

Diplomarbeit

Pro-hepcidin Serumspiegel als prädiktiver Faktor zur Identifikation von Patienten mit funktionellem Eisenmangel unter mit Erythropoietin behandelter Tumoranämie.

eingereicht von

Sarah Hösel

Mat.Nr.: 0433251

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

Ao. Prof. Dr. Thomas Bauernhofer

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Herzlicher Dank gebührt meinem Diplomarbeitsbetreuer Herr Ao. Prof. Dr. Thomas Bauernhofer, der bei schwierigen Fragestellungen immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiters möchte ich Frau Dr. Gusel und Frau Mag. Dr. Stefanie Stanzer danken, die mich mit ihrem Wissen tatkräftig unterstützt haben.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt natürlich meinen Eltern und meiner Schwester, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich immer auf meinem Weg begleitet haben. Es ist mir ein Anliegen auf diesem Weg meiner gesamten Familie und Freunden für ihre großartige Unterstützung zu danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Freund, der mir bei vielen computerbezogenen Fragen weiterhelfen konnte und mich während meiner Studienzeit ganz großartig begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis:	iii
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis:	viii
Kurzfassung	10
Einleitung	10
Material und Methoden	10
Resultate	11
Zusammenfassung	12
Abstract	13
Introduction	13
Material and Methods	13
Results.....	14
Conclusion	15
1. Hintergrund:	16
1.1. Anämie.....	16
1.2. Erythropoietin.....	17
1.3. Eisenstoffwechsel	18
1.3.1. Die zwei Mechanismen der Eisenhomöostase:	19
1.3.1.1. Rückgewinnung des freigesetzten Hämeisen und Funktionseisen über das Retikulohistiozytäres (RHS) System	19
1.3.1.2. Intestinale Absorption	19
1.4. löslicher Transferrin Rezeptor (soluble Transferrin Rezeptor - sTfR).....	20
1.5. Speichereisen: Ferritin und Hämosiderin	21
2. Eisenmangelanämie	22

2.1. Klinik der Eisenmangelanämie:.....	23
2.2. Stadien des Eisenmangels:	24
2.2.1. Prälatenter Eisenmangel:	24
2.2.2. Latenter Eisenmangel:	24
2.2.3. Manifester Eisenmangel:.....	25
2.2.4. Funktioneller Eisenmangel = Iron Deficiency Anemia (IDA)= Iron Deficiency Erythropoesis (IDE)	26
2.3. Diagnose der Eisenmangelanämie:	27
2.4. Therapie der Eisenmangelanämie:	28
Orale Eisentherapie	28
Parenterale Eisensubstitution.....	30
3. Tumoranämie	31
3.1. Ätiologie:	32
3.2. Therapie der Tumoranämie:	32
3.3. Guidelines der Transfusionsmedizin und Hämotherapie 2009.....	32
3.4. Vor- und Nachteile der Gabe von Erythrozytenkonzentrate:.....	33
3.5. Erythropoietin Gabe	34
3.5.1. Einsatz von Erythrozyten – stimulierenden Agentien bei Tumorpatienten mit einer chemotherapie-assoziierten Anämie nach den NCCN Guidelines Version 1.2011	34
3.5.2. Update der EORTC GUIDELINES 2007	40
4. Anämie der chronischen Erkrankung = Anaemia of chronic disease (ACD)42	
4.1. Pathogenese der ACD:	42
4.2. Diagnostik der Anämie der chronischen Erkrankung	46
4.3. Therapie der Anämie der chronischen Erkrankung.....	50
4.3.1. Erythrozytenkonzentrate (EK` s)	50
4.3.2. Eisentherapie	51
4.3.3. Erythrozyten – stimulierende - Agentien.....	52
5. Darbepoetin alpha (Aranesp ®).....	53

5.1. Pharmakokinetik	53
5.2. Beginn einer Erythropoietin Therapie:	54
5.3. Wie wird eine Darbepoetin alpha Therapie in der Onkologie gehandhabt? ..	55
6. Rationale für die Pro – hepcidin Studie.....	56
6.1. Patientencharakteristika.....	60
6.2. Material und Methoden	62
6.3. Statistik	67
7. Resultate	68
7.1. Die Pilotstudie (n = 25)	68
7.1.1. Resultate der Pilotstudie	68
7.2. Die Studie (n = 105 Patienten).....	69
7.2.1. Auftreten von unerwünschten Ereignissen:	75
8. Diskussion	76
Literaturverzeichnis	98
Anhang.....	105

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Anämie nach MCV und MCH	16
Tab. 2: Eisenwerte im Serum [87]	22
Tab. 3: Differentialdiagnose.....	27
Tab. 4: Vor-und Nachteile von ESA [89].....	39
Tab. 5: Vor-und Nachteile von Erythrozytenkonzentraten [89]	39
Tab. 6: Zytokinprofil [67].....	58
Tab. 7: Patientencharakteristik	62
Tab. 8: Pilotphase- Wertetabelle 1	69
Tab. 9: Pilotphase- Wertetabelle 2	69
Tab. 10: Studie- Wertetabelle 1.....	70
Tab. 11: Studie- Wertetabelle 2.....	71

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Negativer Mechanismus der Erythropoietin Produktion [82,83]	17
Abb. 2: Eisenstoffwechsel im menschlichen Organismus [82].....	18
Abb. 3: Intestinale Eisenabsorption [82]	19
Abb. 4: September update 2007 on EORTC Guidelines [16]	41
Abb. 5: Pathogenese of Anemia of chronic disease	43
Abb. 6: Algorithm for the Differential Diagnosis	47
Abb. 7: Erweiterte Serum Parameter zur Differenzierung einer ACD und Eisenmangelanämie	49
Abb. 8: Darstellung der Reaktion des FlowCytomix ELISA [74]	67
Abb. 9: Gegenüberstellung des Eisenwertes der Responder vs. NON – R.....	71
Abb. 10: Gegenüberstellung der TSAT der Responder vs. NON - Responder....	72
Abb. 11: Gegenüberstellung des Ferritin - Wertes der Responder vs. NON - Responder.....	72
Abb. 12: Gegenüberstellung des sTfR-Wertes der Responder vs. NON - Responder.....	73
Abb. 13: Gegenüberstellung des Ferritinindex der Responder vs. NON - Responder.....	73
Abb. 14: ROC Kurve - Eisen.....	74
Abb. 15: ROC Kurve - TSAT	74
Abb. 16: ROC Kurve – Ferritin.....	75
Abb. 17: Vergleichsstudie orales Eisen zu IV Eisen	85
Abb. 18: Epoetin alpha mit und ohne intravenöse Eisentherapie	86
Abb. 19: LASA Score	87
Abb. 20: Hämoglobin-Anstieg bei Darbepoetin alpha Therapie [50].....	89
Abb. 21: Hämatopoetischer Response bei Darbepoetin alpha [50].....	89
Abb. 22: Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate [50]	89

Abkürzungsverzeichnis:

EPO	Erythropoietin
HB	Hämoglobin
FE	Ferritin
TSAT	Transferrinsättigung
sTfR	Soluble Transferrinrezeptor
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MCH	Mittleres korpuskulärer Hb-Gehalt
IE	Internationale Einheiten
IDA	Iron deficiency Anemia
ACD	Anemia of chronic disease
ELMI	Elektronenmikroskop
RHS	Retikulohistiozytäres System
RES	Retikuloendotheliales System
KM	Knochenmark
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
IV	Intravenös
EK	Erythrozytenkonzentrat
SLE	Systemische Lupus erythematoses
Tbc	Tuberkulose
LPS	Lipopolysaccharide
INF γ	Interferon gamma
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TNF β	Tumornekrosefaktor beta
IL	Interleukine
CKD	Chronic kidney disease
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
rHuEPO	Rekombinantes humanes Erythropoietin
DMT 1	Divalenter Metalltransporter 1
Na ₂ CO ₃	Natriumbikarbonat
HKT	Hämatokrit

QOL	Quality of life
Etc.	ecetere
H2O	Wasser
PAE	Pulmonalarterienembolie
ELISA	Enzym-linked immunosorbent assay
AK	Antikörper
KHK	Koronare Herzkrankheit
usw.	und so weiter
bzw.	beziehungsweise
CA	Carcinom
s.g.	so genannt
z.B.	zum Beispiel
vs.	versus

Kurzfassung

Pro-hepcidin Serumspiegel als prädiktiver Faktor zur Identifikation von Patienten mit funktionellem Eisenmangel unter mit Erythropoietin behandelter Tumoranämie.

Einleitung

Vierzig Prozent der onkologischen Patienten leiden an einer tumor-assoziierten Anämie. Neben der tumorbedingten Unterdrückung der Erythropoese kann die Anämie infolge von Chemo- und Strahlentherapie hervorgerufen werden. Im Vordergrund der chemotherapie-induzierten Anämie stehen auch durch proinflammatorische Zytokine vermittelte Störungen der Erythropoese. Durch die Gabe von Erythropoietin (EPO)- Präparaten, wie zum Beispiel dem Darbepoetin alpha, kann die chemotherapie-assoziierte Anämie bei Tumorpatienten erfolgreich behandelt werden. Allerdings liegt die Ansprechrate auf diese Therapie nur bei 40-60%. Einige Studien haben gezeigt, dass durch die Verabreichung von intravenösem Eisen in Kombination mit Erythropoietin die Ansprechrate auf bis zu 90% gesteigert werden kann. Eisen ist jedoch auch ein Wachstumsfaktor für Tumorzellen und die intravenöse Eisensupplementierung eine aufwendige mit möglichen Nebenwirkungen verbundene Therapieform. Um die intravenöse Eisentherapie zielgerichtet einzusetzen sind neue Parameter zur Feststellung des funktionellen Eisenmangels notwendig. Pro-hepcidin ist ein Prohormon, welches durch das HAMP-Gen (HFE-2B) codiert ist und im Körper vermehrt gebildet wird, wenn ausreichend Eisen und Sauerstoff bzw. Interleukin-6 vorhanden sind. Durch frühzeitige Erkennung eines funktionellen Eisenmangels mit Hilfe von Pro-hepcidin könnte der funktionelle Eisenmangel vor Therapieeinleitung erkannt und die Erythropoietin-Therapie bei Patienten mit chemotherapie-induzierter Anämie jeweils mit oder ohne intravenöse Eisensupplementation zielgerichtet durchgeführt werden.

Material und Methoden

In einer retrospektiven Studie wurden Tumorpatienten, welche Darbepoetin alpha als Therapie ihrer chemotherapie-induzierten Anämie erhielten, in der Datenbank der Klinischen Abteilung für Onkologie identifiziert (n=105). Parallel wurden in der

Biobank für diese Patienten prätherapeutische Serumproben ausgewählt. Aufgrund des Ansprechverhaltens auf die Erythropoietin-Therapie konnten die Patienten in die Gruppen der Darbepoetin Responder und der Darbepoetin NON-Responder unterteilt werden. Pro-hepcidin Spiegel; Körpereisen-Status; Interleukin 1,-4, -6, -8, -10; CRP; TNF alpha; TNF beta und Interferon gamma wurden mittels ELISA, FlowCytomix ELISA oder passenden etablierten Analysemethoden (Blocklabor II) untersucht.

Vorgeschaltet der Studie gab es eine Pilotphase mit 25 Patienten (12 Responder und 13 NON-Responder), welche auf die bereits oben genannten Parameter untersucht und deren Ergebnisse statistisch analysiert wurden.

Die gesamte Studie mit den 105 eingeschlossenen Patienten wurde darauffolgend gestartet. Es konnten 36 NON – Responder und 69 Responder identifiziert werden.

Resultate

Der Pro-hepcidin - Spiegel im untersuchten Patientenkollektiv (n=105) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Responder und NON – Responder Gruppe (69.12 ± 23.75 vs. 74.11 ± 33.71 ; $p=0.879$). Kein Zusammenhang konnte zwischen der Höhe des Pro-hepcidin-Spiegels und den anderen Eisenstoffwechselfparametern gefunden werden. Weitere Ergebnisse der Studie zeigten, dass der Eisenwert in der Gruppe der Responder statistisch signifikant höher ist im Vergleich zur Gruppe der NON – Responder (53.84 ± 36.99 vs. 33.61 ± 19.34 ; $p=0.001$). Gleich verhielten sich der Ferritinwert und die Transferrinsättigung. Der Ferritinwert in der Responder Gruppe war signifikant höher als in der Gruppe der NON-Responder (363.66 ± 463.35 vs. 255.63 ± 308.35 ; $p=0.050$). Die Transferrinsättigung war erhöht in der Gruppe der Responder im Gegensatz zu den NON – Respondern (16.88 ± 11.42 vs. 11.00 ± 6.16 ; $p=0.003$). Ein Trend zu höheren Werten des löslichen Transferrin Rezeptors (sTfR) konnte in der Gruppe der NON – Responder (1.93 ± 0.79 ; $p=0.056$) dargestellt werden.

Hinsichtlich der Serumspiegel der proinflammatorischen Zytokine sowie des CRP Spiegels konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Die Studie zeigte nicht signifikant erhöhte Werte von IL-4, IL-8, IL-10 und Interferon gamma in der Gruppe der NON – Responder.

Eine ROC – Kurven Analyse hat einen Cut off – Wert des Eisen von 38 µg/dl ermittelt.

Dieser Cut off könnte ein gutes Ansprechen auf einer Darbepoetin alpha Therapie vorhersagen mit einer Sensitivität von 61 % und einer Spezifität von 69 %.

Zusammenfassung

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass der Pro-hepcidin Wert keinen prädiktiven Marker zur Bestimmung des funktionellen Eisenmangels bei Patienten mit chemotherapie-assoziiertes Anämie darstellt.

Die Bestimmung der drei Eisenstoffwechselfparameter (Eisen, Ferritin und Transferrinsättigung) vor Beginn einer Darbepoetin alpha Therapie könnte sich äußerst sinnvoll erweisen. Erhöhte Eisen-, Ferritin- und Transferrinsättigungswerte können einen Response auf eine Darbepoetin alpha Therapie voraussagen. Die Annahme, dass proinflammatorische Zytokine, die in der Pathogenese der Anämie der chronischen Erkrankung eine relevante Rolle spielen, einen Einfluss auf das Ansprechen von Darbepoetin alpha nehmen könnte, hat sich nicht bestätigt.

Es bedarf prospektiver Studien um den Serumeisenspiegel als prädiktiven Faktor für einen Hämoglobin-Response auf eine Darbepoetin alpha Therapie bei Patienten mit chemotherapie-assoziiertes Anämie zu verifizieren.

Abstract

Pro-hepcidin serumlevel as a predictive factor for identifying patients with functional iron deficiency treated with erythropoietin in tumour-associated anaemia.

Introduction

Fourty percent of cancer patients develop tumour associated anaemia during the cause of disease. Besides tumour associated suppression of erythropoiesis, anaemia might be caused or aggravated by chemo- and radiotherapy. Pro-inflammatory cytokines are Co - factors for the development of tumour - associated anaemia. Erythropoietin stimulating agents, such as darbepoetin alpha, can be used to treat chemotherapy-associated anaemia of tumour patients successfully. Ultimately, response rates of 40-60% were observed. Recent studies illustrate an increased response rate of up to 90% through administration of intravenous iron combined with erythropoietin. Nevertheless, iron is known as a growth factor for tumour cells. In addition, intravenous iron supplementation is regarded a complex therapy causing several side effects. New parameters for the detection of functional iron deficiency are needed to accurately identify patients in the need for application of intravenous iron therapy. Pro-hepcidin is a prohormon, coded by the HAMP-gene (HFE-2B), increasingly generated in the organism, if sufficient iron and oxygen or interleukin-6 were present. Through early identification of functional iron deficiency with help of Pro-hepcidin and other iron metabolism parameters, ESA-therapy and the application of intravenous iron could be administered in a more targeted fashion to patients with chemotherapy-induced anaemia and functional iron deficiency only.

Material and Methods

In a retrospective study, tumour patients treated with Darbepoetin alpha due to chemotherapy-induced anaemia were identified in the database of the Division of Oncology (n=105). Moreover pre-therapeutic serum samples were selected in the biobank for those patients.

Patients were separated into either Darbepoetin-responder or Darbepoetin-NON-responder groups, according to response behaviour on EPO-therapy. Pro-hepcidin

levels; Iron-status; Interleukin 1,-4, -6, -8, -10; CRP; TNF alpha; TNF beta and Interferon gamma were analyzed through ELISA, FlowCytomix ELISA or adequate established methods of detection (Blocklabor II).

Prior to the study a pilot phase was set up to examine 25 patients (12 responders and 13 NON-responders) for the above mentioned parameters and to test for statistical significant findings.

In the recent study 105 patients were included and 36 patients were identified to be NON – Responders and 69 patients to be Responders to darbepoetin alpha treatment.

Results

No statistical significant differences in pro-hepcidin levels in the sample (n=105) were observed between the responder and the NON-responder groups (69.12 ± 23.75 vs. 74.11 ± 33.71 ; $p=0.879$). No correlation of pro-hepcidin levels with any of the tested iron metabolism markers could be found. Further analysis showed significantly higher iron levels in the responder group compared to the NON-responder group (53.84 ± 36.99 vs. 33.61 ± 19.34 ; $p=0.001$). However, ferritin levels and transferrin saturation revealed similar results. Transferrin saturation was significantly higher for responders compared to NON – responders (16.88 ± 11.42 vs. 11.00 ± 6.16 ; $p=0.003$). Furthermore, a significantly higher ferritin level for responders was detected (363.66 ± 463.35 ; $p=0.050$).

A trend for increased sTfR levels was observed in the group of NON – Responder (1.93 ± 0.79 ; $p=0.056$).

Ultimately, no significant differences for inflammatory cytokine serum levels or CRP levels between the two groups were identified so far. Non-responders, unlike responders did not show significantly higher levels of IL- 4, IL- 8, IL- 10 and Interferon gamma.

The ROC curve analysis revealed that an iron level with a cut off at $38 \mu\text{g}/\text{dl}$ can predict response to darbepoetin alpha treatment with sensitivity of 61 % and a specificity of 69 % and was the best predictor for response of all parameters tested in this study.

Conclusion

The study revealed that Pro-hepcidin levels did not qualify as a predictive marker for the determination of functional iron deficiency or response to darbepoetin alpha treatment for patients with chemotherapy-associated anaemia. Hence, our study advocate to determine the three iron metabolism parameters iron, ferritin, and transferrin saturation prior to starting darbepoetin alpha therapy, since we have shown that iron serum levels above 38µg/ml, ferritin levels above 300mg/dl, and transferring saturation above 16 % are predictive for response of patients with chemotherapy-associated anaemia treated with darbepoetin alpha. However, the study could not verify the hypothesis that pro-inflammatory cytokines which are important in the pathogenesis of anaemia of chronic disease might have any impact on the prediction of response to darbepoetin alpha. We suggest that further prospective studies are necessary in order to test whether iron serum levels could help to predict response to darbepoetin alpha therapy in patients with chemotherapy-associated anaemia.

1. Hintergrund:

1.1. Anämie

Definition der Anämie:

- Verminderung der Hämoglobin - Konzentration: m < 13,5 g/dl ; w <12,0 g/dl; [1]
- Verminderung des Hämatokrits: m < 40 %; w < 37 %; [1]
- Verminderung der Erythrozytenzahl [1]

Ein entscheidender Parameter für die Erfassung einer Anämie sind der Hämatokrit und der Hämoglobinwert, welche stark miteinander korrelieren [1].

Einteilung der Anämie mit Hilfe von MCV und MCH

Hypochrome mikrozytäre Anämie (MCH und MCV erniedrigt)		Normochrome normzytäre Anämie (MCH und MCV sind normal)		Hyperchrome makrozytäre Anämie (MCH und MCV sind erhöht)
Eisen ↑:	Thalassämie	Retis ↑:	Hämolytische Anämie;	Retis normal:
Eisen&FE↓:	Eisenmangel-Anämie	Retis ↓:	Blutungsanämie	Megaloblastäre Anämie
Eisen ↓ & FE ↑:	Entzündungs - Infekt-, Tumoranämie		Aplastische Anämie;	(Folsäure oder Vit.B12 Mangel)
			renale Anämie	

Tab. 1: Einteilung der Anämie nach MCV und MCH

Innere Medizin , Gerd Herold und Mitarbeiter. Ausgabe 2006; Seite 22 [1]

Beschreibung: Retis = Retikulozyten

1.2. Erythropoietin

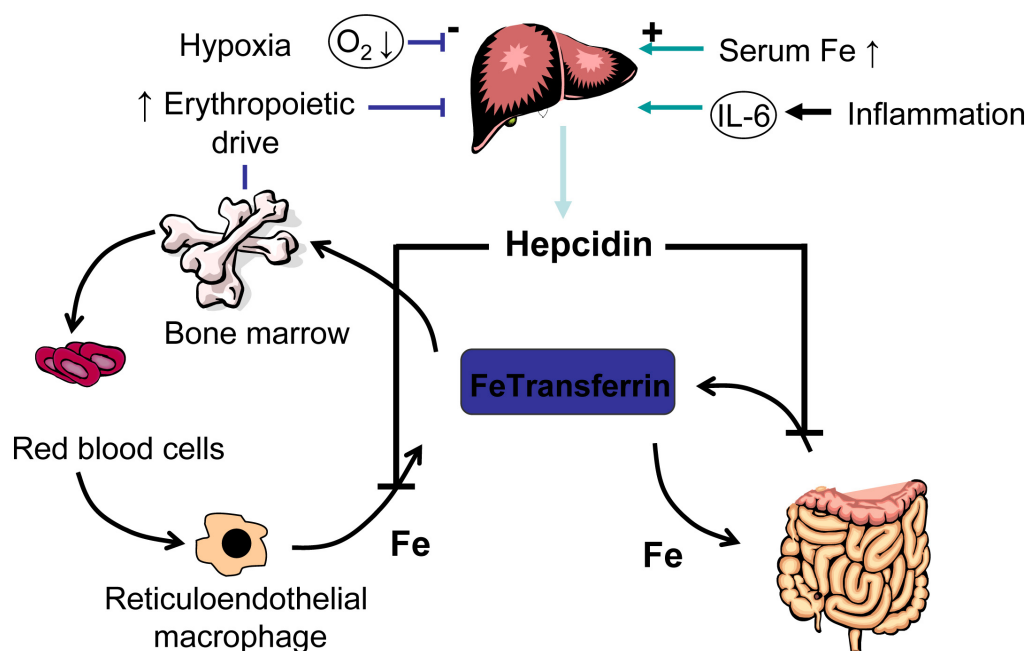
Damit es überhaupt zur Bildung von roten Blutkörperchen kommt muss genügend Erythropoietin vorhanden sein.

Erythropoietin wird in den peritubulären Zellen der Niere gebildet und ist ein Wachstumshormon, ein Glycoprotein. Es ist verantwortlich für die Reifung von Retikulozyten und die Erythrozyten - Produktion.

Die Erythropoietin - Produktion basiert auf einem negativen Feedbackmechanismus:

Durch das Erythropoietin, welches bei verminderter Sauerstoffversorgung des Blutes, in der Niere ausgeschüttet wird, kommt es zur Differenzierung der Proerythroblasten zu Retikulozyten. Beispielsweise versucht der menschliche Organismus eine Anämie selber zu korrigieren, indem er vermehrt Erythropoietin produziert.

Genügend Erythrozyten (ausreichender Sauerstoffgehalt befindet sich im Blut) erlaubt eine körpereigene Hemmung der Produktion von Erythrozyten.



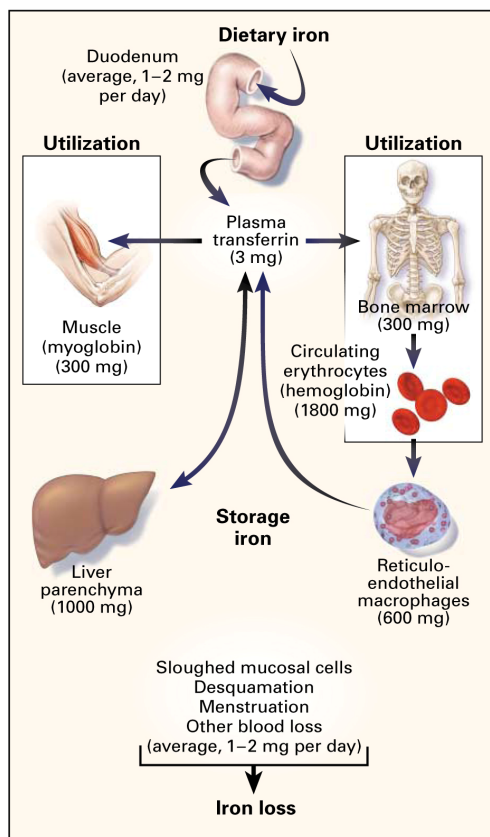
Andrews NC. N Engl J Med. 1999;341:1986-1995.
Pak M, et al. Blood. 2006;108:3730-3735.

Abb. 1: Negativer Mechanismus der Erythropoietin Produktion [82,83]

1.3. Eisenstoffwechsel

Eisen ist eine zentrale Grundsubstanz des menschlichen Körpers, welche sich in mehrere Bestandteile gliedert und für viele physiologische Vorgänge der Blutbildung eine wesentliche Rolle spielt [1].

- 70% Hämeisen
(An 1 g Hämoglobin ist 3,4 mg Fe gebunden und stellt damit den größten gebundenen Teil des Eisens dar.) [1]
- 18% Depoteisen.....Speichereisen: Ferritin und Hämosiderin
(Der langsam austauschbare Eisenpool = Ferritin.) [1]
- 12% Funktionseisen.....Myoglobin und eisenhaltige Enzyme [1]
- 0,1% Transporteisen.....an Transferrin gebundenes Eisen
(Der rasch austauschbare Eisenpool = Transferrin.) [1]



Der physiologische Eisenverlust des Menschen beträgt 1-2 mg Eisen täglich und dieselbe Menge wird täglich im duodenalen Enterozyten wiederaufgenommen. Der größte Anteil des Eisens ist im Hämoglobin, den erythroiden Vorläuferzellen und dem Knochenmark eingebaut. Ungefähr 10 – 15% des Eisens befinden sich im Muskel und anderen Enzymen. Gespeichert wird das Eisen in der Leber und den retikuloendothelialen Makrophagen. In weiterer Folge verteilen diese Makrophagen das Eisen an das Transferrin, um dadurch die Zellen des Organismus ausreichend mit Eisen zu versorgen. [82]

Abb. 2: Eisenstoffwechsel im menschlichen Organismus [82]

1.3.1. Die zwei Mechanismen der Eisenhomöostase:

1.3.1.1. Rückgewinnung des freigesetzten Hämeisen und des Funktionseisen über das Retikuloendotheliales (RES) System

- Das Hämeisen kann unmittelbar an das Transferrin des Blutes weitergegeben werden oder in einer direkten Form, dem Ferritin oder Hämosiderin, gespeichert werden [1].

1.3.1.2. Intestinale Absorption

- Die intestinale Absorption erfolgt durch den Divalenten Metallproteintransporter 1 (DMT 1), welcher zweiwertiges Eisen in den duodenalen Enterozyten aufnimmt.
- Die membranständige Ferrireduktase (duodenales Cytochrom b) reduziert das dreiwertige Eisen zu zweiwertigem Eisen vor der duodenalen Eisenaufnahme.
- Durch Ferroportin 1 und Hephaestin gelangt nun das Eisen aus dem Enterozyten in den Körper.
- Die Regulierung der Eisenaufnahme in den Körper wird durch das in der Leber synthetisierte Akut-Phase-Protein Hefcidin vorgenommen

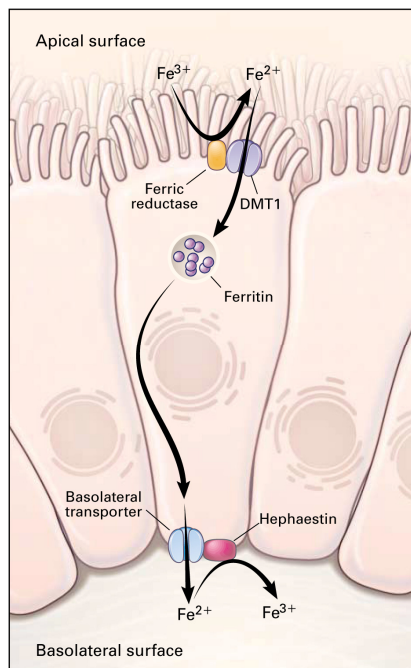


Abb. 3: Intestinale Eisenabsorption [82]

- Das Eisen des Plasmas, welches an das Transferrin gebunden ist, wird im Erythroblasten im KM und im Retikulozyten durch den Transferrinrezeptor durch die Zellmembran in die Zelle gebracht. Ein Teil dieser Transferrinrezeptoren wird ins Blut abgegeben und als löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR) bezeichnet. Üblicherweise sind 20-30% des Serumtransferrins mit Eisen gesättigt, sollte die Transferrinsättigung $< 16\%$ sein, dann ist dies ein Hinweis für eine mangelnde Eisenversorgung der Erythropoese. Die Zahl der Transferrinrezeptoren (sTfR) wird hochreguliert bei einem funktionellen Eisenmangel, das heißt bei unzureichender Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese. Im Serum sind die Transferrinrezeptoren als so genannte soluble Transferrin Rezeptoren (sTfR) messbar [1]. Die Höhe des sTfR Wertes ist ein Indikator für die Eisenversorgung der Erythropoese, da die Transferrinrezeptoren von der Zellmembran kontinuierlich abgeworfen werden und als sTfR ins Plasma übergehen und so gemessen werden können [1,2].

