



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

“Anämiemanagement”

verfasst von

Sanja Kisler

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

*„Wir sind nicht nur verantwortlich für das, was wir tun,
sondern auch für das, was wir nicht tun.“*

Molière

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich mich für die fachliche und persönliche Unterstützung bei Personen und Institutionen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Ganz besonderer Dank gilt:

Meiner Betreuerin, Frau Prof. Rosa Lemmens-Gruber, für die Vermittlung dieses Diplomarbeitsthemas und für den Einblick in das Berufsbild der klinischen Pharmazie.

Meinem Betreuer im Krankenhaus dem Kaiser-Franz-Josef-Spital Apothekenleiter Mag. Dr. Robert Terkola für die Organisation und fachliche Unterstützung, die mir half meine Ideen zu konkretisieren.

Allen Patienten der onkologischen Station, den Ärzten, dem Pflegepersonal, sie waren immer sehr freundlich.

Tausend Dank an meine Familie, die mich in allen Entscheidungen bedingungslos unterstützen und mir mein Studium ermöglicht haben.

Ein großer Dank an meinen Freund und unsere Tochter Sara für die liebevolle Unterstützung.

Abschließend ein großes Danke an meine Freund/innen, die immer fest an mich geglaubt haben.

INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG.....	9
1.Hämatopoese.....	9
1.1. Allgemeine Grundlagen.....	9
1.2. Erythropoese	10
1.3.Erythropoetin	11
2. Anämie.....	12
2.1. Allgemeine Grundlagen.....	12
2.1.1. Definition.....	12
2.1.2. Einteilung.....	12
2.1.3. Pathogenese.....	13
2.1.4. Symptome.....	14
2.1.5. Allgemeine Prinzipien der Therapie.....	14
2.1.6. Anämieformen.....	15
3. Tumoranämie und Chemotherapie induzierte Anämie	17
3.1. Allgemeine Grundlagen	17
3.2. Pathogenese der Tumoranämie	18
3.3. Chemotherapie induzierte Anämie.....	19
3.4.Symptomatik und Folge der Tumoranämie.....	19
3.4.1. Chronischer Erschöpfungszustand(Fatigue) und Lebensqualität.....	20
3.4.2. Tumoroxygenierung.....	22
4. Management von Chemotherapie induzierter Anämie und Behandlungskonzepte.....	23
4.1. Die Bluttransfusion.....	23
4.2. Erythropoese stimulierende Proteine (ESA)	23
4.2.1. Nebenwirkungen der ESA-Therapie	24
5. Leitlinien für den Einsatz von ESA bei einer Chemotherapie–induzierten Anämie.....	26
5.1. EORTC.....	26

5.2. ASCO/ASH.....	28
5.3. ÖGHO.....	30
5.4. ESMO.....	31
5.5. FDA.....	33
II ZIEL DIESER DIPLOMARBEIT.....	34
III METHODIK.....	35
IV ERGEBNISSE.....	36
1. Demographische Daten.....	37
2. ICD-Diagnosen.....	42
3. Anämien.....	44
4. Behandlungsmöglichkeiten einer Tumor-/Chemotherapie-induzierten Anämie.....	47
5. Häufigste Chemotherapieschemata.....	53
V DISKUSSION.....	58
VI ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	61
VII ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	65
VIII TABELLENVERZEICHNIS.....	66
IX LITERATURHINWEIS.....	67
Lebenslauf	73

I EINLEITUNG

1. HÄMATOPOESE

1.1. Allgemeine Grundlagen

Als Hämatopoese wird der Prozess der Bildung der Zellen des Blutes aus blutzellbildenden Stammzellen genannt. Die Blutzellen haben eine begrenzte Lebensdauer und deswegen ist die Hämatopoese ein Prozess der sich ständig wiederholt. Man unterscheidet die pränatale und die postnatale Hämatopoese. Die postnatale Hämatopoese hat zwei getrennte Wege: Myelopoese und Lymphopoese (Hermann et al. 1996). Aus einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle entstehen einerseits die Zellen der Erythropoese und Monozyten und Thrombozyten und andererseits die Zellen der Granulozytopoese (Mahlberg et al. 2005).

