.10
w	75	Darbe-poetin alfa	50 µg 1x/2W.	12,1	37,8	ja	ja			nein	02.11.10
m	38	Darbe-poetin alfa	20 µg 1x/2W.	10,6	31,8	nein	nein	260,3	15	nein	03.11.10
m	34	Epoetin alfa*5)	4.000 I.E. 1x/Woche	7,8	22,2	nein	nein	319,6	-	nein	08.11.10
w	80	Epoetin alfa	4.000 I.E. 2x/Woche	10	27,9	nein	ja	36,37	30	oral	08.11.10
m	73	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	6,4	19	ja	ja	1005	80	nein	10.11.10
m	75	Epoetin alfa	30.000 I.E. 1x/Woche	9,3	29,1	nein	nein	127,7	-	nein	12.11.10
m	67	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	8,7	26,8	ja	ja	-	-	nein	12.11.10
w	78	Epoetin alfa	4.000 I.E. 2x/Woche	8,5	25,2	nein	ja	-	-	nein	15.11.10
w	83	Epoetin alfa	4.000 I.E. 2x/Woche	9,6	29	ja	ja	15,09	5	oral	15.11.10
m	56	Epoetin alfa	10.000 I.E. 2x/Woche	8	24,2	ja	nein	126,7	37	nein	23.11.10
m	76	Epoetin alfa	10.000 I.E. 1x/Woche	8,8	27,9	nein	nein	1710	-	nein	24.11.10
m	75	Epoetin alfa*6)	4.000 I.E. 1x/Woche	9,7	30,7	ja	ja	300,3	-	nein	24.11.10
m	59	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	6,9	19,7	nein	nein	-	-	nein	25.11.10
m	89	Epoetin beta*10)	4.000 I.E. 2x/Woche	7,6	25,3	nein	ja	-	-	nein	26.11.10
m	81	Epoetin beta	2.000 I.E. 1x/Woche	11	31,1	nein	ja	1505	20	oral	26.11.10
m	49	Epoetin alfa	2.000 I.E. 1x/4W.	10,6	30,6	nein	nein	562,1	24	nein	01.12.10
m	74	Epoetin alfa*7)	4.000 I.E. 1x/Woche	11,1	33,7	nein	nein	-	-	nein	03.12.10
m	89	Epoetin alfa	10.000 I.E. 1x/2W.	11,5	36,8	nein	ja	-	-	nein	13.12.10
w	71	Epoetin alfa	2.000 I.E. 1x/Woche	9	27,2	ja	ja	95,74	20	oral	14.12.10
w	78	Epoetin beta	10.000 I.E. 1x/Woche	9,3	28	nein	nein	-	-	oral	15.12.10
w	87	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	9,3	28,3	nein	ja	-	-	nein	20.12.10
m	75	Darbe-poetin alfa	60 µg 2x/Woche	8,3	25,3	nein	nein	-	-	nein	22.12.10
w	51	Epoetin alfa	2.000 I.E. 1x/Woche	10,3	31,1	ja	ja	203,4	-	nein	29.12.10

m / w	Alter	ESA-Präparat	Dosierung	Hb-Wert (g/dl)	Hkt-Wert (%)	Komorbiditäten		Eisen-Werte		Eisen-Gabe	Datum der 1. ESA-Gabe
						D.m. Typ II	Kardiovaskul. Erkr.	Serum-Ferritin-Wert (ng/ml)	TSAT-Wert (%)		
w	54	Darbe-poetin alfa	150 µg 1x/Woche	10,3	32,4	nein	ja	-	-	nein	31.12.10
w	85	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	10,4	35,1	ja	ja	-	-	nein	07.01.11
m	78	Darbe-poetin alfa	50 µg 1x/Woche	14,6	44,1	ja	ja	-	-	nein	10.01.11
w	81	Epoetin alfa	4.000 I.E. 2x/Woche	9	29	nein	nein	-	-	nein	12.01.11
m	74	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	9,4	27,8	nein	ja	-	-	nein	13.01.11
m	84	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	9,1	27,4	nein	ja	-	-	nein	17.01.11
m	48	Darbe-poetin alfa	80 µg 1x/Woche	8,7	25,7	nein	nein	385,8	17	nein	26.01.11
w	83	Darbe-poetin alfa	40 µg 1x/Woche	9,5	30,2	nein	nein	231,7	49	oral	26.01.11
m	71	Epoetin alfa*8)	4.000 I.E. 1x/Woche	9,6	30,5	ja	ja	-	-	nein	26.01.11
m	74	Darbe-poetin alfa	50 µg 1x/Woche	11,6	33,8	ja	nein	-	-	nein	26.01.11
w	68	Darbe-poetin alfa	20 µg 1x/2W.	10,1	31,8	?(kein Arztbrief)	? (kein Arztbrief)	-	-	?(kein Arztbrief)	31.01.11
m	86	Darbe-poetin alfa	20 µg 1x/Woche	11,9	37,7	ja	ja	-	-	nein	31.01.11
m	71	Epoetin alfa	4.000 I.E. 1x/Woche	11,5	32,1	nein	nein	-	46	nein	01.02.11
w	58	Darbe-poetin alfa	80 µg 1x/2W.	10	32,4	ja	nein	66,04	13	nein	07.02.11
w	83	Epoetin beta	2.000 I.E. 1x/Woche	10,1	32,7	nein	nein	305,6	9	oral	11.02.11
m	74	Darbe-poetin alfa	20 µg 1x/Woche	10,1	30,6	ja	nein	144,3	23	nein	10.03.11
m	71	Darbe-poetin alfa	40 µg 2x/Woche	8,3	28	ja	ja	-	-	oral	22.03.11
w	67	Darbe-poetin alfa	40 µg 1x/2W.	8,4	-	ja	ja	-	-	nein	25.03.11
w	43	Darbe-poetin alfa	50 µg 1x/Woche	13,2	36,1	nein	nein	1571	-	nein	30.03.11
m	89	Darbe-poetin alfa	20 µg 1x/Woche	8,3	26	nein	ja	-	-	oral	01.04.11
w	93	Darbe-poetin alfa	40 µg 1x/2W.	8,2	25,1	nein	ja	-	-	nein	04.04.11
m	82	Darbe-poetin alfa	10 µg 1x/Woche	10,2	31,1	nein	ja	115,1	10	nein	05.04.11

m / w	Alter	ESA-Präparat	Dosierung	Hb-Wert (g/dl)	Hkt-Wert (%)	Komorbiditäten		Eisen-Werte		Eisen-Gabe	Datum der 1. ESA-Gabe
						D.m. Typ II	Kardiovaskul. Erkr.	Serum-Ferritin -Wert (ng/ml)	TSAT (%)		
m	81	Darbe-poentin alfa	80 µg 1x/Woche	9	28,6	ja	ja	-	-	nein	06.04.11
w	93	Darbe-poentin alfa	20 µg 1x/Woche	8,6	27,2	ja	ja	1245	8	nein	07.04.11
w	88	Darbe-poentin alfa	50 µg 1x/Woche	8,2	24,9	?(kein Arztbrief)	?(kein Arztbrief)	-	-	?(kein Arztbrief)	07.04.11
w	51	Darbe-poentin alfa	10 µg 1x/Woche	10,6	31,4	ja	ja	53,32	14	nein	08.04.11
m	29	Darbe-poentin alfa	50 µg 1x/Woche	8,3	24,8	nein	nein	-	-	nein	08.04.11
m	70	Darbe-poentin alfa	40 µg 1x/Woche	8,3	24	nein	ja	-	-	oral	15.04.11
w	82	Darbe-poentin alfa	30 µg 1x/Woche	5,9	18,9	ja	ja	39,24	12	oral	20.04.11
w	89	Darbe-poentin alfa	40 µg 2x/Woche	5,2	16,2	ja	ja	154,2	85	nein	29.04.11
w	76	Darbe-poentin alfa	40 µg 1x/Woche	9,8	30,3	nein	nein	-	-	nein	13.05.11
m	81	Darbe-poentin alfa	150 µg 1x/Woche	6,8	21,9	ja	ja	63,86	28	oral	16.05.11
m	65	Darbe-poentin alfa	40 µg 2x/Woche	8,7	27,6	nein	ja	574,7	80	nein	18.05.11
w	81	Darbe-poentin alfa	40 µg 1x/Woche	7,7	23,8	ja	nein	71,46	13	nein	24.05.11
w	78	Darbe-poentin alfa	40 µg 1x/Woche	9,1	27,8	nein	ja	-	-	nein	25.05.11
m	75	Darbe-poentin alfa	40 µg 1x/Woche	11,5	33,4	nein	ja	-	-	nein	26.05.11
m	80	Darbe-poentin alfa	40 µg 2x/Woche	6,8	20,5	ja	ja	131,5	18	nein	08.07.11
m	73	Darbe-poentin alfa	20 µg 1x/Woche	11,1	33,9	ja	nein	-	-	nein	18.07.11

Tabelle 19: Patientendaten (RA); die mit *Nr.) gekennzeichneten Patienten wurden auf Darbepoetin alfa umgestellt (5.2.3)

Die nachstehende Tabelle zeigt die Verteilung der angewendeten ESAs bei renaler Anämie.

Anzahl der Patienten (n=89)	ESA
40 (44,9%)	Darbepoetin alfa
36 (40,4%)	Epoetin alfa
13 (14,6%)	Epoetin beta

Tabelle 20: Verteilung der angewendeten ESAs bei RA

5.2.2. Dosierung

5.2.2.1. *Grundlegendes*

Die Therapie der renalen Anämie gliedert sich in eine Korrektur- und eine Erhaltungsphase. In der ersten Phase wird dem Patienten eine höhere ESA-Dosis verabreicht, um den gewünschten Ziel-Hb-Wert zu erreichen. In der zweiten Phase ist man bestrebt, diesen Hb-Wert aufrecht zu erhalten, wofür normalerweise die Gabe einer geringeren Dosis ausreichend ist. Wird der gewünschte Hb-Wert jedoch nicht erreicht oder steigt dieser zu rasch an, erfolgt eine Dosisanpassung (Erhöhung oder Reduktion), die von Präparat zu Präparat variieren kann.

Wie in allen unter 3.1. angeführten Guidelines betreffend renaler Anämie empfohlen (siehe 3.1.3.2., Tabelle 4), werden ESA-Präparate bei Nicht-Dialyse-Patienten im Krankenhaus Eisenstadt s.c. verabreicht.

Von ERA/EDTA (2004) wird zu Therapiebeginn eine Dosis von 50-100 I.E./kg/Woche (zwischen 4000-8000 I.E./Woche) angeraten. Bei Patienten mit Hb-Werten <8 g/dl sollen höhere Initialdosen eingesetzt werden.

Da den Guidelines keine weiteren konkreten Dosisangaben zu entnehmen sind, stützt man sich in der klinischen Praxis auf die Austria Codex Fachinformation. Diese wird im Folgenden auch als Grundlage für vergleichende Betrachtungen herangezogen.

Die Vielfalt der in der Praxis angewendeten Dosierungen ist einerseits zurückzuführen auf verschiedene Faktoren wie Alter, Körpergewicht, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Komorbiditäten, die das Ansprechen auf eine ESA-Therapie beeinflussen. Andererseits sind auch der Hb-Wert und damit die derzeitige Therapiephase (Korrektur- oder Erhaltungsphase) sowie möglicherweise erfolgte Dosisanpassungen Gründe dafür, dass eine Evaluierung der momentanen Dosis äußerst schwierig ist. Anhand von Fallbeispielen wird daher versucht, die Festlegung der Dosis nachzuvollziehen.

5.2.2.2. *Darbepoetin alfa*

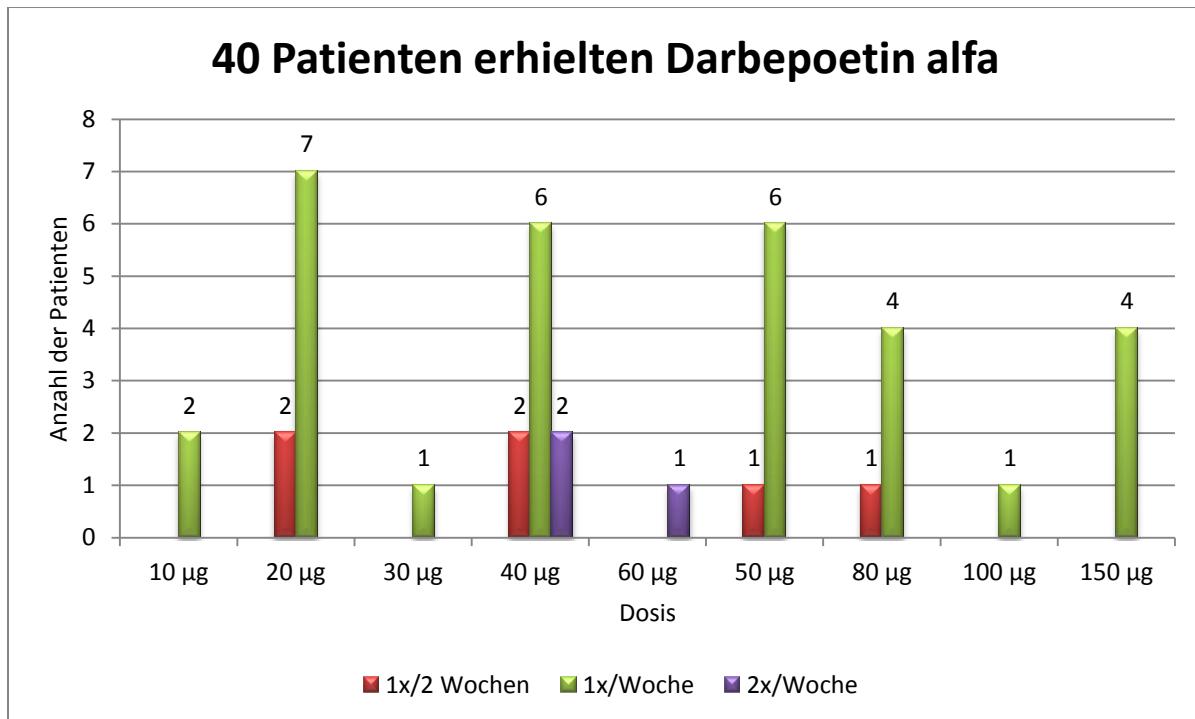


Abbildung 6: Dosierung von Darbepoetin alfa

Bei Nicht-Dialyse-Patienten soll laut ERA/EDTA (2004) in der Korrekturphase die Gabe von Darbepoetin alfa 1x/Woche, in der Erhaltungsphase 1x/2 Wochen oder 1x/4 Wochen bei ausgewählten Patienten erfolgen.

Am häufigsten findet sich die Applikation von Darbepoetin alfa 1x/Woche – in der obenstehenden Grafik grün dargestellt – sowohl in niedriger als auch in hoher Dosis. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass sich die Patienten in der Korrekturphase befanden. Die meistverabreichte Dosis von 20 µg 1x/Woche ~ 6.000 I.E./Woche entspricht der von ERA/EDTA (2004) empfohlenen Initialdosis. Lediglich 6 Patienten erhielten Darbepoetin alfa 1x/2 Wochen (geringste Dosis 20 µg, höchste 80 µg). Das nur für ausgewählte Patienten empfohlene einmal monatliche Intervall (1x/4 Wochen) wurde kein einziges Mal verzeichnet.