1.4. löslicher Transferrin Rezeptor (soluble Transferrin Rezeptor - sTfR)

Zu einer Hochregulierung des sTfR kommt es beim Vorliegen einer Anämie der chronischen Erkrankung. Es liegt eine Eisenverteilungsstörung vor, bei welcher die Eisenspeicher voll sind und nichts abgegeben wird. Normales oder erhöhtes Ferritin und eine normale Transferrinsättigung können bei der Anämie der chronischen Erkrankung einen Eisenmangel verdecken. Möglicherweise hilft uns der sTfR bei solchen Befunden einen Eisenmangel aufzudecken [3].

Ein anderer Grund für eine Hochregulierung des sTfR stellt auch ein funktioneller Eisenmangel dar, da hier zu wenig Eisen für die Erythropoese zur Verfügung steht. Nach Ausschluss einer Tumoranämie könnten theoretisch auch andere Erkrankungen beispielsweise Vitamin B12 Mangel, Folsäuremangel, Polyzthämie rubra vera, Hämolytische Anämie oder einer Thalassämie viele erythroide Vorläuferzellen ins Blut schwemmen. Die in unserem Breitengrad eher selten auftretende Thalassämie kann auch eine Hochregulierung des sTfR bewirken [3].

Niederreguliert ist der sTfR bei einer aplastischen Anämie oder anderen hypoproliferativen Vorgängen in der Erythropoese wie zum Beispiel bei der

renalen Anämie und Knochenmarksdepressionen beziehungsweise Infiltrationen von Malignomen im KM [3].

Der sTFR wird nicht von Ferritin, Transferrin oder Entzündungszuständen beeinflusst. Das heißt während einer Akut Phase Reaktion, welche ein Trauma, Tumor oder Entzündung darstellen können, kommt es zu einer Eisenumverteilung im Makrophagen, welche bemerkbar durch ein erhöhtes Ferritin, vermindertes Transferrin und einem nicht beeinflussbaren sTFR sind [1].

1.5. Speichereisen: Ferritin und Hämosiderin

$\frac{1}{3}$ Ferritin und Hämosiderin befinden sich intrazellulär (RES+Parenchym) in der Leber [1]

$\frac{1}{3}$ des Speichereisens ist im Knochenmark [1]

$\frac{1}{3}$ in Milz und anderen Geweben wie z.B. Muskulatur [1]

Das wasserlösliche Ferritin speichert Eisen in seiner biologischen Form und schützt die Zellen vor der toxischen Wirkung durch ionisiertes Eisen.

Die Messung des Ferritin Wertes ist nichts anderes wie die Bestimmung des Apoferritins, welches dann als Serumferritin angegeben wird. Das Körperspeichereisen liegt intrazellulär an Apoferritin gebunden und dann als Ferritin und Hämosiderin gespeichert vor. Überschüssiges Apoferritin wird in den Kreislauf von der Zelle abgegeben [4].

Nachweis von wasserlöslichem Ferritin:

- Radioimmunologische Verfahren aus dem Serum
- Elektronenmikroskop (ELMI)
- aus Knochenmarksbiopsien (Berliner – Blau –Reaktion) [1]

Serumferritin ↓: Eisenmangelanämie

Serumferritin ↑: Anämie der chronischen Erkrankung, Tumoranämie [1]

Die nicht wasserlöslichen Hämosideringranula treten bei Eisenüberangebot verstärkt in den Makrophagen und in die Parenchymzelle der Leber ein [1].

2. Eisenmangelanämie

Die wohl am häufigsten diagnostizierte Anämie ist die Eisenmangelanämie in 80% der Fälle. Rund 80 % der Frauen leiden an einer Eisenmangelanämie, infolge der Menstruation, Gravidität und Laktation.

Eisen im Serum

<u>FRAUEN:</u>		<u>MÄNNER:</u>	
25. LJ	37 - 165 µg/dl	25. LJ	40 - 155 µg/dl
40. LJ	23 - 134 µg/dl	40. LJ	35 - 168 µg/dl
60. LJ	39 - 149 µg/dl	60. LJ	40 - 120µg/dl

Tab. 2: Eisenwerte im Serum [87]

Ätiologie:

- **Die Eisenzufuhr ist vermindert** bei vegetarischer Kost und bei allgemeiner Mangelernährung. Die wichtigste Eisenquelle ist tierisches Fleisch (Myoglobin der Muskulatur). Spinat hat im Vergleich mit anderem Gemüse viel Eisen. Empfohlen wird eine tgl. Eisenzufuhr für Männer 12mg, Frauen 15mg und für Schwangere 30mg [3,1].
- **Es kommt zu einer verminderten Eisenresorption** im Dünndarm durch das Fehlen der Magensäure, durch Zwölffingerdarmgeschwüre, chronische Diarrhoe, Erkrankungen der Dünndarmschleimhaut (Zöliakie), Medikamente (Sucralfat, Calciumtabletten), Operationen (Gastrektomie, Dünndarmresektion), Malassimilationssyndrome sowie durch andere Nahrungsbestandteile (Tee) [3,1].
- **Erhöhte Eisenverluste** durch offensichtliche oder versteckte Blutungsquellen stellen die häufigste Ursache eines Eisenmangels dar. Hier kommen unterschiedliche Lokalisationen in Betracht. Frauen stehen aufgrund ihrer Blut- und damit verbundenen Eisenverluste durch die Menstruation immer an der Schwelle zum Eisenmangel [3]. Weiters muss

nach Blutungen im Magen-Darm-Trakt gefahndet werden (Ulcus duodeni et ventriculi, Polypen, Hämorrhoiden, Dickdarmkrebs, Gefäßmissbildungen, Colitis ulcerosa, M.Crohn etc.), auch Blut im Harn kann als Ursache gefunden werden. Nicht zu vergessen sind Blutverluste durch Blutabnahmen, übertriebene Blutspenden und Operationen [1]. Häufige Eisenverluste sind auch auf gerinnungshemmende Medikamente und Antirheumatika zurückzuführen. Nicht zu vergessen ist auch ein möglicher Parasitenbefall des Darmes, welcher mit einer Eisenverlustsstörung einher geht [88]. Seltener kommt es zu erhöhten Eisenverlust durch die von Patienten absichtlich induzierten Blutungen im Rahmen eines Münchhausen-Syndrom [1].

- **Ein erhöhter Eisen-Bedarf** besteht in der Schwangerschaft, der Wachstumsphase, der Stillperiode oder im Zuge einer chronischen Hämolyse [3]. Große Mengen an Eisen benötigen auch Extrem- und Hobbysportler, deshalb ist es wichtig von Zeit zu Zeit den Körpereisenstatus zu untersuchen um etwaige Mängel frühzeitig zu erkennen.

2.1. Klinik der Eisenmangelanämie:

1. Symptome der Haut und Schleimhäute:

- Blässe der Haut und Schleimhaut
- Rillenbildungen der Nägel, Hohnägel (Koilonychie), Brüchigkeit der Nägel, diffuser Haarausfall, chronisch-rezidivierende Aphten der Mundschleimhaut, trockene Haut, Pruritus;
- Plummer-Vinson-Syndrom: Sideropenische Schleimhautatrophie von Zunge, Oropharynx , Ösophagus mit Zungenbrennen und schmerzhafter Dysphagie.
- Mundwinkelrhagaden [1]

2. psychische oder neurologische Störungen:

- Kopfschmerzen, leichte Erregbarkeit, eventuell Restless legs, Pica-Symptomatik [1]

3. allgemeine Symptome:

- Schwäche und/oder Belastungsdyspnoe
- Systolische Geräusche über dem Herzen aufgrund Strömungsturbulenzen bei verminderter Viskosität.
- Fatigue, Schwindel
- Müdigkeit, Mattheit, Abgeschlagenheit [1]

2.2. Stadien des Eisenmangels:

2.2.1. Prälatenter Eisenmangel:

Im prälatenten Stadium (Abbau der Eisenreserven) ist der Organismus noch in der Lage, auf gespeichertes Eisen im Körper zurückzugreifen. Es liegt noch keine Anämie vor. Die Eisenspeicher werden langsam verbraucht und der Hämoglobinwert bleibt noch unverändert [1,5].

Vorliegende Laborparameter:

sTfR	↑
Serum-Ferritin	Normal oder ↓
Eisen	Normal oder ↓
MCH	Normal
MCV	Normal

→ keine Anämie Zeichen

2.2.2. Latenter Eisenmangel:

Bei einem latenten Eisenmangel sind die gespeicherten Eisendepots aufgebraucht. Der Hämoglobinwert kann noch normal oder schon leicht vermindert sein. Der Organismus greift jetzt automatisch auf das im Blut befindliche Eisen zurück. In diesem Stadium kann es vorkommen, dass die ersten

unangenehmen Symptome wie Kopfschmerzen, Kälteempfindlichkeit, steigende Nervosität und Leistungsabfall auftreten. Damit die Eisenspeicher wieder aufgefüllt werden dauert eine Therapie mit oralen Eisenpräparaten cirka 6 - 8 Wochen [5].

Vorliegende Laborparameter:

sTfR	↑
Serum-Ferritin	↓
Eisen	↓
MCH	Normal
MCV	Normal

2.2.3. Manifester Eisenmangel:

Kommt es zu weiteren Eisenverlusten, ohne dass therapeutisch eingegriffen wird, entwickelt sich eine manifeste Eisenmangelanämie, wo die Eisenspeicher schon über einen längeren Zeitraum vollkommen entleert sind. Der Organismus hat inzwischen auch das Transporteisen im Blut völlig aufgebraucht. Typische Krankheitssymptome des manifesten Eisenmangels sind z.B. starke Müdigkeit, Kopfschmerzen, Herzklopfen, ausgeprägte Hautveränderungen wie Mundwinkeleinrisse und brüchige Fingernägel. Die manifeste Eisenmangelanämie ist eine hypochrome, mikrozytäre Anämie. Die Therapie dauert mindestens 8 - 12 Wochen und in Einzelfällen kann es bis zu 6 Monaten dauern, bis die Eisenspeicher wieder aufgefüllt sind [1,5].

Vorliegende Laborparameter:

sTfR	↑
Serum-Ferritin	↓
Eisen	↓
MCH	↓
MCV	↓

Zusätzlich kommt es zu: Hämoglobin ↓, Erythrozytenanzahl ↓,

2.2.4. Funktioneller Eisenmangel = Iron Deficiency Anemia (IDA)= Iron Deficiency Erythropoiesis (IDE)

Patienten mit funktionellem Eisenmangel haben adäquate Eisenspeicher können aber das Eisen nicht schnell genug für eine entsprechende erythropoietische Antwort frei machen [6]. Aber auch durch eine zu rasche Erythropoietingabe bei einer verminderten Erythrozytenproduktion kann die Eisenversorgung nicht Schritt halten [4]. Beides resultiert jedoch in einer mikrozytären hypochromen Anämie, ein Beispiel dafür wäre ein funktioneller Eisenmangel.

1. klassische Eisenmangelanämie = Eisenmangelanämie bei verminderten Gesamtkörpereisens: Ferritin ↓↓, MCV ↓, MCH ↓ [4]
2. Eisenmangelanämie bei normalen oder erhöhten Gesamtkörpereisens (liegt zirka bei 20% der Patienten einer Anämie der chronischen Erkrankung vor): Ferritin normal oder erhöht. [4]

Vorliegende Laborparameter bei einem funktionellen Eisenmangel [1]:

sTfR	↑
Serum – Ferritin	↓
MCV	↓
MCH	↓
TSAT	< 20%
Serumeisen	↓
Sideroblasten im KM	↓
Transferrin	↑

In der nächsten abgebildeten Tabelle findet man eine Möglichkeit für die Differenzierung der zwei häufigsten Anämieformen.

Eisenparameter	Entzündungs- / Tumoranämie	Eisenmangelanämie
Serumeisen	↓	↓
Transferrin	↓	↑
Serum - Ferritin	↑	↓
sTfR	Normal	↑
Knochenmarkbefund	Eisen im Makrophagen	Speichereisen fehlt
Besonderheiten	Grundkrankheit; CRP ↑	Sympt. des Eisenmangels

Tab. 3: Differentialdiagnose

Innere Medizin Ausgabe 2006; Gerd Herold : Seite 26; [1]

2.3. Diagnose der Eisenmangelanämie:

Zuerst findet eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung statt. Bei bestehendem Verdacht wird eine laborchemische Untersuchung angehängt.

Die Laboruntersuchung besteht aus: Hämoglobin ↓, Erythrozytenanzahl ↓, Eisen ↓, Ferritin ↓, Transferrin ↑ oder sTfR ↑, CRP ↑; [1]

Wichtig ist auch die Klärung der möglichen differentialdiagnostischen Ursachen:

Häufigste Ursache eines Eisenmangels ist eine Blutungsquelle, daher muss nach einer Blutung gefahndet werden [1].

- Suchen Blutungsquelle im Magen-Darm-Trakt: Hämoculttest, Gastro- und/oder Coloskopie; [1]
- Suche Blutungsquelle im Urogenitaltrakt: urologische und gynäkologische Untersuchung [1]
- Andere Blutungsquellen ausschließen (große Hämatome, Nasenbluten etc.) [1]
- Durchführung eines Eisenresorptionstest zum Ausschluss einer Eisenresorptionsstörung [1].

2.4. Therapie der Eisenmangelanämie:

1.) Um einen Eisenmangelanämie gut zu therapieren muss eine kausale Therapie angestrebt werden.

2.) Wenn der Grund für den Eisenmangel nicht diagnostiziert werden kann wird eine reine symptomatische Therapie vorgeschlagen, welche meist aus einer Eisensubstitution besteht.

Indikation: Exogener Eisenmangel

Diese symptomatische Substitutionstherapie wird meist mit einer langfristigen oralen Therapie mit zweiwertigem Eisen angestellt.

Nur in Ausnahmefällen ist eine parenterale Eisentherapie indiziert:

- Schwere Formen von einer chronisch entzündliche Darmerkrankung CED (Colitis ulcerosa, Mb. Crohn)
- Malabsorptionssyndromen
- Bei Ulkusbildung oder anderen Nebenwirkungen einer oralen Eisensubstitutionstherapie.
- Therapie mit rHuEPO und bestehender renaler Anämie [1]

Entscheidend für die therapeutische Wirksamkeit ist die Bioverfügbarkeit eines Eisenpräparates. Aufgrund der komplexen Chemie von Eisenionen bei den pH-Werten des Darmtraktes ist je nach Zusammensetzung und Galenik der verschiedenen Eisenpräparate eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit zu erwarten.

Die Resorptionsquote von Eisen ist beim Menschen relativ begrenzt, daher werden etwa nur 20 % des zweiwertigen Eisens aus dem Dickdarm resorbiert [1]. Aus einer gut bioverfügbaren Eisenpräparation von 100 mg zweiwertigem Eisen(II) wird bei normalen Eisenreserven 7 - 8 mg, bei erschöpften Eisenspeichern ca. 15mg und bei Eisenmangelanämie maximal 25 mg Eisen resorbiert.

Orale Eisentherapie

Eine orale Eisentherapie erfordert viel Zeit und Geduld, um einen erfolgreichen und vielsprechenden Therapieeffekt zu erzielen. Eine gut bewährte Dosierung ist eine Einzel- und Tagesdosis von 100 mg verteilt auf eine zweimalige Gabe pro

Tag [1]. Diese Dosierung ist eine gute Lösung um eine ausreichende Wirksamkeit erzielen zu können und gleichzeitig das Maß an Nebenwirkungen (intestinale Beschwerden: Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe) so gering wie möglich zu halten.

Die Dauer der oralen Eisensubstitution beträgt in der Regel 3 - 6 Monate zur Auffüllung der entleerten Eisenspeicher in Leber und Muskulatur. Das Serum - Ferritin normalisiert sich nach 3 – 4 tägiger Therapie. Ein Anstieg der Retikulozytenzahl und der Hämoglobin –Konzentration um 1 g/dl pro Woche ist ein positives Zeichen für das Ansprechen der Therapie [7].

Eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel enthalten vergleichsweise eine geringe Menge an Eisen und sind auch weniger effektiv als die herkömmlichen Eisenpräparate, welche zur oralen Eisentherapie verwendet werden. Die Bioverfügbarkeit dieser zusammengesetzten Präparate ist teilweise noch nicht genau untersucht und ist im Einzelfall auch komplett wirkungslos. Bei manifestem Eisenmangel ist diese Art der Eisenzufuhr daher nicht geeignet [1, 5, 7].

Sehr häufig kommt es zu einem mangelnden Therapieerfolg durch eine fälschliche Tabletteneinnahme oder schlechte Bioverfügbarkeit des Eisenpräparates. Der Einnahmemodus gibt vor, dass die Tabletten 20 Minuten vor der Mahlzeit wenn möglich mit einem Glas Orangensaft eingenommen werden sollen, um die Aufnahme im Darm zu steigern. Bestehende Blutungsquellen können zu mangelnden Therapieergebnissen kommen. Ein Hämoglobinanstieg einer erfolgreichen Eisentherapie kann durch eine chronische oder akute Blutung verhindert werden. Blutverluste bis zu 100 - 300 ml pro Tag können mit Hilfe einer oralen Eisentherapie gut kompensiert werden. Selten kommt es zur verminderten Eisenaufnahme aufgrund einer Eisen-Malabsorptionstörung [1, 5, 7].

Zufälliges oder absichtliches Verschlucken von Eisentabletten im Kindesalter kann zu lebensbedrohlichen Vergiftungen führen (letale Dosis cirka 3g/dl zweiwertiges Eisen-Sulfat).

ANTIDOT bei Eisenintoxikation: Deferoxamin und Natriumbikarbonat (Na_2CO_3) [1].

Parenterale Eisensubstitution

Die zweite Wahl zur Therapie der Eisenmangelanämie ist die intravenöse oder intramuskuläre Eisentherapie. Die intravenöse Zufuhr von Eisenverbindungen beinhaltet die potentielle Gefahr einer allergischen Reaktion und somit ist der oralen Eisentherapie der Vorzug zu geben. Jedoch gibt es zwingende Gründe für eine parenterale Gabe. Die parenterale Gabe ist eine sehr effiziente Form der Eisenzufuhr und damit auch mit einem rascheren Response verbunden. Für die parenterale Eisensubstitution wird ein Eisen Dextran (INFed-Formulation) verwendet, welche als äußerst sicheres Präparat gilt und eine nur 0,7 %ige Inzidenz an Nebenwirkungen aufweist [8,9].

Derzeit sind in Europa drei verschiedene intravenös applizierbare Eisenpräparate zur Verfügung, nämlich [10]:

Ferrlecit® → Eisen-3-Gluconat

Venofer® → Eisen-3-Saccharose

Cosmofer® → Eisen-3-Hydroxid-Dextran Komplex [10].

Diese drei Präparate unterscheiden sich nur in der Stabilität des Eisenkomplexes und der Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen. Das Präparat mit der geringsten Stabilität ist das Eisengluconat. Eisendextran und Eisensaccharose sind Präparate mit hohen Komplexstabilitäten und gehen daher auch mit weniger Eisentoxizität einher [10]. Diese Toxizität findet sich auch in den von den Herstellern angegebenen maximalen Einzeldosierungen angegebenen Niederschlag wieder [11]. Cosmofer® und Venofer® weisen ein erhöhtes Risiko für eine anaphylaktische Reaktion auf [10].

Im Zeitraum 1992 bis 2001 wurde eine der größten Analyse der intravenösen Eisensubstitution an insgesamt 1.004.477 Patienten weltweit durchgeführt. Bei ca. 4 Millionen parenteralen Applikationen kam es zu 42 minderschweren Fällen an Nebenwirkungen von Venofer® und 85 Fällen von Ferrlecit [12].

Eine CosmoFer® Anwendung bedingt eine Applikation einer Testdosis von 25 mg. Nach einer Wartezeit von 60 Minuten in welcher keine allergischen Zwischenfälle auftreten, kann der Rest verabreicht werden, wobei eine allergische Reaktion zu einem späteren Zeitraum davon nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Vorrichtung für eine mögliche kardiopulmonale Reanimation muss ebenfalls präsent sein [13].

Solche Maßnahmen müssen für die Anwendung von Ferrlecit® und Venofer® nicht getroffen werden [10]. Einen großen Vorteil für ambulante Patienten stellt Venofer® dar, da eine hochdosierte Eiseninfusion von bis zu 500mg möglich ist [10]. Venofer® führt bei bis zu 80 % der Patienten zu einer Normalisierung des Hämoglobinwertes [10].

Wichtig für die Anwendung:

- Ausschließliche Anwendung von dreiwertigen Eisen [1].
- Maximaler Gesamtbedarf an Eisen im mg = Hämoglobin-Defizit in g/dl x KG(kg) x 3 [1].
- Nie Kombinationspräparate mit reduzierenden Verbindungen wie beispielsweise Vitamin C spritzen [1].
- Häufige Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Einstichstelle und metallischer Geschmack. Seltener kommt es zu Blutdruckveränderungen, Übelkeit oder Muskelschmerzen.

Um die Effizienz der Therapie nachzuweisen wird auf die Normalisierung der Laborparameter Hämoglobin und Ferritin geachtet, welche die sichersten Kontrollwerte darstellen.

3. Tumoranämie

40 % der Tumorpatienten entwickeln unabhängig von den begleitenden Faktoren (Tumorstadium, Tumorentität, Tumorthherapie, Komorbidität und Zyklustherapien) eine Tumoranämie.

3.1. Ätiologie:

Einen auslösenden Faktor stellt die durch den tumorbedingt gehemmte Erythropoese dar. Durch infiltratives Wachstum des Tumors oder der Metastasen in das Knochenmark kommt es zur Verdrängung oder Destruktion der blutbildenden Zellen.

Zusätzlich kann die medikamentöse Therapie durch Zytostatika und/oder eine Radiotherapie das Knochenmark in seiner Funktion stören.

Jedoch muss auch an andere mögliche Differentialdiagnosen (akute Blutung, Vitamin B12 Mangel, Eisenmangel, Folsäuremangel, hämolytische Anämie usw.) als Grund für eine Anämie gedacht werden.

3.2. Therapie der Tumoranämie:

Die kausale Therapie der Tumoranämie ist eine onkologisch multimodale Therapie zumeist eine medikamentöse Antitumortherapie, welche aber nicht bei jeden Patienten aufgrund seiner fortgeschrittenen Erkrankung zum Einsatz kommt. Deshalb wird die Tumoranämie symptomatisch mit Hilfe von Erythrozytenkonzentraten (EK's) und mit Erythropoietin (ESA) stimulierenden Medikamenten therapiert.

Wann wird eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten in der Regel vorgeschlagen?

Ausschlaggebend sind immer die klinische Symptomatik der Anämie und das subjektive Wohlbefinden des Betroffenen.

3.3. Guidelines der Transfusionsmedizin und Hämotherapie 2009

Eine individuelle Betrachtung des Patienten, seiner Labor- und Vitalzeichenwerte sollte immer Basis für die Entscheidung zur Erythrozyten (EK) - Therapie darstellen. Weiters sollten Risikofaktoren erkannt werden und mögliche Kompensationsmechanismen des Organismus gefördert werden.

Vor allem muss ein Augenmerk auf eine akute Anämie (z.B. akuter Blutverlust), cardiovaskuläre Risikofaktoren und eine Hypoxämie gelegt werden [14].

- Begonnen wird eine Korrektur bei einem Wert des Hämoglobin < 6g/dl ohne das Vorliegen von Risikofaktoren oder möglichen Kompensationsmechanismen [14].
- Bei einem Hämoglobin zwischen 6 - 8 g/dl werden Erythrozytenkonzentrate bei folgenden Indikationen eingesetzt:
 - Bei adäquaten Kompensationsmechanismen ohne weitere Risikofaktoren gibt es eine Level 1C+ Empfehlung, dass keine Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden sollten [14].
 - Es gibt aber Level 1 C+ Empfehlungen für die Gabe von Bluttransfusion bei :
 - Limitierenden kompensatorischen Mechanismen
 - Existierenden Risikofaktoren (KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskulärer Insuffizienz)
 - Symptome der anämischen Hypoxie, welche klinisch ein Bild mit Tachycardie, Hypotension, EKG-Ischämie und/oder einen Laktatacidose darstellen können [14].
- Bei einem Hämoglobin > 8 – 10 g/dl und vorliegenden Symptomen einer Hypoxie, welche durch eine Anämie ausgelöst werden kann, gibt es Level 2C Empfehlungen, welche eine symptomatische Therapie mit Erythrozytenkonzentraten vorschlagen [14].
- Eindeutig ist die 1 A Level Empfehlung bei einem Hämoglobin > 10 g/dl und keine vorliegenden Risikofaktoren, dass keine Indikation für eine Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten besteht. Jedoch sollten individuelle Ausnahmefälle immer berücksichtigt werden [14].
- Patienten mit einer chronischen Anämie (Hämatokrit < 24-21% und Hämoglobin < 8- 7 g/dl) sollten Bluttransfusionen erhalten nach einem 1 C Empfehlungslevel [14].

3.4. Vor- und Nachteile der Gabe von Erythrozytenkonzentrate:

Positive Faktoren:

- Schnelle Hämoglobin –Korrektur meist um 1 g/dl
- Steigerung der Quality of life

Negative Faktoren:

- kurzzeitiger Anstieg, s.g. transiente Wirkung „rollercoaster“ Hämoglobin-Spiegelverlauf
- Begrenzte Verfügbarkeit
- Transfundierte Erythrozyten haben eine:
 - Verkürzte Überlebenszeit
 - Reduziertes Sauerstoffbindungsvermögen
- Erythropoetin – Produktion gehemmt
- Hemmung der Erythropoese
- Eisenüberlastung / Überladung (sekundäre Hämosiderose)
- Infektionen und das Infektionsrisiko steigen (vor allem postoperativ)
- Immunologische
 - Antikörper – Bildung und allergische Reaktionen
 - GvHD
 - Hämolyse
 - Immunsuppression

Nicht zu vernachlässigen ist auch die mögliche kardiale Dekompensation aufgrund einer erhöhten Kreislaufbelastung.

3.5. Erythropoietin Gabe

Auf die Erythropoietin Therapie wird im nächsten Kapitel „Anämie der chronischen Erkrankung“ detaillierter eingegangen. Hier vorweg die vorgeschlagenen aktuellen NCCN Guidelines [89] für die Therapie mit Erythrozyten – stimulierenden Agentien bei Tumorpatienten mit Chemotherapie:

3.5.1. Einsatz von Erythrozyten – stimulierenden Agentien bei Tumorpatienten mit einer chemotherapie-assoziierten Anämie nach den NCCN Guidelines Version 1.2011

Wenn der Hämoglobin Level < 11g/dl oder mehr als 2 g/dl unter seinen Ausgangswert bei Tumorpatienten mit Chemotherapie abfällt, muss eine Evaluation der Anämie stattfinden um den vorliegenden Grund zu erkennen. Wenn die Ursache dafür gefunden wird, muss es zu einer kausalen Korrektur der

Anämie kommen. Wird jedoch kein Grund gefunden, sollte über ein mögliches Vorliegen einer ACD oder einer chemotherapie-assoziierten Anämie diskutiert werden [89].

Risikomanagement und Indikation von Erythrozytenkonzentraten bei ACD und chemotherapie-assoziiertes Anämie

- Wenn die Anämie asymptomatisch ist und es keine signifikanten Komorbiditäten gibt dann wird die Anämie weiter beobachtet und in periodischen Intervallen reevaluiert.
- Jedoch bei asymptomatischer Anämie mit Komorbiditäten und hohem Risiko sollte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten diskutiert werden.
 - ⇒ Komorbiditäten: KHK, Herzinsuffizienz, chronische Pulmonalerkrankung, cerebrale vaskuläre Erkrankung;
 - ⇒ Hohes Risiko: progressiver Hämoglobinabfall mit neuerlicher Chemotherapie und/oder Radiotherapie
- Bei einer symptomatischen Anämie mit Tachycardie, Tachypnoe, Brustschmerzen, Dyspnoe, Benommenheit, Synkopen und Fatigue werden EK's nach den NCCN Guidelines empfohlen [89].

In den NCCN Guidelines (NCCN GuidelinesTM Version 1.2011 Panel Members Cancer – and Chemotherapy- Induced Anemia) gibt es spezielle Kategorien, in welchen Erythrozyten – stimulierende Agentien angewendet werden [89]:

- ***Chemotherapie mit kurativen Therapieansatz***

- In diesem speziellen Fall ist nach den NCCN Guidelines keine ESA Therapie vorgesehen [89].

- **Bei Patienten, welche an einer chemotherapie-assoziierten Anämie leiden und keine anderen identifizierbaren Gründe für eine Anämie aufweisen.**

- Diskussion über den Einsatz von Erythrozytenkonzentraten nach den NCCN Guidelines ANEM-A.
- Durchführung klinischer Studien
- Diskussion über den Einsatz von ESA [89]

- **Bei Patienten mit funktionellen Eisenmangel**

Zu allererst muss eine Evaluation des Körpereisenstatus durchgeführt werden. Dieser beinhaltet die Untersuchung folgender Parameter: Eisen, Ferritin und Eisenbindungskapazität;

Daraus können sich zwei Gruppen ergeben:

- Kein Eisenmangel (Ferritin >800 ng/ml und einer TSAT >20 %)
 - Eine intravenöse Eisentherapie und ESA Gabe werden abgelehnt.
- Funktioneller Eisenmangel (Ferritin <800 ng/ml und einer TSAT <20%)
 - In diesem Fall wird eine intravenöse Eisensupplementation und eine ESA Gabe diskutiert [89].

Die NCCN Guidelines empfehlen auch genaue Schemata für die Dosierung und Titration der ESA Therapie.

⇒ ***Titration der Dosis bei ESA Ansprechen***

- Die Dosis sollte für jeden Patienten individuell so berechnet werden, sodass der niedrigste Hämoglobin- Level erreicht wird, um die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zu vermeiden.