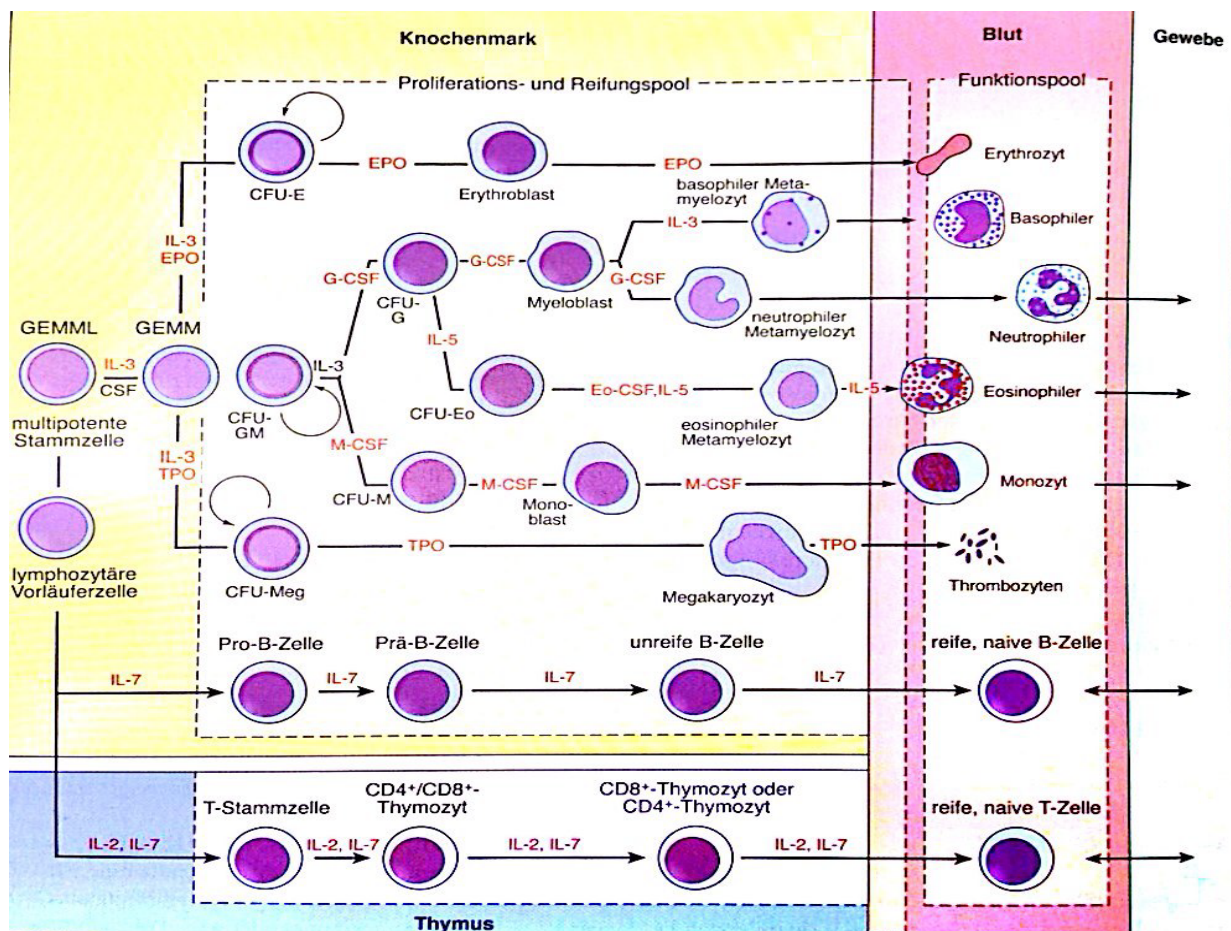


Abb.1 Hämatopoese (Schema)
(Speckmann et al. 2008)