Der Austria Codex schreibt in der Korrekturphase eine Dosis von 0,45 µg/kg KG 1x/Woche vor. In der Erhaltungsphase soll, sofern der Ziel-Hb-Wert erreicht wurde, die Dosis beibehalten oder das Dosierungsintervall verlängert und die 14-tägige Dosis (0,75 µg/kg KG 1x/ 2 W.) entsprechend verdoppelt werden (siehe auch Tabelle 1B).

Beträgt der Hb-Anstieg in 4 Wochen weniger als 1g/dl, ist die Dosis laut Austria Codex um 25% zu erhöhen. Steigt der Hb-Wert im gleichen Zeitraum um mehr als 2g/dl an, soll sie um

25% vermindert werden. Die gleiche (25%ige) Dosisreduktion ist auch vorgesehen, wenn der Hb-Wert auf >12g/dl ansteigt, da das anzustrebende Ziel-Hb-Intervall von 11-12 g/dl (ERBP 2009) dann bereits überschritten wird.

Fallbeispiel 1:

Eine Patientin (90 kg, Hb-Wert 12,1 g/dl) erhielt Darbepoetin alfa 50 μ g 1x/2 Wochen. Man kann davon ausgehen, dass diese Patientin aufgrund ihres hohen Hb-Wertes die Korrekturphase bereits durchlaufen hat und sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung in der Erhaltungsphase befand. Gemäß Austria Codex (0,75 μ g/kg KG 1x/2W.) und Körpergewicht ergibt sich für die Patientin eine Dosis von 67,5 μ g 1x/2W. Führt man nun die wegen des hohen Hb-Wertes (>12 g/dl) empfohlene 25%ige Dosisreduktion durch, erhält man 50,6 μ g. Bei dieser Patientin sind die Vorgaben der Austria Codex Fachinformation erfüllt.

5.2.2.3. *Epoetin alfa*

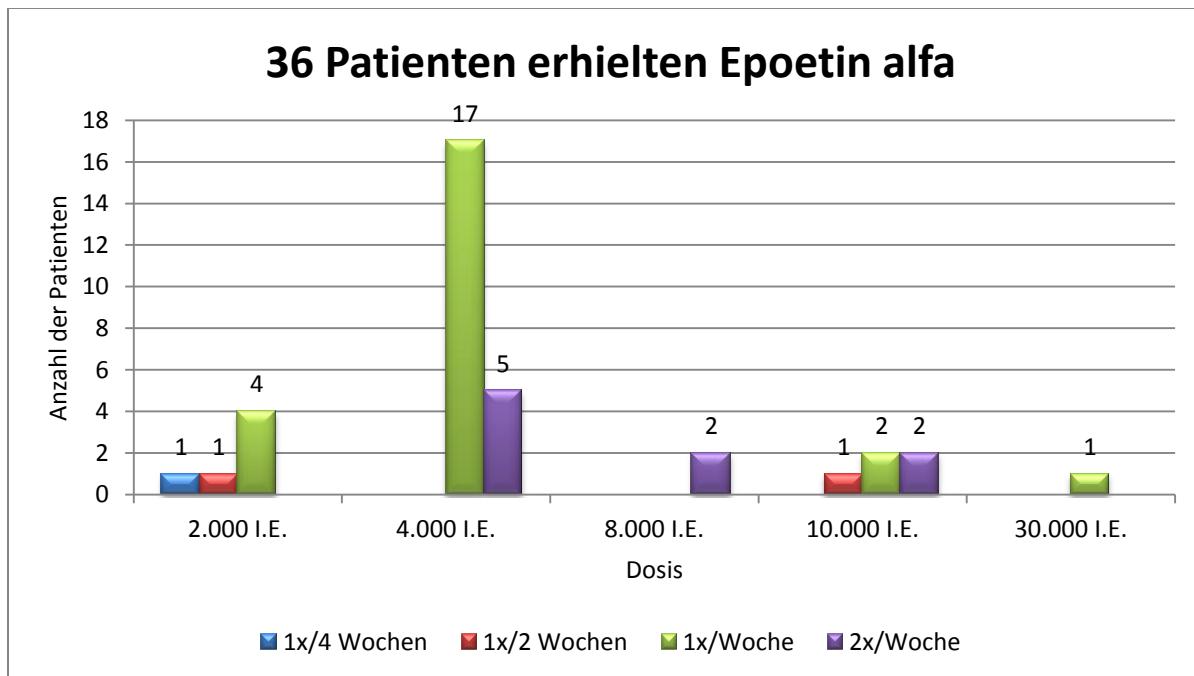


Abbildung 7: Dosierung von Epoetin alfa

Der Austria Codex empfiehlt in der Korrekturphase eine Dosis von 50 I.E./kg KG 3x/Woche, welche auf 75 I.E./kg KG 3x/Woche erhöht werden kann (wenn Hb-Anstieg <1g/dl in 4 Wochen). In der Erhaltungsphase beträgt die Dosis zwischen 17-33 I.E./kg KG 3x/Woche. Eine Maximaldosis von 200 I.E./kg KG 3x/Woche soll nicht überschritten werden.

Auch bei Epoetin alfa überwiegt das einmal wöchentliche Dosierungsintervall. Hierbei werden überwiegend 4.000 I.E. verabreicht, eine von ERA/EDTA (2004) angeratene Initialdosis. Höhere Dosen finden seltener Anwendung. Eine dem Austria Codex entsprechende dreimal wöchentliche Applikation wurde kein einziges Mal verzeichnet.

Fallbeispiel 2:

Einer Patientin (56 kg, Hb-Wert 8,5 g/dl) wurde Epoetin alfa in einer Dosierung von 4.000 I.E. 2x/Woche verabreicht, entspricht 8.000 I.E. 1x/Woche. Geht man davon aus, dass sich die Patientin aufgrund des niedrigen Hb-Wertes noch in der Korrekturphase befand, beträgt die vom Austria Codex empfohlene Dosis für diese Patientin 8.400 I.E. 1x/Woche (50 I.E./kg KG 3x/W.). Die Differenz von 400 I.E. ist auf die Anpassung der in der klinischen Praxis verwendeten Handelspräparate zurückzuführen.

Bei 8 von 36 Patienten, die Epoetin alfa erhielten, erfolgte eine Umstellung auf Darbepoetin alfa. Auf diese wird unter Punkt 5.2.3. näher eingegangen.

5.2.2.4. *Epoetin beta*

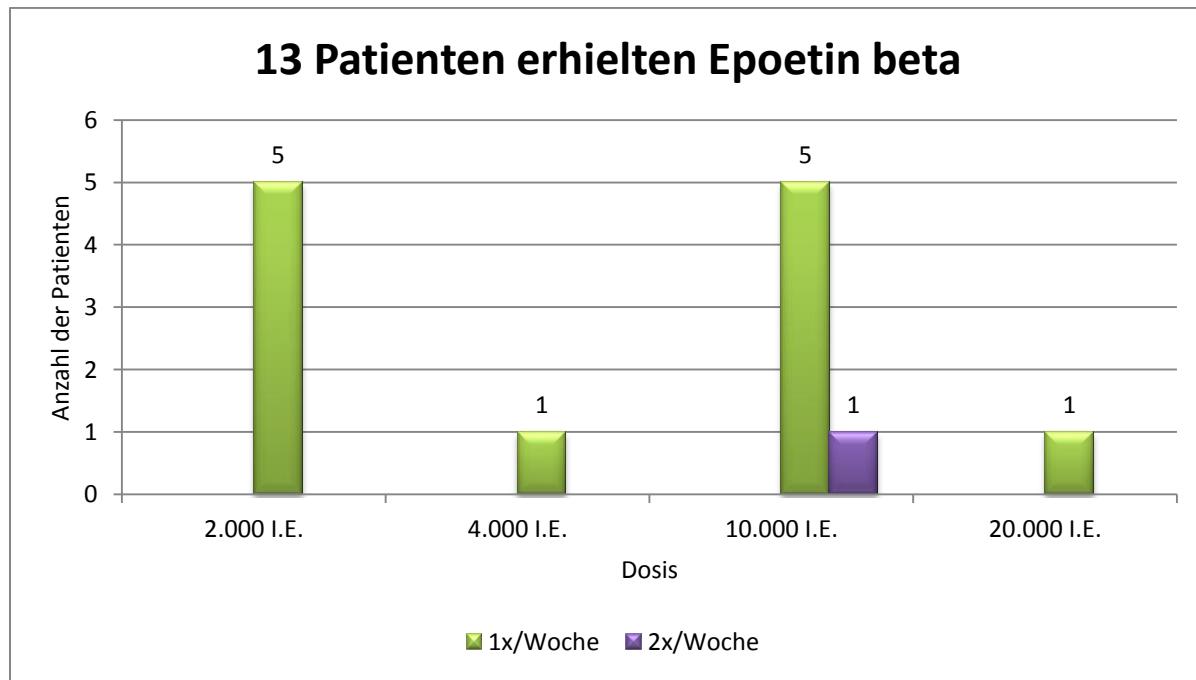


Abbildung 8: Dosierung von Epoetin beta

ERA/EDTA (2004) befürworten eine dreimal wöchentliche Gabe von Epoetin beta in der Korrektur- und eine einmal wöchentliche in der Erhaltungsphase.

Im Austria Codex wird in der Korrekturphase eine Dosis von 20 I.E./kg KG 3x/Woche vorgeschrieben. Bei einem Hb-Anstieg <0,25g/dl/Woche werden 40 I.E./kg KG 3x/Woche empfohlen. Falls erforderlich (d.h. wenn Hb-Anstieg weiter zu gering), kann die Dosis in der Erhaltungsphase nach einem Monat auf 80 I.E./kg KG 3x/Woche oder monatlich um 20 I.E./kg KG 3x/Woche erhöht werden, limitiert auf 720 I.E./kg KG/Woche.

Die grünen Säulen zeigen, von einer Ausnahme abgesehen (10.000 I.E. 2x/Woche), dass auch bei diesem Präparat das wöchentliche Dosierungsintervall der Praxis entspricht. Hierbei wurden im gleichen Ausmaß geringe (2.000 I.E.) wie höhere Dosen (10.000 I.E.) appliziert. Keinem Patienten wurde Epoetin beta 3x/Woche verabreicht. Das Überwiegen der einmal wöchentlichen Applikation spricht dafür, dass die Patienten sich in der Erhaltungsphase befanden und im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt eine möglichst geringe s.c. Applikationsfrequenz präferiert wird.

Fallbeispiel 3:

Eine Patientin (86 kg, Hb-Wert 9,0 g/dl) wurde mit Epoetin beta 10.000 I.E. 1x/Woche therapiert. Nachdem der Hb-Wert der Patientin noch deutlich unter dem Zielbereich lag, wurde offensichtlich die im Austria Codex für die Korrekturphase vorgegebene höhere Anfangsdosis von 40 I.E./kg KG 3x/Woche (~120 I.E./kg KG 1x/Woche) gewählt. Man kommt somit auf 10.320 I.E., eine Dosis, die - nach Abrundung auf die klinische Praxis - der applizierten entspricht.

Von den 13 Patienten, die Epoetin beta erhielten, wurden 2 auf Darbepoetin alfa umgestellt (siehe 5.2.3.).

5.2.3. Umstellung der Patienten auf Darbepoetin alfa

Die europäischen Guidelines (ERA/EDTA 2004) weisen auf die Möglichkeit hin, bei Patienten, die s.c. Epoetin alfa oder beta 1x/Woche erhalten, eine Umstellung auf s.c. oder i.v. Darbepoetin alfa 1x/2 Wochen vorzunehmen.

Die Stärke von Epoetin alfa, Epoetin beta und Epoetin zeta wird in I.E. (Internationalen Einheiten) angegeben, die Stärke von Darbepoetin alfa in µg (mikrogramm). Dies macht bei einer Umstellung eine Umrechnung erforderlich. Laut Austria Codex Fachinformation wird der Faktor 200 empfohlen.

Im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt findet entsprechend einem Beschluss der Arzneimittelkommission der in der aktuellen Arzneimittelrichtlinie der Bundesrepublik Deutschland festgesetzte Faktor Anwendung:

1 µg Darbepoetin alfa ~ 300 I.E. rHuEPO

Die folgende Tabelle enthält die aufgrund der zugelassenen Darreichungsformen vorhandenen Äquivalenzdosen.

µg Darbepoetin alfa	~ I.E. rHuEPO
10	3.000
20	6.000
30	9.000
40	12.000
50	15.000
60	18.000
80	24.000
100	30.000
150	45.000

Tabelle 21: Umrechnung von µg in I.E.

Alle 11 Patienten, die auf Darbepoetin alfa umgestellt wurden, sind in der nachstehenden Tabelle angeführt und in der Tabelle 20 (Punkt 5.1.1.) mit *Nr.) gekennzeichnet.

Patient (n=10) / Alter	Hb-Wert bei 1.ESA- Gabe (g/dl)	Epoetin alfa-Dosis (ohne Angabe: 1x/Woche)	Darbepoetin alfa-Dosis	Hb-Wert bei Umstellung (g/dl)
1 / 80	8,4	nach Dosiserhöhung von 4.000 I.E. auf 8.000 I.E. →	40 µg 1x/2 Wochen ~ 6.000 I.E. 1x/Woche	12
2 / 86	6,5	8.000 I.E. 2x/Woche ~ 16.000 I.E./Woche →	40 µg 1x/W. ~ 12.000 I.E./W.	7,9
3 / 83	10,2	4.000 I.E. →	20 µg 1x/W. ~ 6.000 I.E./W.	6,5
4 / 81	10,9	nach Dosiserhöhung von 2.000 I.E. auf 4.000 I.E. →	40 µg 1x/W. ~ 12.000 I.E./W.	10
5 / 34	7,8	4.000 I.E. →	80 µg 1x/2 W. ~ 12.000 I.E./W.	-
6 / 75	9,7	4.000 I.E. →	50 µg 1x/W. ~ 15.000 I.E./W.	7,8
7 / 74	11,1	4.000 I.E. →	60 µg 1x/2 W. ~ 9.000 I.E./W. → Dosisreduktion: 30 µg 1x/4W. ~ 2250 I.E./W.	13,3 11,2
8 / 71	11,5	nach Dosiserhöhung von 4.000 I.E. auf 6.000 I.E. →	50 µg 1x/W. ~ 15.000 I.E./W.	9,1
Epoetin beta-Dosis			Darbepoetin alfa-Dosis	
9 / 73	10,2	nach Dosiserhöhung von 2.000 I.E./W. auf 2.000 I.E.2x/W. ~ 4.000 I.E./W. →	50 µg 1x/W. ~ 15.000 I.E./W.	9,3
Epoetin alfa- Dosis		Epoetin zeta- Dosis	Darbepoetin alfa- Dosis	
10 / 89	7,6	4.000 I.E. 2x/W. ~ 8.000 I.E./W. →	10.000 I.E. 2x/W. ~ 20.000 I.E./W. →	40 µg 1x/W. ~ 12.000 I.E./W.