- Wenn das Hämoglobin einen Level erreicht, sodass EK`s abgelehnt werden können oder das Hämoglobin > 1g/dl innerhalb von 2 Wochen ansteigt, dann kann die Dosis von Epoetin alpha um 25 % und die Dosis von Darbepoetin alpha um 40 % reduziert werden [89].

⇒ ***Titration der Dosis bei Nichtansprechen einer ESA Therapie (Im folgenden Abschnitt wird nur auf Darbepoetin alpha eingegangen. Für die Dosierung bei Epoetin alpha ist in den NCCN Guidelines nachzulesen.)***

- Darbepoetin alpha 2.25 mcg/kg jede Woche s.c. → bei Nichtansprechen sollte die Dosis auf 4.5 mcg/kg jede Woche s.c. erhöht werden.
- Oder Darbepoetin alpha 500 mcg alle 3 Wochen s.c.

ALTERNATIVES DOSIERUNGSREGIME:

- Darbepoetin alpha 100 mcg als fixe Dosis jede Woche s.c. → bei Nichtansprechen sollte die Dosis auf 150 -200 mcg/kg jede Woche s.c. erhöht werden.
- Darbepoetin alpha 200 mcg als fixe Dosis jede zweite Woche s.c. → bei Nichtansprechen sollte die Dosis auf 300 mcg/kg jede zweite Woche s.c. erhöht werden.
- Darbepoetin alpha 300 mcg als fixe Dosis jede dritte Woche s.c. → bei Nichtansprechen sollte die Dosis auf 500 mcg/kg jede dritte Woche s.c. erhöht werden [89].

Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) hat für den sicheren Einsatz von Erythrozyten – stimulierenden Agentien ein Risikomanagement Programm entwickelt, dass sogenannte REMS [90].

REMS = Risik Evaluation and Mitigation strategy

Tumorpatienten sollten folgende Informationen zu Beginn einer Therapie mit Erythrozyten – stimulierenden Agentien erhalten.

- Es gibt gewisse Risiken, welche mit einer ESA Therapie einhergehen.
- Eine ESA Therapie könnte eine mögliche Ursache für eine raschere Tumorprogression sein.
- Eine ESA Therapie könnte Tumorpatienten früher versterben lassen.
- ESA`s könnten Thrombosen verursachen oder verschiedene Herzprobleme auslösen zum Beispiel einen Myocardinfarkt, eine Herzinsuffizienz oder einen Schlaganfall.
- Der Mediacion Guide für das verwendete Erythropoietin stimulierende Medikament sollte gelesen und die damit verbundenen Benefits und Risiken genau verstanden werden.
- Ein aufklärendes Gespräch mit dem betreuenden Arzt sollte geführt und dabei über mögliche unerwünschte Nebenwirkungen gesprochen werden.
- Bevor mit der ESA - Therapie begonnen wird, sollte eine Einverständniserklärung unterzeichnet werden [90].

Die NCCN hat auch eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Erythrozytenkonzentraten und Erythrozyten- stimulierenden Agentien durchgeführt.

Einsatz von ESA bei Tumorpatienten

NACHTEILE

- Erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis
- Möglicherweise herabgesetztes Überleben
- Die Zeit zur Tumorprogression wird verkürzt.

VORTEILE

- Die Zahl an Bluttransfusionen kann herabgesetzt werden.
- Es kommt zu einer Verbesserung der Quality of life.

Tab. 4: Vor-und Nachteile von ESA [89]

Einsatz von Erythrozytenkonzentraten

NACHTEILE

- Transfusions-bezogene Reaktionen
- Herzinsuffizienz
- Virus Übertragung
- Bakterielle Kontamination
- Eisenüberladung
- Erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis
- Verkürzte Lebensdauer der transfundierten Erys
- Bei mehr als 3 Tage gelagerten Erythrozytenkonzentraten potentiell erhöhte Mortalität
- „Rollercoaster“ Hb-Spiegelverlauf

VORTEILE

- Schnelle Korrektur des Hämoglobins und des Hämatokrits
- Rasche Steigerung der Quality of life

Tab. 5: Vor-und Nachteile von Erythrozytenkonzentraten [89]

Zum Vergleich sind auch die EORTC Guidelines 2007 angeführt, nach welchem zuvor die chemotherapie-assoziierte Anämie bei Tumorpatienten therapiert wurde und für unsere retrospektive Kohorte zum Zeitpunkt der ESA Therapie gültig war.

3.5.2. Update der EORTC GUIDELINES 2007

Nach dem Update der EORTC GUIDELINES 2007 gibt es folgende Therapieempfehlungen mit Erythrozyten-stimulierenden Agentien (ESA's) bei Tumorpatienten mit gleichzeitiger Chemo- und/oder Radiotherapie [16]:

- ESA's sollten verabreicht werden bei einem Hämoglobin Level zwischen 9 - 11 g/dl bei Krebspatienten mit Anämie-assoziierten Symptomen und gleichzeitiger Chemo- und/oder Radiotherapie.
- ESA's sollten diskutiert werden bei asymptomatischen Patienten mit einem Hämoglobin-Wert zwischen 11 - 11.9 g/dl, wenn weitere individuelle Behandlungsschritte geplant sind, beispielsweise eine Chemo- oder Radiotherapie.
- ESA's sind nicht zugelassen in der Prophylaxe für eine Anämie bei Patienten mit Chemo- und/oder Radiotherapie mit normalen Hämoglobin - Werten [16].

Update der EORTC GUIDELINES 2007 gibt es folgende Therapieempfehlungen mit ESA's bei Tumorpatienten ohne gleichzeitiger Chemo- und/oder Radiotherapie [16]:

- Tumorpatienten mit Vorliegen einer Anämie assoziierten Symptomatik erhalten bei einem Hämoglobin - Wert zwischen 9 - 11 g/dl eine ESA Therapie [16].

Zur Veranschaulichung des Algorithmus der EORTC Guidelines 2007 dient die Abb.4.

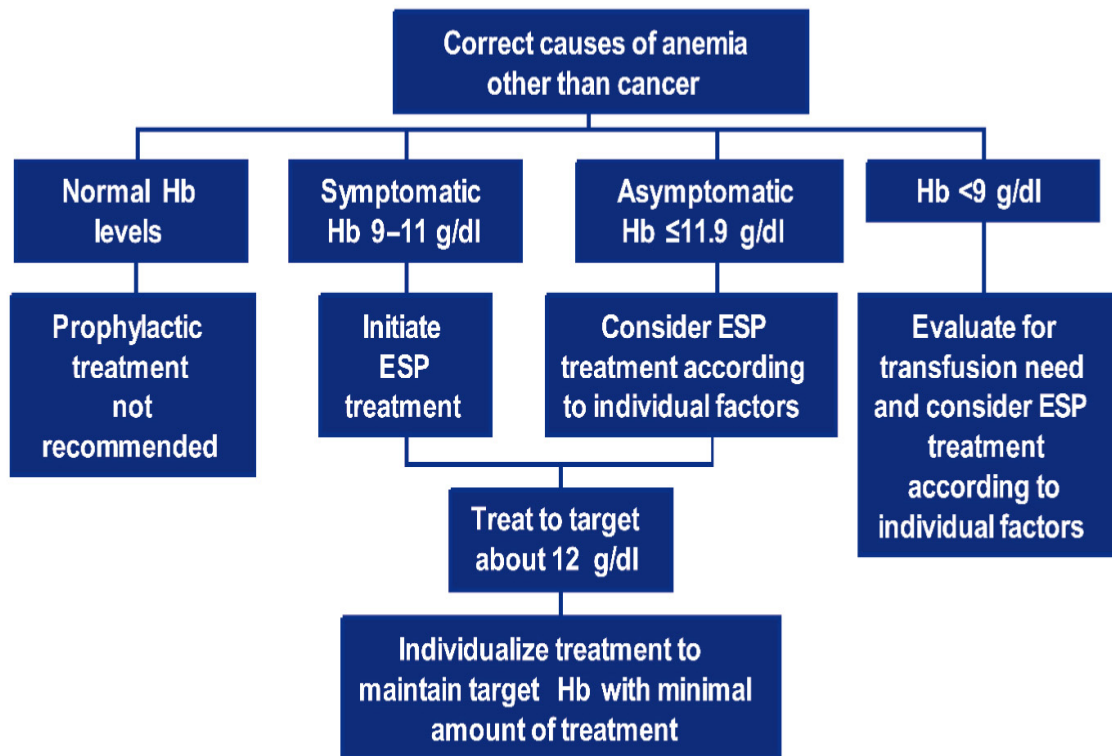


Abb. 4: September update 2007 on EORTC Guidelines [16]

Matti S. Aapro, Hartmut Link. September Update 2007 on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoietin – Stimulating Agents. The Oncologist 2008;13(suppl 3):33–36

Ziele einer ESA Therapie nach den EORTC Guidelines von 2007

- Zielwert des Hämoglobin - Wertes einer ESA Therapie ist bei 12g/dl.
- Wenn bei Patienten innerhalb von 8 Wochen der Hämoglobin - Wert nicht ansteigt, gibt es keine Empfehlung für das Weiterführen der ESA Therapie [16].
- Die Therapie mit ESA sollte solange weitergeführt werden bis Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobins auf 12 g/dl reagieren oder keine Anämie- assoziierte Symptomatik mehr aufweisen [16].

Das Hauptziel einer ESA Therapie ist die Prävention, Reduktion und Elimination einer Transfusion und die Verbesserung der QOL [16].

Abschließend muss erwähnt werden, dass zur Therapie der chemotherapie-assoziierten Anämie bei Tumorpatienten nach den aktuellen NCCN Guidelines Version 1.2011 vorgegangen werden soll.

4. Anämie der chronischen Erkrankung = Anaemia of chronic disease (ACD)

Mit einer 20 %igen Häufigkeit kommt die Anämie der chronischen Erkrankung vor und stellt zu 75 % eine normochrome, mikrozytäre Anämie dar. Die meisten Patienten mit einer länger als 4 Wochen anhaltenden chronisch-entzündlichen Erkrankung entwickeln diese Form der Anämie [7].

4.1. Pathogenese der ACD:

Mögliche pathogenetische Gründe für die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) können sein [17]:

- | | |
|-----------|---|
| 18 - 95 % | akute oder chronische Infektionen (z.B. Tbc, Endokarditis lenta, Osteomyelitis) |
| 30 - 77 % | Tumorleiden |
| 8 - 71 % | Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, SLE, Vaskulitiden, CED) |
| 8 - 70 % | nach Organtransplantation |
| 23 - 50 % | Chronische Niereninsuffizienz und Entzündung |

Eine mögliche Ursache für die Anämie der chronischen Erkrankung ist eine Eisenverwertungsstörung, bei der trotz Eisenüberladung im Knochenmark der Einbau des Eisens in das Häm-Molekül nicht ausreichend gelingt [17].

Die Anämie der chronischen Erkrankung kann eine Veränderung der Zytokine und Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) hervorrufen [17]. Die Pathogenese für die Entstehung einer Anämie der chronischen Erkrankung ist äußerst komplex. Es kommt zu Veränderungen in mehreren Systemen:

- Gestörte Blutbildung
- Veränderter Eisenstoffwechsel
- Gestörte Erythropoietin Produktion
- Verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit, welche von 120 Tage auf 80-90 Tage herabgesetzt wird.
- Störungen in der Proliferation und Differenzierung der Erythrozyten

Die Anämie der chronischen Erkrankung kann durch zusätzliche Blutverluste, Mangelernährung, Chemo- und Radiotherapie und direkte Knochenmarksinfiltration eines Tumors verstärkt werden [7].

Die nächste Abbildung zeigt das komplexe Zusammenspiel der proinflammatorischen Zytokine und Zellen des RES bei der Anämie der chronischen Erkrankung.

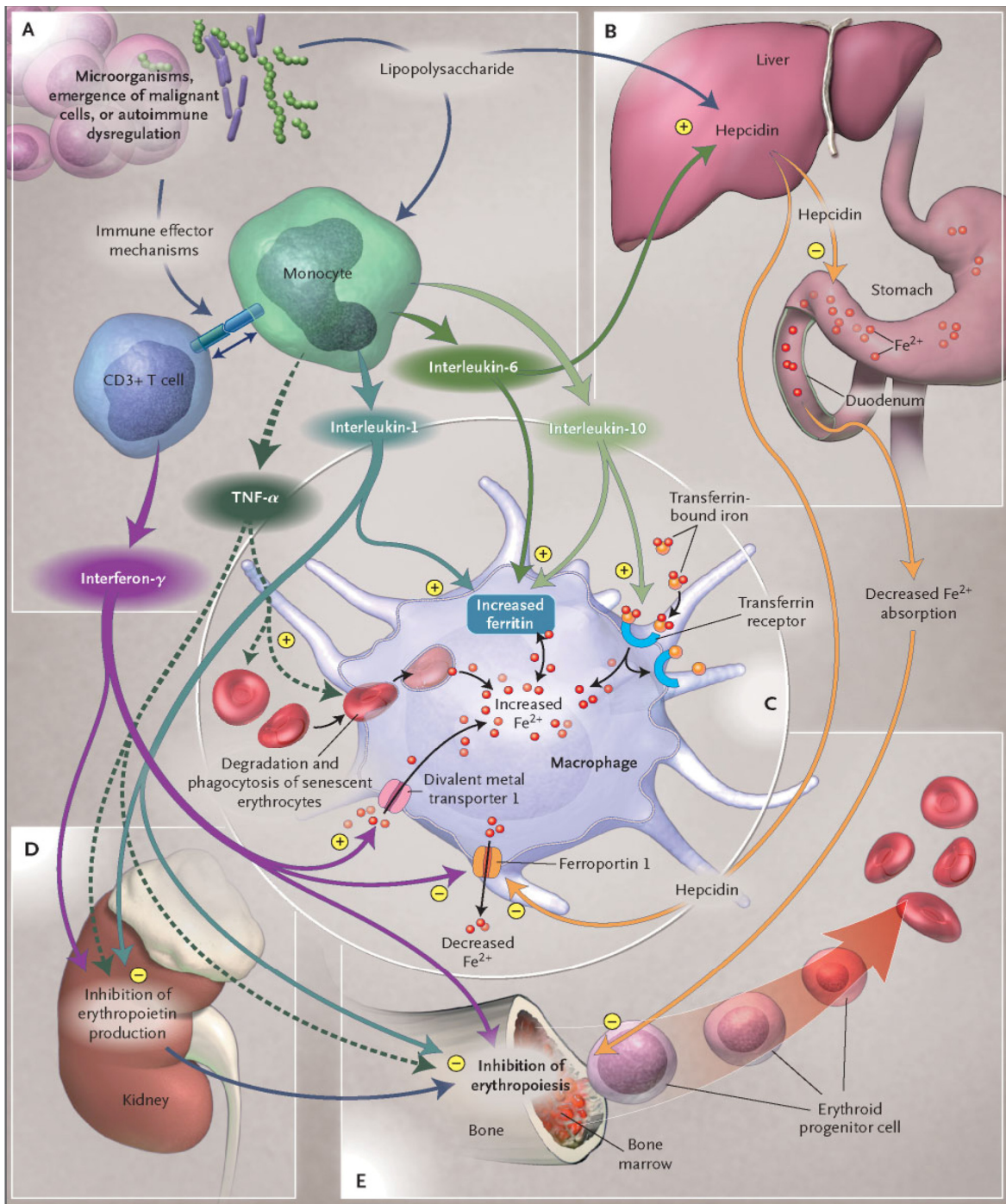


Abb. 5: Pathogenese of Anemia of chronic disease

Weiss G. et al. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):1011-23. [17]

Bei Infektionen, Tumorerkrankungen oder autoimmunen Dysregulationen kommt es zu einer Aktivierung der CD3⁺ positiven T-Zellen und der Monocyten. Durch ein komplexes Zusammenspiel von proinflammatorischer Zytokine beispielsweise durch Interferon gamma (IFN γ), Tumornekrose Faktor alpha (TNF α) und Lipopolysaccharide (LPS) kommt es zu einer gesteigerten Eisenaufnahme – Aufnahme in den Makrophagen. Dadurch resultiert ein verminderter Eisengehalt im Blut. Im Laufe der Evolution hat der menschliche Organismus eine geniale Abwehrstrategie entwickelt, um die Krankheitserreger und Mikroorganismen abzuwehren. Der Organismus entzieht den entstehenden Tumorzellen, und Krankheitserregern das für sie lebensnotwendige Eisen, welches diese für ihr Wachstum benötigen [17].

Tumorzellen können proinflammatorische Zytokine erzeugen und auch Radikale freisetzen, welche die Vorläuferzellen der Erythrozyten zerstören [2, 18, 19].

Durch inhibitorische Effekte von INF α , INF β , IFN γ , TNF α , und Interleukine (IL)1 kommt es bei Patienten mit ACD zu einer Beeinträchtigung der Proliferation und Differenzierung der erythropoietischen Vorläuferzellen (Erythroid colony-forming unit und Erythroid burst-forming unit) [17]. INF gamma scheint der potenteste Inhibitor der Erythropoese zu sein [20].

Durch die Zusammensetzung von freien Radikalen beispielsweise Stickstoffoxyde und Superoxydanionen üben die Zytokine einen direkt toxischen Effekt auf die erythroiden Vorläuferzellen aus [21].

INF γ , TNF α und IL 1 hemmen die Erythropoietin Produktion in der Niere [17]. Die Zytokine IL1 und TNF alpha hemmen direkt die Expression von EPO in vitro [22].

Ein kurzer Ausflug in die Nephrologie zeigt uns, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Chronical kidney disease = CKD) fast ausnahmslos an einer renalen normochromen, normozytären Anämie leiden, da es zu einer verminderten endogenen Erythropoietin (EPO) Produktion in der erkrankten Niere kommt.

Zeitgleich wird in der Leber das Akut-Phase-Protein Hcpidin synthetisiert, ausgelöst wird die Produktion durch einen erhöhten Eisenüberschuss, einer bestehenden Entzündung, IL 6 und LPS.

Hepcidin ist ein kleines Cystein-reiches Peptid, welches als ein 25 Aminosäurepeptid im humanen Plasma und Urin isoliert werden kann. Aus einem 84 Vorläufer – Aminosäurepeptids, dem Pro-hepcidin, entsteht ein 24 Aminosäure Signalpeptid.

Zusammenfassend führen diese Vorgänge zu einem verminderten Speichereisen Ferritin und damit zu einer begrenzten Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese.

Das Hepcidin hemmt die duodenale Eisenresorption und Eisenmobilisation aus dem RES durch die Abnahme der Dichte der Ferroportin-Rezeptormoleküle an der Makrophagenmembran, resultierend in einer erhöhten Ferritinsynthese [23]. Gleichzeitig induzieren die bei einer Anämie der chronischen Erkrankungen vorkommenden proinflammatorischen Schlüsselreize eine Speicherung des Eisens im Makrophagen durch eine Down-Regulation der Bildungen von Ferroportin. Daher kommt es zu einer Hemmung der Freisetzung von Eisen aus den erwähnten Zellen [24]. Ferroportin ist ein transmembraner Transporter, der das Eisen aus der Zelle bringt. Man glaubt dieser Prozess ist verantwortlich für den Transfer von verbrauchten Eisen der duodenalen Enterozyten in die Zirkulation [25].

Bei chronischen Entzündungszuständen kommt es während der Erythrophagozytose zu einer Anreicherung von Eisen im Makrophagen [26]. Gleichzeitig findet auch ein transmembraner Import von Eisen mit Hilfe des Proteindivalenten Metall Transporter 1 (DMT1) statt [27].

INF gamma, LPS, TNF alpha regulieren die Expression von DMT 1. Daraus resultierend kommt es zu einer gesteigerten Aufnahme von Eisen in aktivierte Makrophagen [24].

Weiters kann IL 1, IL 6 und IL 10 eine Anämie, aufgrund erhöhter Eisenspeicher im mononuklearen Phagozytensystem, durch den Anstieg der Ferritinproduktion (Hypoferremie →erhöhter Eisenspeicher →limitiertes Eisen für Erythropoese) erzeugen [28].

Pro-hepcidin ist ein Prohormon, welches durch die Spaltung eines 84 Aminosäure Peptides zu einem 60 Aminosäure Residuum entsteht.

Die Bildung von Pro-hepcidin ist erhöht wenn ausreichend Eisen, Sauerstoff und IL 6 vorhanden ist [17].

In Studien hat sich gezeigt, dass das Pro-hepcidin statistisch signifikant erniedrigt ist bei Hämodialyse Patienten mit Eisenmangel ($p < 0,05$). Verdeutlicht konnte dies werden durch einen signifikanten Abfall des Pro-hepcidin Spiegel bei Hämodialyse Patienten, welche während des Studienbeobachtungszeitraumes einen Eisenmangel entwickelten ($p < 0,05$). Jedoch ein umgekehrter Schluss, dass der Pro-hepcidin Wert durch die medizinische Korrektur eines Eisenmangels wieder ansteigt, konnte nur mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis dargestellt werden. Auch Pro-hepcidin Werte in der Hämodialyse Gruppe verglichen zur gesunden Kontrollgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede [29].

Die Anämie der chronischen Erkrankung ist in 75 % der Fälle eine normochrome, mikrozytäre Anämie. Charakteristisch ist eine milde Anämie mit einem Hämoglobin - Wert von 9,5 g/dl bis zur mäßigen Anämie mit einem Hämoglobin - Wert von 8g/dl. Patienten mit diesen Bedingungen haben eine geringe Retikulozytenzahl, was auf eine verminderte Produktion von Erythrozyten schließen lässt. Eine genaue Diagnose ist schwer festzustellen weil meist auch ein gleichzeitiger Blutverlust oder Nebenwirkungen von Medikamenten oder angeborene Störungen der Hämoglobin-Synthese (z.B. Thalassämie) vorliegen. Um eine Anämie der chronischen Erkrankungen festzustellen muss ein vollständiger Körpereisenstatus gemacht werden damit eine Eisenmangelanämie (üblicherweise hypochrom und mikrozytär) ausgeschlossen werden kann [2, 17, 30,31].

4.2. Diagnostik der Anämie der chronischen Erkrankung

Die Klinik und bereits diagnostizierte Erkrankungen sind oft der Grund für Blutuntersuchungen und andere laborchemische Tests. Deshalb ist eine vorliegende Anämie anhand der Laborparameter oft erkennbar. Leider wird aber zu wenig Augenmerk auf den Körpereisenstatus gelegt und die Anämie in vielen Fällen nur symptomatisch therapiert.

Wichtig ist es, primär die kausalen Gründe für das Vorliegen einer Anämie zu klären und einen Körpereisenstatus mit einem Entzündungslabor mitzubestimmen,

um von vornherein zu sagen, ob es sich beispielsweise um eine Eisenmangelanämie mit/oder eine(r) Anämie der chronischen Erkrankung handelt. Bei Diagnose einer Eisenmangelanämie müsste eine Differenzierung stattfinden, ob ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel vorliegt.

Der funktionelle Eisenmangel wurde bereits im vorhergehenden Kapitel 2 ausführlich mit seiner Diagnostik besprochen. Im Gegensatz zum funktionellen Eisenmangel findet man beim absoluten Eisenmangel keine adäquaten, sondern leere Eisenspeicher vor.

Patienten mit einem absoluten Eisenmangel haben Ferritin Werte unter 15 - 20µg/l und können sogar an einer Aferritinämie leiden [10].

Die nächste Abbildung zeigt einen möglichen diagnostischen Weg für die Differenzierung für das Vorliegen einer Eisenmangelanämie oder einer Anämie der chronischen Erkrankung.

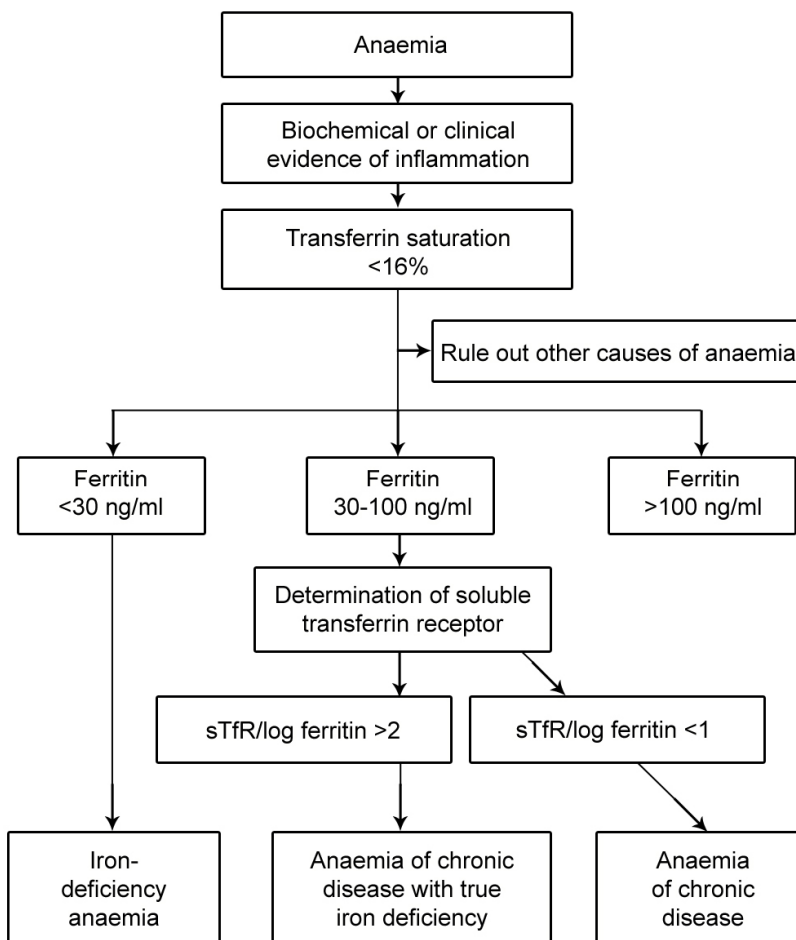


Abb. 6: Algorithm for the Differential Diagnosis

Weiss G. et al. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005 Mar 10;352(10):1016 [17].

Es zeigt sich bei der Anämie der chronischen Erkrankung und der Iron deficiency anemia, dass die Serumkonzentrationen von Eisen und auch die Transferrinsättigung deutlich reduziert sind. Das geschilderte Bild passt gut zu einem absoluten Eisenmangel bei der Eisenmangelanämie und einer Hypoferremie aufgrund der Eiseneinlagerung in den Makrophagen/RES bei der Anämie der chronischen Erkrankung [2, 18, 30].

Zurückgeführt kann der erhöhte Transferrinwert bei der Eisenmangelanämie auf die erniedrigte Transferrinsättigung werden [17]. Hingegen ist der Transferrinwert bei der ACD normal oder vermindert mit zeitgleicher Reduzierung des Transferrinsättigung [17].

Ferritin wird als relativ spezifischer Marker für den Eisenvorrat im RES System gesehen und bei einem Level von 15 ng/ml wird dies als Indikator für einen fehlenden bzw. absoluten Eisenmangel angesehen [32].

Ein Wert unter 30 ng/ml bietet einen guten positiv vorhersagenden Wert für das Vorliegen einer Eisenmangelanämie (92-98%) wie es in einer Studie beobachtet wurde [33]. Erhöhte Ferritin - Werte können bei Lebererkrankungen, Malignomen und Infektionen bzw. Entzündungsreaktionen vorgefunden werden, aber ohne dass eine vermehrte Eisenspeicherung vorliegt [34]. Zusätzlich zeigte die Studie von Tsuchihashi D. et al das Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen und Transferrinsättigung statistisch signifikant erniedrigt sind bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie, weil eine gesteigerte Erythropoese vorliegt [29].

Der lösliche Transferrinrezeptor ist das kürzeste Fragment des Membranrezeptors, welcher bei Eisenmangel erhöht ist, weil zu wenig Eisen für die Erythropoese vorhanden ist [33].

Ein Wert des löslichen Transferrinrezeptor < 1 ist naheliegend für eine Anämie der chronischen Erkrankung, während ein Wert > 2 eher für einen absoluten Eisenmangel mit gleichzeitig bestehender Anämie der chronischen Erkrankung beweisend ist [17].

In der nächsten Abbildung wird durch eine Gegenüberstellung der Eisenlaborwerte eine Differenzierung bei Patienten einer Anämie der chronischen Erkrankungen und einer Eisenmangelanämie veranschaulicht. Es werden auch die Laborparameter von Patienten mit gleichzeitiger Anämie der chronischen Erkrankungen und Eisenmangelanämie dargestellt.

Serum Parameter die zwischen der Anämie der chronischen Erkrankung und der Eisenmangelanämie unterscheiden			
Parameter	ACD	Eisenmangelanämie	beide Formen
Eisen	reduziert	reduziert	reduziert
Transferrin	reduziert bis normal	erhöht	reduziert
Transferrinsättigung	reduziert	reduziert	reduziert
Ferritin	normal bis erhöht	reduziert	reduziert bis normal
sTfR	normal	erhöht	normal bis erhöht
Ferritinindex	kleiner (<1)	größer (>2)	größer (>2)
Zytokin Level	erhöht	normal	erhöht

Abb. 7: Erweiterte Serum Parameter zur Differenzierung einer ACD und Eisenmangelanämie
Weiss G. et al. Anemia of Chronic Disease. N Engl J Med 2005 Mar 10;352(10):1016 [17].

In dieser Grafik wird auch der Ferritinindex dargestellt, da dieser Wert hilfreich sein kann in der Differenzierung der vorliegenden Anämie. Der Ferritinindex ist ein zusätzlicher Parameter um über den Körpereisenstatus mehr zu erfahren, da ein erhöhter Ferritinwert einen Eisenmangel deutlich maskieren könnte.

Wie wird der Ferritinindex berechnet?