1.2. Erythropoese

Erythrozytopoese findet im roten Knochenmark statt und ist ein Reifungsprozess der kernhaltigen Erythroblasten in Erythrozyten (Abb. 2). Die reifen Erythrozyten sind kernlose Zellen, die sich nicht mehr vermehren können. Durch den Reifungsprozess von Vorläuferzellen wird der Kern immer kleiner und verschwindet endgültig (Mahlberg et al. 2005). Der Reifungsprozess vom Proerythroblasten bis zur kernlosen Zelle dauert 5 Tage. Es kommt zu mehreren Teilungen und aus einem Proerythroblasten entstehen 8 – 16 Erythrozyten. Man kann den Prozess in 4 Stufen einteilen:

- I. *Proerythroblasten (Pronormoblasten)* sind die unreifsten Zellen.
- II. *Basophile Erythroblasten (Makroblasten)* sind ein wenig reifer mit hohem RNS-Gehalt und etwas Hämoglobin.
- III. *Polychromatische Erythroblasten (Normoblasten)* sind die reifsten Zellen der Erythropoe und können sich teilen.
- IV. *Oxyphile Erythroblasten (Normoblasten)* sind Zellstrukturen, die nur noch einen teilungsunfähigen Kern enthalten und der wird letztendlich ausgestoßen. Die kernlosen Erythrozyten haben im Zytoplasma Hämoglobin, das für die rote Plasmafärbung verantwortlich ist.

Bei den Erythrozyten kann man noch maximal 2 Tage nach der Befreiung vom Kern Spuren von RNS und Organellen finden (polychromatische Erythrozyten). Nach der Vitalfärbung entstehen sogenannte Retikulozyten (Hermann et al. 1996).

Die voll ausgereiften Erythrozyten haben eine Lebensdauer von ca. 110 –120 Tagen. Danach werden sie phagocytiiert (Mutschler et al. 2008) von Makrophagen der Milz und des Knochenmarks. Hier werden sie abgebaut und die Abbaustoffe (Eisen und Eiweißbestandteile) werden für die neue Biosynthese verwendet oder das Porphyrin des Farbstoffs wird in Bilirubin umgewandelt und letztendlich als Urobilin ausgeschieden (Hermann et al. 1996).

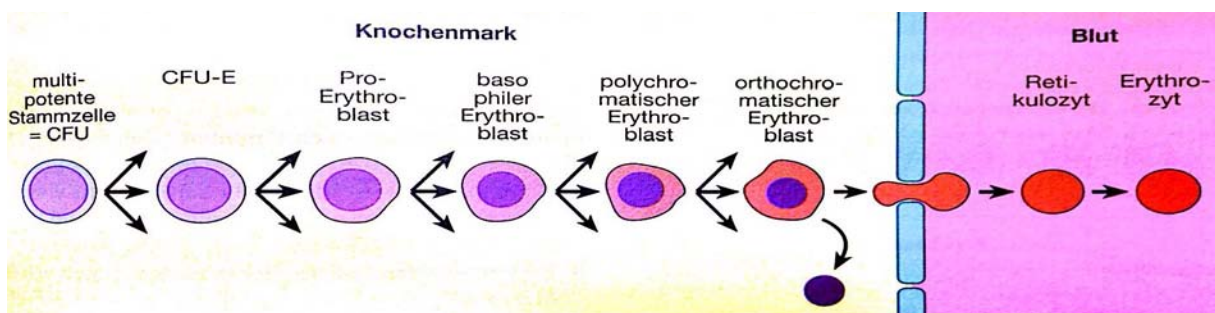


Abb.2: Erythropoese im Knochenmark (Schema)

(Speckmann et al. 2008)

1.3. Erythropoetin (EPO) :

Erythropoetin ist ein hämatopoetisches Wachstumshormon, verantwortlich für den normalen Ablauf einer Erythropoese. Es wird in den peritubulären Zellen des distalen Tubulus in den Nieren gebildet (Karow et al. 2010). Postnatal wird fast die ganze Erythropoetin-Menge in den Nieren gebildet und bei einem Fetus, also pränatal, ausschließlich in der Leber. Erythropoetin stimuliert die Proliferation und Reifung von Erythrozyten (Silbernagl et al. 2007).