Tabelle 22: Umstellung der Patienten auf Darbepoetin alfa bei RA

Dosierungen und Dosisanpassungen sind, wie unter 5.2.2. beschrieben, vom Ansprechen auf die ESA-Therapie abhängig. Daher wird die Hb-Wert-Veränderung als signifikante Größe im Zusammenhang mit der Dosisanpassung für die folgenden Erklärungsversuche herangezogen.

Bei 2 Patienten (20%) konnte mit der Umstellung auf Darbepoetin alfa eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Diese Patienten hatten hierbei einen höheren Hb-Wert als bei der ersten ESA-Applikation (6,5 g/dl → 7,9 g/dl; 11,1 g/dl → 11,2 g/dl). Der zweitgenannte Patient (Patient 7) erzielte durch die ESA-Therapie einen Hb-Wert im Ziel-Hb-Bereich (11-12 g/dl).

Bei 8 Patienten (80%) erfolgte eine Dosiserhöhung, von welchen 2 Patienten (8,4 g/dl → 12 g/dl; 7,6 g/dl → 7,7 g/dl) bei der Umstellung einen höheren Hb-Wert aufwiesen als bei der ersten ESA-Gabe. Der erste Patient (Patient 1) konnte auf diese Weise einen Hb-Wert im Ziel-Hb-Intervall erreichen. Der Hb-Wert der restlichen 6 Patienten war zum Zeitpunkt des Präparatewechsels geringer als zu Therapiebeginn. Drei Patienten wurden daraufhin mit einer 3,75-fachen Dosis (4.000 I.E./Woche → 15.000 I.E./W.) behandelt. Bei Patient 6, bei dem eine starke Hb-Verminderung (9,7 g/dl → 7,8 g/dl) zu beobachten war, wurde wenig später mit der Hämodialyse begonnen. Eine noch massivere Hb-Wert-Reduktion war bei Patient 3 zu verzeichnen (10,2 g/dl → 6,5 g/dl), bei welchem die anschließende ESA-Dosiserhöhung von 4.000 I.E./Woche auf 6.000 I.E./W. gering erscheint.

Bei Patient 10 wurde zuerst von Epoetin beta auf Epoetin zeta gewechselt und dann auf Darbepoetin alfa umgestellt. In den europäischen Guidelines finden sich für eine solche Vorgangsweise keine Hinweise. Die zwischendurch erfolgte Verabreichung von einer im Vergleich sehr hohen Dosis an Epoetin zeta (20.000 I.E./W.) war, sofern sie s.c. erfolgte, Austria Codex-konform (siehe 1.2.4.).

Von diesen 10 Patienten wurden 3 (30%) auf das von ERA/EDTA (2004) für die Erhaltungsphase empfohlene Dosierungsintervall von 1x/2 Wochen umgestellt, bei den restlichen 7 Patienten (70%) das Intervall von 1x/Woche beibehalten. Vermutlich befanden sich diese Patienten noch in der Korrekturphase, in der auch Darbepoetin alfa dem Austria Codex zufolge wöchentlich angewendet werden soll.

5.2.4. Verteilung der Hb- und Hkt-Werte der Patienten

Die europäischen Guidelines (ERA/EDTA 2004) empfehlen eine ESA-Behandlung für Patienten mit wiederholten Hb-Werten <11 g/dl und Hkt-Werten <33%.

Sie vertreten die Auffassung, der Ziel-Hb-Wert soll >11 g/dl (und der Hkt-Wert ≥33%) betragen, jedoch bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder kardiovaskulären Erkrankungen keinesfalls 12 g/dl überschreiten.

Inhaltsgleich sind die ERBP (2009) und KDOQI (2007) Guidelines, welchen zufolge der erwünschte Hb-Wert im Bereich von 11-12 g/dl liegen soll, laut NCGC (2011) und CSN (2008) im Bereich von 10-12 g/dl.

In einer Reihe von Studien an Patienten mit renaler Anämie wird auf die Gefahr hingewiesen, mit der Erhöhung der Hb- und Hkt-Werte könnte ein Ansteigen der Mortalität verbunden sein.

So musste die Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease (CHOIR) Studie vorzeitig beendet werden. In der Patientengruppe mit einem hohen Ziel-Hb-Wert (13,5 g/dl) war es, verglichen mit der niedrigen Ziel-Hb-Wert-Gruppe (11,3 g/dl) alarmierend häufiger zu Todesfällen, Myokardinfarkten und Hospitalisation aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen oder Schlaganfall gekommen (Unger et al. 2010). In etwa zur selben Zeit lieferte die Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta (CREATE) Studie ähnliche Ergebnisse (Regidor et al. 2010).

Auch die bereits 1998 an 1233 Patienten vorgenommene sogenannte „Normal Hematocrit Study“ wurde nach 14 Monaten abgebrochen, weil in der Gruppe mit einem Ziel-Hkt-Wert von 42% 183 Patienten von 618 verstorben waren und 19 einen nicht tödlichen Myokardinfarkt erlitten hatten, im Vergleich zu 150 Verstorbenen und 14 nicht tödlichen Myokardinfarkt-Patienten in der „low-hematocrit group“ (615 Patienten, Ziel-Hkt-Wert 30%) (Besarab et al. 1998).

Die Recherche ergab, dass zum Zeitpunkt der ersten ESA-Applikation sowohl die Hb- als auch die Hkt-Werte breit gestreut waren (Hb-Wert: n=89; höchster Wert 14,6 g/dl, geringster Wert 5 g/dl, Durchschnitt 9,3 g/dl; Hkt-Wert: n=88; höchster Wert 44,1%, geringster Wert 14,8%, Durchschnitt 28,2 %). In den nachstehenden Grafiken (Abbildungen 9 und 10) wurden die Patienten mit Hb- und Hkt-Werten innerhalb bestimmter Bereiche zusammengefasst.

Verteilung der Hb-Werte (n=89) der Patienten mit renaler Anämie

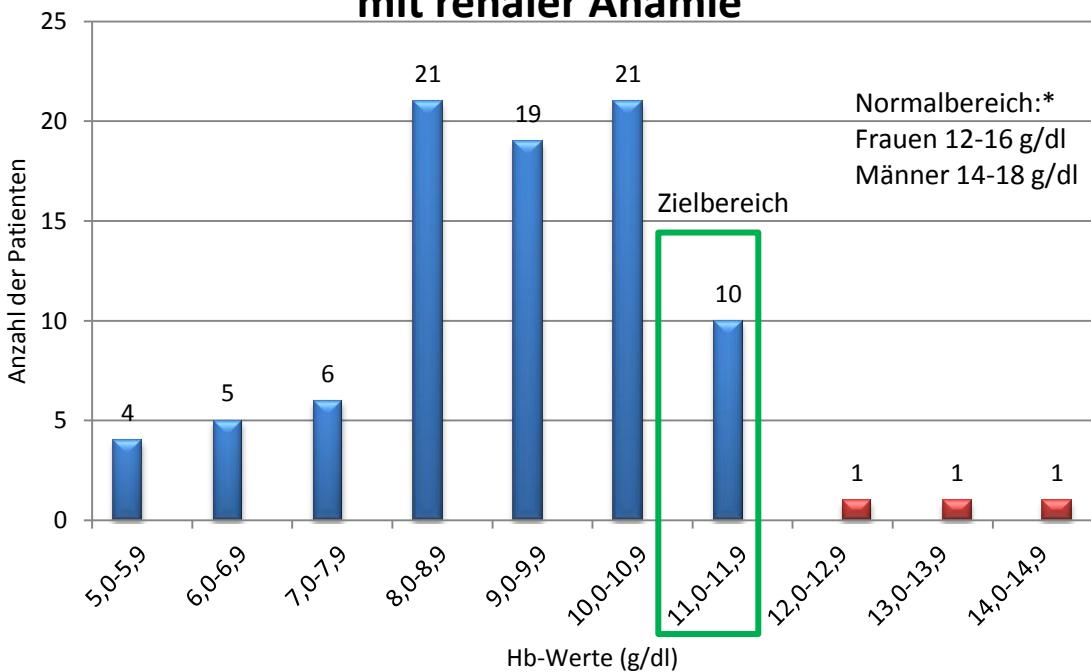


Abbildung 9: Verteilung der Hb-Werte (RA)

*Normalbereich-Werte stammen aus Laborsoftware im Krankenhaus Eisenstadt

10 Patienten (11,2%) hatten einen Hb-Wert zwischen 11 und 12 g/dl, somit bezüglich der europäischen und amerikanischen Guidelines im anzustrebenden Ziel-Hb-Bereich (grün eingerahmt). 76 Patienten (85,4%) lagen mit ihrem Hb-Wert darunter, 3 Patienten (3,4%) darüber.

Zieht man zur Auswertung das Zielintervall der englischen und kanadischen Guidelines heran (10-12 g/dl), fielen 31 Patienten (~34,8%) in diesen Bereich, 55 Patienten (61,8%) darunter und wiederum 3 Patienten (3,4%) darüber.

Diese 3 Patienten, deren Hb-Wert 12 g/dl überstieg (12,1 g/dl; 13,2 g/dl; 14,6 g/dl), zählten im Bezug auf thromboembolische Ereignisse zu Hochrisiko-Patienten. Den Arztbriefen des Patienten mit dem höchsten Hb-Wert (14,6 g/dl) waren auch Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entnehmen. ERA/EDTA (2004) raten besonders bei Patienten mit derartigen Komorbiditäten den Hb-Wert <12 g/dl zu halten. Bei der Patientin, die zuvor als Fallbeispiel 1 diente (unter 5.2.2.3.), wurde aufgrund des geringfügig überschrittenen Hb-Wertes (12,1 g/dl) mit einer Dosisreduktion reagiert. Ob eine solche Guideline- und Austria Codex-konforme Vorgangsweise auch auf die beiden anderen Patienten zutrifft, ist aufgrund der vorhandenen Daten nicht nachvollziehbar.

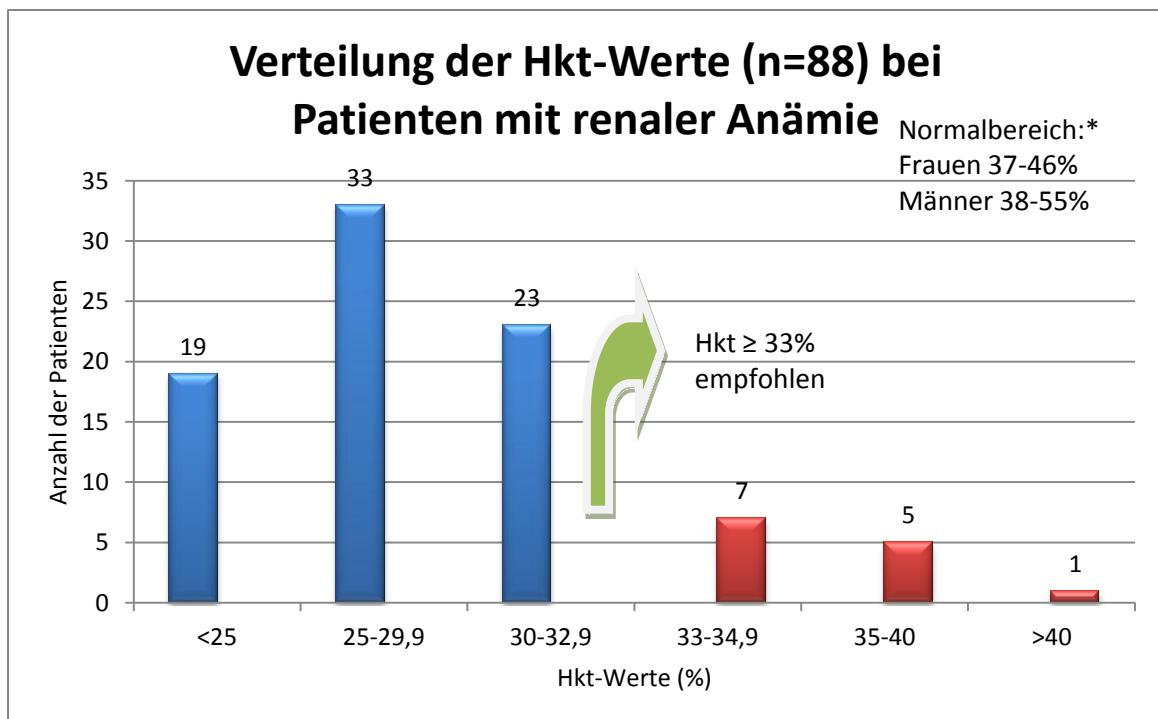


Abbildung 10: Verteilung der Hkt-Werte (RA)

*Normalbereich-Werte stammen aus Laborsoftware im Krankenhaus Eisenstadt

Bei 13 Patienten (14,8%) betrug der Hkt-Wert $\geq 33\%$, wie von ERA/EDTA 2004 empfohlen (siehe 3.1.3.4.), bei 75 Patienten (85,2%) $< 33\%$. Von einem der 89 Patienten mit renaler Anämie war kein Hkt-Wert verfügbar.

Anders als beim Hb-Wert findet sich weder in den Guidelines noch im Austria Codex ein konkreter Ziel-Hkt-Bereich. Dies lässt einerseits darauf schließen, dass dem Hb-Wert bei weitem mehr Bedeutung zugemessen wird. Andererseits stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit eines solchen Ziel-Hkt-Intervalls, wenn man die naturbedingte Korrelation zwischen Hb- und Hkt-Wert einbezieht. Diese ergibt sich daraus, dass die Erythrozyten den Großteil der korpuskulären Blutbestandteile ausmachen und bringt bei Aufrechterhaltung eines Hb-Werts im Ziel-Bereich einen äquivalenten Hkt-Wert mit sich. Die folgende Abbildung bestätigt diesen Zusammenhang.