Ferritinindex = sTfR/log Ferritin.....Normwert < 1,5 [35]

Der Ferritinindex ist ein Marker der Eisenzufuhr und korreliert gut mit dem Goldstandard zur Messung der Speichereisenreserve, der Berliner – Blau – Färbung von KM-Gewebe [35].

Beispiele für erhöhte Ferritinwerte könnten sein:

- Entzündungszustände
- Malignome
- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Lebererkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Hypothyreose

Erythropoietinwert

Um ein abgerundetes Bild, von den zu bestimmenden Parametern, für die Diagnostik der Anämie zu bekommen wird kurz auf den Erythropoietinwert eingegangen.

Die Messung des Erythropoietinwertes ist für anämische Patienten mit Hämoglobin-Werten <10g/dl wichtig [36]. Die Erythropoietinwerte sind untersucht worden um als mögliche Nenner für einen Response der Anämie der chronischen Erkrankungen mit Behandlung von Erythrozyten stimulierenden Agentien fungieren zu können [20, 37, 38, 39].

Nach einer zweiwöchigen Behandlung mit Epoetin konnten Erythropoietin Serumlevel > 100u/l oder ein Ferritinwert > 400ng/ml einen mangelnden/fehlenden Response bei 88% der Tumorpatienten, ohne gleichzeitige Chemotherapie, voraussagen [38].

Aber die Aussagekraft des Erythropoietinwertes hat sich bis heute noch nicht durchgesetzt und es bedarf weiterer prospektiver Studien, um eine genaue Kenntnis darüber zu bekommen.

4.3. Therapie der Anämie der chronischen Erkrankung

A. Eine kausale Therapie wird angewendet bei bereits diagnostizierten Erkrankungen.

B. Symptomatische Therapie

4.3.1. Erythrozytenkonzentrate (EK`s)

Lange Zeit über waren Erythrozytenkonzentrate die einzige Möglichkeit zur Behandlung der Anämie, vor allem der Tumoranämie und der Anämie der chronischen Erkrankung. Bluttransfusionen sind eine weitgehend verbreitete, kurzfristige, effektive, therapeutische Intervention.

Erythrozytenkonzentrate sind hilfreich bei einer bedrohlichen Anämie Hämoglobin < 8g/dl oder einer lebensbedrohlichen Anämie mit einem Hämoglobin < 6,5g/dl [17]. Die Therapie mit Erythrozytenkonzentrate steigert die Überlebensrate von anämischen Patienten mit Myokardinfarkt [40] aber die Transfusionen selbst sind auch mit Multiorganversagen und erhöhtem Mortalitätsrisiko bei Patienten mit kritischem Zustandsbild assoziiert [41].

Die Lagerungsdauer der Blutkonserve etwa spielt eine nicht unwesentliche Rolle für das Outcome. „So wurde in einer jüngst im New England Journal of Medicine publizierten Studie eine signifikant kürzere Überlebenszeit nach Herzoperationen beobachtet, wenn den Patienten über zwei Wochen gelagerte Bluttransfusionen verabreicht wurden. Außerdem zeigte eine randomisierte Studie, dass Patienten mit Kolonkarzinom, die perioperativ transfundiert wurden, eine höhere Rezidivrate als die nicht transfundierte Kontrollgruppe aufwiesen“, erläutert Univ. Prof. Heinz Ludwig, Vorstand des Zentrums für Onkologie und Hämatologie am Wilhelminenspital in Wien [42].

Die Vor- und Nachteile von einer Erythrozytenkonzentrat - Gabe sind im Kapitel 3 genauer beschrieben.

Erythrozytenkonzentrate sind in manchen Fällen eine wichtige und notwendige Therapieoption. Die damit verbundenen Vor- und Nachteile sollten immer einer Nutzen-/ Risikoabwägung gegenübergestellt werden, um den möglichst größten Benefit für den Patienten zu erzielen.

4.3.2. Eisentherapie

Hier findet sich nur eine Ergänzung zur Eisentherapie, welche unter dem Kapitel 2 ausführlich behandelt wurde.

Orales Eisen wirkt aufgrund der herabgesetzten Aufnahme im Duodenum nur begrenzt [43, 44].

Nur ein Teil des aufgenommenen Eisens kommt zur Erythropoese und der Rest des Eisens wird durch Zytokine vermittelte Vorgänge ins RES aufgenommen [17].

Die Eisentherapie für Patienten mit ACD ist kontroversiell zu sehen [45].

Eine Studie zeigt, dass das Risiko für die Entwicklung einer Bakterienämie bei Patienten, die gleichzeitig Hämodialyse und intravenöse Eisentherapie mit einer Transferrinsättigung > 20% und Ferritin - Werten > 100g/ml erhalten, signifikant erhöht ist [46].

Möglicherweise hat das Eisen einen inhibitorischen Effekt auf die zelluläre Immunfunktion, welche eine Down-Regulation des INF γ abhängigen Immunsignaltransduktionsweges bewirken [47].

Eine intravenöse Eisengabe hat das Ansprechen der Therapie mit EPO stimulierenden Agentien bei Tumorpatienten mit gleichzeitiger Chemotherapie und bei Dialysepatienten gesteigert [48].

In der Studie von Henry et al. konnte gezeigt werden, dass es zu einem signifikant verbesserten Ansprechen auf Erythropoetin alpha kommt bei Patienten mit chemotherapie – induzierter Anämie mit gleichzeitiger Chemotherapie, wenn zusätzlich intravenöses Eisen (Ferric gluconate = Ferrlicit) verabreicht wird [49].

Auch Bastit et al. konnte in seiner Studie zeigen, dass die hämatologische Antwort in der Patientengruppe mit Eisenmangel, welche mit Darbepoetin alpha und intravenöser Eisengabe therapiert wurde, signifikant gesteigert war [50].

4.3.3. Erythrozyten – stimulierende - Agentien

Erythrozyten stimulierende Agentien sind wichtig bei Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankung → bewiesen bei Tumorpatienten mit gleichzeitiger Chemotherapie [17]. Ein schlechterer Response auf Erythrozyten stimulierende Agentien ist mit einem erhöhten Level an proinflammatorischer Zytokine und niedriger Verfügbarkeit von Eisen assoziiert [38, 51, 52].

Nur 65 % der Patienten, welche mit Darbepoetin alpha therapiert werden, zeigen ein adäquates Ansprechen auf die Therapie. Der erwünschte Therapieeffekt sollte nach etwa 4 Wochen einsetzen.

Es gibt drei verschiedene Erythropoietin stimulierende Therapeutika, welche derzeit am Markt zugelassen sind:

- Epoetin alpha (Erypo®)..... HWZ 19.4+/- 2.5 Stunden
 - 10.000 IU 3 x wöchentlich s.c. oder
 - 40.000 IU 1 x wöchentlich s.c.
- Epoetin beta (Neo Recormon®).....HWZ 8.8+/- 0.5 Stunden
 - 10.000 IU 3 x wöchentlich s.c. oder
 - 40.000 IU 1 x wöchentlich s.c.
- Darbepoetin alpha (Aranesp®).....HWZ 48.4+/- 5.2 Stunden
 - 150 µg 1 x wöchentlich s.c. oder
 - 500 µg 1 x alle 3 Wochen s.c.

Diese drei Agentien unterscheiden sich in deren pharmakologischen Zusammensetzung und Modifikationen, Rezeptorbindungsaffinität und Serumhalbwertszeit. Diese Unterschiede ermöglichen es, dass daraus die native Dosis und verschiedene Therapiestrategien ermittelt werden [53].

5. Darbepoetin alpha (Aranesp®)

Aranesp® ist ein Erythropoese stimulierendes Protein, welches in chinesischen Hamster Eierstöcken durch rekombinante DNA Technologien produziert wird.

Aranesp® besteht aus 165 Aminosäuren mit 5 N-gebundenen Oligosacchariden. Durch zusätzliche Carbohydrat Ketten steigt das ursprüngliche Molekulargewicht des Glycoproteins von 30,000 Dalton auf 37,000 Dalton. Darbepoetin alpha ist ein farbloses, steriles und freies Protein für die intravenöse und subkutane Anwendung [54].

Darbepoetin alpha (Aranesp®) stimuliert die Erythropoese auf die gleiche Weise wie es das endogene Erythropoietin machen würde. Im Falle einer Aranesp® Therapie sollte der gewünschte Therapieerfolg nach zirka 2 - 6 Wochen eintreten.

5.1. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt eine verlängerte Serumhalbwertszeit mit daraus resultierender verlängerter Wirkdauer und verminderter Applikationsfrequenz. Tumorpatienten wird vorgeschlagen die Applikationsfrequenz von Aranesp® alle 3 Wochen subkutan vorzunehmen.

Durch eine stärkere Stimulation des Erythropoietinrezeptors, gegenüber den anderen ESA Präparaten, kommt es zu einer stabileren Einstellung des Hämoglobinwertes.

Viele Studien haben gezeigt, dass bei metastasierten Tumorpatienten, ohne myeloische Malignome, unter laufender Chemotherapie eine signifikante 50%ige Reduktion an benötigten Bluttransfusionen mit Aranesp® erzielt werden konnte.

Eine Erhöhung der Mortalitätsrate wurde in Studien mit hohem Target-Hämoglobinspiegel (Hämoglobin > 12 g/dl) und in nicht chemotherapie-assoziierten Settings beobachtet. Möglicherweise könnte eine Erklärung für die erhöhte

Mortalitätsrate das gehäufte Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sein. Die derzeit laufenden Studien untersuchen das erhöhte Mortalitätsrisiko und das verminderte progressionsfreie und rückfallfreie Überleben [54].

Zusätzlich muss erwähnt werden, dass Erythropoietinrezeptoren an mehreren Tumorzelllinien (inkludierend Mamma-, Ovar-, Zervix-, Prostata-, Hepatozelluläres- und Nierencarcinomen) und auch an myeloischen Zelllinien gefunden worden sind [55, 56, 57].

Die Produktion von Erythropoietinrezeptoren wird durch die Hypoxie bei Tumorzellen stark angekurbelt. Bei speziellen klinischen Tumorzellspezien konnte zusätzlich dargestellt werden, dass der höchste Level an Erythropoietinrezeptoren bei Neoangiogenese, Tumorhypoxie und infiltrierendem Tumorwachstum besteht [57,58].

Im Nacktmausversuch wurden durch die Implantation von Erythropoietinrezeptor – produzierenden Zellen eine Hemmung der Neoangiogenese und eine Tumordestruktion bewirkt, da eine fast vollständige Unterdrückung der Erythrozytenrezeptoren stattfand [56].

Derzeit gibt es keine gesicherte Evidenz einer Erythrozyten stimulierende Agentien -abhängigen Tumorprogression, wenn die ESA unter Berücksichtigung der neuen Richtlinien gegeben werden. Erythrozyten stimulierende Agentien haben eine sehr gute „benefit-to-risk“ Ratio in den für sie zugelassenen Bereichen.

5.2. Beginn einer Erythropoietin Therapie:

Primär sollte abgeklärt werden welche Anämieform vorliegt, um eine adäquate Therapie einzuleiten. Deshalb sollten einige Laborparameter (Differentialblutbild, Retikulozyten, C-reaktives Peptid, Körpereisenstatus) zu Beginn untersucht werden.

Eine absolute Kontraindikation für die Applikation von Aranesp® stellen ein unkontrollierter Hypertonus und eine allergische Reaktion auf die Substanz selbst dar [54].

In zwei Studien mit Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (chronic kidney disease = CKD) und Aranesp® -Therapie wurde gezeigt, dass diese Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen, wenn der Hämoglobinwert - Wert zu hoch oder zu niedrig ist. Das erhöhte Risiko für ein thromboembolisches Ereignis (Pulmonalarterienembolie, Thrombophlebitis) ist in der Gruppe der Aranesp® Patienten größer als in der dazu untersuchten Placebogruppe. Andere mögliche Nebenwirkungen sind zum Beispiel ein Hypertonus, eine allergische Reaktion, Krampfanfälle oder möglicherweise auch Aranesp® Antikörperbildungen. Die Verbesserung der Quality of life, Fatigue, Symptome der Anämie oder das subjektive Wohlbefinden des Patienten sind kein primäres Ziel der Darbepoetin alpha Therapie. Eine kontrollierte Studie, wo ein Vergleich zwischen Aranesp®- und rHuEPO – Therapie angestellt wurde, hat gezeigt, dass es keine Unterschiede innerhalb der Nebenwirkungen gibt. Erwähnenswert ist es auch, dass es keine Unterschiede in den Nebenwirkungen durch Applikationsfrequenzen gibt (1-malige wöchentliche Gabe mit 2,25 µg/Kg/kg oder Dosis 500µg alle 3 Wochen) [54].

5.3. Wie wird eine Darbepoetin alpha Therapie in der Onkologie gehandhabt?

Beim Vorliegen einer Anämie mit einem Hämoglobin Level < 10 g/ dl und gleichzeitiger Chemotherapie wird bereits mit einer Darbepoetin alpha Therapie begonnen.

Nicht indiziert ist die Aranesp® Therapie bei myelosuppressiver Therapie mit kurativen Therapieansatz laut der AMGEN Produktinformation [54].

Ein Anstieg des Hämoglobin Wertes > 1 g/dl innerhalb einer 2 - wöchigen Periode wird als guter Response verzeichnet und es kann eine Dosisreduktion überlegt werden. Bei der wöchentlichen Gabe von Aranesp® wird die Dosis erhöht, wenn der Anstieg des Hämoglobin - Wertes nach 6 Wochen < 1g/dl ist [54].

Die Darbepoetin alpha Therapie sollte beendet werden, wenn nach 8 Wochen keine Anstieg des Hämoglobin erzielt werden kann [54].

Das Ansprechen von Erythropoietin stimulierenden Medikamenten ist dosisabhängig.

Bei einem relativen Eisenmangel werden höhere Dosen des Erythropoietins gebraucht. Die Kriterien eines relativen Eisenmangels sind eine Transferrinsättigung < 20 % und Serum Ferritin >100 µg/l.

Ursachen für sekundäre Erythropoietin – Resistenzen

- Knochenmark (KM) – Depressionen/ Infiltration
- KM – Erkrankung
- Hämoglobinopathien
- Erythropoietin Antikörper
- Schwangerschaft
- Systemerkrankung
- Folsäure – Mangel
- Entzündungen
- Immunsuppressiva

6. Rationale für die Pro – hepcidin Studie

Häufig leiden Malignom-Patienten an einer durch den Tumor- und/oder der chemotherapie- induzierten Form der Anämie. Aber im Grunde genommen setzt sich die Tumoranämie aus mehreren Formen der Anämie zusammen.

Ungefähr 75 % der Tumorpatienten unter Chemo- und/oder Strahlentherapie leiden an einer milden bis mäßigen Anämie [3, 59, 60].

Die Anämie bei Tumorpatienten kann das Ansprechen auf die Therapie, vor allem der Chemotherapie, beeinflussen. Aufgrund des niedrigen Hämoglobingehalts im Blut kommt es zu einem verminderten Sauerstofftransport [61].

Diese Hypoxie kann zur Entstehung einer Resistenz gegenüber der Radio- und Chemotherapie führen. Durch den Sauerstoffmangel kommt es zu Veränderungen im Tumorgewebe und Organismus, beispielsweise verlangsamter Zellzyklus und eine UP- Regulation von Faktoren, welche mit einer Tumorprogression, Angiogenese, Potential zur Metastasierung und auch Anstieg der Apoptoseresistenz verbunden sind. Der Anstieg Apoptoseresistenz entsteht aber auch durch die Inaktivierung von p53, dem Tumorsuppressor Gen [62, 63, 64, 65, 37, 66].

Die tumor- und chemotherapie- assoziierte Anämie zählt zur Anämie der chronischen Erkrankung. Aufgrund der Aktualität und Intensität der tumor- oder chemotherapie- assoziierten Anämie machten wir uns mehr und mehr Gedanken zu diesem Thema. Der Leidensdruck der betroffenen Patienten ist sehr groß, da ihre Tumorerkrankung die Symptomatik der Anämie verstärken kann. Müdigkeit, Fatigue, Verminderung der Quality of life und unzählige andere Nebenwirkungen der Anämie machen das Leben der Patienten oftmals unerträglich. Genau aus diesem Grund muss den Patienten eine alternative Therapie für ihre begleitende Anämie gegeben werden.

Zusätzliche noch unbeantwortete Fragestellungen zu dem breitgefächerten Thema haben die Neugier geweckt, um mögliche Antworten zu finden.

Derzeit gibt es keinen prädiktiven Faktor für das Ansprechen auf eine Therapie mit Erythropoietin- stimulierenden Agentien bei Tumoranämie. Es gibt Studien zur Bestimmung des Serum Pro-hepcidin als Parameter für den Eisenstaus bei Hämodialyse Patienten, welche vielversprechende Ergebnisse liefern, jedoch nicht auf eine tumor- und chemotherapie- induzierte Anämie umlegbar sind [29]. Möglicherweise kann das Pro - hepcidin als prädiktiver Marker zur Erkennung eines funktionellen Eisenmangels und/oder abweichender Eisennutzung etabliert werden.

Derzeitige Eisenstoffwechselfparameter erlauben keine zulässige Aussage für das Ansprechen einer Darbepoetin alpha Therapie. Es gibt Hinweise, dass eine zusätzliche intravenöse Eisentherapie einen signifikanten Anstieg der Responserate auf das Darbepoetin alpha verursacht und es in weiterer Folge zu einer Reduktion des Erythrozytenkonzentrat-Verbrauches führt [50]. Die Studie von Bastit et al. zeigt, dass die Anzahl an benötigter Erythrozytenkonzentrate in der Gruppe von Patienten, welche eine intravenöse Eisentherapie hatten, statistisch signifikant niedriger war verglichen zur Gruppe, welche kein intravenöses Eisen erhalten haben ($p < 0,005$) [50].

Daraus entstanden unsere Überlegungen einen oder mehrere Parameter zu identifizieren, um eine mögliche frühzeitige Erkennung von Patienten, welche von einer intravenöse Eisengabe profitieren, zu entdecken.

Der pathogenetische Hintergrund der Anämie der chronischen Erkrankung ist vielschichtig und noch nicht vollständig geklärt. Viele Parameter und Faktoren

dieses Vorganges werden studiert und untersucht, um mögliche neue Erkenntnisse zu gewinnen. Viele Forscherteams und Institute beschäftigen sich mit diesem Thema und arbeiten ständig an neuen therapeutischen Konzepten für die Behandlung einer Anämie der chronischen Erkrankung. Interessant sind auch neueste Studienerkenntnisse, dass eine Reihe an proinflammatorischer Zytokine, das Akut Phase Protein Hepsidin und das Prohormon Pro-hepcidin eine wichtige Rolle in der ACD spielen. In der Studie von Theurl et al.[67] wurde erstmals gezeigt, dass es auch möglich ist, die Anämie der chronischen Erkrankung laborchemisch zu messen. Die Studie zeigt, dass es Möglichkeiten zur Messung des Zytokinprofils gibt und aus diesen Ergebnissen neue Schlüsse gezogen werden können. In Tabelle 6 wird das Zytokinprofil von Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankung, Patienten mit einer Eisenmangelanämie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Die zirkulierenden proinflammatorischen Zytokine waren in der Gruppe der Patienten mit Anämie der chronischen Erkrankung deutlich erhöht verglichen zur Kontrollgruppe, aber es gab keine statistische Signifikanz.

Zytokinprofil von Patienten mit ACD

	Control	ACD	IDA
CRP(mg/dl)	0.5±0.8	9.3±7.5	0.4±0.4
IL-4 (pg/l)	20.0±69.9	150.8±258.0	0±0
IL-6 (pg/ml)	2.2±2.1	23.4±28.0	1.4±1.6
IL-10 (pg/ml)	1.1±0.7	5.9±11.2	1.1±0.8
TNF-α (pg/ml)	1.6±2.08	3.2±2.3	1.3±0.5
Pro-hepcidin (ng/ml)	110.7±44.0	154.0±62.1	74.6±24.3

Theurl I. et al. Blood. 2006 Jan 24 epub

„Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease“

Tab. 6: Zytokinprofil [67]

Diese Studie zeigt, dass es eine Möglichkeit gibt die Anämie der chronischen Erkrankung zu messen [67]. Die proinflammatorischen Zytokine beispielsweise die Interleukine der Gruppe, welche eine Anämie der chronischen Erkrankung haben, sind nicht signifikant erhöht zu den Werten aus der Kontroll- oder Eisenmangelanämie-Gruppe. Aber es sollte daran gedacht werden, dass die Werte der proinflammatorischen Zytokine in der Gruppe mit der Anämie der chronischen Erkrankung stark erhöht sind. Möglicherweise ist dies ein richtiger diagnostischer Schritt zur Messung und Bestimmung einer Anämie der chronischen Erkrankung.

Ein erhöhter Pro-hepcidin und Ferritin Wert und reduzierter Ferroportinrezeptor sind Marker der Anämie der chronischen Erkrankung [67].

(↑Pro-hepcidin ,↓ Ferroportin, ↑ Ferritin)

Im Gegensatz dazu stellen ein erhöhter Ferroportinrezeptor und verminderte Werte von Ferritin und Pro-hepcidin das Bild eines Eisenmangels dar [67].

(↓ Pro-hepcidin, ↑ Ferroportin, ↓ Ferritin)

Möglicherweise könnte das Pro-hepcidin als Surrogat für das zirkulierende Hpcidin untersucht werden. Da die Evaluierung von Pro-hepcidin im Urin und im Serum statistisch signifikant ausfielen [67].

Theurl et al. [67] hat in seiner Studie beschrieben, dass die Serum Pro-hepcidin Werte in der Gruppe der Patienten, welche an einer Anämie der chronischen Erkrankung leiden, signifikant erhöht waren verglichen zur gesunden Kontrollgruppe. Zeitgleich mit den erhöhten Pro-hepcidin Werten kommt es zur Verminderung der Anzahl an Ferroportin Molekülen, welche für den Eisenexport aus dem Monocyten verantwortlich sind. In der Eisenmangel- Patientengruppe sind die Pro-hepcidin Werte signifikant erniedrigt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und Gruppe an Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankung. Demnach ist das Pro-hepcidin, welches eine Vorläuferstufe des Hpcidin ist, erniedrigt bei Patienten mit einem Eisenmangel [67].

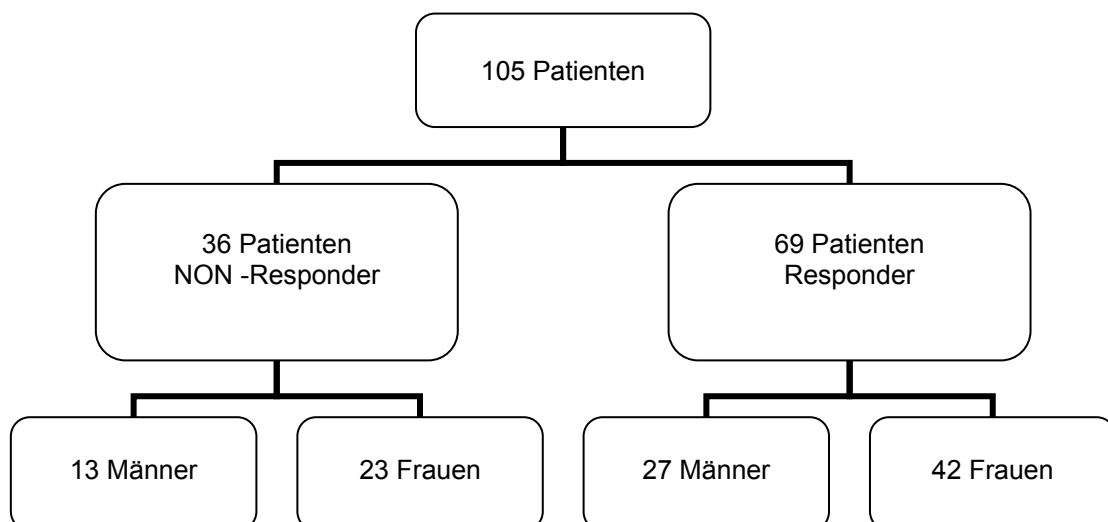
Zu diesem Resultat kam auch Tsuchihashi et al. [29] in seiner Studie mit Dialyse Patienten. Auch hier war das Pro-hepcidin in der Gruppe der Eisenmangel-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt [29].

Der Pro-hepcidin Wert könnte als möglicher Prädiktor für das Ansprechen auf eine Therapie mit Darbepoetin alpha und als Parameter für eine intravenöse Eisengabe während einer Darbepoetin alpha Therapie evaluiert werden.

Das Ziel unserer Studie ist es, einen prädiktiven Parameter für das Ansprechen einer Erythrozyten stimulierenden Therapie zu finden und gleichzeitig auch jene Patienten rechtzeitig herauszufiltern, welche von einer intravenösen Eisengabe profitieren könnten, um die intravenösen Eisenpräparate wirklich nur ausgewählten Patienten zukommen zu lassen.

6.1. Patientencharakteristika

Die ausgezeichnet geführte Datenbank der klinischen Abteilung der Onkologie an der medizinischen Universitätsklinik Graz stellte die Grundlage für die der Studie dar. Nach Einverständnis und Bestätigung der Studie bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität konnte mit der Arbeit begonnen werden. Mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien wurde aus zirka 460 Patienten eine Gruppe gebildet, welche diese bestimmten Faktoren erfüllten. Durch sorgfältiges Recherchieren und Studieren verschiedener Krankengeschichten konnte ein passendes Patientenkollektiv von 105 Patienten ausgesucht werden. Diese 105 Patienten unterteilten sich in 66 Frauen und 39 Männern. Die ausgesuchten anämischen Tumorpatienten mussten über einen Zeitraum zwischen 6 - 12 Wochen mit Darbepoetin alpha therapiert werden und die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.



Die Einschlusskriterien:

- Aranesp® Therapie
- Hämoglobin Level < 11 g/dl
- Alter >18.Lebensjahr
- Solides Tumorwachstum, welches histologisches diagnostiziert wurde.
- Vorhandene Blutbilder und ausführliche Verlaufsdokumentation
- gleichzeitige Chemo- und / oder Radiotherapie
- vorhandene Serumbankproben

Die Ausschlusskriterien:

- myeloische Malignome
- KM – Infiltration, KM – Metastasen, KM – Erkrankungen
- Allergie gegenüber rHuEPO
- chronische oder akute Blutungen
- Primäre KM Tumore oder Lymphome
- Alter < 18. Lebensjahr

Da es sich bei unserer Studie um eine retrospektive Datenanalyse handelt mussten wir aus einem großen Patientendatenpool ein repräsentatives Kollektiv auswählen.

Das Alter, der Karnofsky – Index und das Geschlecht ist in beiden Gruppen normal verteilt.

In der nächsten Abbildung wird das Patientenkollektiv bestehend aus 105 Patienten näher dargestellt.

Patientencharakteristik

Characteristics	Responder	NON-Responder
Number 105	69	36
Age (years) mean (range)	60 (20-82)	60 (34-77)
Gender		
Female	42	27
Male	13	23
Tumor Type		
Breast cancer	13	5
Gastrointestinal cancer	31	17
Other Types	8	7
Genitourinary cancer	8	3
Respiratory system	9	4
Tumor Response		
CR	0	1
PR	14	9
NC	19	6
PD	32	15
NE	4	5
Thromboembolic Events	4	0
RBC Transfusions	6	10
Karnofsky-Index (%) mean (range)	87 (60-100)	87 (60-100)
Chemotherapy	yes	yes

CR = Complete remission; PR = Partial remission; NC = No change; PD = Progressive disease; NE = Not evaluable;
RBC = Red blood cell

Tab. 7: Patientencharakteristik

6.2. Material und Methoden

Über einen 1,5 jährigen Zeitraum wurden die gesammelten Daten sorgfältig in eine eigens dafür hergestellten Datenbank eingetragen. Die Serumproben der Patienten wurden aus der Biobank der medizinischen Universitätsklinik Graz eingefordert und in verschiedenen Laboren untersucht.

Alle in die retrospektive Studie eingeschlossenen Patienten mussten dazugehörige Serumproben aufweisen, mit bestehender prätherapeutischer und zwischentherapeutischer Probe. Serumproben vom Tag des Aranesp – Therapiebeginnes wurden laborchemisch untersucht und gleiches geschah mit den Serumproben, welche während der laufenden Therapie abgenommen wurden.

Die zu untersuchenden Laborparameter sind Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, MCV, MCH, CRP, Eisen, Ferritin, Transferrinsättigung, Transferrin und soluble Transferrinrezeptor. Durch spezielle Untersuchungen mittels ELISA, FlowCytomix ELISA oder passenden etablierten Analysemethoden (Blocklabor II) wurden zusätzlich die proinflammatorische Zytokine IL 1,4,6,8,10; INF γ ; TNF β und Pro-Hepcidin bestimmt.

Die Bestimmung des soluble Transferrin Rezeptors (sTfR)

Die In-vitro Diagnostik für die quantitative Bestimmung vom sTfR erfolgt mit der partikelverstärkten Immun-Nephelometrie mit Hilfe der BN II Systemen der Firma Siemens.

Das Prinzip für die Bestimmung des sTfR sind Polystyrol – Partikel, die mit einem Antikörper gegen humanes sTfR beladen sind. Bei einem Aufeinandertreffen dieser Partikel mit sTfR enthaltenen Proben werden dann Aggregate gebildet, welche eingestrahktes Licht streuen. Durch den Vergleich mit dem Standard bekannter Konzentrationen erfolgt dann die Auswertung der jeweiligen Probe [68].

REFERENZBEREICH:

sTfR: 0,76 bis 1,76 mg/l

FerritinIndex: 0,38 – 1,54 [68]

Bestimmung von Ferritin

Die quantitative immunologische In-vitro Bestimmung von Ferritin erfolgt durch den ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay (ECLIA) Modular E 170 von der Firma Roche [69].