Unter normalen physiologischen Bedingungen, wenn keine Hypoxie vorliegt, ist der Erythropoetin-Plasmaspiegel zwischen 0,01 und 0,03 IE/ml. Die Konzentration steigt sehr stark bei einer Anämie oder Hypoxie, der Plasmaspiegel kann bis zu 1000fach höher sein (Dingermann et al. 2002).

Durch eine Hypoxie in der Niere wird die Erythropoetin-Synthese gefördert und Erythropoetin bindet an EPO- Rezeptoren (Rezeptorassoziierte Tyrosinkinase) auf der Oberfläche von Erythrozytenvorläuferzellen und führt zur Stimulierung von Proliferation und Differenzierung der roten Blutkörperchen (Karow et al. 2010). Neben der Reifung der erythropoetischen Vorläuferzellen wird die Hämoglobinbiosynthese induziert (Hermann et al. 1996).

Erythropoetin ist ein körpereigenes saures Glykoprotein, das aus 165 Aminosäuren besteht und hat einen Molekulargewicht von ca. 34 kDa. Humanes Erythropoetin kann in drei Formen vorkommen: alfa-, beta- und asilano-Erythropoetin. Diese drei Strukturen unterscheiden sich im Aufbau. Der Unterschied zwischen alfa- und beta-Erythropoetin ist klein und liegt im Glykosylierungsmuster. Das asilano-Erythropoetin unterscheidet sich deutlich durch Fehlen der endständigen Neuraminsäurereste. Für die Wirkung ist die Glykosylierung essentiell (Dingermann et al. 2002).

2. ANÄMIE

2.1. Allgemeine Grundlagen

Die Anämie wird nicht als eine Erkrankung diagnostiziert, sondern als Symptom einer Grunderkrankung. Jede unklare Anämie muss geklärt werden, da es sehr wichtig für die Erkennung der Grunderkrankung ist, die Pathogenese der vorliegenden Anämieform zu verstehen (Beutel et al. 2003).

2.1.1. Definition

Die Anämie definiert man als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl unterhalb des Normalwertes, der alters- und geschlechtsspezifisch ist (Heimpel et al. 1996, Mahlberg et al. 2005). Wichtigste Laborparameter für die Diagnose einer Anämie ist die Hämoglobin-Konzentration: Eine Anämie liegt bei einem Hb-Wert < 14 g/dl bei Männern und < 12,5 g/dl bei Frauen vor (Heidermann et al. 1996).

2.1.2. Einteilung

Wichtige Laborparameter die herangezogen werden für die Differentialdiagnose einer Anämieform: MCV, MCH, Serumferritin und Retikulozytenzahl (Heimpel et al. 1996).

Einteilung der Anämie nach der Erythrozytenmorphologie:

MCV 80-95 fl

MCH 27-34 pg

MCHC 30-35 g/dl (Possinger et al. 2007)

1. Hypochrome – mikrozytäre Anämie: MCV < 85 fl

MCH < 27 pg

2. Normochrome – normozytäre Anämie: MCV 85-98 fl

MCH 28-34 pg

3. Hyperchrome – makrozytäre Anämie: MCV > 95 fl

MCH > 27 pg

(Mahlberg et al. 2005)

2.1.3. Pathogenese:

Eine Anämie entsteht durch Störungen der Erythropoese und des Eisenstoffwechsels: Mangel an pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen, Virusinfekt, Autoimmunreaktion, Erythropoetinmangel bei Niereninsuffizienz, chronische Entzündungen und Tumoren, Mangel an Folsäure oder Vit.B12, Störungen der Hämoglobinbiosynthese (Silbernagl et al. 1998).

Eine kürzere Lebensdauer der Erythrozyten führt auch zu einer Anämie (hämolytische Anämie) (Possinger et al. 2007).

Der Eisenbedarf ist altersabhängig und geschlechtsspezifisch.

