

# Behandlung mit intravenösem Eisen zur Optimierung der Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren bei Tumorpatienten

Günther G und Sauer A

Medizinisches Versorgungszentrum für Blut- und Krebserkrankungen, Potsdam - für die Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO) (Kategorie 24: Supportive Therapie)

## Einleitung

- » Bei der Anämiebehandlung nephrologischer Patienten hat die intravenöse Eisentherapie einen klar definierten Stellenwert<sup>1</sup>.
- » Der Einfluss der intravenösen Eisentherapie bei onkologischen Patienten unter Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) ist bislang nur in wenigen Studien untersucht worden<sup>2,3,4,5</sup>.

## Ziel

Dokumentation des Einflusses der Eisentherapie mit Eisensaccharat i.v. auf die Anämiebehandlung mit Epoetin beta 30.000 I.E. einmal wöchentlich bzw. Darbepoetin alfa 500 µg dreiwöchentlich in einem Qualitätssicherungsprojekt in der onkologischen Praxis. Als Wirksamkeitsparameter wurde ein Hb-Anstieg auf mindestens 7,40 mmol/l (12 g/dl) und/oder um 1,24 mmol/l (2 g/dl) gegen über dem Ausgangswert definiert.

## Patienten und Methoden

In dieser Zwischenauswertung eines prospektiven, multizentrischen und offenen Qualitätssicherungsprojektes zur Dokumentation der Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) und Eisen bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen wurden für diese Auswertung die Daten der Patienten zusammengefasst, die wöchentlich 30.000 I.E. Epoetin beta (NeoRecormon<sup>®</sup>) bzw. dreiwöchentlich 500 µg Darbepoetin alfa (Aranesp<sup>®</sup>) erhielten. Die intravenöse Eisentherapie mit einer Wochendosis von 200 mg Eisen (als Eisensaccharat (Venofer<sup>®</sup>)) wurde bei einer Transferrinsättigung (TSAT) von < 20% empfohlen, wobei eine Gesamtdosis von 1000 mg Eisen nicht überschritten werden sollte.

Die Voraussetzung für die Aufnahme in das Projekt waren:

- » hämatologische oder solide Tumorerkrankungen
- » symptomatische Anämie, definiert durch eine Hb < 6,80 mmol/l (11 g/dl)
- » gleichzeitige Chemotherapie
- » endogener Erythropoetinspiegel < 100 mU/ml bei hämatologischen Tumorerkrankungen
- » Alter = 18 Jahre
- » Allgemeinzustand ECOG 0-2 (Karnofsky = 60%)
- » Lebenserwartung mindestens 6 Monate

## Ergebnisse

### Ausgangswerte

Insgesamt wurden in dieser Zwischenauswertung die Daten von 327 Patienten analysiert. 99 Patienten waren mit Darbepoetin alfa 500 µg dreiwöchentlich behandelt worden, 228 Patienten mit Epoetin beta einmal wöchentlich. Die durchschnittlich verabreichte Dosis von Epoetin beta betrug 282412 I. E., die von Darbepoetin alfa 1819 µg (entsprechend einer errechneten durchschnittlichen Therapiedauer von ca. 9,4 bzw. 10,9 Wochen).

Tabelle 1: Demografische Daten

Initialwerte	Gesamtpopulation	ESA (n=211)	ESA + Eisen i. v. (n=116)
Mittleres Alter [Jahre]	64,2	64,1	64,4
% Patienten mit solidem Tumor	78,9	72,9	88,7
% Patienten mit hämatologischer Erkrankung	21,1	27,1	11,3
Initialer Hämoglobinwert im Median [mmol/l]	6,1	6,0	6,2
% Patienten mit Bedarf an Erythrozytenkonzentratoren vor Therapie	22,6	26,1	16,9
Initiale Transferrinsättigung im Median [%]	24,0 (n=269)	27,1 (n=174)	15,0 (n=95)
Initiale Serumferritinkonzentration im Median [µg/l]	359 (n=124)	399 (n=88)	282 (n=36)
ECOG			
0	11,6%	13,5%	8,1%
1	71,2%	66,8%	79,3%
2	15,4%	17,8%	10,8%
3	1,9%	1,9%	1,8%

## Ergebnisse

- » Der Eisenstatus wurde durch Messung der TSAT ermittelt. Insgesamt lag vor Therapiebeginn bei 36,1 % der Patienten eine TSAT unter 20% vor.
- » 116 Patienten (35,5%) erhielten eine Therapie mit intravenösem Eisen, 9 eine Therapie mit oralem Eisen zusätzlich zur ESA-Behandlung (Abb. 1).

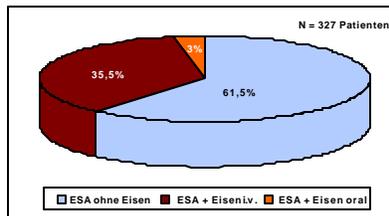


Abb. 1: angewandte Therapieformen

- » In der Gruppe der Patienten mit niedrigen Ausgangs-TSAT-Werten, die deshalb eine i.v.-Eisentherapie erhielten, betrug der initiale CRP-Wert im Median 9,1 mg/l, während der Wert in der Gruppe ohne i.v.-Eisentherapie bei 4,2 mg/l lag. Dies könnte auf eine inflammatorische Blockade der Eisenutilisation hindeuten, wie sie auch bei nephrologischen Patienten beobachtet wird<sup>6</sup>.