Korrelation von Hb- und Hkt-Werten der Patienten mit renaler Anämie (n=88)

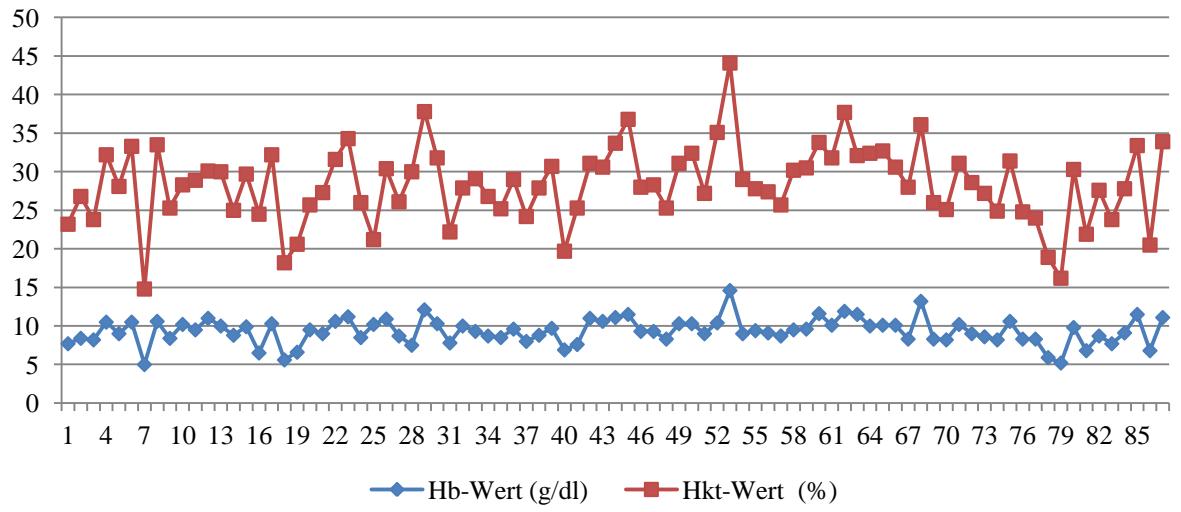


Abbildung 11: Korrelation von Hb- und Hkt-Werten (RA)

Von den 10 Patienten mit Hb-Werten im Zielbereich von 11-12 g/dl hatten insgesamt 7 Patienten auch einen der ERA/EDTA-Guideline entsprechenden Hkt-Wert $\geq 33\%$. Die Erfahrungen bei der zuvor genannten „Normal Hematocrit Study“ aber auch die oben dargestellte Korrelation von Hb- und Hkt-Werten zeigen, dass der Hkt-Wert 33% nicht wesentlich überschreiten sollte.

Bei insgesamt 2 Patienten (~2,2%) war sowohl ein Hb > 13 g/dl als auch ein gleichzeitig hoher Hkt-Wert ($> 35\%$) festzustellen. Diese Patienten hatten zum Zeitpunkt der ESA-Verabreichung bereits einen laut ERBP (2009) und KDOQI (2007) zu hohen Hb-Wert, weshalb der ESA-Bedarf und eine Guideline-konforme Behandlung nicht gegeben scheinen.

5.2.5. Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen der Patienten

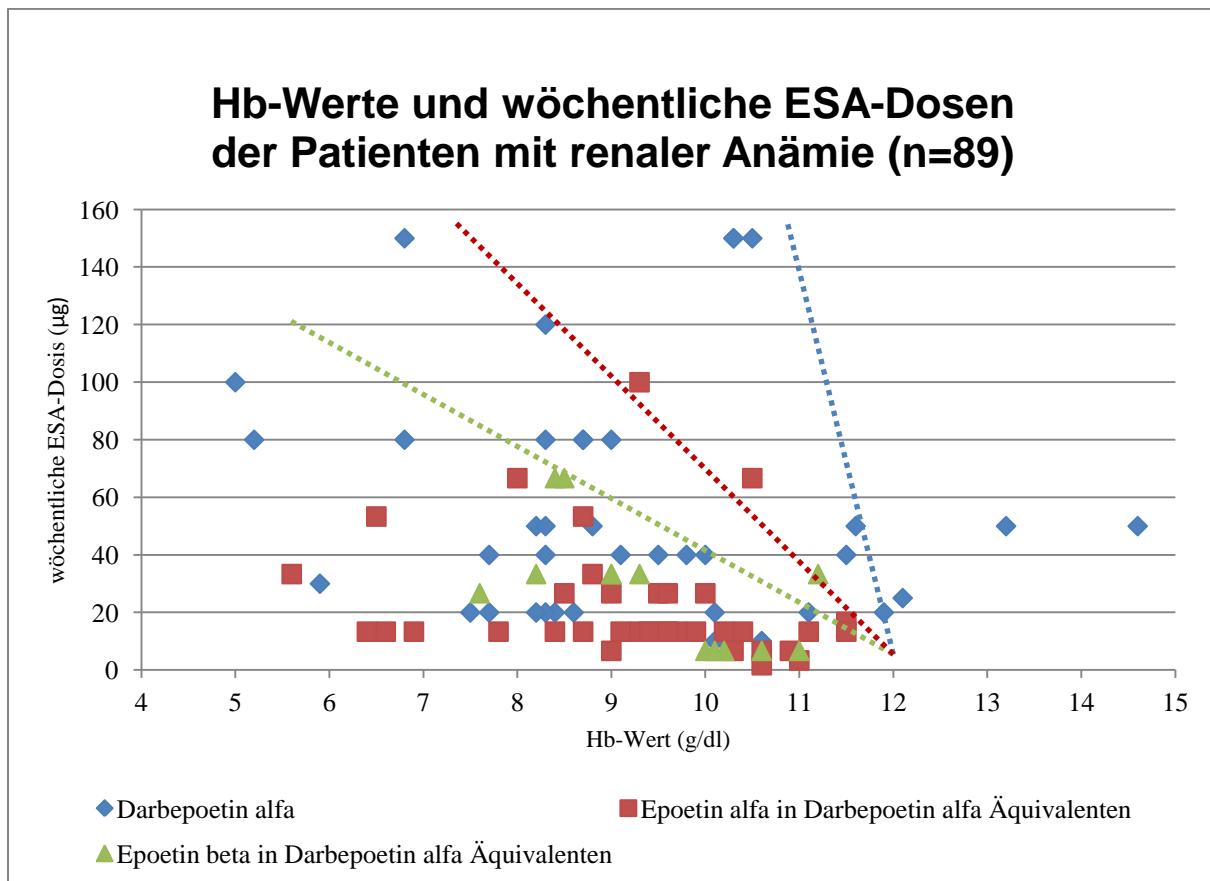


Abbildung 12: Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen (RA)

Diese Grafik zeigt die Verteilung der ESA-Dosen - nach Präparaten unterschieden - bezogen auf die Hb-Werte.

Von den 13 Patienten, die mit Epoetin beta therapiert wurden, erhielten 5 Patienten (38,5%) mit Hb-Werten nahe dem Ziel-Intervall eine sehr geringe Dosis ($6,67 \mu\text{g} \sim 2.000 \text{ I.E.}$), ein Patient mit einem Hb-Wert $<8 \text{ g/dl}$ erhielt $26,67 \mu\text{g} \sim 8.000 \text{ I.E.}$ und 7 Patienten, von denen 6 einen Hb-Wert zwischen 8 und 9,5 g/dl hatten, wurde eine hohe bis sehr hohe Dosis (4 Patienten: $33,34 \mu\text{g} \sim 10.000 \text{ I.E.}$; 2 Patienten: $66,67 \mu\text{g} \sim 20.000 \text{ I.E.}$) verabreicht.

Die Hb-Werte der 17 Patienten (47,2% von insgesamt 36 Patienten), die mit $4.000 \text{ I.E.} (\sim 13,34 \mu\text{g})$ Epoetin alfa behandelt wurden, waren breit gestreut (niedrigster Wert 6,4 g/dl; höchster Wert 11,5 g/dl). Geringere Dosen ($\leq 6,67 \mu\text{g} \sim 2.000 \text{ I.E.}$) wurden, von einer Ausnahme abgesehen (Hb-Wert 9 g/dl), nur bei Patienten mit Hb-Werten nahe dem oder im Ziel-Bereich angewendet (geringster Wert 10,3 g/dl; höchster Wert 11 g/dl). 5 Patienten mit Hb-Werten von 8,5-10 g/dl erhielten $26,67 \mu\text{g} \sim 8.000 \text{ I.E.}$.

4 Patienten (10% von insgesamt 40 Patienten in der Darbepoetin alfa-Gruppe) mit Hb-Werten zwischen 10 und 11 g/dl wurden mit 10 µg behandelt, 9 Patienten (22,5%) mit 20 µg (Hb-Werte im Bereich von 5-12 g/dl), 7 Patienten (17,5%) mit 40 µg (Hb-Werte im Bereich von 7,5-10,5 g/dl) und weitere 6 Patienten (15%) mit 80 µg (Hb-Werte im Bereich von 5-9,5 g/dl). Die Tendenz, geringere Hb-Werte mit höheren Darbepoetin-alfa-Dosen zu therapieren, ist zu beobachten. Bei den Patienten, denen 50 µg verabreicht wurden, zeigten die Hb-Werte eine ausgeprägte Streuung (geringster Wert 8,3 g/dl; höchster Wert 14,6 g/dl).

Die Darstellung veranschaulicht, dass die Wahl der ESA-Dosis umgekehrt proportional zum Hb-Wert des Patienten erfolgt. Bei geringen Hb-Werten werden hohe, bei Hb-Werten nahe oder im Ziel-Bereich geringere ESA-Dosen verabreicht. Eine Abstufung hinsichtlich der Dosishöhen der einzelnen Präparate ist ebenfalls festzustellen, verdeutlicht durch die strichlierten Linien. Während sich die Anwendung von Epoetin beta in einem geringeren Dosis-Bereich konzentriert und die von Epoetin alfa in einem etwas höheren, wird Darbepoetin alfa teilweise in großzügigen Dosen eingesetzt. Grundsätzlich könnte Darbepoetin alfa in geringeren Dosen als Epoetin alfa oder beta gegeben werden (siehe 1.2.2). Begründungen für vergleichsweise hohe Dosen könnten die größere Patientengruppe und schlechteres Ansprechen auf ESA-Therapie bis hin zu ESA-Resistenzen sein.

5.2.6. Eisensupplementation

Die ERBP (2009), NCGC (2011), CSN (2008) und KDOQI (2008) Guidelines empfehlen Nicht-Dialyse-Patienten die Aufrechterhaltung folgender Eisen-Werte:

- Serum-Ferritin > 100ng/ml (500 ng/ml sollte nicht überschritten werden)
Ausnahme: Serum-Ferritin 200-500 ng/ml (NCGC 2011)
- TSAT > 20%

Andernfalls soll zusätzlich oral oder i.v. Eisen verabreicht werden.

Die Bestimmungen von ERA/EDTA (2004) sind im Wesentlichen gleichlautend. Die oben genannten Eisen-Werte werden als Untergrenzen definiert und es werden höhere Ziel-Werte (Serum-Ferritin 200-500µg/l und TSAT 30-40%) vorgeschlagen. Im gegenteiligen Fall raten ERA/EDTA die parenterale Gabe von Eisen, da es bei Vorliegen einer Urämie, welche eine häufige Begleiterscheinung der chronischen Niereninsuffizienz und damit der renalen Anämie darstellt, zu unzureichender Resorption von oral appliziertem Eisen kommen kann.

Von insgesamt 30 Patienten konnten, wie die folgenden Grafiken zeigen, sowohl der Serum-Ferritin- als auch der TSAT-Wert gemessen werden.

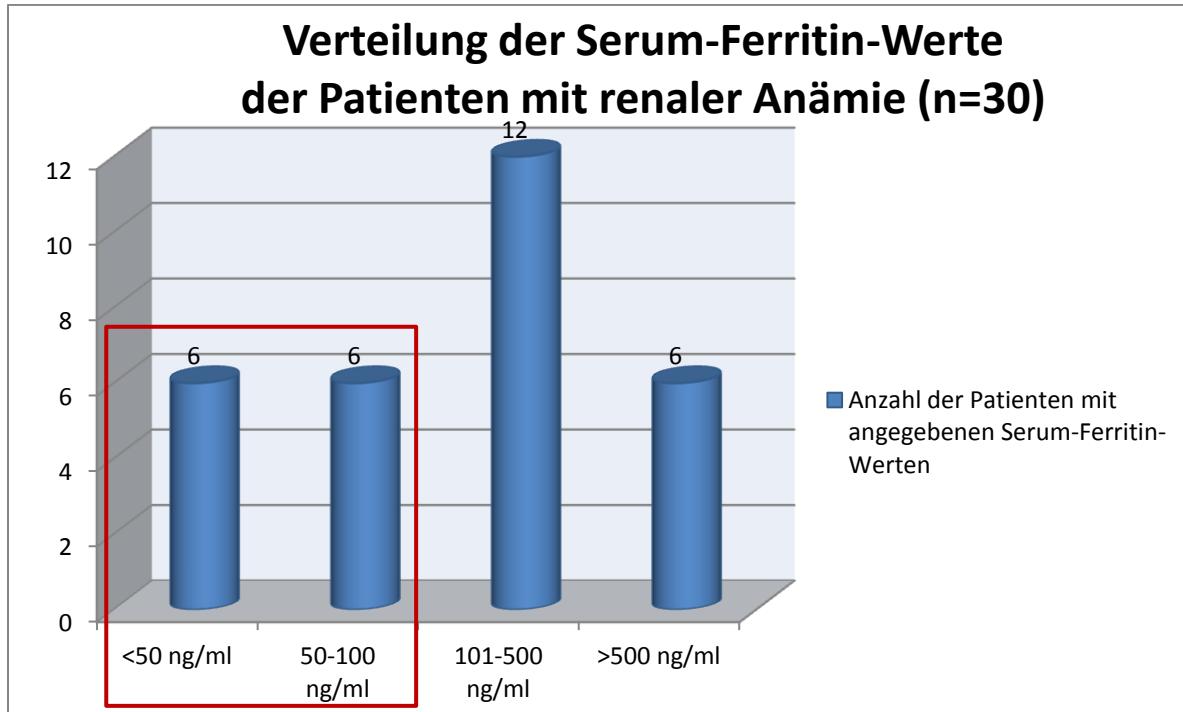


Abbildung 13: Verteilung der Serum-Ferritin-Werte (RA)

Jene 12 Patienten (40%) im roten Kästchen wiesen nach den Guidelines zu niedrige Serum-Ferritin-Werte (≤ 100 ng/ml) auf.

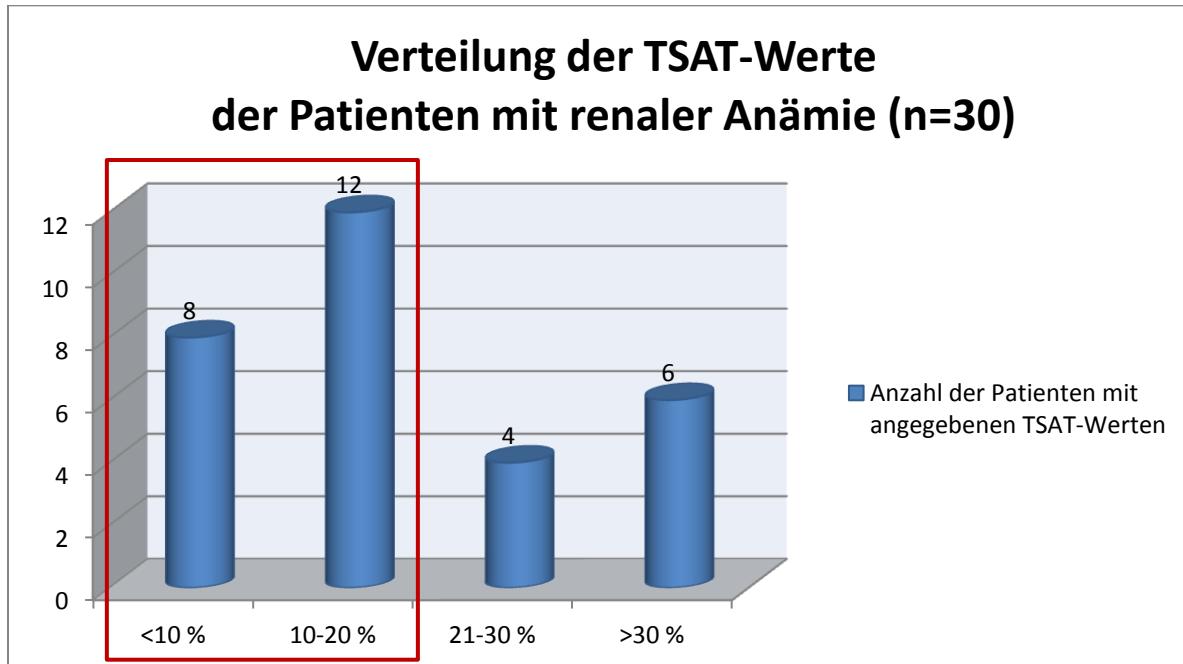


Abbildung 14: Verteilung der TSAT-Werte (RA)

Jene 20 Patienten (66,6%) im rot eingezäunten Feld hatten zu niedrige TSAT-Werte ($\leq 20\%$).