Das zweiwertige Eisen wird aus dem Dünndarm (vor allem aus Duodenum und oberem Jejunum) in die Mukosa-Zellen aufgenommen. Die Aufnahme wird durch Vitamin C Einnahme, sauren pH-Wert, Glucose und Aminosäuren gefördert. Die Eisen-Aufnahme wird durch manche Faktoren gehemmt, wie z.B.: Oxalate, Phytate, Phosphate, Tannine und basischer pH-Wert im Darm. Die Eisenaufnahme wird durch Hepcidin reguliert. Hepcidin ist ein Polypeptid und wird in der Leber produziert. Der Hepcidin-Spiegel wird durch chronische Entzündungen erhöht und führt zu verminderter Eisenresorption. Bei vorliegender Hypoxie oder Eisenmangel ist der Hepcidin-Spiegel erniedrigt und führt zu einer erhöhten Eisenaufnahme.

Zweiwertiges Eisen wird in die Mukosa-Zellen mittels Exporter Ferroportin 1 aufgenommen und wird durch Hephaestin oxidiert und erst als dreiwertiges Eisen an Transferrin gebunden und wird so zu den Erythropoese-Zellen mit Transferrin-Rezeptoren transportiert (Wehling et al. 2011) (Abb. 3).

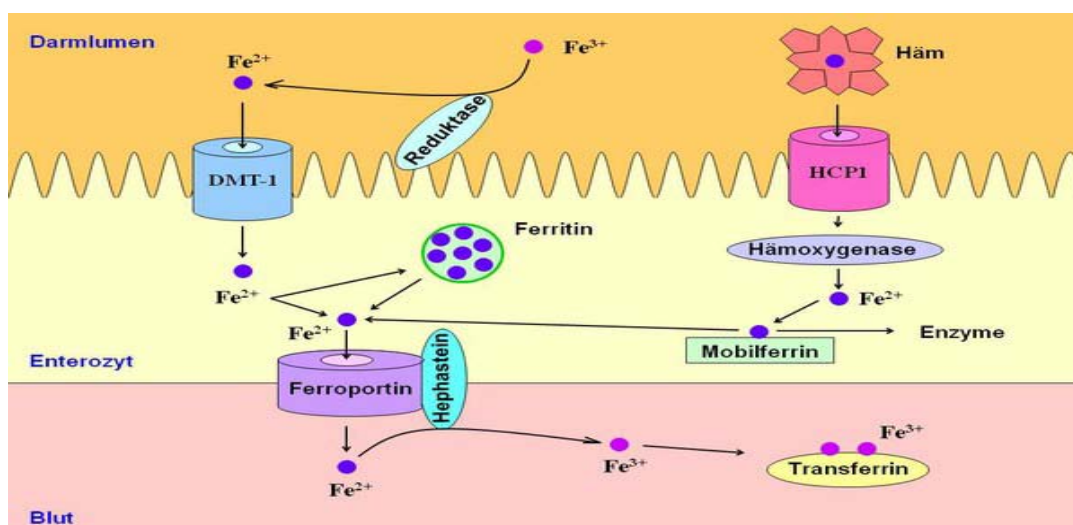


Abb.3: Eisenaufnahme
(Hastka et al. 2011)

2.1.4. Symptome:

Allgemeine Symptome einer Anämie sind: Blässe, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Tachykardie, Dyspnoe, Ohrensausen. Wie intensiv die Symptome bei einer Anämie werden hängt von der Grunderkrankung ab, wie schnell sich die Anämie entwickelt hat, vom Alter des Patientes, ob der Anämie-Patient eine Herz- oder Lungenerkrankung schon hat (Mahlberg et al. 2005). Eine Anämie ist besonders gefährlich für ältere Patienten, es kann zu einer Herzinsuffizienz oder eine Angina pectoris führen oder eine bestehende noch schlimmer machen (Heidermann et al. 1996).