Mögliche Differenzierungen des Grades einer Eisenmangelanämie mit Hilfe des Ferritin Wertes:

-prälatenter Eisenmangel liegt bei einem Grenzwert des Ferritins von 20 μ g/l(ng/ml)

-latenter Eisenmangel Ferritin < 12 μ g/l (ng/ml)

-manifeste Eisenmangel Ferritin < 12 μ g/l(ng/ml) + laborchemisch Abzeichnung einer mikrozytären, hypochromen Anämie.

REFERENZWERTE: männlich: Ferritin zwischen 30 – 400 μ g/l

weiblich: Ferritin zwischen 3 – 150 μ g/l

Ferritin > 400 µg/l deutet auf eine Eisenüberladung des Organismus hin. Unter anderem kann man erhöhte Ferritinwerte bei akuter Leukämie, Lungen-Carcinomen, Colon-Carcinomen, Leber-Carcinomen, Prostata-Carcinomen, aber auch bei Lebermetastasen vorfinden. Andere mögliche Ursachen für erhöhte Ferritinwerte stellen auch Zellnekrosen, blockierte Erythropoese oder vermehrte Tumorgewebsbildung dar [69].

Das Testprinzip beruht auf der 18-minütigen Sandwichmethode, wobei es zum Einsatz von zwei monoklonalen Maus – Antikörper kommt. Der Sandwichkomplex setzt sich zusammen aus einem biotinylierten monoklonalen Ferritin – spezifischen Antikörper. Durch Zugabe von Streptavidin, ein an die Festphase gebundener Komplex, kommt es über Biotin- Streptavidin zu einer Wechselwirkung.

Durch magnetische Wirkung werden die Mikropartikel auf die Oberfläche der Elektrode fixiert. Die ungebundenen Substanzen werden mit Hilfe von Pro Cell entfernt und durch das Anlegen einer Spannung wird die ChemiLumineszenzEmission induziert und durch den Photomultiplier bestimmt. Die Messresultate werden mit der Kalibrationskurve errechnet [69].

Bestimmung von Eisen

Durch die Modular D Geräte, welche klinisch – chemische Analyseautomaten der Firma Roche sind, kommt es zur In-vitro Bestimmung von Eisen im Humanserum und -plasma. Das Prinzip des Tests erfolgt mittels eines Farbtests.

Zur Patientenprobe wird eine Lösung aus Zitronensäure und Thioharnstoff hinzugegeben. Nach einer Zugabe von Ascorbat + Ferrozine wird die Reaktion gestartet. Innerhalb der Reaktionen kommt es zur Abklärung von Ferritin von Transferrin im sauren pH – Bereich. Das Ascorbat reduziert die Eisen³⁺ Ionen zu Eisen²⁺ Ionen, welche mit Ferrozine einen Farbkomplex eingehen. Es erfolgt eine photometrische Messung, bei welcher die Farbintensität direkt proportional zur Eisenkonzentration ist. Beide beschriebenen Zugabe – Lösungen können gebrauchsfertig gekauft werden [70].

Bestimmung von Transferrin

Ähnlich der Bestimmung von Eisen wird auch für die Messung von Transferrin ein immunologischer Trübungstest mit dem klinisch-chemisch Analyseautomaten (MODULAR) von der Firma Roche durchgeführt [71].

REFERENZWERT: 25,2 – 45,4 µmol/l (200 – 360 mg/dl)

Für die Transferrin Bestimmung gibt es mehrere Möglichkeiten, wobei der Transferrin Test von Roche auf dem Prinzip der immunologischen Agglutination beruht.

Damit es zum Start der Reaktionen kommt werden zwei gebrauchsfertige Reagenzien zur Probe hinzugegeben. Es kommt zur Bildung eines Antigen - Antikörper Komplexes durch den Anti-Transferrin Antikörper mit dem Antigen aus der Probe. Genau diese Agglutination wird turbodimetrisch gemessen [71].

Für die quantitative Messung des Pro – hepcidin Wertes im humanen Serum benötigt man einen Enzym-linked immunosorbent assay (ELISA).

Bestimmung der Transferrinsättigung (TSAT)

Die Transferrinsättigung ist ein Wert, welcher nicht gemessen, sondern berechnet wird [72].

Die TSAT wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{TSAT} = \frac{\text{Serum – Eisen}[\mu\text{g/dl}]}{\text{Serum Transferrin}[\text{mg/dl}]} \times 70,9 \quad [72]$$

Durch die Berechnung der TSAT wird der Sättigungszustand des Transferrin durch Eisen angegeben [72].

REFERENZWERT: 18 - 45 %

Pro-hepcidin ELISA

Für die quantitative Messung des Pro – hepcidin Wertes im humanen Serum benötigt man einen Enzym-linked immunosorbent assay (ELISA).

Im Labor der Abteilung der endokrinologischen Forschung wurde der Hpcidin Prohormon ELISA der Firma DRG Instruments GMBH durchgeführt, welcher eine quantitative Bestimmung von Pro-hepcidin im Urin und Humanserum erlaubt [73].

Das Testprinzip beruht auf einem Festphasen-Immunoassay, welcher als Basis eine kompetitive Bindung hat. Die polyklonalen Antikörper (AK) beschichteten Mikrotiterplatten bzw. die Wells der Mikrotiterplatten sind gegen eine AK-Bindungsstelle des Pro-hepcidin – Moleküls (28-47aa) ausgerichtet. Während der Inkubation findet ein Konkurrenzkampf zwischen dem Pro-hepcidin aus dem Probenmaterial und dem Pro-hepcidin Biotinkonjugat um die freien Bindungsstellen auf dem beschichteten Wells der Mikrotiterplatte statt. Durch das Waschen des Wells werden nicht gebundene Konjugate entfernt. Um eine Farbentwicklung auf dem Wells zu erhalten muss eine bestimmte Substratlösung hinzu gegeben werden. Nach einer genau definierten Zeit wird die danach einsetzende Farbentwicklung gestoppt. Durch einen Mikrotiterplattenleser wird die Extinktion bei 450nm gemessen. Umgekehrt proportional zur gebildeten Farbintensität verhält sich der Pro-hepcidin Wert in der humanen Serumprobe [73].

Normale Werte des Pro-hepcidin, welche durch Studien an gesunden Probanden durchgeführt worden sind, ergaben folgende Werte:

Pro-hepcidin: 104,5ng/ml (Range MINIMUM – MAXIMUM: 58,9 -158,1ng/ml) [73].

FlowCytomix ELISA

Mit Hilfe des FlowCytomix ELISA sind die gesamten Interleukine, das TNF beta und auch das Interferon gamma analysiert worden. Der FlowCytomix ELISA beruht auf dem Prinzip eines Fluoreszenz Bead Immunoassay [74].

Diese Beads werden mit AK, welche spezifisch auf die zu untersuchenden Analyte reagieren, in einem Multiplex System gegeben. Diese Beads können sich in ihrer Größe und ihrer individuellen Spectralfarbe unterscheiden [74].

Eine Platte mit belegten Beads für die Analyte, das heißt für die Parameter welche gemessen werden sollen, wird mit einer Probe oder Standardmischung inkubiert. Die in der Probe gefundenen Analyte binden an Fluoreszenz markierte Beads. Eine zweite mit Phycoerythrin (PE) konjugierte Mixtur wird hinzugefügt. Daraufhin binden die spezifischen AK an die Analyte, welche durch die ersten AK festgehalten wurden und sondern so fluoreszierende Signale ab [74].

Zwei verschiedene Bead Größen machen es möglich zwischen zwanzig Bead Reihen zu differenzieren. Genau diese 20 verschiedenen Reihen, welche sich durch Farbintensität und Größe unterscheiden, erlauben eine gleichzeitige

Quantifizierung von 20 Analyten in einer Einzelmengengruppe mit Hilfe des gleichen Prinzips wie ein ELISA [74].

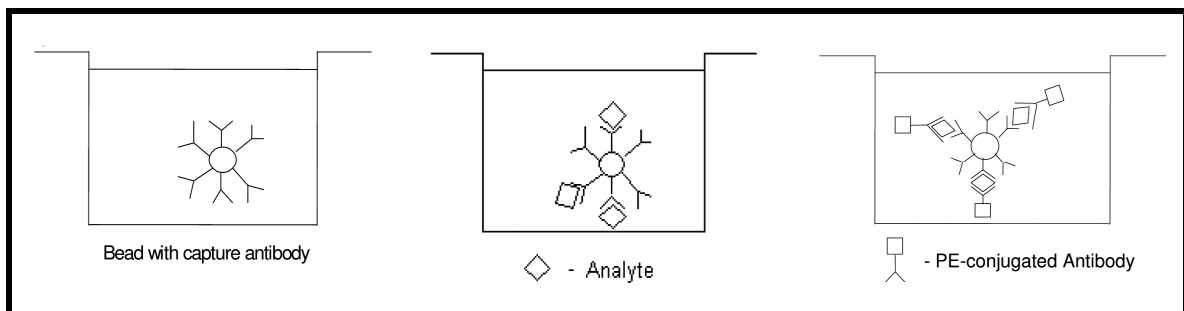


Abb. 8: Darstellung der Reaktion des FlowCytomix ELISA [74]

6.3. Statistik

Die Auswertung aller untersuchten Parameter unserer Studie wurde mit dem Mann – Whitney Test durchgeführt. Angewendet wurde dieser Test aufgrund einer nicht parametrischen Datenlage. In unserer Studie handelt es sich um eine explorative Analyse bei welcher ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ angenommen wurde.

Alle Werte der beiden Gruppen (Responder und NON – Responder) wurden miteinander in korrelativen Analysen untersucht, ergaben aber keine signifikanten Ergebnisse.

Zur Optimierung und Bewertung der Analyse wurde die Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve zu Hilfe genommen. Die graphische Darstellung einer ROC Kurve ist in Form eines Diagramms bestehend aus zwei Abszissen (Sensitivität und Spezifität) ausgeführt.

Zur endgültigen Auswertung konnten 105 Patienten herangezogen werden, aufgeteilt in 69 Responder und 36 NON – Responder. Untersucht wurden folgende Parameter: IL10, IL 8, IL 6, IL 4, IL 1-beta, TNF beta, Pro-hepcidin, CRP, Eisen, Ferritin, sTfR, Trf und die TSAT. Im Absatz 6.2. Material und Methoden wurden die dafür benötigten Tests bereits ausführlich beschrieben.

7. Resultate

7.1. Die Pilotstudie (n = 25)

Um vorab Ergebnisse zu unserer Hypothese zu erlangen, starteten wir mit einer kleinen Pilotgruppe.

25 Patienten wurden retrospektiv nach den Ein- und Ausschlusskriterien sorgfältig ausgesucht und dann in zwei weitere Gruppen untergliedert. Die zwei Gruppen teilten sich in die Darbepoetin Responder (n =12) und Darbepoetin NON – Responder (n = 13).

NON-Response: Gleichbleibender Hämoglobinwert oder Hämoglobinabfall vom Ausgangswert innerhalb von 6 Wochen nach Aranesp® Therapiebeginn.

Response: Anstieg des Hämoglobins um 1g/dl bzw. 2 g/dl (Good response) innerhalb von 6 Wochen.

Die Serumproben der 25 eingeschlossenen Patienten wurden aufgetaut und laborchemisch untersucht. Nach den bereits geschilderten Arbeitsschritten konnten folgende Ergebnisse erzielt werden.

7.1.1. Resultate der Pilotstudie

Der Pro-hepcidin Wert in der Gruppe der NON-Responder war erhöht verglichen mit der Gruppe der Responder, aber es gab kein signifikantes Ergebnis ($p=0.401$). Statistisch signifikant sind der herabgesetzte Eisenspiegel ($p = 0.030$) und die niedrigere Transferrinsättigung ($p=0.019$) in der Gruppe der NON-Responder versus Responder Gruppe.

Der sTfR ist in Gruppe der NON-Responder signifikant erhöht im Vergleich zu Werten in der Responder Gruppe ($p = 0.019$).

Weitere Laborparameter wurden untersucht und ausgewertet. Die nächste Tabelle (Tab.8) zeigt uns die weiteren Eisenstoffwechselfparameter.

Tabelle mit Pro-hepcidin und den untersuchten Eisenparameter

	Iron (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	sTfR (mg/l)	Trf (g/l)	TS (%)	Pro-hepcidin
Responder Gruppe (n = 12)						
Mean ± SD	50,41±26,84	354,25±191,92	1,55±0,50	2392,5±534,9	14,83±7,25	69,12±23,75
Median	52,50	387,50	1,56	2200,00	12,50	68,30
Range (Minimum-Maximum)	(14,00-111,00)	(21,00-762,00)	(0,77-2,48)	(173,0-341,0)	(5,00-26,00)	(17,90-154,30)
Non-Responder Gruppe (n = 13)						
Mean ± SD	29,07±19,34	344,07±536,98	2,14±0,62	2531,5±578,27	8,92±5,88	74,11±33,71
Median	21,00	136,00	2,23	2430,00	6,00	64,15
Range (Minimum-Maximum)	(12,00-73,00)	(18,00-1940,0)	(0,76-3,04)	(160,0-366,0)	(3,00-21,00)	(35,10-173,70)
p-value	p = 0,030*	p = 0,168	p = 0,019*	p = 0,503	p = 0,035*	p = 0,401

SD = Standard deviation; sTfR = soluble Transferrin-Receptor; Trf = Transferrin; TS = Transferrin saturation;

*statistisch signifikantes Ergebnis

Tab. 8: Pilotphase- Wertetabelle 1

Mean±SD (Mittelwert ± Standardabweichungen)

Median (Mittelwert)

Range (Minimum – Maximum)

Die untersuchten proinflammatorische Zytokine und das CRP, welche bestimmt wurden, wiesen keine signifikanten Unterschiede innerhalb der zwei Gruppen auf. Die Zusammenfassung wird in der nächsten Tabelle (Tab.9) dargestellt.

Tabelle der untersuchten proinflammatorischen Zytokine

	IL-1 β (pg/ml)	IFN γ (pg/ml)	CRP (mg/ml)	IL-10 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
Responder Gruppe (n=12)							
Mean ± SD	12,39±23,20	39,78±37,17	45,52±51,01	16,86±14,07	343,95±717,93	34,9367±37,81	12,17±32,02
Median	0,00	35,69	14,30	19,61	66,93	25,73	0,00
Range (Minimum-Maximum)	(0,00-76,25)	(0,00-131,93)	(1,20-134,10)	(0,00-45,04)	(0,00-2558,00)	(0,00-91,24)	(0,00-107,59)
Non-Responder Gruppe (n=13)							
Mean ± SD	51,29±159,01	68,95±157,24	39,23±41,70	29,06±54,74	161,43±93,28	46,25±59,74	60,80±182,62
Median	0,00	0,00	20,80	12,35	160,17	54,55	0,00
Range (Minimum-Maximum)	(0,00-578,50)	(0,00-568,04)	(1,00-121,00)	(0,00-204,02)	(16,98-320,42)	(0,00-212,56)	(0,00-662,84)
p-value	0,97	0,29	0,53	0,76	0,27	0,93	0,76

SD = Standard deviation

Tab. 9: Pilotphase- Wertetabelle 2

Mean±SD (Mittelwert ± Standardabweichungen)

Median (Mittelwert)

Range (Minimum – Maximum)

7.2. Die Studie (n = 105 Patienten)

Nach den sehr viel versprechenden Ergebnissen der Pilotphase wurden 105 Patienten sorgfältig nach den Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und ihre vorhandenen Serumproben, welche aus der Biobank aufgetaut wurden, nach den zu bestimmenden Parameter untersucht.

Der Pro-hepcidin Wert zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,879$).

Statistisch signifikant höher in der Gruppe der Responder versus der NON – Responder präsentierten sich der Eisenspiegel, das Ferritin und auch die Transferrinsättigung. Der Eisenspiegel in der Gruppe der Responder (53.84 ± 36.99 ; $p=0.001$) ist statistisch signifikant höher im Vergleich zur Gruppe der NON – Responder (33.61 ± 19.34).

Der Eisenspiegel und die Transferrinsättigung sind in der Responder – Gruppe verglichen zu den NON – Responder höher. Dieses Resultat zeigt sich auch in einer Subgruppenanalyse der Gruppe der Patienten mit gastrointestinalen Tumoren.

Einen nicht signifikanten Trend zu höheren Spiegeln des sTfR in der Gruppe der NON – Responder im Vergleich zur Gruppe der Responder konnte beobachtet werden (1.93 ± 0.79 ; $p=0.056$).

Die Ergebnisse der retrospektiven Untersuchungen sind tabellarisch in den nächsten beiden Tabellen 10 und 11 abgebildet.

Tabelle mit Pro-hepcidin und den untersuchten Eisenparameter

	Iron ($\mu\text{g/dl}$)	Ferritin (ng/ml)	sTfR (mg/l)	Trf (g/l)	TS (%)	Pro-hepcidin
Responder Gruppe (n = 69)						
Mean \pm SD	53,84 \pm 36,99	363,68 \pm 463,36	1,59 \pm 0,54	2333,33 \pm 627,20	16,88 \pm 11,42	69,12 \pm 23,75
Median	44,00	216,00	1,52	2230,00	14,00	68,30
Range (Minimum-Maximum)	(15,00-255,00)	(6,00-3441,00)	(0,56-2,80)	(1340,00-4660,00)	(2,00-78,00)	(17,90-154,30)
Non-Responder Gruppe (n = 36)						
Mean \pm SD	33,61 \pm 19,34	255,63 \pm 308,35	1,93 \pm 0,79	2286,66 \pm 474,08	11,00 \pm 6,16	74,11 \pm 33,71
Median	28,00	148,00	1,72	2225,00	10,00	64,15
Range (Minimum-Maximum)	(10,00-94,00)	(6,00-1590,0)	(0,78-4,38)	(1510,00-3490,00)	(3,00-25,00)	(35,10-173,70)
p-value	p = 0,001*	p = 0,050*	p = 0,056	p = 0,995	p = 0,003*	p = 0,879

SD = Standard deviation; sTfR = soluble Transferrin-Receptor; Trf = Transferrin; TS = Transferrin saturation;

*statistisch signifikantes Ergebnis

Tab. 10: Studie- Wertetabelle 1

Mean \pm SD (Mittelwert \pm Standardabweichungen)

Median (Mittelwert)

Range (Minimum – Maximum)

Tabelle der untersuchten proinflammatorischer Zytokine

	IL-1 β (pg/ml)	IFN γ (pg/ml)	TNF (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
Responder Gruppe (n = 69)							
Mean \pm SD	108,71 \pm 743,07	214,47 \pm 835,69	24,30 \pm 200,94	68,81 \pm 295,54	267,61 \pm 581,84	25,36 \pm 40,06	93,69 \pm 568,82
Median	4,12	0,00	0,00	29,51	67,82	9,14	13,55
Range (Minimum-Maximum)	(0,00-6173,98)	(0,00-6549,55)	(0,00-1669,23)	(0,00-2448,66)	(0,00-3333,00)	(0,00-220,91)	(0,00-4729)
Non-Responder Gruppe (n=36)							
Mean \pm SD	76,91 \pm 307,84	31,47 \pm 44,66	1,00 \pm 6,02	31,47 \pm 44,66	178,51 \pm 250,54	18,00 \pm 31,10	43,35 \pm 94,38
Median	4,69	23,91	0,00	23,91	101,62	7,41	17,91
Range (Minimum-Maximum)	(0,00-1628,21)	(0,00-6667,00)	(0,00-36,15)	(0,00-274,42)	(0,00-1249,31)	(0,00-180,98)	(0,00-501,81)
p-value	0,78	0,47	0,97	0,54	0,59	0,77	0,32

SD = Standard deviation

Tab. 11: Studie- Wertetabelle 2

Mean \pm SD (Mittelwert \pm Standardabweichungen)

Median (Mittelwert)

Range (Minimum – Maximum)

In den folgenden Abbildungen werden die Resultate noch einmal graphisch dargestellt und die Mittelwerte, die dazugehörigen Standardabweichungen sowie die p-values angegeben.

Eisen Box-Plot

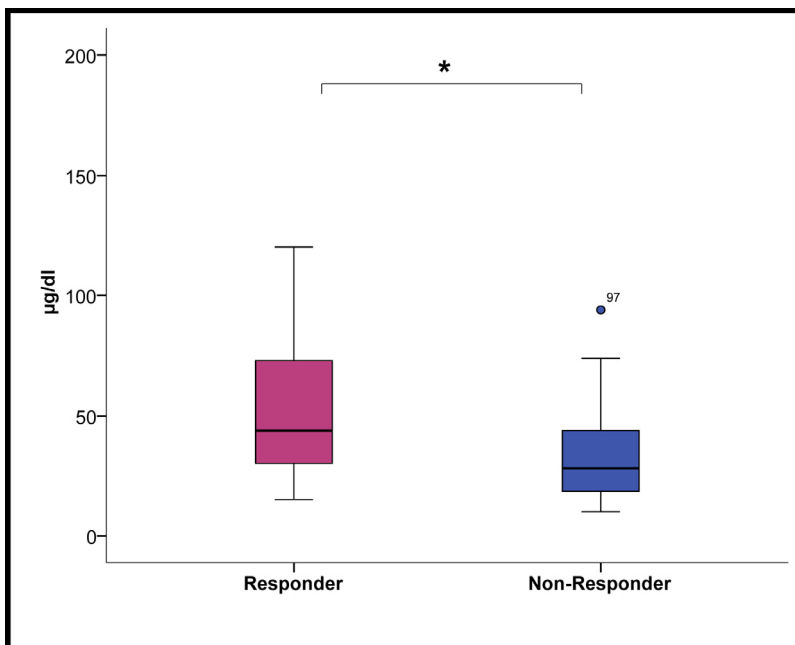


Abb. 9: Gegenüberstellung des Eisenwertes der Responder vs. NON – R.

(54 \pm 37 μ g/dl) vs. (34 \pm 19 μ g/dl); p = 0.001

Transferrinsättigung Box-Plot

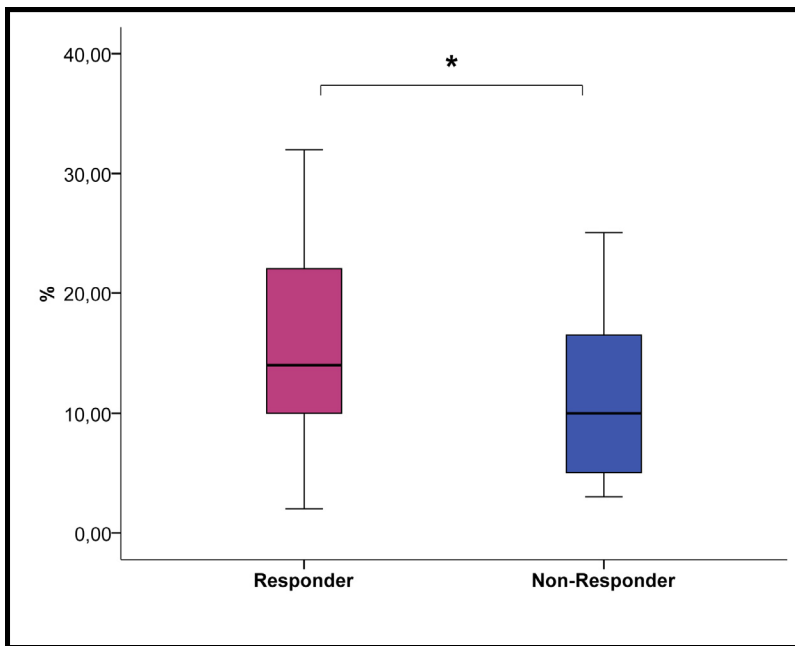


Abb. 10: Gegenüberstellung der TSAT der Responder vs. NON - Responder
(17 ± 11%) vs. (11 ± 6%); p = 0.003

Ferritin Box-Plot

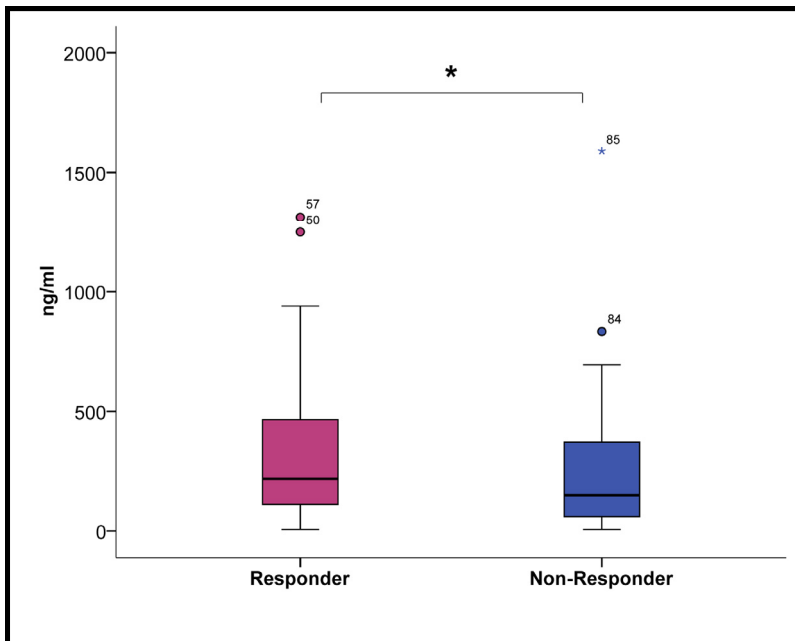


Abb. 11: Gegenüberstellung des Ferritin - Wertes der Responder vs. NON - Responder
(364 ± 463 ng/ml) vs. (256 ± 308 ng/ml); p = 0.050

löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) Box-Plot

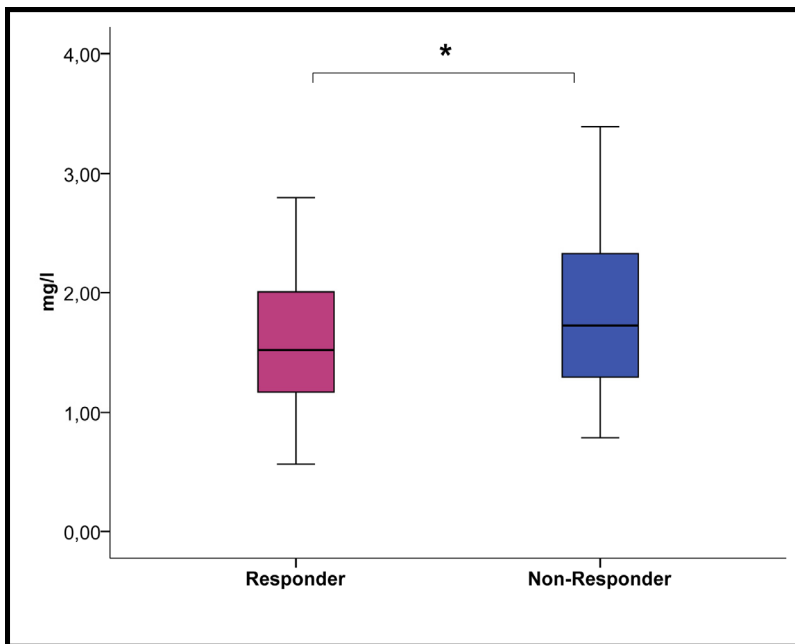


Abb. 12: Gegenüberstellung des sTfR-Wertes der Responder vs. NON - Responder
(1.6 ± 0.5) vs. (1.9 ± 0.8); $p = 0.056$

Ferritinindex Box-Plot

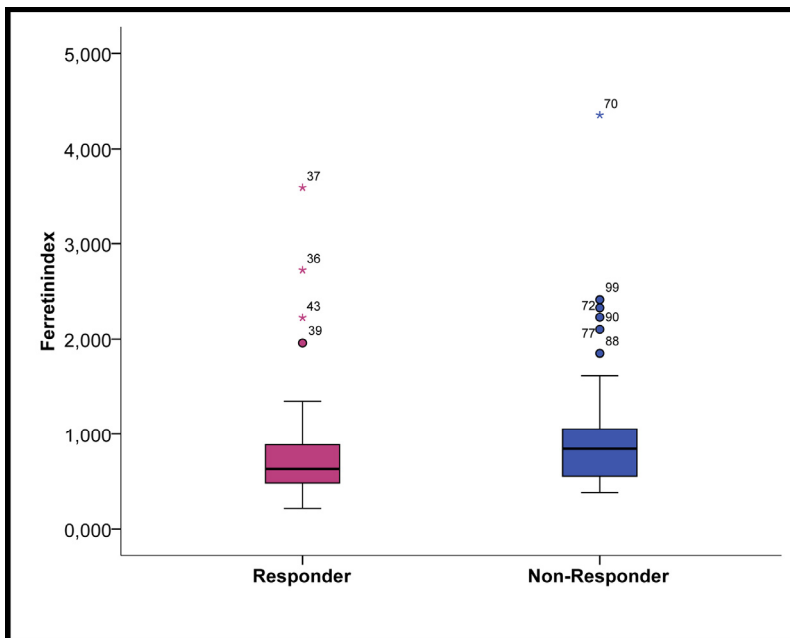


Abb. 13: Gegenüberstellung des Ferritinindex der Responder vs. NON - Responder
(0.8 ± 0.5) vs. (1.1 ± 0.8); $p = 0.024$

In der Gruppe der NON – Responder stellte sich ein statistisch signifikant höherer Ferritinindex heraus ($p=0.024$).

Die ROC Kurven Analyse errechnete für das Eisen einen Cut off von 38 µg/dl. Dieser Wert könnte als prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer Darbepoetin alpha Therapie mit einer Sensitivität von 61 % und einer Spezifität von 69 % fungieren.