Bei insgesamt 10 Patienten (33,34%) unterschritten sowohl der Serum-Ferritin- als auch der TSAT-Wert die von den Guidelines vorgeschriebene Grenze.

Von diesen wurden 7 Patienten den Guidelines entsprechend mit oralen Eisen-Präparaten therapiert. Einem dieser Patienten wurde auch einmalig i.v. Eisen appliziert. Die restlichen 3 Patienten erhielten keine Eisensupplementation.

Bei 9 weiteren Patienten, wo keine Aufzeichnung der Serum-Ferritin- und TSAT-Werte vorhanden war, konnte eine zusätzliche orale Eisen-Gabe festgestellt werden, wobei wiederum einem auch dreimal i.v. Eisen verabreicht wurde. Vom Großteil dieser Patienten war aber keine Aufzeichnung der Eisen-Werte und somit keine Beurteilung möglich. Lediglich von einem Patienten konnte nur der Serum-Ferritin-Wert erfasst werden, dies in einem die Eisen-Gabe rechtfertigenden Bereich von ≤ 100 ng/ml.

5.2.7. Wechsel zu Darbepoetin alfa

In den ersten drei Monaten erhielten 20% aller Patienten mit renaler Anämie Darbepoetin alfa, in den darauffolgenden Monaten waren es 30%. Besonders auffallend ist die Wende im März 2011, als die Arzneimittelkommission das ESA-Spektrum im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt auf nur ein Präparat für Patienten mit renaler Anämie in der Prädialyse einschränkte. Ab diesem Zeitpunkt wurde jeder Patient, der an renaler Anämie litt, mit Darbepoetin alfa therapiert.

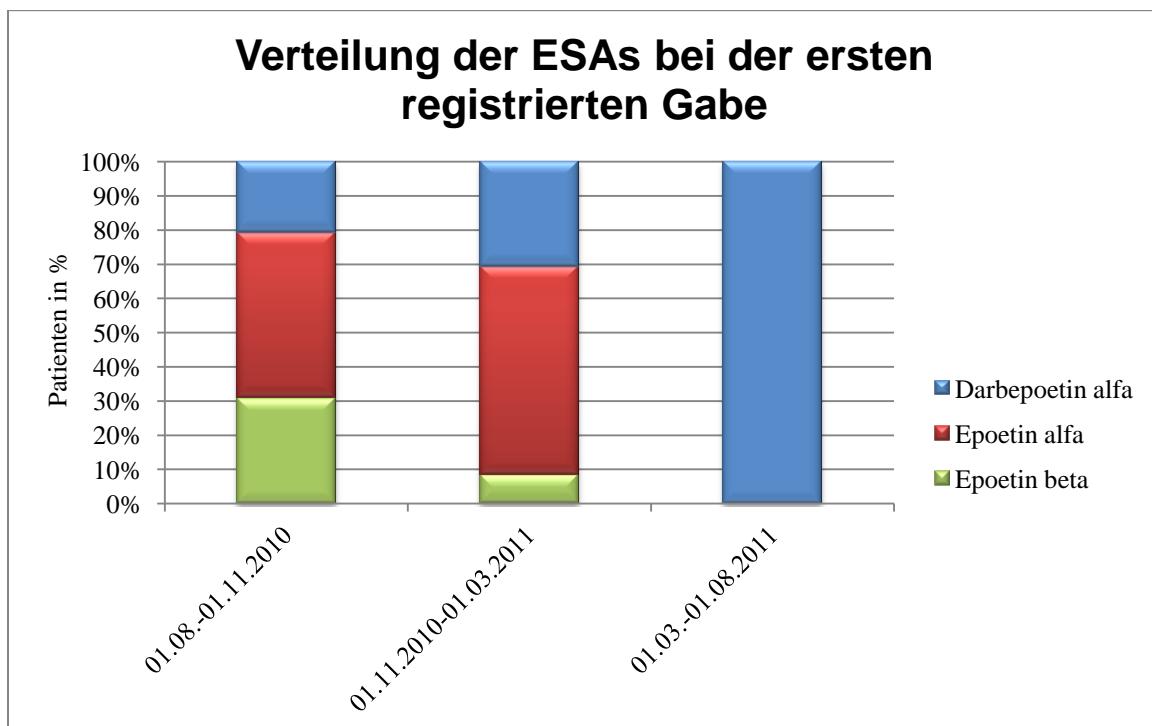


Abbildung 15: Verteilung der ESAs bei der ersten registrierten Gabe (RA)

Die Vorteile von Darbepoetin alfa gegenüber anderen Präparaten sind naheliegend. Einerseits ist die Anwendung einer geringeren Dosis möglich, andererseits kann aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit auch das Applikationsintervall ausgedehnt werden (Schaefer 2002). In der von Hörl et al. 2002 präsentierten Multicenter-Studie wurden Patienten von rHuEPO auf Darbepoetin alfa umgestellt. Zwischen dem Studienbeginn und der Evaluierungsperiode wurde keine klinisch relevante Änderung des Hb-Werts registriert und die mittlere erforderliche Dosis von Darbepoetin alfa sank um 13%. Eine vergleichbare Hb-Wert-Stabilität unter Verwendung dieses ESA-Präparates fand sich auch in einer Europäisch/Australischen Multicenterstudie an 522 Patienten sowie in einer ganzen Reihe weiterer Untersuchungen (Schaefer 2002).

5.3. Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie

5.3.1. Patientendaten

Die folgende Tabelle veranschaulicht die erfassten Patientendaten.

m/w	Alter	ESA-Präparat	Dosierung	Hb-Wert (g/dl)	Patientendaten (n = 16)		Eisen-Gabe	Datum der 1. ESA-Gabe
					Serum-Ferritin-Wert (ng/ml)	TSAT-Wert (%)		
w	71	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	9,9	-	-	nein	31.08.10
m	75	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	7,5	-	-	nein	06.09.10
w	86	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	10,6	-	-	nein	15.09.10
m	69	Epoetin alfa	10.000 I.E. 2x/Woche	7,5	-	-	nein	16.10.10
w	81	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	10	-	-	nein	28.10.10
w	55	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	9,7	-	-	nein	29.10.10
w	74	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	9,5	-	-	nein	15.11.10
m	80	Epoetin alfa	40.000 I.E. 1x/Woche	11,6	-	-	nein	17.01.11
w	64	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	12,5	-	-	nein	02.02.11
w	55	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	9,9	-	-	nein	04.02.11
m	73	Retacrit	10.000 I.E. 1x/Woche	8,2	1552	80	nein	10.03.11
w	64	Retacrit	10.000 I.E. 1x/Woche	10,1	-	-	oral	22.03.11
w	57	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	10,4	-	-	nein	06.06.11
w	55	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	9,9	-	-	nein	04.07.11
w	60	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	6,4	-	-	nein	15.07.11
w	52	Darbepoetin alfa	150 µg 1x/Woche	10,1	-	-	nein	11.07.11

Tabelle 23: Patientendaten (CA)

Die Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie wurden ebenso mit unterschiedlichen ESAs behandelt (Verteilung siehe nachstehende Tabelle).

Anzahl der Patienten (n=16)	ESA-Präparat
12 (75%)	Darbepoetin alfa
2 (12,5%)	Epoetin zeta
2 (12,5%)	Epoetin alfa

Tabelle 24: Verteilung der angewendeten ESAs bei CA

5.3.2. Dosierung

Von der österreichischen Konsensusgruppe (ÖGHO 2008) werden fixe ESA-Initialdosen angeraten:

- Epoetin alfa: 10.000 I.E. 3x/Woche oder 40.000 I.E. 1x/Woche
- Epoetin beta: 10.000 I.E. 3x/Woche oder 30.000 I.E. 1x/Woche
- Darbepoetin alfa: 150 µg 1x/Woche oder 500 µg 1x/3 Wochen

Bei Erreichen des Ziel-Hb-Wertes kann individuell eine Dosisreduktion und /oder eine Verlängerung des Therapieintervalls erfolgen.

Über einen diesbezüglichen Einsatz von Epoetin zeta finden sich in den österreichischen Guidelines keine Angaben.

Der Austria Codex empfiehlt gewichtsbasierte Anfangsdosen:

Bei Darbepoetin alfa, das s.c. oder i.v. verabreicht werden kann, beträgt sie

2,25 µg/kg KG 1x/Woche oder 500 µg (6,75µg/kg KG) 1x/3 Wochen

Wird das Therapieziel erreicht, der Hb-Wert von 12 g/dl überschritten oder steigt dieser in 4 Wochen um >2g/dl an, soll die Dosis um 25-50% vermindert werden. Steigt der Hb-Wert auf >13 g/dl, soll die Therapie vorübergehend ausgesetzt werden. Ist er dann auf ≤ 12 g/dl abgesunken, soll die Behandlung mit einer um 25% geringeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Für Epoetin alfa und Epoetin zeta gelten die gleichen Bestimmungen:

150 I.E./kg KG s.c. 3x/Woche oder 450 I.E./kg KG s.c. 1x/Woche

Ist der Hb-Wert in 4 Wochen um mind. 1g/dl angestiegen, kann die Dosis beibehalten werden. Andernfalls soll eine Erhöhung auf 300 I.E./kg KG s.c. 3x/W. erfolgen. Wenn sich der Hb-Wert nach weiteren 4 Wochen um ≥ 1 g/dl gesteigert hat, kann die Behandlung mit 300 I.E./kg KG weitergeführt werden. Im gegenteiligen Fall empfiehlt der Austria Codex den Therapieabbruch, da ein ESA-Ansprechen dann unwahrscheinlich ist. Übersteigt der Hb-Wert 12 g/dl, ist eine 25-50%ige Dosisreduktion nötig.

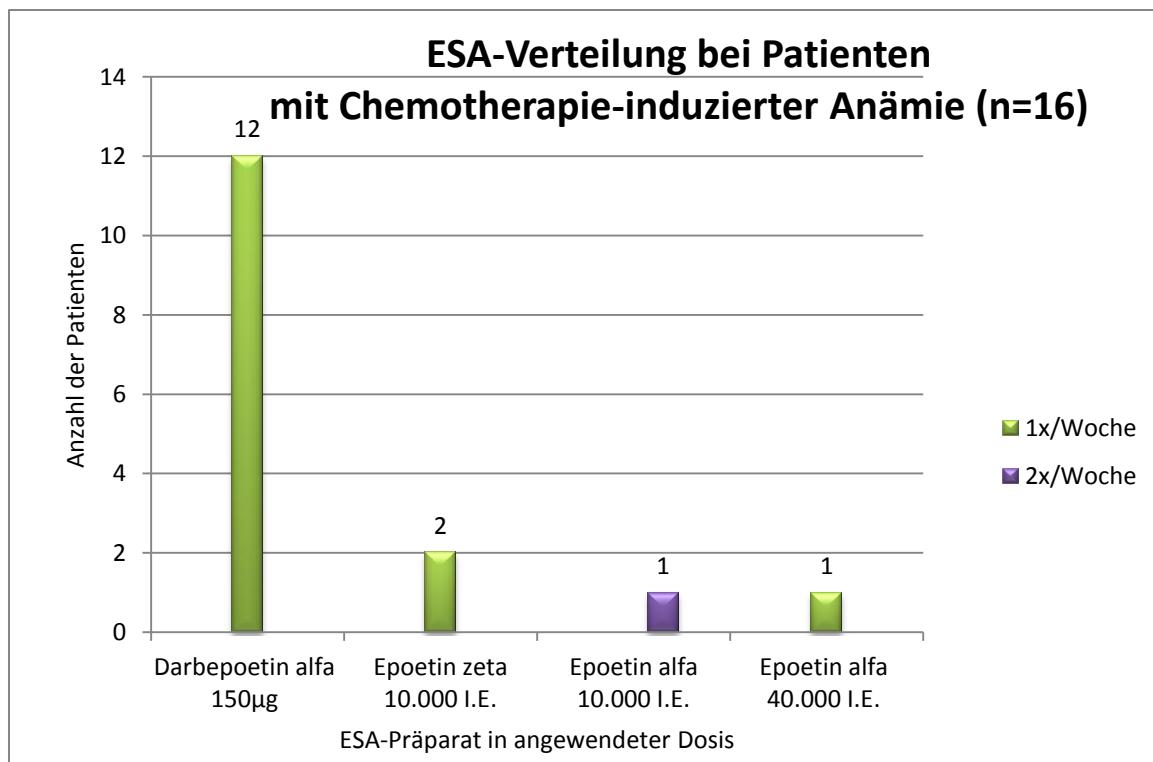


Abbildung 16: ESA-Verteilung bei CA-Patienten

Wie aus der Grafik ersichtlich, wird in der Praxis – wie bei der Therapie der renalen Anämie – die wöchentliche Applikation bevorzugt. Sowohl die Verabreichung von Darbepoetin alfa (150 µg) als auch jene von Epoetin alfa (40.000 I.E.) stimmt mit den Empfehlungen von ÖGHO und Austria Codex überein, wenn man davon ausgeht, dass 2,25 µg/kg KG Darbepoetin alfa 1x/Woche einer Dosis von 150µg und 450 I.E./kg KG Epoetin alfa 1x/Woche einer Dosis von 40.000 I.E. entspricht.

5.3.3. Verteilung der Hb-Werte der Patienten

Die Österreichische Konsensusgruppe (ÖGHO 2008) und die ESMO (2010) sehen den ESA-Behandlungsstart für Patienten mit Hb-Werten $\leq 10\text{ g/dl}$ vor (laut ÖGHO in begründeten Fällen auch, wenn $\text{Hb} > 10\text{ g/dl}$). Abweichend davon empfehlen die ASCO Guidelines (2010) den Beginn einer ESA-Therapie bei Patienten mit Hb-Werten zwischen 10-12 g/dl, abhängig vom Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Als Ziel-Hb-Wert wurden sowohl von ÖGHO (2008) als auch von EORTC (2007) und ESMO (2010) 12 g/dl festgesetzt. Dieser soll, den österreichischen Empfehlungen folgend, von ausgewählten Fällen abgesehen, nicht wesentlich überschritten werden.