## Wirksamkeit

### Hb-Ansprechen

- » Die mediane Hb-Konzentration nahm in der Gruppe der Patienten mit ESF/Eisen-Kombinationstherapie von 6,2 mmol/l (10 g/dl) zu Beginn auf 7,1 mmol/l (11,4 g/dl) nach 12 Wochen zu, während sich der Hb-Wert in der Gruppe der mit ESF allein-therapierten von 6,0 mmol/l (9,7 g/dl) auf 6,9 mmol/l (11,1 g/dl) nach 12 Wochen erhöhte (Abb.2).

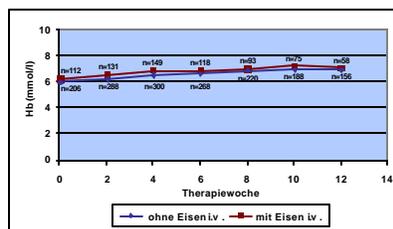


Abb. 2: Änderung der Hb-Werte

- » Eine Erhöhung um 1,24 mmol/l (2 g/dl) des Hb-Wertes wurde bei 54,5% bzw. 58,6% der Patienten ohne bzw. mit Eisentherapie erreicht.
- » Den Ziel-Hb-Wert von mindestens 7,40 mmol/l (12 g/dl) erreichten 54,0% in der Gruppe der Patienten ohne Eisentherapie gegen über 63,8% in der Gruppe der Patienten, die mit intravenösem Eisen behandelt werden.
- » Ein hämatopoetisches Ansprechen (definiert als Hb-Anstieg auf mindestens 7,40 mmol/l (12 g/dl) oder eine Erhöhung um mindestens 1,24 mmol/l (2 g/dl) bei Patienten mit Initial-Hb-Werten < 11 g/dl ohne Transfusionen während der Therapie) wurde bei 68,8% der Patienten erreicht. Dabei wurde bei den Patienten unter Eisen-i.v.-Therapie (71,6%) eine erhöhte Ansprechrate erzielt im Vergleich zu den Patienten ohne Eisentherapie (67,3%) (Abb. 3). Beim Transfusionsbedarf ergaben sich unter der Therapie keine relevanten Unterschiede zu den Ausgangswerten.

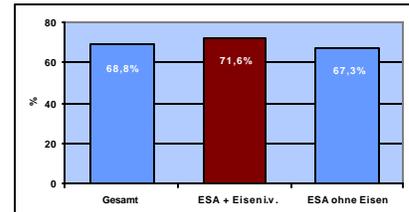


Abb. 3: Hämatopoetisches Ansprechen

## Eisenparameter

- » Während der Behandlungswochen 4-16 wiesen 19,3% der Patienten (n=166) unter ESF-Monotherapie durchschnittliche TSAT-Werte < 20% auf.
- » Der Median der TSAT-Werte nahm unter der Kombinationstherapie mit ESF/Eisen während der ersten 8 Wochen der Therapie von 15% auf 20,6% zu. Unter der ESF-Monotherapie wurde keine relevante Veränderung von TSAT beobachtet (Therapiebeginn 27,1%, nach 8 Wochen 28,0%).

## Sicherheit und Verträglichkeit

- » Die ESF-Therapie wurde von 91,4% der Patienten gut (47,4%) oder sehr gut (44,0%) vertragen (Abb. 4).
- » Die Verträglichkeit der intravenösen Eisentherapie wurde von den Therapeuten bei 44,8% der Patienten als gut und bei 38,8% als sehr gut eingestuft.

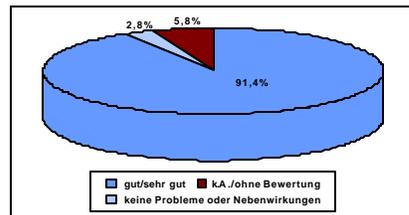


Abb. 4: Verträglichkeit der ESF-Therapie

## Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Qualitätssicherungsprojektes war die Ansprechrate auf eine Anämiebehandlung mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren bei Patienten mit ausreichender Eisenverfügbarkeit (Transferrinsättigung > 20%) insgesamt vergleichbar zu der bei Patienten mit einer Transferrinsättigung < 20%, die ESF in Kombination mit einem intravenösen Eisenpräparat erhielten. Die Ziel-Hb-Wert Erreichung bzw. das hämatopoetische Ansprechen konnten mit Eisen i.v. noch verbessert werden. Sowohl die ESF-Monotherapie als auch die Kombinations-therapie mit Eisen waren gut verträglich.

### Literatur

1. KDOQI, Am J Kidney Dis. 2006 47 Suppl 3:S11-145.
2. Auerbach M et al., J Clin Oncol 2004 22: 1301-7
3. Hedenus M et al., Leukemia. 2007 21:627-32
4. Henry D et al., Oncologist 2007 12:231-42.
5. Lerchenmüller C et al. ASH 2006, Abstr 1552 (and poster)
6. El-Khatib M et al., Nephrology 2006 11:400-4.

### Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

Beratungstätigkeit: keine  
 Aktienbesitz: keine  
 Honorare: keine  
 Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: ja  
 Gutachterstätigkeit: keine

Mit freundlicher Unterstützung von AMGEN und Roche