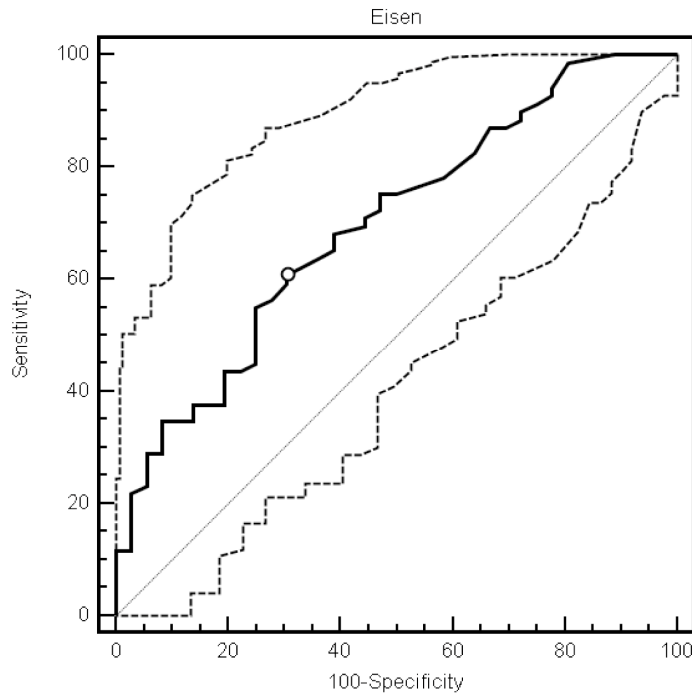


Abb. 14: ROC Kurve - Eisen

Die ROC Analyse für die Transferrinsättigung hingegen hat einen Cut off von 20 µg/dl, mit einer Spezifität von 94% aber leider eine nur 33% Sensitivität.

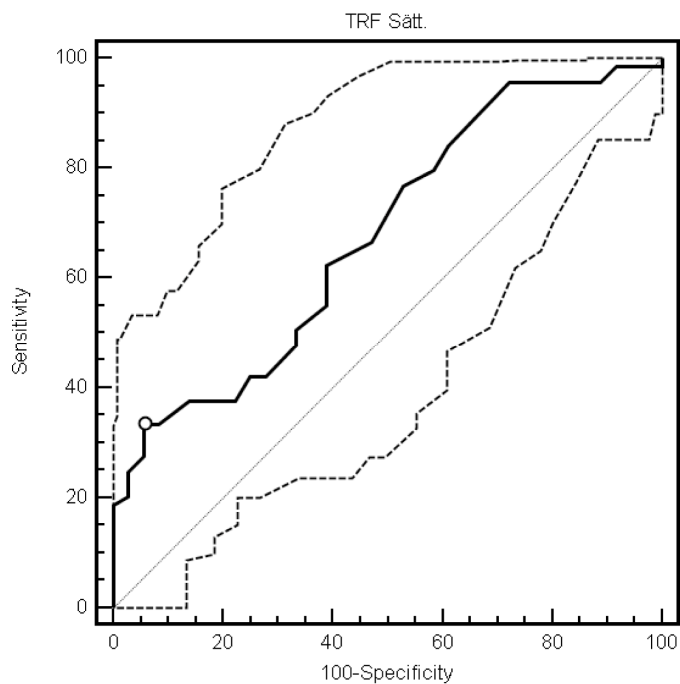


Abb. 15: ROC Kurve - TSAT

In der ROC Analyse des Ferritin - Wertes ist ein Cut off von 154 µg/dl berechnet worden. Dieser Cut off weist eine relativ hohe Sensitivität mit 71 % auf und eine damit verbundene Spezifität von 53%.

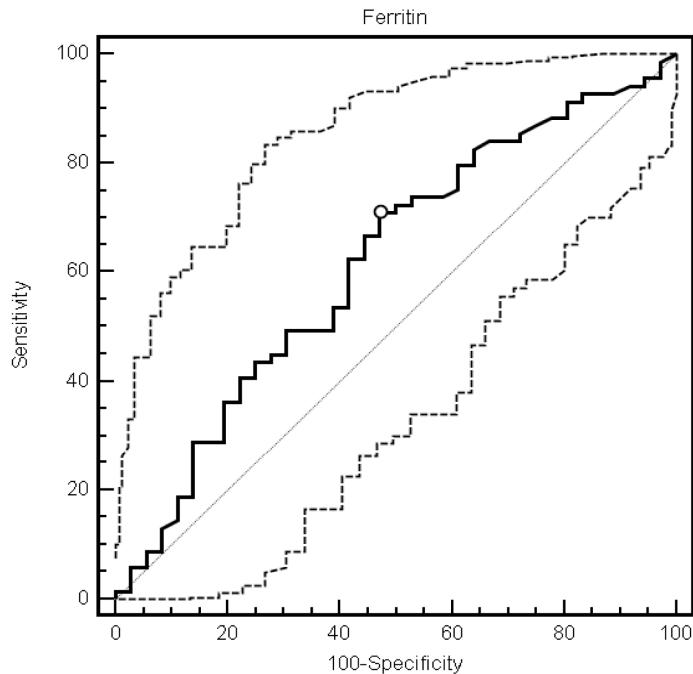


Abb. 16: ROC Kurve – Ferritin

7.2.1. Auftreten von unerwünschten Ereignissen:

In der Auswertung möglicher mit der Erythropoietin-Therapie in Zusammenhang stehender unerwünschter Ereignisse ging hervor, dass es zum Auftreten von 4 thromboembolischen Ereignissen bei vier Patienten während unseres Beobachtungszeitraumes von 12 Wochen kam. Von diesen vier Patienten litt einer an einem Antiphospholipid – Antikörper Syndrom und zwei andere Patienten hatten Hämoglobin- Spiegel von 11g/dl, der vierte Patient jedoch hatte einen Hämoglobin Wert > 14g/dl zum Zeitpunkt des Auftretens des thromboembolischen Ereignisses. Daraus resultiert, dass bei genauer Indikationsstellung thromboembolische Ereignisse ohne vorbestehende prädisponierende Faktoren und genauer Laborkontrolle sehr gering gehalten werden können. Auch die Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate wurde genau beobachtet und dokumentiert. In der Gruppe der Responder (n=69) werden 6 (8,7%) Patienten mit Erythrozytenkonzentraten versorgt. Unter den 36 NON – Responder erhalten 10 (27,7%) Patienten Erythrozytenkonzentrate.

8. Diskussion

Ein Ziel unserer Studie war es, einen prädiktiven Marker für die Vorhersage eines funktionellen Eisenmangels und damit indirekt des Ansprechens auf eine Darbepoetin alpha Therapie zu etablieren und eine bessere Diskriminierung einer funktionellen bzw. absoluten Eisenmangelanämie von einer Anämie der chronischen Erkrankung mit Hilfe des Prohormons Pro-hepcidin zu erzielen. Das Prohormon Pro-hepcidin wurde bei unseren Patienten in einer prätherapeutischen Serumprobe laborchemisch bestimmt.

Unsere Erwartung war es, einen erhöhten Pro-hepcidin Wert in der Gruppe der NON - Responder vorzufinden und so einen prädiktiven Wert in der Vorhersage des Responses für eine Darbepoetin alpha Therapie zu erlangen, da Eisen ein so wichtiger zusätzlicher Parameter in der Wirksamkeit von Erythrozyten-stimulierenden Agentien darstellt. Unsere Patientenkohorte wurde mit Darbepoetin alpha behandelt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die intravenöse Eisensupplementation noch nicht in Kombination mit Erythrozyten-stimulierenden Agentien empfohlen. Daher erhielten unsere Patienten ausschließlich Darbepoetin alpha.

Das Ergebnis zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des Pro-hepcidin Spiegels zwischen der Gruppe der Responder und der Gruppe NON – Responder. Es zeigte sich auch kein Zusammenhang der Höhe des Pro-hepcidinspiegels mit allen in der Studie untersuchten Eisenstoffwechselfparametern.

Die Rationale Pro-hepcidin als prädiktiven Marker für unsere Studie zu verwenden lieferte die Studie von Theurl et al., der die Pro-hepcidin Werte in einer Gruppe von Patienten mit chronischen Erkrankungen studierte.

Theurl et al. zeigte mit seiner Studie, dass die Pro-hepcidin Werte signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit der Anämie der chronischen Erkrankung sind. In der Gruppe der Eisenmangel Patienten kam es zu statistisch signifikant erniedrigten Werten des Pro-hepcidin ($p = 0,001$) verglichen zur gesunden Kontrollgruppe und den Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankung [67].

Diese Studie lässt Grund zur Annahme, dass es möglich ist Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankung oder Eisenmangelanämie zu differenzieren.

Sein untersuchtes Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit chronischen Infektionskrankheiten und Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, aber keinen onkologischen Patienten.

Einen anderen wesentlichen Ausgangspunkt für unsere Überlegungen stellten auch Studien bei Patienten mit renaler Anämie dar, welche das Pro-hepcidin untersucht haben.

Besser untersucht ist das Pro-hepcidin in der Nephrologie vor allem bei Hämodialyse (HD) Patienten mit einer renalen Anämie.

Takeaki et al. untersuchte in seiner Studie vier differente Gruppen von Hämodialyse Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die erste Gruppe bestand aus rHuEPO resistenten anämischen Patienten mit gleichzeitiger HD, die zweite Gruppe aus Eisenmangelanämie Patienten mit HD, die dritte Gruppe nur HD Patienten (keine Anämie) und die vierte Gruppe war eine gesunde Kontrollgruppe [75].

Die Gruppe der rHuEPO resistenten Anämie bestand aus Patienten, welche über einen 4 – bis 6 monatigen Zeitraum nach einer intravenöse rHuEPO Gabe mit 9000 IE/pro Woche keinen adäquaten Anstieg des Hämoglobinwertes > 10g/dl hatten [75].

Takeaki et al. belegte das Resultat von Theurl, da es auch in seiner Eisenmangelanämie Gruppe (bei Hämodialyse Patienten) zu signifikant erniedrigten Serum Pro-hepcidin Werten ($p=0.01$) kam [75].

Ein Trend zu höheren Pro-hepcidin Werten konnte sich in der rHuEPO resistenten Gruppe verglichen zu den drei restlichen Gruppen abzeichnen. Jedoch kam es zu keinem signifikanten Ergebnis im Vergleich vom Serum Pro-hepcidin zwischen der rHuEPO resistenten Gruppe zur gesunden Kontrollgruppe [75].

Tsuchihashi et al. lieferte ein abweichendes Ergebnis des Pro-hepcidin Wertes zu den bereits bekannten Erkenntnissen.

In der Studie von Tsuchihashi et al. wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe bestand aus HD Patienten, welche in zwei Subgruppen geteilt wurden, nämlich die Gruppe 1a- HD Patienten mit einem Eisenmangel und die Gruppe 1b- HD Patienten ohne Eisenmangel. Die zweite Gruppe setzte sich zusammen aus einer gesunden Kontrollgruppe [29].

Der Pro-hepcidin Wert war in den beiden Gruppen (HD-Patienten vs. gesunder Kontrollgruppe) gleich. Die Pro-hepcidin Werte in der Gruppe 1a waren jedoch signifikant niedriger als in Gruppe 1b ($p < 0,05$) [29].

Das Ergebnis der Studie von Tsuchihashi D. et al. zeigte auch, dass es zu einem Pro-hepcidin Abfall bei Hämodialyse – Patienten bei plötzlichem neu aufgetretenem Eisenmangel in der Gruppe 1b innerhalb des Studienbeobachtungszeitraumes kam [29].

Diese drei Studien zeigten, dass ein erniedrigter Pro-hepcidin Spiegel mit einem absoluten Eisenmangel korreliert. Hinsichtlich der Aussagekraft des Pro-hepcidinspiegels bezüglich des Vorliegens eines funktionellen Eisenmangels bzw. einer Korrelation zu Erythropoietin-Resistenzen waren die Studienergebnisse von Tsuchihashi et al. [29] kontrovers zu den Resultaten von Theurl et al. und Takeaki et al. Daraus ergibt sich, dass Pro-hepcidin noch kein etablierter Marker für die Erkennung eines funktionellen Eisenmangels oder einer Eisenverwertungsstörung ist.

Zusätzlich sind diese Studien an Hämodialyse – Patienten durchgeführt worden und es gab vor unserer Studie keine Untersuchungen der Wertigkeit des Pro-hepcidinspiegels bei Tumorpatienten mit chemotherapie – assoziierter Anämie.

Wir haben den Pro-hepcidinspiegel bei Tumorpatienten mit chemotherapie-assoziierte Anämie sorgfältig untersucht, mussten aber feststellen, dass der Pro-hepcidinspiegel für die Response - Vorhersage einer Darbepoetin alpha Therapie nicht geeignet ist.

Eine mögliche Ursache unterschiedlicher Resultate des Pro-hepcidin Wertes könnte der Pro-hepcidin Kit sein mit dem das Pro-hepcidin untersucht wurde. Der Hcpidin Prohormon ELISA der Firma DRG Instruments GMBH, den wir für die Bestimmung des Pro-hepcidin verwendet haben, ist jedoch der gleiche wie der in den Studien von Takeaki et al. und Tsuchihashi et al.

Ein ganz wesentlicher Teil unserer Studie beschäftigte sich mit dem Körpereisenstatus. Die Bestimmung der Eisenstoffwechselfparameter vor Einleitung einer ESA Therapie zählt zum klinischen Standard und sollte mitberücksichtigt werden.

Die Bestimmung des Serumeisens steht uns schon am längsten zur Verfügung und wurde für die prätherapeutische Diagnostik in den letzten Jahren ein wenig vernachlässigt.

Nach der uns vorliegenden Literatur sind wir die Ersten, die die Bedeutung des Serumeisenspiegels als prädiktiver Marker für einen Darbepoetinresponse zeigen konnten. Mit Hilfe der ROC Kurven Analyse konnten wir einen Serumeisenspiegel von über 38 µg/dl als prädiktiven Faktor für ein Ansprechen auf eine Darbepoetin alpha Therapie mit einer Sensitivität von 61 % und einer Spezifität von 69% etablieren. Ein Eisenspiegel unter diesem Cut off ist mit häufigem Erythropoietin Therapieversagen und einem nahezu dreimal höheren Transfusionsbedarf verbunden und aus unserer Sicht sollten diese Patienten parenteral verabreichtes Eisen zusätzlich zur Darbepoetin alpha Therapie erhalten. Diese Hypothese muss aber noch in prospektiven Untersuchungen überprüft werden. Jedenfalls sollte in Zukunft der prätherapeutische Serumeisenspiegel vor Einleitung einer Darbepoetin alpha Therapie bestimmt werden.

Das Augenmerk vieler bislang vorliegender Studien zum Thema Erythropoietin-Response bei chemotherapie-assoziiertes Anämie und Eisenstoffwechsel lag in der Bestimmung der Wertigkeit des Ferritinspiegels und der Transferrinsättigung. Einen guten prognostischen Wert für die Evaluierung des funktionell verfügbaren Eisenvorrates bietet die Transferrinsättigung (TSAT). Werte zwischen 20 -30 % sind gute Marker für einen suffizienten Eisenvorrat, welcher eine ausreichende Erythropoese unter rHuEPO – Therapie gewährleistet, sodass es zu keinem funktionellen Eisenmangel kommt [9].

Der Mittelwert der Transferrinsättigung in unserer Studie liegt bei den Respondern bei 17% (2.00% - 78.00%) und bei den Non-Respondern bei 11%.

Damit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gruppe der Responder die Transferrinsättigung betreffend ($p=0.003$). Das bedeutet, dass normale bis leicht erhöhte Werte vor Beginn einer Darbepoetin alpha Therapie einen guten Response voraussagen können. Folglich ergibt sich, dass bereits erniedrigte Transferrinsättigungs –Werte vor Beginn der Therapie mit ESA als vorhersehbarer Wert für das Nichtansprechen einer Aranesp Therapie sein könnten.

Hingegen hat die ROC Kurven Analyse für die Transferrinsättigung einen Cut off von 20 % berechnet, mit einer Spezifität von 94% und einer Sensitivität von 33%.

Aufgrund des Resultats der ROC Kurve ist eine Response – Vorhersage mit Hilfe der Transferrinsättigung zwar sehr spezifisch aber zuwenig sensitiv.

Bei einem Vorliegen einer deutlich reduzierten Transferrinsättigung muss an eine Eisenmangelanämie gedacht werden und weitere Parameter beispielsweise sTfR, Ferritin, Eisen und Transferrin bestimmt werden.

Jedoch kann die Transferrinsättigung bei der Anämie der chronischen Erkrankung normal sein, obwohl ein Eisenmangel zusätzlich vorliegt. Wenn nämlich Eisen und Transferrin gleich stark vermindert sind, bleibt auch die Transferrinsättigung normal. Hingegen können normale Transferrinsättigungswerte zeigen, dass kein Eisenüberschuss vorliegt [18].

Abschließend muss erwähnt werden, dass die prätherapeutische Bestimmung der Transferrinsättigung kontrolliert werden sollte, um einerseits Auskunft über den Körpereisenstatus des Patienten zu bekommen und andererseits einen zusätzlichen Wert in der Vorhersage einer Darbepoetin alpha Therapie bei Tumorpatienten zu erhalten.

Der wohl am besten kontrollierte und in vielen Studien untersuchte Parameter ist das Ferritin. In einer Studie von Ludwig et al. mit Tumorpatienten ohne gleichzeitiger Chemotherapie konnte nach zweiwöchiger Behandlung mit Epoetin alpha, der Erythropoietin Serumlevel $> 100 \mu\text{g/l}$ oder Ferritin Serumlevel $> 400\text{ng/ml}$ einen mangelnden bis fehlenden Response bei 88 % der Patienten voraussagen [38]. Jedoch bei Ferritin Serumlevel $< 400 \text{ng/ml}$ kam es bei 3 von 4 Patienten zu einem Response auf eine rHuEPO Therapie. Mit 95% Wahrscheinlichkeit konnte ein positiver Response vorhergesagt werden, wenn der Erythropoietin Serumlevel $> 100 \mu\text{g/l}$ war, aber der Hämoglobinwert um $> 0.5\text{g/dl}$ angestiegen ist [38].

Auch Henry et al. hat ein Patientenkollektiv von 143 Tumorpatienten hinsichtlich der Vorhersage eines Response auf eine rHuEPO Therapie untersucht. Aber er teilte seine Studienpopulation in zwei Gruppen. Die eine Gruppe waren Tumorpatienten mit gleichzeitiger Chemotherapie und die andere Gruppe bestand aus Tumorpatienten ohne Chemotherapie [39].

Das Resultat seiner Studie war, dass Tumorpatienten mit gleichzeitiger Chemotherapie eine Responserate von 61% zeigten, wenn es zu einem Anstieg des Hämoglobinwertes über 1g/dl innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beginn der

Therapie mit rHuEPO kam. Eine nur 43-%ige Responserate konnte bei diesen Patienten verzeichnet werden, welche innerhalb der ersten 4 Wochen weniger als 1g/dl mit ihrem Hämoglobinwert anstiegen [39].

Henry D. et al belegte auch mit seinen Erkenntnissen das Resultat von Ludwig et al., dass bei Tumorpatienten ohne Chemotherapie Ferritinwerte < 400ng/ml oder EPO-Werte <100mU/ml zu Beginn einer rHuEPO Therapie mögliche prädiktive Marker für einen Response sein könnten. Aber Henry D. et al. wies daraufhin, dass frühe Veränderungen des Hämoglobin bessere Marker für eine rHuEPO Response Vorhersage sind [39].

Fakt ist, dass der Ferritinwert einen sehr unzuverlässigen Marker für den Körpereisenstatus darstellt, da es ähnlich dem Transferrin auch von Entzündungsvorgängen im Körper beeinflusst werden kann.

Das Ferritin ist beeinflussbar durch viele Faktoren. Beispielsweise spielt der Hormonstatus, das Alter und natürlich die Akut – Phase – Reaktion eine wesentliche Rolle.

In einer Akut Phase Reaktion sehen wir Laborbefunde wie ein erhöhtes Ferritin, erniedrigtes Transferrin und einen unbeeinflussbaren verminderten sTfR.

In der ROC Analyse des Ferritinwertes unserer Studie ist ein Cut off von 154 µg/dl berechnet worden. Dieser Cut off weist eine relativ hoher Sensitivität mit 71 % und eine Spezifität von 53% auf. In unserer Studie ist das Ferritin statistisch signifikant erhöht in der Responder-Gruppe. Aber als möglicher prädiktiver Wert für ein Ansprechen einer ESA Therapie zu ungenau aus den bereits oben genannten Gründen.

Eine Hochregulierung des löslichen Transferrinrezeptor (sTfR) würde im Fall einer Anämie der chronischen Erkrankung oder eines funktionellen Eisenmangels auftreten und dies war auch die Überlegung den sTfR-Spiegel in unserer Studie zu untersuchen.

Wir konnten einen Trend zu erhöhten Werten des sTfR in der NON – Responder Gruppe ($p=0.056$) feststellen.

Takeaki et al. [75] wies mit seiner Studie mit Hämodialyse Patienten daraufhin, dass der sTfR in einer Gruppe von Patienten mit rHuEPO - resistenter Anämie und einer zweiten Gruppe mit einem Eisenmangel in dem Behandlungszeitraum mit

ESA deutlich ansteigt. Es kam in beiden Gruppen zu signifikanten Anstiegen des sTfR gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe und einer Gruppe ohne Erythropoietin- Resistenz und ohne Eisenmangel [75].

Trotzdem bietet die Bestimmung des sTfR einen großen Vorteil, weil das Vorliegen einer gleichzeitigen Entzündung keinen Einfluss auf den sTfR ausübt. Genauso wenig wird der lösliche Rezeptor von Ferritin oder dem Transferrin beeinflusst, welche beide während einer Entzündungsreaktion stark in Mitleidenschaft gezogen werden.

Ein anderer Grund für unsere Studie ist die Überlegung jene Patienten mit funktionellen oder manifesten Eisenmangel vorzeitig herauszufiltern, welche von einer intravenösen Eisentherapie in Kombination mit einer Darbepoetin alpha Therapie profitieren könnten, wie oben schon kurz angesprochen. Durch das Anheben des Körpereisenspiegels kann das Ansprechen auf eine Darbepoetin alpha Therapie verbessert werden.

Im nächsten Absatz werden einige kontroverse Standpunkte im Rahmen einer intravenösen Eisengabe diskutiert.

Die parenterale Eisengabe ist ein viel diskutiertes Thema und es gibt zahlreiche Argumente, welche für oder gegen eine intravenöse Eisentherapie sind. Das derzeitige Indikationsfeld für eine intravenöse Eisentherapie ist ein äußerst häufig diskutierter schmaler Grat.

Heute weiß man, dass nur zirka 50-60% der Tumorpatienten auf eine rHuEPO Therapie adäquat mit einem Anstieg des Hämoglobins ansprechen.

Ein mögliches Phänomen der Gruppe der NON - Responder ist der funktionelle Eisenmangel, welcher aus der rasanten Induktion der Erythropoese durch rHuEPO resultiert [9].

Wie bereits in dem Kapitel Eisenstoffwechsel besprochen haben Patienten mit einem funktionellen Eisenmangel ausreichende Eisenspeicher, können diese aber nicht zeitgerecht mobilisieren.

Abgesehen von einem adäquaten Eisenspeicher ist eine intravenöse Eisensupplementation wichtig, um die Effektivität des rHuEPO zu steigern.

Eine orale Eisengabe müsste in solch einer Situation dreimal am Tag stattfinden, um den rapiden Anstieg der Erythropoese durch das rHuEPO standzuhalten [9]. Jedoch haben randomisierte Studien gezeigt, dass eine per orale Verabreichung

von Eisenpräparaten keine Wirkung in der Verbesserung des Ansprechens einer Therapie mit Erythrozyten stimulierenden Agentien zeigt [48]. Zu berücksichtigen sind die schweren Nebenwirkungen einer so intensiven oralen Eisentherapie [76]. Ein wichtiger Punkt ist, dass bei einer Anämie der chronischen Erkrankungen orales Eisen gar nicht aufgenommen werden kann. Das zirkulierende Hepcidin hemmt die duodenale Eisenaufnahme und verhindert die Eisenmobilisation aus dem retikuloendothelialen System durch die Abnahme der Dichte der Ferroportin-Rezeptormoleküle an der Makrophagenmembran. Daraus resultiert eine erhöhte Ferritinsynthese [23]. Gleichzeitig induzieren die bei einer Anämie der chronischen Erkrankung vorkommenden proinflammatorischen Zytokine eine Speicherung des Eisens im Makrophagen durch eine Down-Regulation der Bildung von Ferroportin. Daher kommt es zu einer Hemmung der Freisetzung von Eisen aus den erwähnten Zellen [24].

Im Gegensatz dazu würde eine intravenöse Eisentherapie eine suffiziente Menge an Eisen, welches für die Erythropoese während einer rHuEPO Therapie benötigt wird, zur Verfügung stellen [9].

Im Kontrast zu den Patienten, welche an einer Tumoranämie kombiniert mit einer Anämie der chronischen Erkrankungen leiden, stehen die Patienten mit einer renalen Anämie. Die Anämie bei der chronischen Niereninsuffizienz wird größtenteils hervorgerufen durch eine insuffiziente Erythropoietin Produktion durch die erkrankte(n) Niere(n) [77] und den intermittierenden geringen Blutverlust bei der Hämodialyse [78]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Eisengabe den funktionellen Eisenmangel korrigieren kann. Folglich wird der Response auf die rHuEPO Therapie dadurch auch erhöht. Die intravenöse Eisentherapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist sehr gut untersucht und durch zahlreiche Studien belegt [8, 76].

Patienten, welche kontinuierlich intravenöses Eisen bekommen, könnten ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Eisenüberschusses haben, der die Ursache für einen Leber- oder Herzschaden sein könnte. Jedoch gibt es noch keine eindeutige Studienlage, welche einen Eisenüberschuss durch eine intravenöse Eisengabe beweisen könnte [9].

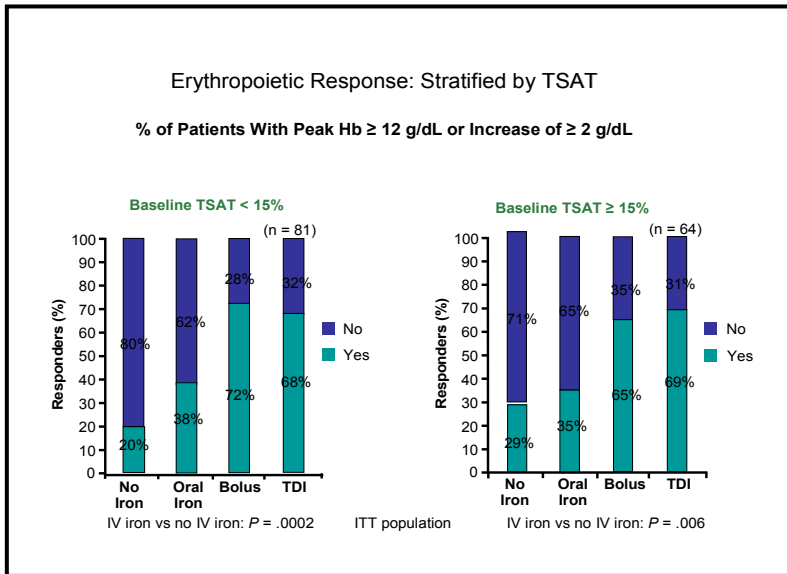
Damit es zu keinem Eisenüberschuss kommt, muss der Körpereisenstatus regelmäßig im Verlauf der Therapie kontrolliert werden und die Dosisvorgabe streng eingehalten werden.

Ein anderes Argument gegen die Anwendung von intravenösen Eisenpräparaten ist die Hypothese, dass es zu einem erhöhten Risiko für eine Tumorerkrankung kommen kann. Da man dem Eisen eine wachstumsfördernde Eigenschaft im Hinblick auf die Tumorerkrankung zu schreibt.

Derzeit gibt es keine prospektiven kontrollierten Studien, welche die Verbindung zwischen erhöhten Eisenspeicher mit einem erhöhten Tumorrisiko oder einer ansteigenden Inzidenz an Infektionen, beweisen könnten. Genauso wenig gibt es eine Evidenz, dass bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz unter intravenöser Langzeit-Eisenthherapie, ein erhöhtes Tumorrisiko vorliegt oder eine Tumorentwicklung stattfindet [9].

In einer Studie von Auerbach et al. konnte gezeigt werden, dass es durch die Korrektur eines funktionellen und absoluten Eisenmangels mit Hilfe einer intravenösen Eisensupplementation, es zu einem verbesserten Ansprechen der rHuEPO Therapie bei Tumorpatienten bei chemotherapie-assoziiertes Anämie kommt [48].

Auerbach et al. stellte eine Stratifizierung nach dem Ausgangswert der Transferrinsättigung auf (TSAT<15% und TSAT >15%) und konnte dadurch ein erhöhtes Response darstellen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen geteilt nach den Werten ihrer Transferrinsättigung. Das Ansprechen der Patienten in der Gruppe, welche intravenöses Eisen erhielt, war statistisch signifikant besser verglichen zu jenen Patienten, welche kein intravenöses Eisen bekamen. (p=0.0002 für TSAT < 15%; p= 0.006 für TSAT > 15%) [48].



Die Unterschiede des Hämoglobinanstieges innerhalb der unterschiedlichen Behandlungsgruppen waren jedoch unabhängig vom Ausgangswert der Transferrinsättigung [48].

Abb. 17: Vergleichsstudie orales Eisen zu IV Eisen

Auerbach M, I. J Clin Oncol. 2004;22:1301-1307 [48].

Beschreibung zur Grafik: ITT.....Intent to treat

1.Subgruppe= kein Eisen; 2.Subgruppe= orales Eisen (Ferrous sulfate 2xtgl.); 3.Subgruppe= IV Bolus (100mg Iron Dextran); 4.Subgruppe= Total Dose Infusion(TDI) mit Iron Dextran.