Von ASCO/ASH (2010) wurde kein konkreter Ziel-Hb-Wert definiert, aber geraten, diesen so niedrig zu halten, wie es erforderlich ist, um Transfusionen zu vermeiden.

Studien und Meta-Analysen an Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie waren ausschlaggebend für die Abkehr von zu hohen Ziel-Hb-Werten und zu starkem Hb-Wert-Anstieg.

Die Resultate der von Bohlius et al. (2005) durchgeführten Meta-Analyse von 57 Studien zeigten ein erhöhtes Auftreten thromboembolischer Ereignisse in der mit ESA behandelten Patientengruppe, verglichen mit der Placebogruppe. Das hat die FDA 2007 zu einer Black-box-Warnung veranlasst. Außerdem sollte laut FDA ab diesem Zeitpunkt nur noch die jeweils niedrigstmögliche ESA-Dosis angewendet werden, die ausreicht, um von Bluttransfusionen absehen zu können.

Eine von Tonelli et al. (2009) veranlasste Meta-Analyse, die 52 Studien umfasste, ergab erneut eine signifikant höhere All-cause-Mortalität in der Patientengruppe, die einer ESA-Therapie unterzogen wurde, gegenüber der Kontrollgruppe. Die ESA-Behandlung führte einerseits zu klinisch messbaren Verbesserungen der krankheitsspezifischen Parameter für Quality of life (QoL) – z.B. unter Verwendung der Total Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-Anemia) –Skala – und reduzierte den Bedarf an Bluttransfusionen. Andererseits wurde in dieser Meta-Analyse ebenfalls ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse und schwere Nebenwirkungen registriert.

Diese Erkenntnisse und die Reaktionen der FDA führten zu Veränderungen der Guidelines im Jahr 2010 (siehe oben).

Für die Überlegungen, ESAs vorsichtiger zu handhaben, sprach auch die Vorstellung, dass mit einer ESA-Gabe auch das verstärkte Wachstum von Tumorzellen verbunden ist: „In oncology patients, suggestions for causes of the potential ESA adverse effects on survival in some settings have included tumor progression resulting from stimulation of tumor cell erythropoietin receptors (EPORs) ...“ (Aapro 2009). Dies fand aber keine wissenschaftliche Bestätigung: „Studies have shown that EPOR mRNA can be isolated from tumor cells, but the presence of EPOR protein has not yet been proven because of a lack of specific antibodies against EPORs. It is questionable whether EPORs on tumor cells are functional and there is no evidence that ESAs (within the approved indication in patients receiving chemotherapy) can stimulate EPORs on tumor cells in vivo.“ (Fandrey 2009)

In der folgenden Abbildung ist die Verteilung der Hb-Werte dargestellt.

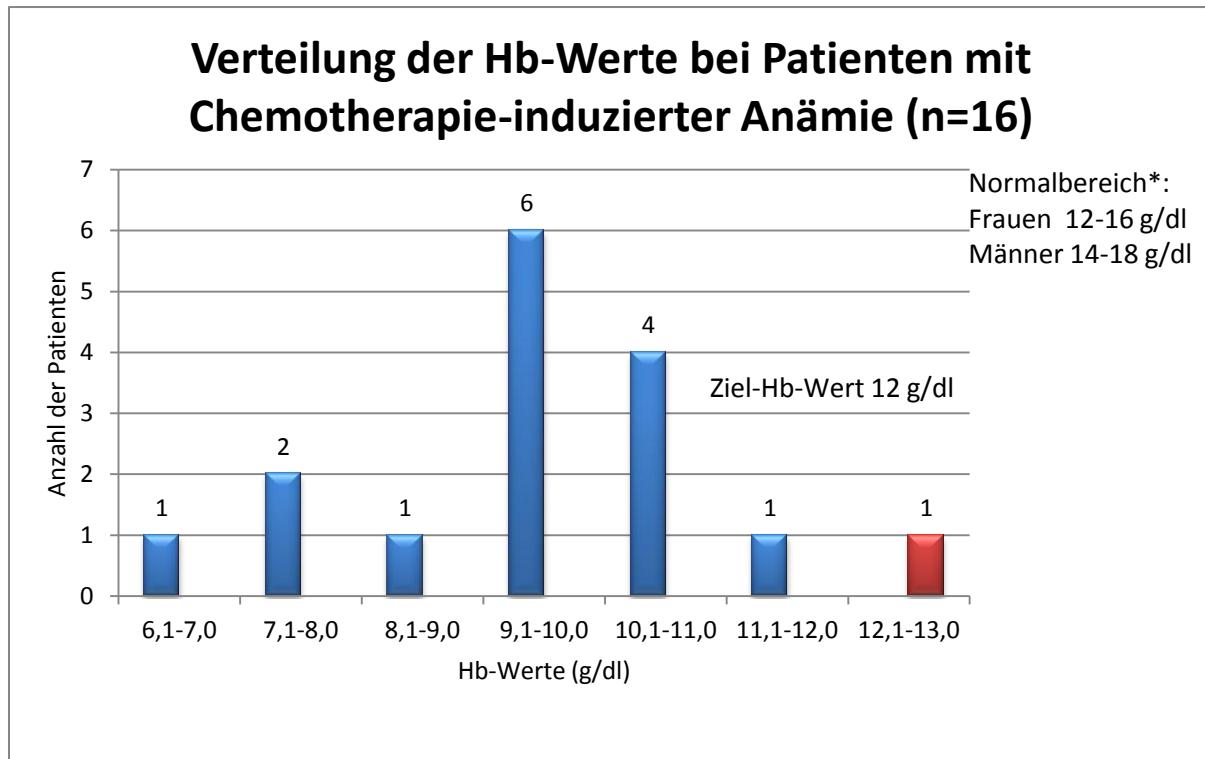


Abbildung 5: Verteilung der Hb-Werte (CA)

*Normalbereich-Werte aus Laborsoftware im Krankenhaus Eisenstadt

Zwei Patienten (12,5%) hatten einen Hb-Wert nahe dem Ziel-Wert von 12 g/dl (11,6 g/dl und 12,5 g/dl). Ob bei dem Patienten mit dem Hb-Wert >12 g/dl eine Guideline- und Austria-Codex-entsprechende Dosisreduktion und/oder Verlängerung des Therapieintervalls vorgenommen wurde, ist nicht nachvollziehbar. 14 Patienten (87,5%) wiesen einen geringeren Hb-Wert auf (<11 g/dl), 4 Patienten davon einen Hb-Wert <9 g/dl. Aus den eingesehenen Unterlagen geht nicht hervor, ob bei diesen die Erfordernis einer zusätzlichen Transfusion, wie in den österreichischen Guidelines vorgegeben (siehe 3.2.3.), geprüft wurde.

5.3.4. Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen der Patienten

Die nachstehende Grafik veranschaulicht die Hb-Werte und die angewendeten wöchentlichen ESA-Dosen.

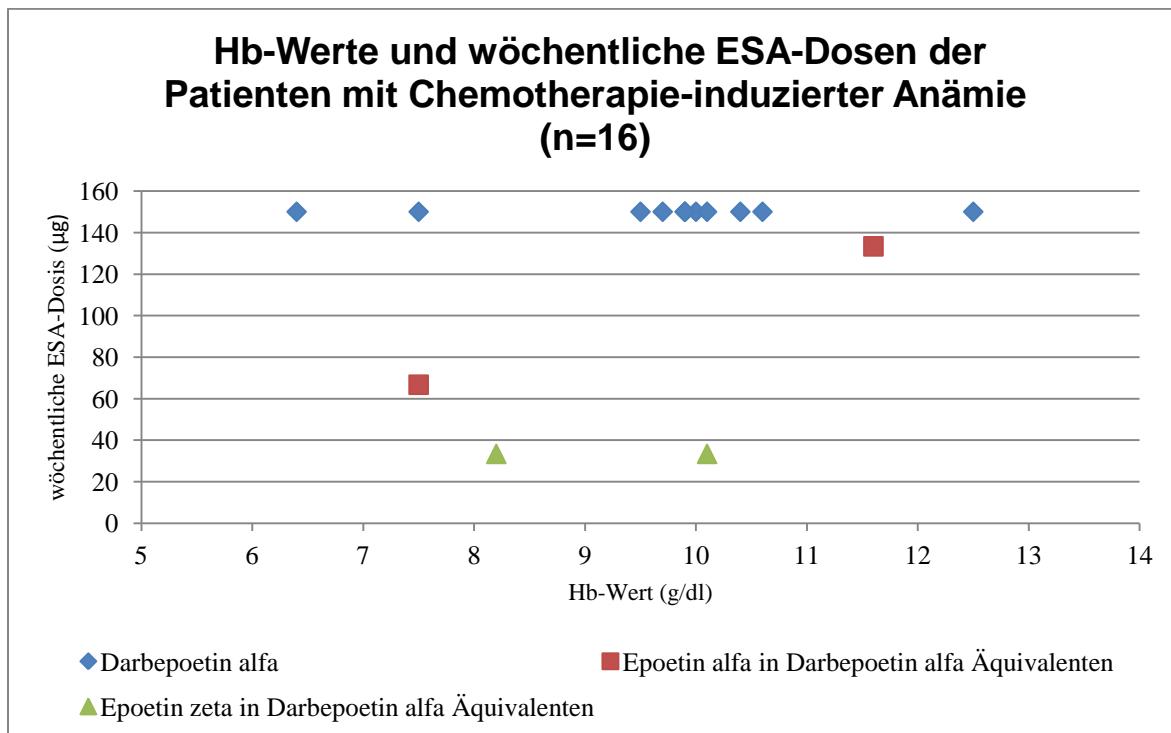


Abbildung 68: Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen (CA)

Von den insgesamt 16 Patienten erhielten 2 Patienten (12,5%) mit den Hb-Werten 8,2 g/dl und 10,1 g/dl 33,34 µg ~ 10.000 I.E. Epoetin zeta.

2 Patienten (12,5%) wurden mit Epoetin alfa therapiert: Dem Patienten mit dem Hb-Wert von 7,5 wurden 66,67 µg ~ 20.000 I.E. verabreicht und dem Patienten mit dem Hb-Wert von 11,6 g/dl 133,34 µg ~ 40.000 I.E. Epoetin alfa.

12 Patienten (75%) erhielten ausnahmslos 150 µg Darbepoetin alfa. Von diesen lagen 9 Patienten im Bereich von 9,5 bis 10,6 g/dl. Die Abbildung 18 zeigt innerhalb dieses Intervalls nur 7 Patienten, da 3 Patienten bei gleicher Dosierung auch den gleichen Hb-Wert von 9,9 g/dl hatten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Darbepoetin alfa und Epoetin zeta allen Patienten unabhängig vom Hb-Wert die gleiche Dosis verabreicht wurde. Bei Darbepoetin alfa und bei einer Epoetin alfa-Dosis waren es die im Austria Codex als Initialdosen vorgesehenen Mengen. Die weitere Epoetin alfa- und die beiden Epoetin zeta-Dosen waren auf ein Drittel der empfohlenen Initialdosis verringert.

Die beiden Patienten mit den höchsten Hb-Werten erhielten ebenso die vom Austria Codex empfohlene Darbepoetin alfa-Initialdosis, obwohl ein Patient bereits einen Hb-Wert >12 g/dl hatte.

5.3.5. Eisensupplementation

Für die orale Eisensupplementation ist laut Österreichischer Konsensusgruppe (ÖGHO 2008) und EORTC (2007) kein positiver Wirkungsnachweis vorhanden. Obwohl die i.v. Gabe die ESA-Ansprechrate und die Lebensqualität zu erhöhen scheint, ist sie nicht in den österreichischen Empfehlungen enthalten. Ausdrücklich empfohlen wird eine Eisensupplementation in den österreichischen und europäischen Guidelines für Patienten mit funktionellem Eisenmangel. Bei einem solchen Eisendefizit steht unabhängig von der Menge des gespeicherten Eisens nicht genügend für die Erythropoiese zur Verfügung.

Lediglich von einem der 16 Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie gab es Eisen-Werte (Serum-Ferritin-Wert und TSAT-Wert), beide waren deutlich erhöht. Ein funktioneller Eisenmangel, der sich in einem verminderten TSAT-Wert neben normalem oder erhöhtem Serum-Ferritin-Wert äußert, lag daher nicht vor.

Nachdem nur einem der 16 Patienten ein orales Eisen-Präparat verordnet wurde, allerdings keine Serum-Ferritin- und TSAT-Werte zugänglich waren, ist eine Evaluierung der Eisensupplementation nicht möglich.

Die Eisen-Gabe spielt bei der Therapie der Chemotherapie-induzierten Anämie keine so große Rolle. Anders als bei der renalen Anämie ist das Hauptziel bei Krebs-Patienten die kurative Chemotherapie und die Anämie ist auf diesen Zeitraum begrenzt. Wissenschaftliche Artikel belegen dennoch, dass die Serum-Ferritin- und TSAT-Werte, die biologischen Marker des funktionellen und absoluten Eisenmangels, nicht in ausreichendem Maß ermittelt werden. Obwohl die Wirksamkeit von intravenösem Eisen (im Vergleich zu oralem Eisen) klinisch belegt sei, werde es nur einer geringen Patientenzahl verabreicht (Aapro et al. 2011).

5.4. Off-label-use

5.4.1. Patientendaten

m /w	Alter	ESA-Präparat	Dosierung	Indikation	Hb-Wert (g/dl)	Eisen-Werte		Eisen - Gabe	Datum der 1. ESA-Gabe
						Serum-Ferritin-Wert (ng/ml)	TSAT-Wert (%)		
w	80	Darbe-poetin alfa	100 µg 1x/Woche	MDS und Anämie	9,4	664,5	46	nein	08.09.10
m	70	Darbe-poetin alfa	300 µg als einmalige Ausnahme, sonst 150 µg 1x/Woche	Multiples Myelom und Anämie	9,6	-	-	nein	17.11.10
w	78	Darbe-poetin alfa	50 µg 1x/Woche (einmalige Gabe)	Zur Reduktion von Fremdblut vor orthopädischem Eingriff	7,4	-	-	oral	17.06.11

Tabelle 26: Patientendaten (Off-label-use)

5.4.2. Interpretation

Bei insgesamt 3 Patienten kann die ESA-Gabe als Off-label-use bezeichnet werden:

Der ESA-Einsatz bei den ersten beiden Patienten (Indikationen: Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Multiples Myelom) ist im Sinne des Austria Codex als Off-label-use zu sehen, da Darbepoetin alfa lediglich zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie bei anämischen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen zugelassen ist.

Die Österreichische Konsensusgruppe (ÖGHO 2008) befürwortet ESAs bei MDS-Patienten über den Zeitraum von 4 Wochen hinaus, sofern ein klinischer Nutzen gegeben ist. ESMO (2010) verweist auf die Möglichkeit, MDS mit ESAs als Off-label-use zu therapieren und dies ist auch in den ASCO-Empfehlungen (2010) enthalten.

Dagegen unterstützt ASCO (2010) eine ESA-Therapie für Patienten mit einem multiplen Myelom nur im Falle einer Chemotherapie-induzierten Anämie. Eine genaue medizinische Beurteilung der individuellen Situation ist in solchen Fällen notwendig (siehe 3.2.3.4.).