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Studie von Auerbach et al. mit der erythropoietischen Responsebeurteilung mit Hilfe der Transferrinsättigung und des Hämoglobinanstieges.

Zu allererst sollte erwähnt werden, dass alle untersuchten Gruppen einen signifikanten Anstieg ($p < 0.0001$) des Hämoglobinwertes im Vergleich zum Ausgangswert hatten [48].

Der durchschnittliche Hämoglobinanstieg in beiden intravenösen Eisengruppe war signifikant besser als in der oralen Eisengruppe und der NON Eisengruppe ($p < 0.02$).

Der Höhe an zirkulierendem Eisen war signifikant niedriger bei Patienten mit einem TSAT Ausgangswert $< 15\%$ verglichen zur Gruppe von Patienten mit einer TSAT $> 15\%$.

Ein Anstieg der Energie, Aktivität und QOL konnte auch in bei Patienten mit der intravenösen Eisentherapie im Gegensatz zu den zwei anderen Gruppen (Gruppe ohne Eisenzufuhr und einer oralen Eisengruppe) gezeigt werden. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen einem ansteigenden Hämoglobin und

Verbesserung der Energie ($p < 0.001$), der Aktivität ($p < 0.0002$) und auch der QOL ($p < 0.0001$) dargestellt werden [48].

Auch Henry et al. untersuchte in seiner Studie die intravenöse Eisentherapie in Kombination mit Epoetin alpha [49].

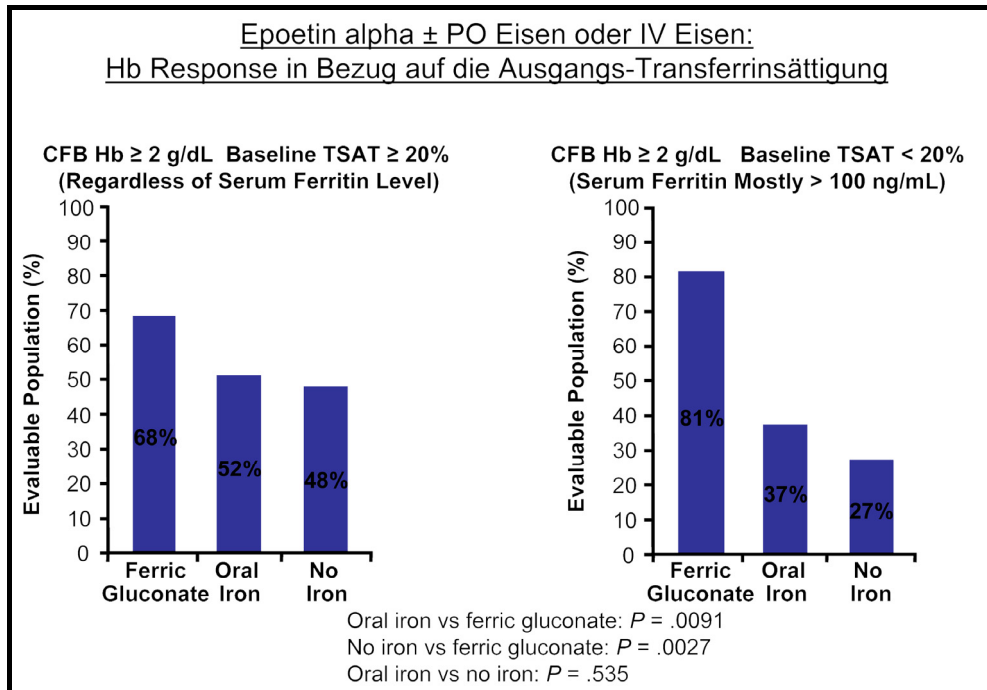


Abb. 18: Epoetin alpha mit und ohne intravenöse Eisentherapie

CFB.....Change of baseline

PO.....per oral

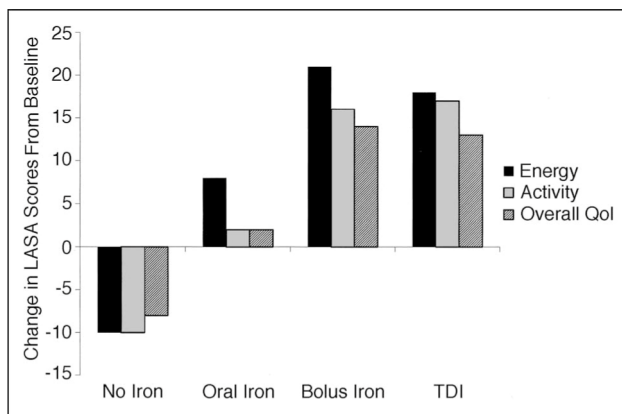
TSAT....Transferrinsättigung

Henry et al. [49] teilte seine Patienten basierend auf ihren Ausgangswert der TSAT in zwei Gruppen. Jene Patienten mit einem Ausgangswert der TSAT < 20% hatten kein signifikantes Ansprechen auf alle drei angewendeten Therapieformen (intravenöse Eisentherapie mit Eisengluconat, orale Eisenzufuhr und keine Eisentherapie). Aus seinen Studienergebnissen geht hervor, dass die TSAT < 20% oder TSAT > 20% keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Behandlungsgruppen ergab. Henry et al. konnte in der Gruppe an Patienten mit einer TSAT < 20% zeigen, dass 81 % der Patienten auf das Eisengluconat reagierten während 37 % von der oralen Eisen – Gruppe und 27 % der NON Eisen – Gruppe ansprachen. Es kam daher zu statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Eisengluconat und orales Eisen ($p=0.001$) und zwischen

Eisengluconat und keinem Eisen ($p=0.0029$). Wie auch immer, in der TSAT Gruppe $> 20\%$ konnten keine statistische Signifikanz berechnet werden [49].

Ein großer Anteil der Tumorpatienten leidet an vegetativen Begleitsymptomen, welche die Patienten in ihrer QOL deutlich beeinträchtigen kann.

Es sollte berücksichtigt werden, dass ein großer Teil an Tumorpatienten während eines Chemotherapiezyklus kraftlos, müde und adynam werden. Die Messung des allgemeinen Wohlbefindens war kein primäres Ziel unserer Studie. Aber wir haben den Karnofsky - Index (KI) zum Zeitpunkt unserer Responsbeurteilung mitgemessen und kamen zu dem Ergebnis, dass der KI in beiden Gruppen (Responder und NON – Responder) bei über 80% lag. Man sollte aber berücksichtigen, dass es deutlich sensitivere Methoden zur Verifizierung des Wohlbefindens gibt. Allein die Möglichkeit die körperliche Aktivität und Quality of life durch eine intravenöse Eisengabe zu verbessern stellt eine neue möglicherweise adjuvante Therapieform in der Behandlung der Chemotherapie – assoziierten Anämie dar.



Die Energie, Aktivität und QOL bei Patienten mit intravenöser Eisentherapie im Gegensatz zu den zwei anderen Gruppen (Gruppe ohne Eisenzufuhr und einer oralen Eisengruppe) konnte deutlich verbessert werden [48].

Abb. 19: LASA Score

Veränderungen des LASA Score vom Beginn der Studie bis zum Endpunkt in der Vergleichsstudie orales Eisen zu intravenösem Eisen.

QOL: Quality of life. TDI: Total dose infusion [48].

In der Total Dose Iron (TDI) Gruppe entwickelten 7 % der eingeschlossenen 41 Patienten Nebeneffekte, wie beispielsweise Arthralgie/Myalgie und Hypersensitivitätsreaktionen. In der Gruppe der intravenösen Eisen - Bolus Gruppe gab es 8 % der 37 Patienten, welche Nebenwirkungen entwickelten,

darunter Arthralgie/Myalgie, Fatigue und Kurzatmigkeit [48]. In dieser Studie war der Schweregrad der Nebenwirkungen mild bis mäßig. Vielleicht sollte überlegt werden, Nebenwirkungen in dieser Form in Kauf zu nehmen, um den Hämoglobinwert der Patienten zu steigern und daraus resultierend die Verbesserung der Lebens- und Therapiequalität zu nutzen.

Es wird in Zukunft wichtig sein diese Kontraindikationen der intravenösen Eisensupplementationstherapie zu hinterfragen und möglicherweise auch zu widerlegen. In einigen Studien konnte ein deutlicher Benefit im verbesserten Ansprechen der rHuEPO Therapie bei Tumorpatienten bei chemotherapie-assoziiertes Anämie durch eine intravenöse Eisentherapie gezeigt werden [9, 48, 49, 50].

Bastit et al. [50] untersuchte in seiner randomisierten Multicenter Studie die Effizienz und die Sicherheit von Darbepoetin alpha in Kombination mit einer intravenösen Eisentherapie bei Tumorpatienten mit chemotherapie - assoziierten Anämie.

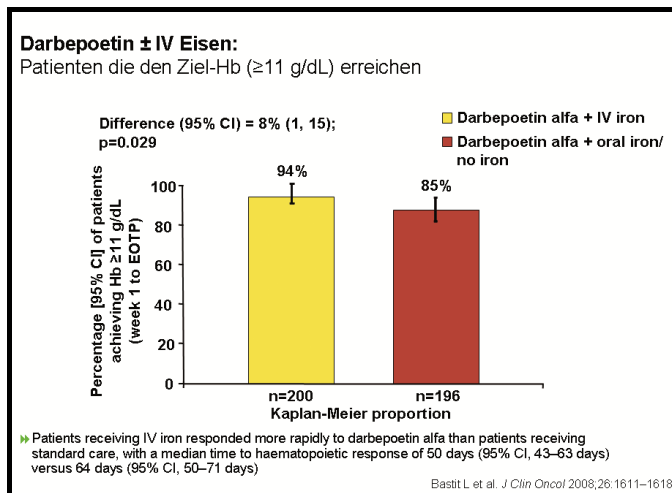
Er teilte sein Patientenkollektiv in zwei Gruppen, wobei er Patienten mit manifestem Eisenmangel gänzlich aus seiner Studie ausschloss. Die erste Gruppe (n=200) bekam Darbepoetin alpha 500µg alle 3 Wochen s.c. zeitversetzt mit 200mg intravenösem Eisen am selben Tag. Die zweite Gruppe (n=196) erhielt allein nur 500µg Darbepoetin alpha alle 3 Wochen [50].

Es kam zu einer signifikant höheren hämatopoetischen Antwort (Hämoglobin – Anstieg über 2g/dl oder ein Hämoglobinwert > 12g/dl) in der Gruppe mit der intravenösen Eisentherapie im Vergleich zur zweiten Gruppe (p=0.011). Ebenso kam es zu einer statistisch signifikanten Reduktion der benötigten Erythrozytenkonzentrate in der ersten Gruppe mit der intravenösen Eisentherapie (p=0.005) [50].

Erwähnenswert ist, dass die Zahl an kardiovaskulären und thromboembolischen Events in beiden Gruppen (Gruppe I:10% vs. Gruppe II:13%) ungefähr gleich war. Wie auch immer es konnte ein Trend beobachtet werden, wodurch es zum Entstehen dieser kardiovaskulären oder thromboembolischen Ereignisse kam, nämlich beim Erreichen eines maximalen Hämoglobinwertes von 14g/dl oder > 14g/dl [50].

Die eisenabhängigen Nebenwirkungen beschränkten sich auf gastrointestinale Symptome mit einer Inzidenz von 3 % [50].

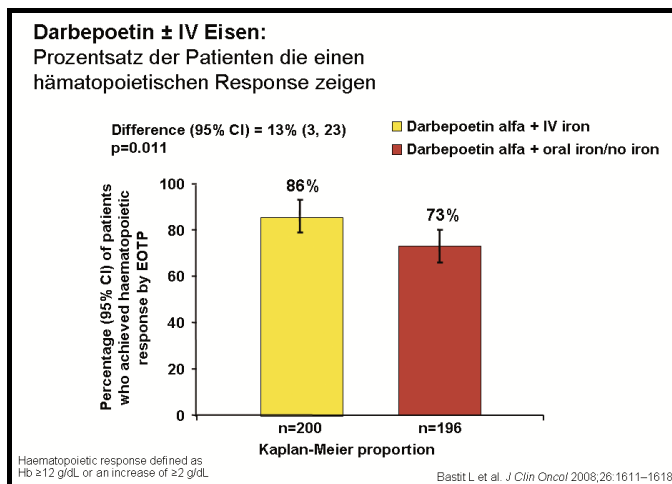
Die nächsten Abbildungen sollen die Studienresultate besser darstellen.



Bastit et al. [50] zeigte, dass durch eine intravenöse Eisentherapie bei Tumorpatienten mit einer chemotherapie - induzierten Anämie der Hämoglobinanstieg auf Darbepoetin alpha statistisch signifikant schneller erreicht werden kann.

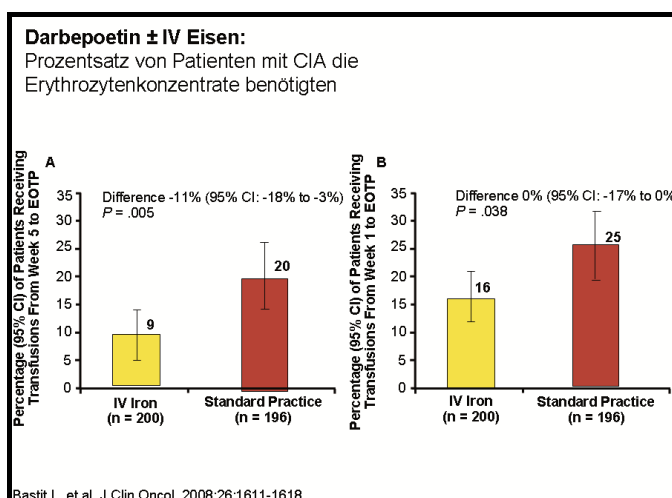
Abb. 20: Hämoglobin-Anstieg bei Darbepoetin alpha Therapie [50]

CI.....Konfidenzintervall



In der Studie konnte gezeigt werden, dass die hämatopoetische Antwort signifikant gesteigert werden konnte in der Gruppe, welche intravenöses Eisen erhalten hat (p=0.011) [50].

Abb. 21: Hämatopoetischer Response bei Darbepoetin alpha [50]



Aus dieser Grafik geht hervor, dass die Zahl an benötigten Erythrozytenkonzentrat in der intravenösen Eisengruppe signifikant vermindert ist im Vergleich zur Standard Gruppe (\pm orales Eisen). In dieser Grafik werden zwei Beobachtungszeiträume miteinander verglichen und das Ergebnis verhält sich zu beiden Zeitpunkten gleich.

Abb. 22: Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate [50]

CIA.....chemotherapie-induzierte Anämie

Nun möchte ich ein wenig auf die Eisenpräparate, welche zur intravenösen Eisentherapie zur Verfügung stehen, eingehen und diese diskutieren.

Eine Studie über im Handel erhältliche Eisenpräparate zeigte, dass bei Venofer® Versagern (Patienten, welche auf das Venofer nicht ansprechen) oder Patienten mit einer ausgeprägten Anämie, es zur Anwendung einer kombinierten Therapie bestehend aus ESA und Venofer kam. Erwähnenswert ist, dass 20 - 30% der Patienten von dieser kombinierten Therapie deutlich profitiert haben [79]. Genau diese 20 – 30 % können durch die Transferrin Bestimmung (Transferrin < 2,9 g/l) frühzeitig identifiziert werden [10].

Bei Patienten mit maligner Grunderkrankung oder anderen entzündlichen Erkrankungen entsteht ein positiver Nutzen einer intravenösen Eisentherapie, weil einerseits die Resorptionsblockade des Eisens bewältigt und andererseits das Eisen wieder mobilisiert wird [80].

Zwei randomisierte Studien haben die Effizienz einer oralen Eisengabe mit einer intravenösen Eisengabe bei Tumoranämiepatienten unter rHuEPO Therapie verglichen. Es stellt sich in beiden Studien heraus, dass die orale Eisentherapie mit gleichzeitiger rHuEPO Therapie statistisch nicht signifikant besser ist als eine rHuEPO Therapie allein. Jedoch zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Ansprechen auf eine rHuEPO Therapie in der Gruppe der Patienten, welche rHuEPO kombiniert mit intravenösem Eisen erhalten haben [48,49].

Durch unzureichende Information und Fehlinterpretationen der Inzidenzen und der klinischen Beschaffenheit der Nebenwirkungen kommt es zu einer mangelhaften Anwendung der intravenösen Eisenpräparate. Schließt man jedoch das hochmolekulare Eisen Dextran aus, welches nur in den USA im klinischen Einsatz ist, und verwendet die anderen am Markt befindlichen Präparate, ist kein wesentlicher Anstieg des Risikos in der Anwendung von intravenösen Eisen gegeben [80].

In den EORTC Guidelines ist verankert, dass durch eine adäquate Therapie mit ESA die Quality of life deutlich gesteigert werden kann. Da der Hämoglobinwert über längere Zeit angehoben werden kann im Gegensatz zur Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten.

Durch eine ESA Therapie bei Tumorpatienten mit oder ohne gleichzeitiger Chemo- und/oder Radiotherapie kann die Zahl der Transfusionen herabgesetzt werden [16].

Eine große Meta – Analyse von Ludwig et al. weist daraufhin, dass die Gabe von ESA das Risiko für Bluttransfusionen bei Patienten unter Darbepoetin alpha Therapie um 54% reduziert [85]. Dies bedeutet für die Patienten einen großen gesundheitlichen Benefit.

Die Reduzierung der Erythrozytenkonzentratverabreichungen ist als äußerst positiv zu bewerten. Die Erythrozytenkonzentratgabe ist heutzutage ein viel zu häufig angewendetes symptomatisches Verfahren, um einen Hämoglobinabfall zu korrigieren. Wie bereits in den vorhergegangenen beschriebenen Kapiteln kann die Anwendung von Erythrozytenkonzentraten auch mit negativen Begleiterscheinungen einhergehen. Ein Beispiel dafür wäre, dass die körpereigene Erythropoietin-Produktion durch Bluttransfusionen gehemmt werden kann. Bei Tumorpatienten mit gleichzeitiger Chemotherapie, welche ein abgeschwächtes Immunsystem aufweisen, könnten Infektionen auftreten.

Ludwig et al. zeigte in seiner Meta – Analyse auch, dass die Verabreichung von Bluttransfusionen mit einem erhöhten Risiko für die Progression der Erkrankung und einem höheren Mortalitätsrisiko in beiden Studiengruppen (Darbepoetin alpha vs. Placebo) assoziiert war [85].

Auch Vincent et al.[41] wies mit seiner Studie darauf hin, dass es bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gab, bei jedem Gramm hinzugefügtem Hämoglobinanstieges durch Erythrozytenkonzentrate verglichen zu nicht transfundierten Patienten. Es gab eine Dosis – Response Beziehung, welche mit erhöhten Mortalitätsraten und der Anzahl an transfundierter Erythrozytenkonzentraten anstieg [41].

Nicht zu vernachlässigen ist auch ein gewisses Restrisiko bei der Anwendung „älterer“ Erythrozytenkonzentrate. Die damit verbundenen möglichen negativen Konsequenzen könnte vermieden werden, in dem eine symptomatische Korrektur des Hämoglobinwertes mit ESA angestrebt wird.

Die Verbesserung der Quality of life, Fatigue, Symptome der Anämie oder das subjektive Wohlbefinden des Patienten sind ein wichtiges Ziel der Darbepoetin alpha Therapie.

Durch die Therapie mit ESA kann die Quality of life bei Patienten mit chemotherapie-assoziiertes Anämie und auch bei Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankung signifikant verbessert werden [15].

Im Review von E.F.Unger et al. ist eine Beobachtungsstudie mit Darbepoetin alpha Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse beschrieben, in denen Patienten mit erhöhten Hämoglobinwerten ein vermindertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen. Möglicher Weise resultierte dies daraus, dass die Patienten mit höheren Hämoglobinwerten einfach gesünder waren, deshalb auch ein erhöhtes Ansprechen auf die ESA Therapie zeigten und daher weniger kardiovaskuläre Ereignisse hatten [81].

Aber die Food and Drug Administration (FDA) wies auch kritisch daraufhin, dass ein zu schnelles Anheben des Hämoglobinwertes durch zu aggressive Dosissteigerung, mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Probleme einhergehen kann [81].

In der Meta-Analyse von Bohlius J. et al. wurden randomisierte kontrollierte Studien untersucht, wo es zu einem Vergleich von rHuEPO Präparaten in Kombination mit Erythrozytenkonzentraten oder einer alleinigen der Erythrozytenkonzentratgabe in der Prophylaxe oder Behandlung von Patienten mit Tumoranämie kam [86]. Die Resultate seiner Studie zeigten, dass die ESA`s die Mortalität während des aktiven Studienfensters stark anhuben und es zu einem schlechteren Überleben kam. Zusammenfassend wies er daraufhin, dass die Anwendung der ESA`s genau abgewogen werden sollte hinsichtlich des erhöhten Mortalitätsrisiko und ihres Benefits [86].

Während der Einführung des Medikamentes Darbepoetin alpha stellte sich heraus, dass ein Anstieg des Hämoglobinwertes um 1 g/dl innerhalb von zwei Wochen ein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Event oder ein thromboembolisches Ereignis darstellt. Ein möglicher Grund für das kardiovaskuläre und thromboembolische Risiko ist ein zu schneller Anstieg des Hämoglobinwertes beispielsweise bei einer zu aggressiven Dosissteigerung. Die Ursache dafür könnten durch hämodynamische und rheologische Mechanismen ausgelöst werden [81].

In unserer Studie kam es innerhalb des Behandlungszeitraumes bei 4 Patienten in der Responder Gruppe (eingeschlossenen 69 Personen) zu neu aufgetretenen Thrombosen. Wobei einer der vier Personen an einem Antiphospholipid –

Antikörper Syndrom litt. Bei zwei Personen der betroffenen Vier lag der Hämoglobinwert zum Zeitpunkt der Thrombose im Normbereich bei 11 g/dl. Jedoch beim vierten Patienten war der Wert des Hämoglobins > 14.3 g/dl. Genau dieses Szenario sollte uns aufmerksam machen, dass die Anwendung der ESA's in den für sie zugelassenen Indikationen eingesetzt und ein Ziel-Hämoglobin < 12g/dl nicht überschritten werden sollten. In der Gruppe der NON – Responder gab es keine neu aufgetretenen Thrombosen.

Zusammenfassend kam es im Gesamtkollektiv der 105 eingeschlossenen Patienten zu 4 thromboembolischen Ereignissen während der Darbepoetin alpha Therapie.

Aber nicht zu vergessen sind die pathophysiologischen Möglichkeiten, welche für eine Thromboseentstehung verantwortlich sind und auch die grundlegende Problematik der Virchow'schen Trias.

→ Blutstase: Varizen; Immobilität; Lähmungen;

→ Hyperkoagulabilität : Operationen; Trauma; vorhergegangene Thrombosen;

→ Karzinome: Eine Tumorerkrankung kann immer ein erhöhtes Thromboserisiko bedeuten. Es gibt eine Reihe von malignen Tumoren, welche mit einem erhöhten Risiko für ein thromboembolisches Ergebnis assoziiert werden.

→ Endothelläsion : Gerinnungsstörung, Entzündungen;

→ sekundär Ursachen: Chemotherapie, Tabakkonsum, Alter, Body Mass Index;

Nicht zu vernachlässigen ist auch das erhöhte Thromboserisiko durch eine Kombinationstherapie (Chemotherapie + Radiotherapie), welche entzündliche Vorgänge im menschlichen Körper vorantreiben und dadurch die Thromboseentstehung begünstigen [85]. Aber auch die unterschiedlichen Tumorbiologien und Ausbreitungen metastatischer Herde spielen eine wesentliche Rolle für die Entstehung einer Thrombose [85].

Es gibt Tumorentitäten, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Thrombose haben. Alle diese wesentlichen Faktoren sollten bekannt sein, um sich ein Bild über das mögliche Risikoprofil eines Patienten zu machen.

Resultierend daraus kann es innerhalb der untersuchten 105 Patienten auch ohne Darbepoetin alpha Therapie zur Entstehung von Thrombosen kommen.

Wichtig wären große randomisierte Multicenter Studien mit Tumorpatienten und gleichzeitiger Chemotherapie mit einer rHuEPO Therapie, um neue Fakten und

Zahlen im Bezug auf kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse zu bekommen. Von großer Bedeutung wären auch prospektive Multicenter Studien, welche das Mortalitätsrisiko und das Fortschreiten der Krankheit bei Tumorpatienten und rHuEPO untersuchen.

Es gibt eine große Meta - Analyse von Ludwig et al. in der 6 große randomisierte, doppelblinde, Placebo – kontrollierte Studien von chemotherapie – assoziierten Anämie Patienten unter Darbepoetin alpha Therapie zusammengefasst wurden [84].

Er konnte mit einem untersuchten Kollektiv von 2.122 Patienten (Darbepoetin alpha n=1.200 vs. Placebo n=912) zeigen, dass es kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten unter Darbepoetin alpha Therapie gab. Es gab auch keinen Hinweis, dass die Darbepoetin alpha Therapie einen Effekt auf ein progressionsfreies Überleben hat [84].

Aber das Risiko unter einer Darbepoetin alpha Therapie ein thromboembolisches oder kardiovaskuläres Event zu erleiden ist höher verglichen zur Placebo – Gruppe (HR=1.26). Es gab auch eine höhere Indzidenz für thromboembolische Events in der Darbepoetin alpha vs. Placebo – Gruppe (8% vs. 5%, HR=1.57; 57% relatives Risiko). Wichtig ist aber, dass Ludwig et al. keinen starken Zusammenhang mit dem Thromboserisiko und dem Hämoglobinwert assoziieren konnte. Ein Trend konnte beobachtet werden, dass es zu keinem erhöhten Thromboserisiko kam, wenn der Anstieg des Hämoglobins > 1g/dl innerhalb von 14 Tagen oder >2g/dl in 28 Tagen war [85].

Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Myocardinfarkt oder Koronare Herzkrankheit) war leicht erhöht in der Darbepoetin alpha Gruppe (1.8% vs. 1.4%) [84].

Um das Ergebnis zu vervollständigen sollte auch erwähnt werden, dass die Zahl an benötigter Erythrozytenkonzentrate in der Darbepoetin alpha Gruppe signifikant reduziert werden konnte [84]. Ein Ergebnis, dass wir auch in unserer Studie bestätigen konnten.

Der zweite große wichtige Teil unserer Studie beschäftigt sich mit der Eisenverwertungsstörung aufgrund des Vorliegens einer Entzündung. Die Anämie der chronischen Erkrankung kann eine Veränderung der proinflammatorischen Zytokine und Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) hervorrufen [17].

Bei Infektionen, Tumorerkrankungen oder autoimmunen Dysregulationen kommt es zu einer Aktivierung der CD3⁺ positiven T-Zellen und der Monocyten. Durch ein komplexes Zusammenspiel von proinflammatorischer Zytokine kommt es zu einer gesteigerten Eisenaufnahme in den Makrophagen. Dadurch resultiert ein verminderter Eisengehalt im Blut [17].

Im folgenden Teil möchte ich auf die Resultate der proinflammatorischen Zytokine unserer Studie näher eingehen. Ein Grund zur Untersuchung der proinflammatorischen Zytokine war für uns die Studie von Theurl et al., in welcher gezeigt wurde, dass die proinflammatorischen Zytokine bei Patienten mit ACD deutlich erhöht waren. Daher kam auch unsere Annahme, dass die Zytokine eine mögliche Rolle in der Response-Vorhersage spielen könnten.

In unserer Studie konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der zwei Gruppen gefunden werden.

Ähnlich dem Resultat der untersuchten Zytokine sah auch das Ergebnis des C-reaktiven Peptides aus. Erwartet wurde ein erhöhter CRP – Wert in der Gruppe der NON – Responder. Einer der Gründe für unsere Annahme ist das Resultat der Studie von Takeaki et al. [75] bei Hämodialyse Patienten.

Diese Studie zeigte einen statistisch signifikant höheren CRP Wert in der Gruppe 1 (bestehend aus Patienten mit EPO – resistenter Anämie) verglichen zur Gruppe 2 (Patienten mit einem Eisenmangel) [75]. Folgend könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass der CRP Wert erhöht ist, weil eine chronische Entzündung oder eine Anämie der chronischen Erkrankung vorliegt und es deshalb auch zu einer Resistenzentstehung gegenüber dem rHuEPO kommt [75].

Das Ergebnis des CRP – Wertes unserer Studie fiel überraschend nüchtern aus. Der CRP – Wert war in beiden Gruppen ungefähr gleich. Der Mittelwert des CRP lag bei der Responder Gruppe bei 33,26 mg/dl und bei den NON – Responder bei 35,70 mg/dl. Dies bedeutet, dass in beiden Gruppen eine Form der chronischen Entzündung bzw. eine Komponente der ACD vorliegt, da die CRP Werte deutlich erhöht waren. Jedoch erlaubt die Höhe des CRP Wertes keine Vorhersage zwischen Response oder Non-Response auf die ESA Therapie in unserer Studie.

Theurl et al. [67] konnte zeigen, dass eine ACD bei an einer chronisch Infektionskrankheiten oder chronischer Polyarthritiden erkrankten Patienten durch die

Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen im Vergleich zum Normalkontrollkollektiv abgegrenzt werden kann.

Das Ergebnis der untersuchten proinflammatorischen Zytokine in unserer Studie ergab keinen Hinweis, dass der Serumspiegel von IL -1, -4, -6, -8, -10, TNF beta und INF gamma eine Unterscheidung zwischen den 2 Gruppen (Responder und NON – Responder) zulässt.