Die dritte Patientin wurde mit einer Oberschenkelhalsfraktur, die einen operativen Eingriff unabdingbar macht, ins Krankenhaus Eisenstadt eingeliefert. Da die Patientin auf die Verabreichung einer Bluttransfusion mit Antikörper-Bildung reagierte, wurde ihr vor dem orthopädischen Eingriff ein ESA-Präparat verabreicht.

Dies geschah vermutlich, um den sehr niedrigen Hb-Wert von 7,4 g/dl anzuheben und die Gabe von Fremdblut entbehrlich zu machen.

Bei dieser Patientin bestand ein sehr hohes Risiko betreffend Blutungskomplikationen, dem im Krankenhaus Eisenstadt routinemäßig mit einer Thromboseprophylaxe begegnet wird. Da Darbepoetin alfa weder zur Reduktion von Fremdblut vor einem orthopädischen Eingriff noch zur Steigerung der autologen Blutgewinnung zugelassen ist (siehe 1.2.4.), kann von einem Off-label-use gesprochen werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY

Erythropoietin (EPO) hat im menschlichen Körper die Funktion, die Erythropoiese einzuleiten und ist somit für die Ausdifferenzierung von Vorläuferzellen zu Erythrozyten verantwortlich. Eine eingeschränkte Nierenfunktion, die eine unzureichende EPO-Produktion zur Folge hat (Renale Anämie) oder eine Chemotherapie-induzierte Anämie, bei der die Hämatopoiese durch Cytostatika geschädigt wird, kann durch die Gabe von ESAs (Erythropoiesis-stimulating agents) ausgeglichen werden. Auf die Herstellung der ersten Präparate (Epoetin alfa und Epoetin beta) folgten die modifizierten rhEPO-Analoga, von welchen Darbepoetin das Bedeutendste ist, bis hin zur Generierung der noch nicht lange auf dem Markt befindlichen Biosimilars.

Da die ESA-Anwendungsgebiete breit gefächert sind, konzentrierten sich sowohl die Guideline-Recherche als auch die Datenerfassung im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt auf die beiden Hauptindikationen Renale Anämie und Chemotherapie-induzierte Anämie, unter Einbeziehung von Off-label-use. Verschiedenste Guidelines wurden zu diesen Themen gefunden (Renale A.: ERBP 2009, ERA/EDTA 2004, NCGC 2011, CSN 2008, KDOQI 2007; Chemotherapie-ind. A.: ÖGHO 2008, ESMO 2010, EORTC 2007, ASCO/ASH 2010), gekürzt und gegenübergestellt.

Eine zentrale Aussage der Guidelines betrifft den anzustrebenden Ziel-Hb-Wert. Dieser soll mit der vom Grund-Hb-Wert abhängigen ESA-Dosis erreicht werden.

Bei Patienten mit renaler Anämie soll der Ziel-Hb-Wert den aktuellen europäischen (ERBP) und amerikanischen (KDOQI) Guidelines zufolge zwischen 11-12 g/dl liegen und einen ausgedehnteren Bereich (10-12 g/dl) empfehlen NCGC und CSN.

Die Guidelines betreffend Chemotherapie-induzierter Anämie sind in diesem Punkt beinahe identisch: nach ÖGHO und EORTC soll der Ziel-Hb-Wert 12 g/dl betragen, nach ESMO 12 g/dl nicht überschreiten und ASCO/ASH empfehlen den niedrigsten Hb-Wert anzustreben, der ausreicht, um Transfusionen vermeiden zu können.

In beiden Einsatzgebieten ist in den aktuelleren Guidelines eine Tendenz zu niedrigeren Ziel-Hb-Werten auffallend. Ursächlich hierfür sind zwischenzeitlich veröffentlichte Studienergebnisse und Meta-Analysen, die auf verstärktes Auftreten von Mortalität im Zusammenhang mit hohen Hb-Werten hinwiesen.

In dem von mir untersuchten Zeitraum von einem Jahr (01.08.2010-01.08.2011) überwogen die Patienten mit renaler Anämie, weshalb dieser Bereich breiteren Raum einnimmt. Von 89 Patienten zeigten 10 Patienten (11,2%) einen Hb-Wert im von ERBP bzw. KDOQI empfohlenen Ziel-Intervall. Von den Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie erreichten 2 Patienten (12,5%) von insgesamt 16 einen Hb-Wert nahe dem Ziel-Wert.

Die Gegenüberstellung von ESA-Dosen und Hb-Werten zeigte, dass die Dosisfestlegung bei renaler Anämie im Wesentlichen Guideline- und Austria-Codex-konform erfolgte. Bei Patienten mit niedrigen Hb-Werten wurden hohe ESA-Dosen gewählt und bei Patienten mit Hb-Werten nahe dem oder im Ziel-Intervall geringere. Allerdings festgestellt wurde eine Abstufung der ESA-Dosishöhe bezogen auf die Präparate: eher niedrige Epoetin alfa- und Epoetin beta-Dosen gefolgt von eher höheren Darbepoetin alfa-Dosen.

Anders verhielt es sich bei der Chemotherapie-induzierten Anämie, bei der unabhängig vom Hb-Wert je nach Präparat die gleiche Dosis verabreicht wurde. Bei Darbepoetin alfa und bei einer der zwei Epoetin alfa-Dosen handelte es sich um die von ÖGHO (2008) und im Austria Codex vorgesehenen Initialdosen, wodurch sich eine den Guidelines entsprechende Vorgangweise nachvollziehen lässt.

Die Untersuchung beschäftigte sich auch mit der Notwendigkeit der Eisensupplementation in Abhängigkeit von Serum-Ferritin- und TSAT-Wert. Bei den Patienten mit renaler Anämie unterschritten 10 (33,3%) von 30 Patienten, von denen Eisen-Werte vorhanden waren, die von den Guidelines empfohlenen Bereiche (Serum-Ferritin>100ng/ml, TSAT>20%). 7 dieser Patienten wurden mit oralem Eisen therapiert, einer davon erhielt einmalig auch i.v. Eisen. Ohne nachweisliche Feststellung ihrer Eisen-Werte wurde 9 weiteren Patienten orales Eisen verabreicht. Diese Ergebnisse sprechen für eine zwar Guidelines-konforme, aber nicht optimale Eisensupplementation bei renaler Anämie.

Bei Chemotherapie-induzierter Anämie fordern die Guidelines eine Eisensupplementation im Wesentlichen bei Patienten mit Eisenmangel. Unabhängig davon, dass im untersuchten Zeitraum von einem Jahr nur eine geringe Patientenzahl (16) aufschien, bleibt die Tatsache, dass von nur einem Patienten – der keinen Eisenmangel aufwies und auch nicht mit Eisen behandelt wurde - die Eisen-Werte notiert waren. Damit wird die von Aapro et al. 2011 getroffene Aussage, dass bei Chemotherapie-induzierter Anämie die Eisen-Werte nicht in ausreichendem Maße ermittelt werden, bestätigt.

Die im Rahmen der Erhebungen signifikanteste Feststellung war der bei Patienten mit renaler Anämie auffällige Wechsel von Epoetin alfa oder beta auf Darbepoetin alfa.

Von allen Patienten, von denen das bei der ersten Gabe verabreichte ESA registriert wurde, erfolgte bei 11 von 49 Patienten (55,1%), die Epoetin alfa oder beta erhielten, eine Umstellung auf Darbepoetin alfa. Ab März 2011 wurden ausnahmslos alle an renaler Anämie leidenden Patienten mit Darbepoetin alfa behandelt. Ursächlich hierfür sind mit großer Wahrscheinlichkeit die unter anderem in einer österreichischen Multicenter-Studie (Hörl et al. 2002) dargelegten Vorteile von Darbepoetin alfa gegenüber anderen Präparaten, wie die in der klinischen Praxis einfachere Handhabung durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls.

The function of erythropoietin (EPO) in the human body is to initiate erythropoiesis and thus it is responsible for the differentiation of precursor cells to finished erythrocytes. A decreased kidney function, which results in an inadequate EPO-production (renal anaemia) or a chemotherapy-induced anaemia, where haematopoiesis is impaired by cytostatics, can be equalized by giving ESAs (erythropoiesis stimulating agents). Upon the preparation of the first compounds (Epoetin alfa and Epoetin beta) the modified rhEPO-analogs followed, among which Darbepoetin alfa is the most outstanding one and finally up to the creation of the relatively new biosimilars.

Because of the broadly based application fields of ESAs, the extensive search for guidelines and the acquisition of data in the hospital of Eisenstadt were concentrated on the two main indications renal anaemia and chemotherapy-induced anaemia, involving off-label-use. Regarding to this different guidelines were found (renal anaemia: ERBP 2009, ERA/EDTA 2004, NCGC 2011, CSN 2008, KDOQI 2007; chemotherapy-induced anaemia: ÖGHO 2008, ESMO 2010, EORTC 2007, ASCO/ASH 2010), abbreviated and compared.

A key point of the guidelines is the target-Hb-level. This level should be achieved by administering an ESA-dose that is dependent on the basic Hb-value.

Patients with renal anaemia should reach Hb-levels of 11-12g/dl according to the current European (ERBP) and American (KDOQI) guidelines. NCGC and CSN suggest a more extensive interval of 10-12g/dl.

At that point the chemotherapy-induced anaemia guidelines are almost equal: referred to ÖGHO and EORTC the target-Hb-value should be 12g/dl, ESMO advises not to exceed 12g/dl and ASCO/ASH recommend to aim for the lowest possible Hb-value, which is sufficient to avoid blood transfusions.

In both areas of application the newer guidelines show a tendency to lower Hb-levels. Causally for this may be interim published study results and meta-analysis, which pointed to enhanced mortality in the context of high Hb-values.

In the analyzed period of time (01.08.2010 – 01.08.2011) patients with renal anaemia predominated, that is why this subject takes up much more space. 10 patients (11,2%) out of 89 patients in total showed Hb-levels located within the range that both ERBP and KDOQI suggest. 2 patients (12,5%) out of 16 patients that suffered from chemotherapy-induced anaemia could reach Hb-values near the target-value.

The comparison of ESA-doses and Hb-levels showed that the dose setting in patients with renal anaemia basically occurred accordant to the guidelines and to the Austria Codex. Patients with low Hb-values got high ESA-doses and patients with Hb-values near or in the target-interval got low doses. Relating to the compounds a graduation of dose levels was detected: low Epoetin alfa- and Epoetin beta- doses followed by high Darbepoetin alfa-doses.

In chemotherapy-induced-anaemia patients it was different. Depending on the compound the same doses were applied without attending on the Hb-levels. The Darbepoetin alfa-doses and one of the two Epoetin alfa-doses complied with the initial doses of ÖGHO (2008) and Austria Codex. Therefore an approach according to the guidelines can be distinguished.

Ultimately the question was addressed, whether patients who were in need of iron received appropriate iron supplementation. Out of 30 patients with renal anaemia whose serum-ferritin- and TSAT-value were registered, the iron levels of 10 patients (33,3%) fell below the recommended intervals (serum-ferritin>100ng/ml, TSAT>20%). Among these, 7 patients were treated with oral iron, one patient also received one singular intravenous iron dose. Without any verifiable detection of their iron levels another 9 patients obtained oral iron. These results are evidence of guidelines-accordant but not ideal iron supplementation in patients with renal anaemia.

In patients with chemotherapy-induced anaemia the guidelines demand an application of iron if patients suffer from iron deficiency. In the analyzed period of one year only a small number of patients (16) appeared. Still the fact that there was only one patient whose iron levels were listed (no iron deficiency existed and thus no iron supplementation was given) remains. So the conclusion from Aapro et al. (2011) that iron levels in chemotherapy induced anaemia patients are not sufficiently ascertained, is confirmed.

The most significant discovery throughout the whole inquiry was the turn to Darbepoetin alfa in patients with renal anaemia. Out of all patients, whose firstly administered ESA type was registered, in 11 out of 49 patients (55,1%), who got Epoetin alfa or Epoetin beta, a conversion to Darbepoetin alfa was accomplished. From March 2011 all patients suffering from renal anaemia were treated with Darbepoetin alfa. The reasons for this may be the benefits of Darbepoetin alfa in contrast to other compounds – like the more comfortable administration in clinical practice because of the extended dosage interval - which were among others presented in an Austrian multicenter-study (Hörl et al. 2002).

7. AKRONYME und ABKÜRZUNGEN

AB	Steigerung der autologen Blutgewinnung
ASCO/ASH	American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology
CA	Chemotherapie-induzierte Anämie
CERA	continuous epoetin receptor activator
CFU-E	colony forming units E
CHO	chinese hamster ovary
Chr	reticulocyte hemoglobin content
CKD	chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
CSN	Canadian Society of Nephrology
D.m.	Diabetes mellitus
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPO	Erythropoietin
EPOR	Erythropoietin-Rezeptor
ERA/EDTA	European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association
ERBP	European Renal Best Practice
ESA	erythropoiesis stimulating agent
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HIF-1	Hypoxie-induzierbarer Faktor 1
Hkt	Hämatokrit
HRC	hypochromic red blood cells
iPTH	intact parathyroid hormone
i.v.	intravenös
Kardiovaskul. Erkr.	Kardiovaskuläre Erkrankung(en)
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KG	Körpergewicht
MCH	mean corpuscular hemoglobin mittlerer Hämoglobin gehalt des einzelnen Erythrozyten

MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mean corpuscular volume mittleres Volumen des einzelnen Erythrozyten
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedCaSol	Medical Care Solution
n	Anzahl
NCGC	National Clinical Guideline Center
ÖGHO	Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Pat.	Patient(en)
PRCA	Pure red cell aplasia
RA	renale Anämie
RF	Reduktion von Fremdblut vor geplantem Eingriff
rhEPO	rekombinantes humanes Erythropoietin
s.c.	subkutan
TSAT	Transferrinsättigung
W.	Woche(n)

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Humanes EPO (Ganfyd 2010)	5
Abbildung 2: Erythropoiese (Jamiri 2007)	6
Abbildung 3: ESA-Therapie-Algorithmus von NCGC (2011)	16
Abbildung 4: ESA-Therapie-Algorithmus (ÖGHO 2008)	33
Abbildung 5: Gliederung der Patienten nach Indikationen	43
Abbildung 6: Dosierung von Darbepoetin alfa.....	49
Abbildung 7: Dosierung von Epoetin alfa.....	50
Abbildung 8: Dosierung von Epoetin beta.....	51
Abbildung 9: Verteilung der Hb-Werte (RA)	56
Abbildung 10: Verteilung der Hkt-Werte (RA)	57
Abbildung 11: Korrelation von Hb- und Hkt-Werten (RA)	58
Abbildung 12: Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen (RA)	59
Abbildung 13: Verteilung der Serum-Ferritin-Werte (RA)	61
Abbildung 14: Verteilung der TSAT-Werte (RA).....	61
Abbildung 15: Verteilung der ESAs bei der ersten registrierten Gabe (RA).....	62
Abbildung 16: ESA-Verteilung bei CA-Patienten.....	66
Abbildung 17: Verteilung der Hb-Werte (CA)	68
Abbildung 18: Hb-Werte und wöchentliche ESA-Dosen (CA)	69