Ein klares Limit unserer Studie ist die laborchemische Messung der proinflammatorischen Zytokine. Da die Zytokine eine kurze Halbwertszeit besitzen und in niedrigen Serumspiegel vorhanden sind, und die Präanalytik eine große Bedeutung für die Aussagekraft hat.

Zusammenfassend muss das Zytokinprofil von Tumorpatienten mit ACD und Eisenmangelanämie in weiteren Studien untersucht werden, um passende etablierte Messverfahren zu entwickeln und zu standardisieren.

Das Pro-hepcidin kann derzeit nicht als möglicher prädiktiver Faktor für ein Vorhersagen der Darbepoetin alpha Therapie verwendet werden. Obwohl es bei Hämodialyse Patienten gute Studiendaten über das Pro-hepcidin gibt, trifft dies nicht auf die chemotherapie-assoziierte Anämie bei Tumorpatienten zu.

Der Zusatz von intravenösen Eisen zur Erythropoietin-Therapie führt zu einer signifikanten Erhöhung und Beschleunigung des Hämoglobinanstieges. Eine intravenöse Eisensupplementierung führt zur Verbesserung der Ansprechrate auf Erythrozyten-stimulierenden Agentien, Reduktion an benötigter Erythrozytenkonzentrate, der Verbesserung der Quality of life und in richtiger Dosierung kommt es auch zur Verminderung von schweren Nebenwirkungen. Wichtig ist auch, dass die Scheu von der intravenösen Eisentherapie abgelegt wird, da sie eine additive Therapieform bei Tumorpatienten mit chemotherapie-assoziierte Anämie darstellt und in weiterer Folge dadurch eine Verbesserung im Ansprechen der Therapie mit Darbepoetin alpha erzielt werden kann.

Wichtig ist auch zu sagen, dass die ESA's in den zugelassenen Indikationen eingesetzt werden sollten und der Ziel Hämoglobin < 12 g/dl nicht überschritten werden darf.

Eine mögliche plausible Erklärung für die erhöhte Mortalitätsrate sind die thromboembolischen Ereignisse. ESA's haben eine sehr gute "benefit-to-risk ratio" in den für sie zugelassenen Indikationen.

Im Rahmen unserer Studie stellte sich heraus, dass die Bestimmung von Serumeisen, Ferritin und der Transferrinsättigung vor Beginn einer Darbepoetin alpha Therapie einen guten Response vorhersagen können. Insbesondere ein Serum Eisenwert $> 38\mu\text{g/dl}$ kann mit 61%iger Sensitivität und einer Spezifität von 69 % ein gutes Ansprechen der Therapie voraussagen. Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass ein erhöhter Serumeisenwert ein ausgezeichneter Marker in der Vorhersage für das Ansprechen auf eine Darbepoetin alpha Therapie ist. Die Bestimmung der Eisenstoffwechselfparameter vor Einleitung einer Therapie ist daher dringend zu empfehlen.

Abschließend soll erwähnt werden, dass es wichtig wäre jene Patienten prätherapeutisch herauszufiltern, welche von der Gabe von ESA's profitieren können. Auch dieses Patientenkollektiv muss rechtzeitig identifiziert werden, welches eine Kombinationstherapie bestehend aus einer intravenösen Eisentherapie und mit Darbepoetin alpha benötigt, um ein gutes Ansprechen auf die ESA's Therapie zu erlangen.

Unsere Studie zeigt, dass es gute validierte Marker im alltäglichen Routinelabor gibt, welche eine Identifizierung eines Darbepoetin Responders erlauben. Daher sollten diese minimalen Kosten des Labors im Vergleich zur teuren ESA Therapie in Kauf genommen werden, um ein frühzeitige Vorhersage des Responses durchzuführen.

Es bedarf weiterer prospektiver Multicenter Studien, um die Resultate unserer Studie zu bestätigen und jene Patienten zu identifizieren, welche eine ESA Therapie in Kombination mit intravenösen Eisen benötigen.

Literaturverzeichnis

- [1] Innere Medizin Ausgabe 2006; Gerd Herold
- [2] Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
- [3] Ludwig H, Birgegard G, Barret – Lee P, et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS). *Blood* 100:234a-235a, 2002.
- [4] Thomas L, Thomas Ch, Heimpel H. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. *Deutsches Ärzteblatt/Jg.102/Heft 9/März* 2005.
- [5] www.med4you.at (http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_eisentabelle.htm) und [www.ruhrlabor.de](http://ruhrlabor.de) ([http://ruhrlabor.de/lexikon///Infoframe/e/Eisenstoffwechsel Diagnostik.htm](http://ruhrlabor.de/lexikon///Infoframe/e/Eisenstoffwechsel%20Diagnostik.htm))
- [6] Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 89:4248-4267;1997.
- [7] Basislehrbuch Innere Medizin 3.Auflage; H.Renz-Polster, S.Krautzig, J.Braun
- [8] Fishbane S et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *AM J Kidney Dis* 28:529-534,1996.
- [9] Henry DH: Supplemental iron. A key to optimizing the response of cancer-related anemia to rHuEPO? *Oncologist* 3:275-278,1998.
- [10] Huch R. et al. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie. *Therapiewoche* 20-1-2004
- [11] Kosch M, Schaefer RM: Indikation und praktische Durchführung der parenteralen Eisentherapie. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2003;115(11):380-4.
- [12] Macdougall I et al. World-wide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): Analysis of 1 004 477 patients from 1992 to 2001. Presented at the ASN World Congress of Nephrology. Oct.13-17,2001, San Francisco, CA.
- [13] Fachinformation: CosmoFer®. GRY-Pharma GmbH, Juni 2001.
- [14] RBC Concentrations. *Transfus Med Hemother* 2009;36:362-370.
- [15] Bokemayr C. et al. EORTC Guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *European journal of cancer* 43(2007)258-270.
- [16] Matti S. Apro, Hartmut Link. September Update 2007 on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoietin – Stimulating Agents. *The Oncologist* 2008;13(suppl 3):33–36

- [17] Weiss G. et al. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005 Mar 10;352(10):1011-23
- [18] Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-21.
- [19] Sullivan PS, Hanson DI, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected person: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91:301-8.
- [20] Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon γ exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995;162:134-8.
- [21] Maciejewski JP, Sella C, Sato T et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest* 1995;96:1085-92.
- [22] Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555-9.
- [23] Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-16.
- [24] Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocyte cells. *Blood* 2003;101:4148-54.
- [25] Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G403-G414.
- [26] Moura E., Noordermeer MA, Verhoeven N, Verheul AE, Marx JJ. Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemochromatosis patients. *Blood* 1998;92:2511-9.
- [27] Andrews NC: The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:991-4.
- [28] Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002;169:2204-9.
- [29] Tsuchihashi D. et al. Serum Pro-hepcidin as an Indicator of Iron Status in Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 12(3):226-231
- [30] Matzner Y, Levy S, Grossowicz N, Izak G, Hershko C. Prevalence and causes of anemia in elderly hospitalized patients. *Gerontology* 1979;25:113-9.

- [31] Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Huntingt)* 2002;16: Suppl 10:25-33.
- [32] Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974;290:1213-6.
- [33] Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
- [34] Kaltwasser JP, Gottschalk R: Erythropoietin and iron. *Kidney Int Suppl* 1999;69.S.49-S.56.
- [35] <http://laborlexikon.de/Infotexte/f/Ferritinindex.html>
- [36] Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;332:1689-92.
- [37] Graeber TG, et al. Hypoxia – mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 1996;379:88-91.
- [38] Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84:1056-63.
- [39] Henry D, Abels R, Larholt K. Correspondence: Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO/epoetin-alpha) therapy in cancer patients. *Blood* 1995;85:1676-8.
- [40] Goodnough LT, Bach RG. Anemia, transfusion, and mortality. *N Engl J Med* 2001;345:1272-4.
- [41] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
- [42] Österreichische Ärztezeitung Nr. 11 / 10.06.2009
- [43] Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103:3940-4.
- [44] Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin invest* 2004;113:1251-3.
- [45] Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis* 1999;5:346-52.

- [46] Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, Balakrishnan VS, Snyderman DR, Jaer BL. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1090-4.
- [47] Weiss G. Iron and immunity: a double edged sword. *Eur J Clin Invest* 2002;32: Suppl 1:70-8.
- [48] Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301-7.
- [49] Henry DH et al. Intravenous Ferric Gluconate Significantly improves response to Epoetin alpha versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving Chemotherapy. *The Oncologist* 2007;12:231-242.
- [50] Bastit et al. Randomized, Multicenter, Controlled Trial comparing the efficacy and safety of Darbepoetin Alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Journal of clinical Oncology* Vol.26.Nr.10,2008;1611-18.
- [51] Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823-33.
- [52] Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (INF γ , IL 10, IL 13 and TNF α) by T-cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1776-84.
- [53] Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003;14:511-9.
- [54] Mediaction guide revised in August 2008. AMGEN Manufacturing
- [55] Arcasoy MO, Amin K, Karayal AF, et al. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest* 2002;82:911-8.
- [56] Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003;24:1576.
- [57] Acs G, Zhang PJ, McGrath CM, et al. Hypoxia inducible erythropoietin signalling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol* 2003;162:1789-806.

- [58] Acs G, Acs P, Beckwith SM, et al. Erythropoitin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001;61:3561-5.
- [59] Groopman JE, Itri LM: Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 91:1616-1634;1999.
- [60] Birgegard G, Ludwig H, Nortier JWR, et al: Despite high prevalence of anemia and impact on performance status (PS), anemia treatment (Tx) rate is low in multiple myeloma/lymphoma (MM/L) patients (pts) according to European Cancer Anaemia Survey (ECAS). *Blood* 100:18b,2002.
- [61] Grotto W., Anemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25:12-21.
- [62] Dunst J. Hemoglobin level and anemia in radiation oncology: prognostic impact and therapeutic implications. *Semin Oncol* 2000;27:4-8.
- [63] Teicher BA, Holden SA, al Achi A, Herman TS. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSa2C murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 1990;50(11):339-44.
- [64] Green SL, Giaccia AJ. Tumor hypoxia and the cell cycle: implications for malignant progression and response the therapy. *Cancer J Sci AM* 1998;4:218-23.
- [65] Harris AL. Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002;2:38-47.
- [66] Littlewood TJ. Impact of haemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol* 2001;28:49-53.
- [67] Theurl I. et al. Dysregulated monocyte iron homestasis and erythropoetin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. 2006 Jan 24
- [68] Siemens Health Care Diagnostics Inc. Edition May 2008.
- [69] Roche Diagnostics GmbH. Version 2007
- [70] Roche Diagnostics GmbH. Version 2008
- [71] Roche Diagnostics GmbH. Version 2006
- [72] <http://flexikon.doccheck.com/Transferrin-Sättigung>
- [73] User`s Manual: Hepcidin ELISA; DRG Instruments Germany 2006/2007.
- [74] Produkt Information and Manual; FlowCytomix Human Basic Kit PE. Bender Medsystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2.

- [75] Takeaki Shinzato et al. Serum Pro-hepcidin level and iron homeostasis in Japanese dialysis patients with Erythropoietin (EPO)- resistant anemia. *Med Sci Monit*, 2008;14 (9):CR 431-437
- [76] Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *AM J Kidney Dis* 1997;29:319-33.
- [77] Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure:pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-138.
- [78] Van Wyck DB, Stivelman JC, Ruiz J et al. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 1998; 35:712-716.
- [79] Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(10):782-7.
- [80] Clinical update:intravenous iron for anemia. *The Lancet*;Vol.369,May 5,2007.
- [81] E.F.Unger et al. Erythropoiesis – Stimulating Agents – Time for Reevaluation. *N Engl J Med* 362;3; January 21, 2010.
- [82] Andrews NC. September update 2007 on EORTC GUIDELINES and Anemia Management with Erythropoiesis- Stimulating Agents. *N Engl J Med*. 1999;341:1986-1995.
- [83] Pak M, et al. *Blood*. 2006;108:3730-3735
- [84] Ludwig H. et al. Pooled Analysis of Individual Patient – Level Data from all Randomized, Double – Blind, Placebo – Controlled Trials of Darbepoetin alpha in the Treatment of Patients with Chemotherapy – Induced Anemia. *J Clin Oncol* June 2009 Nr. 17, Vol.27:2838-2847;
- [85] S.N.Westin et al. Incidence of symptomatic deep venous thrombosis with epoetin alfa or darbepoetin alfa treatment of anemia in patients with ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology* 105 (2007) 414-417.
- [86] Bohlius J. et al. Recombinant human erythropoiesis – stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta – analysis of randomises trials. *Lancet* 2009 May 2; 373 (9674):1532-42.
- [87] <http://www.laborlexikon.at/Lexikon/Infoframe/e/Eisen.htm>
- [88] http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_eisen.htm
- [89] National Comprehensive Cancer Network – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Chemotherapy- induced Anemia Version 1.2011; NCCN org.

[90] [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsand Providers/ucm200297.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm)

[91] S. Hösel, S. Stanzer, M. Eichinger, J. Horina, H.Samonigg, B. Tiran, B. Obermayer-Pietsch, T. Bauernhofer. Evaluation of iron metabolism parameters as predictive factors for response to darbepoetin alpha in cancer patients with chemotherapy-associated anemia. 2010 Proceedings of the Annual Meeting of the Austrian Society of Haematology and Oncology. Bregenz, April 8-10, 2010; Memo 2010 Vol3/Supplement 1: S19 P24.

[92] S. Hösel, S. Stanzer, S. Gusel, B. Ober-Mayer-Pietsch, B. Tiran, Hellmut S., T. Bauernhofer. Evaluierung des Pro-hepcidin Serumspiegels als Prädiktor für funktionellen Eisenmangel bei Patienten mit chemotherapie-assoziiierter Tumoranämie. „Biobanken – Schlüsselressourcen für die medizinische Forschung“- Wissenschaftliche Sitzung 3.12.2009, Wissenschaftliche Gesellschaft der Ärzte in der Steiermark.

Anhang

1. Poster: Evaluation of iron metabolism parameters as predictive factors for response to darbepoetin alpha in cancer patients with chemotherapy-associated anemia [91].
2. Abstract - Evaluierung des Pro-hepcidin Serumspiegels als Prädiktor für funktionellen Eisenmangel bei Patienten mit chemotherapie-assoziiierter Tumoranämie. Wissenschaftliche Sitzung 3.12.2009 [92]
3. Lebenslauf

Evaluation of iron metabolism parameters as predictive factors for response to darbepoetin alpha in cancer patients with chemotherapy-associated anaemia



Hösel S. ¹, Stanzer S. ¹, Eichinger M. ², Samonigg H. ¹, Horina J. ³, Tiran B. ⁴, Obermayer-Pietsch B. ², Bauernhofer T. ¹

Medical University of Graz

¹Division of Oncology, ²Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, ³Division of Nephrology and Dialysis, ⁴Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, Austria

INTRODUCTION

In recent studies intravenous iron administration in addition to the treatment with erythropoietin stimulating agents (ESA) of cancer patients with chemotherapy-associated anaemia (CAA) have demonstrated response rates up to 90%. However, iron is a potential growth factor for tumour cells and 40-60% of patients respond to ESA treatment alone. Guidelines for the use of intravenous iron administration in addition to ESA are lacking. Accordingly, a targeted approach for the use of intravenous iron administration would be desirable.

AIM OF THE STUDY

To evaluate the pre-therapeutic serum level of pro-hepcidin, iron, ferritin, transferrin, soluble transferrin receptor (sTfR), and transferrin saturation (TS) as potential predictive markers for response to darbepoetin alpha therapy in cancer patients with CAA.

PATIENTS AND METHODS

Patients: 105 patients were evaluated. Further characteristics are summarized in Table 1.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Pro-hepcidin concentrations were assayed by using a standardized ELISA (DRG Instruments) following the instructions of the manufacturer.

Iron metabolism parameters: The detection of all parameters (iron, ferritin, transferrin, soluble transferrin receptor (sTfR), transferrin saturation (TS) was performed in cooperation with the Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics via validated assays.

Statistical analyses: Statistical analyses were carried out using the SPSS system and p-values of ≤ 0.05 were regarded as significant.

RESULTS

➤ Sixty nine of 105 patients were classified as responders (65%) and 36 patients as non-responders (35%) to darbepoetin alpha therapy using an increase of hemoglobin level of $> 1\text{g/dl}$ within four weeks as denominator.

➤ Pro-hepcidin levels were not significantly different between the responder and non-responder group ($p = 0.870$, Figure 1).

➤ Responders had significantly higher iron levels ($54 \pm 37\ \mu\text{g/dl}$ vs. $34 \pm 19\ \mu\text{g/dl}$, $p = 0.001$, Figure 2A) as well as ferritin levels ($364 \pm 463\ \text{ng/ml}$ vs. $256 \pm 308\ \text{ng/ml}$, $p = 0.050$, Figure 2B), and transferrin saturation (TS) percentage ($17 \pm 11\%$ vs. $11 \pm 6\%$, $p = 0.003$, Figure 2C) compared to non-responders.

➤ Non-Responders had a higher ferritin-index ($p = 0.024$, Figure 2D) and a trend towards a higher sTfR level ($p = 0.056$, Figure 3).

➤ A ROC curve analysis revealed that an iron level with a cut off at $38\ \mu\text{g/dl}$ can predict response to darbepoetin alpha treatment with a sensitivity of 61% and a specificity of 69% (Figure 4).

➤ All findings concerning iron metabolism parameter distributions are summarized in Table 2.

CONCLUSION

➤ Our data suggest that in cancer patients with chemotherapy-associated anemia iron levels might be used to predict response to darbepoetin alpha treatment

➤ We suggest that patients with an iron level below $38\ \mu\text{g/dl}$ should receive intravenous iron supplementation in addition to darbepoetin alpha treatment.

➤ Further prospective studies to support our findings are warranted.

Table 1: Detailed characteristics of all patients included in the study

Characteristics	Responder	Non-Responder
Number (n)	69	36
Age (years) mean (range)	60 (20-82)	60 (34-77)
Gender		
Female	42	27
Male	13	23
Tumor Type		
Breast cancer	13	5
Gastrointestinal cancer	31	17
Other Types	8	7
Genitourinary cancer	8	3
Respiratory system	9	4
Tumor Response		
CR	0	1
PR	14	9
NC	19	6
PD	32	15
NE	4	5
Karnofsky-index (%) mean (range)	87 (60-100)	87 (60-100)
Chemotherapy	yes	yes

CR = Complete remission, PR = Partial remission, NC = No change, PD = Progressive disease, NE = Not evaluable

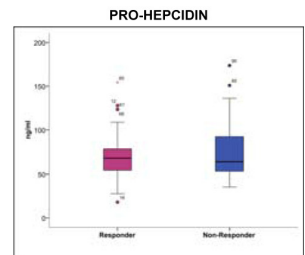


Figure 1: Levels of pro-hepcidin in ESA responders versus non-responders. No significant difference was found.

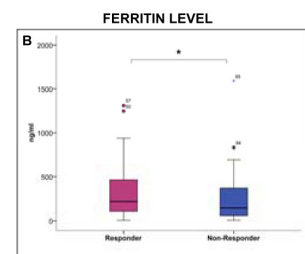
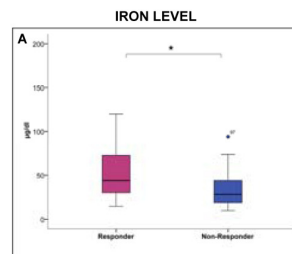


Figure 2A and 2B: Box plots illustrating that ESA responders had a significantly increased iron level (A) and a significantly higher serum level of ferritin (B) compared to non-responders. * $p \leq 0.05$

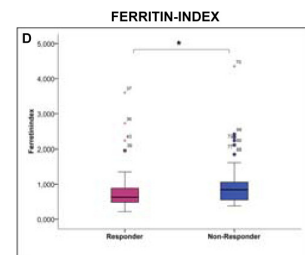
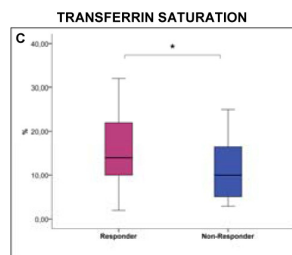


Figure 2C and 2D: Responders had a significantly higher transferrin saturation percentage (C) compared to non-responders. The non-responder group showed a significantly higher ferritin-index (D). * $p \leq 0.05$

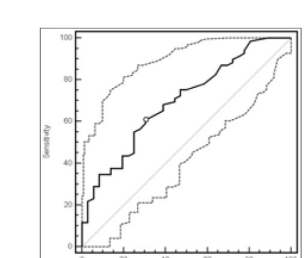
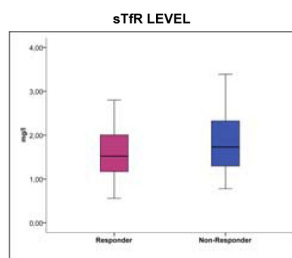


Figure 3: A trend towards a higher sTfR level in the non-responder group compared to the responder group was demonstrated.

Figure 4: ROC curve analysis illustrates that the iron level at a cut off at $38\ \mu\text{g/dl}$ can predict a response to darbepoetin alpha treatment with a sensitivity of 61% and a specificity of 69%.

Table 2: Differences of serum iron metabolism parameter in ESA responders and non-responders

	Iron ($\mu\text{g/dl}$)	Ferritin (ng/ml)	sTfR (mg/l)	Tf (μg)	TS (%)	Pro-hepcidin
Responder Gruppe (n = 69)						
Mean \pm SD	53.84 \pm 36.99	363.68 \pm 463.36	1.59 \pm 0.54	2333.33 \pm 627.20	16.88 \pm 11.42	69.12 \pm 23.75
Median	44.00	216.00	1.52	2230.00	14.00	68.30
Range (Minimum-Maximum)	(15.00-255.00)	(6.00-3441.00)	(0.56-2.80)	(1340.00-4660.00)	(2.00-78.00)	(17.90-154.30)
Non-Responder Gruppe (n = 36)						
Mean \pm SD	33.61 \pm 19.34	255.63 \pm 308.35	1.93 \pm 0.79	2286.66 \pm 474.08	11.00 \pm 6.16	74.11 \pm 33.71
Median	28.00	148.00	1.72	2225.00	10.00	64.15
Range (Minimum-Maximum)	(10.00-94.00)	(6.00-1590.00)	(0.78-4.38)	(1510.00-3490.00)	(3.00-25.00)	(35.10-173.70)
p-value	$p = 0.001$	$p = 0.050$	$p = 0.056$	$p = 0.995$	$p = 0.003$	$p = 0.879$

SD = Standard deviation, sTfR = soluble Transferrin-Receptor, Tf = Transferrin, TS = Transferrin saturation

2. Abstract

Evaluierung des Pro-hepcidin Serumspiegels als Prädiktor für funktionellen Eisenmangel bei Patienten mit chemotherapie-assoziiertes Tumoranämie.

Sarah Hösel, Stefanie Stanzer, Sylvia Gusel, Barbara Ober-Mayer-Pietsch, Beate Tiran, Hellmut Samonigg, Thomas Bauernhofer

Klinische Abteilung Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz

Einleitung

Jeder vierte onkologische Patient leidet unter einer tumorassoziierten Anämie. Neben der tumorbedingten Unterdrückung der Erythropoese kann die Anämie infolge von Chemo- und Strahlentherapie hervorgerufen werden. Im Vordergrund der chemotherapie-induzierten Anämie stehen auch durch inflammatorische Zytokine vermittelte Störungen der Erythropoese. Durch die Gabe von Erythropoietin (EPO)- Präparaten, wie zum Beispiel dem Darbepoetin alpha, kann die chemotherapie-assoziierte Anämie bei Tumorpatienten erfolgreich behandelt werden. Allerdings liegt die Ansprechrate auf diese Therapie nur bei 40-60%. Rezente Studien haben gezeigt, dass durch die Verabreichung von intravenösem Eisen in Kombination mit Erythropoietin die Ansprechrate auf bis zu 90% gesteigert werden kann. Eisen ist jedoch auch ein Wachstumsfaktor für Tumorzellen und die intravenöse Eisensupplementierung eine aufwendige mit möglichen Nebenwirkungen verbunden Therapieform. Um die intravenöse Eisentherapie zielgerichtet einsetzen sind neue Parameter zur Feststellung des funktionellen Eisenmangels notwendig. Pro-hepcidin ist ein Prohormon, welches durch das HAMP-Gen (HFE-2B) codiert ist und im Körper vermehrt gebildet wird, wenn ausreichend Eisen und Sauerstoff bzw. Interleukin-6 vorhanden sind. Durch frühzeitige Erkennung eines funktionellen Eisenmangels mit Hilfe von Pro-hepcidin könnte der funktionelle Eisenmangel vor Therapieeinleitung erkannt und die EPO-Therapie zielgerichtet durchgeführt werden.

Material und Methoden

In einer retrospektiven Studie wurden Tumorpatienten, welche Darbepoetin alpha als Therapie ihrer chemotherapie-induzierten Anämie erhielten in der Datenbank der Klin. Abt. für Onkologie identifiziert (n=107). Parallel wurden in der Biobank für diese Patienten prätherapeutische Serumproben ausgewählt. Aufgrund des Ansprechverhaltens auf die EPO-Therapie konnten die Patienten in die Gruppen der Darbepoetin-Responder und der Darbepoetin-NON-Responder unterteilt werden. Pro-hepcidin Spiegel; Fe-Status; Interleukin 1,-4, -6, -8, -10; CRP; TNF alpha; TNF beta und Interferon gamma wurden mittels ELISA, FlowCytomix ELISA oder passenden etablierten Analysemethoden (Blocklabor II) untersucht.

In einer Pilotphase wurden derzeit 25 Patienten zu je 12 Responder und 13 NON-Responder auf die oben genannten Parameter untersucht- und deren Ergebnisse statistisch analysiert.

Ergebnisse

In dieser Pilotsudie konnte ein nicht signifikanter Trend zu erhöhten Pro-hepcidin-Spiegel in der Gruppe der NON-Responder verglichen mit den Respondern gezeigt werden.

Die NON-Responder wiesen im Gegensatz zu den Respondern signifikant niedrigere Eisenspiegel ($p=0.030$) und eine signifikant erniedrigte Transferrinsättigung ($p=0.035$) auf.

In der Gruppe der NON-Responder konnte eine signifikant erhöhter solubler Transferrinrezeptor (sTfR) festgestellt werden ($p=0.019$).

Bis dato konnten keine signifikanten Unterschiede bei den inflammatorischen Zytokin Spiegel oder CRP Werten zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

Diskussion

Die Bestimmung der drei Eisenstoffwechselfparameter Eisen, Transferrinsättigung und sTfR vor Beginn einer Darbepoetin-Therapie können Patienten mit funktionellem Eisenmangel identifizieren und lassen eine Vorhersage eines schlechteren Ansprechens auf eine Darbepoetin alpha Therapie zu. Ob der Pro-hepcidin-Spiegel einen zusätzlichen Parameter zur Bestimmung des funktionellen

Eisenmangels bei Patienten mit chemotherapie-assoziiertes Anämie darstellt, wird in der Auswertung der Daten aller in die Studie eingeschlossen Patienten zeigen.

LEBENS LAUF

SARAH HÖSEL

ZUR PERSON

NAME	Sarah Hösel
ADRESSE	Hart 8 9133 Miklauzhof
TELEFON	0664/4634085
E-MAIL	sarah_hoesel@hotmail.com
STAATSANGEHÖRIGKEIT	Österreich
GEBURTSDATUM	22.08.1986
GEBURTSORT	Bad Eisenkappel

SCHUL- UND BERUFS AUSBILDUNG

1992 – 1996	Volksschule Sittersdorf
1996 – 2004	Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium Alpen - Adria -Gymnasium Völkermarkt (Realgymnasium mit ergänzendem Unterricht in Biologie und Umweltkunde, Physik und Chemie)
18. JUNI 2004	<i>Abschluss durch Reifeprüfung</i>
2004 – 2010	Humanmedizinstudium an der Medizinischen Universität Graz

FAMULATUR

Februar 2006	2 Wochen Elisabethinen Krankenhaus Klagenfurt (Chirurgie)
Juli 2006	4 Wochen Elisabethinen Krankenhaus Klagenfurt (Chirurgie)
Juli 2007	2 Wochen Landeskrankenhaus Klagenfurt (Interne Medizin)
Juli 2007	2 Wochen Landeskrankenhaus Klagenfurt (Anästhesie)
Februar 2008	2 Wochen Landeskrankenhaus Klagenfurt (Neurologie)
Juli 2008	4 Wochen Landeskrankenhaus Klagenfurt (Interne Medizin)

BERUFSERFAHRUNGEN (STUDIENBEGLEITENDE TÄTIGKEITEN)

SOMMER 2000 – 2010 Ferrialjob im Gasthaus Mochoritsch (Küchenkraft, Servicekraft)
1. Juli – 31. August 2005 Ferrialjob im Büro bei der Firma Gojer (Recycling Company)

PERSÖNLICHE FÄHIGKEITEN UND KOMPETENZEN

AKUPUNKTUR DIPLOM der ÖGKA 18. Juni 2010

EDV-KENNTNISSE MS-Office
 Adobe CS3 (Acrobat 3D, Photoshop)

MUTTERSPRACHE Deutsch

SONSTIGE SPRACHEN Englisch in Wort und Schrift
 Kenntnisse in Slowenisch Wort und Schrift
 Latein

MUSIK Blockflötenunterricht 1992 -1997
 Querflötenunterricht 1996 – 2003 (Mittelstufenprüfung, Bronze
 – Leistungsabzeichen)
 Klavierunterricht 2001 – 2003
 8 Jahre Mitglied in der Musikkapelle Möchling/Stein im
 Jauntal

HOBBIES UND INTERESSEN Radfahren, Wandern, Schwimmen, Schifahren, Klettern,
 Lesen, Musik, Filme