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1A: In Österreich im Handel befindliche ESAs	9
Tabelle 1B: ESA-Dosierungen.....	10
Tabelle 2: Untersuchung eines CKD-Patienten auf RA.....	17
Tabelle 3: Messdaten der Untersuchung auf RA	18
Tabelle 4: ESA-Applikationsart bei RA	20
Tabelle 5: ESA-Dosierungsintervall bei RA.....	20
Tabelle 6: Ziel-Hb-Werte bei RA.....	22
Tabelle 7: Überwachung des Hb-Werts bei RA.....	23
Tabelle 8: Eisensupplementation bei RA	24
Tabelle 9: Applikationsarten des Eisens bei RA.....	26
Tabelle 10: Überwachung der Eisen-Werte bei RA.....	26
Tabelle 11: ESA-Resistenz bei RA	27
Tabelle 12A: Vitamine als Zusatztherapeutika bei RA	30
Tabelle 12B: L-Carnitin als Zusatztherapeutikum bei RA	30
Tabelle 12C: Androgene als Zusatztherapeutika bei RA.....	31
Tabelle 13: ESA-Behandlungsstart bei CA	35
Tabelle 14: Evidenzlevel und Evidenzgrade nach ASCO.....	36
Tabelle 15A: ESA-Initialdosis bei CA.....	37
Tabelle 15B: ESA-Dosisanpassung bei CA	37
Tabelle 16: Ziel-Hb-Werte bei CA.....	38
Tabelle 17: Eisensupplementation bei CA	39
Tabelle 18: Inadäquates Ansprechen auf ESA-Therapie bei CA.....	41
Tabelle 19: Patientendaten (RA)	44
Tabelle 20: Verteilung der angewendeten ESAs bei RA	47
Tabelle 21: Umrechnung von µg in I.E.	53
Tabelle 22: Umstellung der Patienten auf Darbepoetin alfa bei RA.....	53
Tabelle 23: Patientendaten (CA)	64
Tabelle 24: Verteilung der angewendeten ESAs bei CA	64
Tabelle 25: Patientendaten (Off-label-use)	71

10. LITERATURLISTE

Aapro M. An Update on Twenty Years of Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents in Nephrology and Oncology/Hematology. *The Oncologist* 2009;14(Supplement 1):1-5

Aapro MS, Beguin Y, Bokemeyer C, Glaspy JA, Hedenus M, Littlewood TJ, Ludwig H, Osterborg A, Rzychor B, Mitchell D (2011) Diagnosis, treatment, and use of intravenous iron for chemotherapy-induced anemia in Europe. *Journal of Clinical Oncology* 29: 2011 (Supplement; abstr e19557)

Aapro MS, Link H. September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents. *The Oncologist* 2008; 13 (Supplement 3): 33-36

Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, MacDonald K, Soubeyran P, Turner M, Albrecht T, Abraham I. Modeling of treatment response to erythropoiesis-stimulating agents as a function of center- and patient-related variables: results from the Anemia Cancer Treatment (ACT) study. *Annals of Oncology* 20: 1714-1721, 2009

Austria Codex Fachinformation (2011)

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2. 17.September 2009. Bundesministerium für Gesundheit der Bundesrepublik Deutschland

Berthoux F. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure - European Renal Association / European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) Nephrology Dialysis Transplantation (1999) 14 [Supplement 5]: 1-36

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA (1998) The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *The New England Journal of Medicine*. August 27, 1998;339:584-90

Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR (2008) The normal hematocrit study – follow-up. *The New England Journal of Medicine*. 2008 Jan 24;358(4):433-4

Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. Journal of National Cancer Institute 2005; 97: 489-498

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. European Journal of Cancer Volume 40, Issue 15, October. Pages 2201-2216

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer 2006 update. European Journal of Cancer 43 (2007) 258-270

Brandt M, Lanzendorfer M, Frische J, Haselbeck A, Jarsch M (2006) Different Receptor Binding Activity of C.E.R.A (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) Compared With Epoetin Beta Determined By Surface Plasmon Resonance And Competition Assay On Ut-7 Cells, XLIII ERA-EDTA Congress. July 15-18. Glasgow. United Kingdom.

Eckhart K (1998) Erythropoietin: Karriere eines Hormons. Deutsches Ärzteblatt 95: A-285-290 [Heft 6]

Fandrey J, Dicato M (2009) Examining the involvement of erythropoiesis-stimulating agents in tumor proliferation (erythropoietin receptors, receptor binding, signal transduction), angiogenesis, and venous thromboembolic events. The Oncologist 2009;14 (Supplement 1):34-42

Halpin D et al. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease Rapid Update 2011 commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – National Clinical Guideline Centre (NCGC) 2011
www.nice.org.uk/nicemedia/live/13329/52851/52851.pdf

Hörl WH, Holzer H, Mayer GJ (2002) Behandlung der renalen Anämie mit Darbepoetin alfa – Ergebnisse einer österreichischen Multicenter-Studie. Wiener Klinische Wochenschrift 114/23-24:967-971

Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes (1998) A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. British Journal of Haematology 1998; 103: 1070-1074

Keller CK, Geberth SK (2007) Praxis der Nephrologie 2. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007

Klarenbach SW, Moist LM, Foley RN, Barrett BJ, Madore F, White CT, Cullerton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical Practice Guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney International* (2008) 74 (Supplement 110), S19-S24

Kolesar JM, Duren BA, Baranski BG. Retrospective evaluation of response to epoetin alfa in patients with hematologic disorders. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (2004) 10: 1-6

Levin A, Hemmelgarn B, Cullerton B et al. Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease - Canadian Society of Nephrology (CSN) Canadian Medical Association Journal 2008;179:1154-62

Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S (2004) Revised European Best Practice Guidelines (EBPG) for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure – ERA/EDTA. *Nephrol Dial Transplant* (2004) Volume 19 [Supplement 2]: ii1-ii47

Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board (2009) Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP) *Nephrology Dialysis Transplantation* (2009) 24: 348–354

Locatelli F, Gascón P. Is Nephrology More at Ease Than Oncology with Erythropoiesis-Stimulating Agents? Treatment Guidelines and an Update on Benefits and Risks. *The Oncologist* 2009; 14(Supplement 1):57-62

Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, Lameire NH, Eknayan G. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2008 *Kidney International* advance online publication, 2 July 2008

Ludwig H, Auberger T, Burghuber OC, Gnant M, Hopfinger G, Jäger U, Keil F, Kornek G, Linkesch W, Petru E, Pirker R, Pittermann E, Reinthaller A, Samonigg H, Steger G, Stockenhuber F, Studnicka M, Weiss G, Zielinski C. Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Proteinen bei anämischen Patienten mit malignen Erkrankungen (Österreichische Konsensusgruppe zum Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Proteinen bei Chemotherapie-induzierter Anämie, unter der Schirmherrschaft der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO) Wiener Klinische Wochenschrift (2008) 120: 507-513

Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Sanna E, Mantovani G (2010) Efficacy and Safety of Oral Lactoferrin Supplementation in Combination with rHuEPO- β for the Treatment of Anemia in Advanced Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Open-Label, Randomized Controlled Study. *The Oncologist* 2010;15:894-902

Madore F, White CT, Foley RN, Barrett BJ, Moist LM, Klarenbach SW, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical Practice Guidelines for assessment and management of iron deficiency. *Kidney International* (2008) 74 (Supplement 110), S7-S11

Maiese K, Chong ZZ, Shang YC (2008) Raves and risks for erythropoietin. *Cytokine Growth Factor Reviews*. April 19 (2): 145-155

Moist LM, Foley RN, Barrett BJ, Madore F, White CT, Klarenbach SW, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical Practice Guidelines for evidence-based use of erythropoietic-stimulating agents. *Kidney International* (2008) 74 (Supplement 110), S12-S18

Murray N, Klasa R. Reconsideration of American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Erythropoiesis-Stimulating Agent Guidelines. *Journal of Clinical Oncology* Volume 26, No 18 (June 20), 2008: pp. 3096-3097

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008) Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 9., vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Regidor D, McClellan WM, Kewalramani R, Sharma A, Bradbury BD (2010) Changes in erythropoiesis-stimulating agent (ESA) dosing and haemoglobin levels in US non-dialysis chronic kidney disease patients between 2005 and 2009. *Nephrology Dialysis Transplantation* September 22, 2010

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR. 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*, 18 November 2010 Volume 116, Number 20

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Lee SJ, Miller CB, Rarick MU, Regan DH, Browman GP, Gourdon MS. 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 (ASCO/ASH). *Blood*, 1 October 2002 Volume 100, Number 7

Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood*, 1 January 2008 Volume 111, Number 1

Schaefer R (2002) Fortschritte bei der Therapie der renalen Anämie: Darbepoetin alfa. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 114/23-24: 955-957

Schöffel N, Börger J-A, Quarcoo D, Scutaru C, Groneberg DA (2008) Sportverletzung, Sportschaden. 22(4): 201-206

Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Clinical practice guidelines. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* (Supplement 5):v244-v247, 2010

Schrijvers D, Roila F on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Clinical recommendations. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO Recommendations for use. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv159-iv161, 2009

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer-Verl. Berlin Heidelberg 2010

Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, Wiebe N, Klarenbach S (2009) Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. Canadian Medical Association Journal 2009;180(11):E62-E71

Uhlir C (2011) Biosimilars – „biopharmazeutische“ Generika. Gyn-Aktiv 2/2011

Unger EF M.D., Thompson AM M.D., Blank MJ M.D., Temple R M.D. (2010) Erythropoiesis-Stimulating Agents – Time for a Reevaluation. New England Journal of Medicine 2010; 362:189-192

VanWyck DB, Eckardt KU et al. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease – The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) American Journal of Kidney Diseases 2007 Sep;50(3):471-530

White CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical Practice Guidelines for evaluation of anemia. Kidney International (2008) 74 (Supplement 110), S4-S6

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

11. APPENDIX

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Wild Ines Verena
Geburtsdatum: 20.06.1987
Geburtsort: Wien
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung:

1993-1997 Volksschule Draßburg-Baumgarten
1997-2005 Bundesgymnasium Eisenstadt Kurzwiese
Seit Oktober 2005 Studium Pharmazie Universität Wien

Praktika

2008 und 2009 Apotheke der Barmherzigen Brüder Eisenstadt

Abstract

Das Thema dieser Diplomarbeit lautet “EPO (Erythropoietin) – Drug utilisation research im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt”. Ziel dieser Arbeit war, den Einsatz von ESAs (Erythropoiesis-stimulating agents) bei den beiden Hauptindikationen Renale Anämie und Chemotherapie-induzierte Anämie zu evaluieren. Verschiedenste Guidelines wurden gefunden (renale Anämie: ERBP 2009, ERA/EDTA 2004, NCGC 2011, CSN 2008, KDOQI 2007; Chemotherapie-induzierte Anämie: ÖGHO 2008, ESMO 2010, EORTC 2007, ASCO/ASH 2010). Im analysierten Zeitraum (01.08.2010 – 01.08.2011) hatten 11,2% der Prädialysepatienten mit renaler Anämie einen Hb-Wert innerhalb des empfohlenen Intervalls von 11-12 g/dl (ERBP und KDOQI). 12,5% der Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie erreichten Hb-Werte nahe dem Ziel-Wert von 12 g/dl (ÖGHO und EORTC). Die Gegenüberstellung der angewendeten ESA-Dosen und der Hb-Werte ergab im Wesentlichen bei allen Patienten eine Guidelines- und Austria Codex-konforme Dosisfestlegung. Patienten mit renaler Anämie, die niedrige Hb-Werte aufwiesen, erhielten hohe ESA-Dosen und vice versa. Bei den Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie wurden – auf das jeweilige Präparat bezogen - unabhängig vom Hb-Wert die gleichen Dosen verabreicht. Die Untersuchung der Eisensupplementation zeigte, dass die Eisen-Werte von 33,3% der Patienten mit renaler Anämie, deren Eisen-Werte registriert wurden, unterhalb der empfohlenen Bereiche lagen. Von diesen wurden 70% mit oralen Eisen-Präparaten therapiert. Bei Chemotherapie-induzierter Anämie wurden lediglich von einem Patienten die Eisen-Werte ermittelt. Eine sehr interessante Feststellung konnte im Bezug auf die Präparate zur Therapie der renalen Anämie gemacht werden. Ab März 2011 wurden alle Prädialysepatienten mit Darbepoetin alfa behandelt.

The topic of this diploma thesis is “EPO (Erythropoietin) – Drug utilisation research in the hospital of Barmherzige Brüder Eisenstadt” and the aim was to evaluate the implementation of ESAs (Erythropoiesis-stimulating agents) regarding the two main indications renal anaemia and chemotherapy-induced anaemia. Different guidelines were found (renal anaemia: ERBP 2009, ERA/EDTA 2004, NCGC 2011, CSN 2008, KDOQI 2007; chemotherapy-induced anaemia: ÖGHO 2008, ESMO 2010, EORTC 2007, ASCO/ASH 2010). In the analyzed period of time (01.08.2010 – 01.08.2011) 11,2% of predialysis-patients with renal anaemia, showed Hb-levels located within the recommended range of 11-12 g/dl (ERBP and KDOQI). 12,5% of chemotherapy-induced anaemia patients reached Hb-values near the target-value of 12 g/dl (ÖGHO and EORTC).

The comparison of ESA-doses and Hb-levels confirmed that the dose setting in all patients basically occurred accordant to the guidelines and to the Austria Codex. Renal anaemia patients with low Hb-values got high ESA-doses and vice versa. In chemotherapy-induced-anaemia patients - depending on the compound - the same doses were applied without attending on the Hb-levels. The appraisal of iron supplementation showed that the iron-levels of 33,3% of all renal anaemia patients, whose iron-levels were registered, fell below the recommended intervals. Among these, 70% were treated with oral iron. In patients with chemotherapy-induced anaemia there was only one patient whose iron levels were listed. Another significant discovery was the turn to Darbepoetin alfa in predialysis-patients with renal anaemia. From March 2011 all patients were treated with Darbepoetin alfa.

Danksagung

Während meines Studiums und auch während der Anfertigung dieser Diplomarbeit haben mich viele Menschen begleitet und unterstützt.

Dafür möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt:

Meiner Betreuerin Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für den Einblick in das Berufsbild einer Klinischen Pharmazeutin und die produktiven Vorschläge während der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Meiner Betreuerin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt Apothekenleiterin Mag. Dr. Elisabeth Kretschmer für die Idee zu diesem interessanten Thema, die hilfreichen Anregungen und dafür, dass sie mir so viel von ihrer ohnedies knappen Zeit geopfert hat.

Meinem Papa Gerhard für seine tatkräftige Unterstützung und meiner Mama Inge für ihr Engagement sowie meinen Großeltern Andreas und Martina, die mir alle durch ihren finanziellen und emotionalen Beistand dieses Studium ermöglicht haben.

Danke für alles – Ihr seid die Besten!