2.1.5. Allgemeine Prinzipien der Therapie

Eine Anämie wird in der ersten Linie nicht behandelt, es werden zuerst die Ursachen der Anämie geklärt. Nur im Fall einer transfusionsbedürftigen Anämie wird die Anämie behandelt bevor man die Grunderkrankung erkannt hat. Eine chronische Anämie mit einem Hb-Wert < 8 g/dl wird meistens als transfusionsbedürftige Anämie gesehen, obwohl besonderes bei jüngeren Patienten auch niedrigere Hb-Werte toleriert werden. Ältere Patienten und herzkranken Patienten sind sehr gefährdet durch eine Hypoxie; deswegen ist es wichtig in diesem Fall an eine Transfusion zu denken. Erythropoetin-Therapie ist zugelassen nur für spezielle Fälle (Possinger et al. 2007).

Eine Eisenmangelanämie wird mit zweiwertigem Eisen 100-200 mg/Tag 2-3 Monate lang behandelt; nach der Steigerung der Hb-Konzentration wird das Präparat wieder abgesetzt. Nur sehr selten wird eine Eisenmangelanämie mit parenteralen Eisenpräparaten behandelt (Heidermann et al. 1996).

2.1.6. Anämieformen

1. Hypochrome Anämien:

- 1.1. Eisenmangalanämie
- 1.2. Eisen-Verteilungsstörung
- 1.3. Sideroblastische Anämie
- 1.4. Thalassämie

2. Megaloblastäre Anämien

3. Hämolytische Anämien:

3.1. Korpuskuläre hämolytische Anämien:

- 3.1.1. *Hereditäre Sphärozytose*
- 3.1.2. *Hereditäre Elliptozytose*
- 3.1.3. *Hereditäre Stomatozytose*
- 3.1.4. *Akanthozytose*
- 3.1.5. *Enzymdefekte*
- 3.1.6. *Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)*
- 3.1.7. *Thalassämie*
- 3.1.8. *Sichelzellanämie und andere Hämoglobinopathien*

3.2. Extrakorpuläre hämolytische Anämien:

- 3.2.1. *Immunhämolytische Anämien*
- 3.2.2. *Traumatische Hämolytische Anämien*
- 3.2.3. *Hämolytische Anämien bei Infektionen*
- 3.2.4. *Mikroangiopatische hämolytische Anämien*
- 3.2.5. *Hämolytische Anämien durch chemische und physikalische Noxen*
- 3.2.6. *Hyperspleniesyndrom*

4. Aplastische Anämien

5. sog. „pure-red-cell“-Aplasie

6. andere normochrome Anämien:

6.1. Renale Anämie

6.2. sog. Tumoranämie

7. Myelodysplastische Syndrome

(Heidermann et al. 1996)

3. TUMORANÄMIE UND CHEMOTHERAPIE INDUZIERTE ANÄMIE

3.1. Allgemein

Zu den Anämien chronischer Erkrankungen (ACE) gehören tumorbedingte Anämien und chronische Anämien bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen (Nowrouzian et al. 2002).

Bei 19% der Patienten mit einer ACE liegt eine Krebserkrankung im Hintergrund (Bokemeyer et al. 2003).

Die Anämie entwickelt sich infolge einer schweren und malignen Grunderkrankung (Desai et al. 2005). Bei der Hälfte der Krebspatienten tritt die Anämie (Mercadante et al. 2000) als Nebenerscheinung einer Chemo- und Strahlentherapie auf (EORTC 2004).

Das Anämierisiko steigt besonders bei Patienten mit malignen Lymphomen, Multiplem Myelom, Bronchialkarzinom, gynäkologischen Tumoren, Urogenitaltumoren (Mercadante et al. 2000) und im Rahmen einer myelosuppressiven Chemotherapie (EORTC 2004) insbesondere Platin-haltiger Chemotherapien (Groopman et al. 1999).

Die Schwere der Anämie ist einerseits abhängig von der Art der Neoplasie und andererseits von der Art und Anzahl der Chemotherapiezyklen (Monnerat et al. 1999).

Bis zu 60% der Tumorpatienten werden anämisch, mit Hämoglobinwerten von 7 - 11 g/dl (Henry et al. 1994).

3.2. Pathogenese der Tumoranämie:

Die ACE entsteht meistens als Folge einer Störung der Eisenhomöostase, reduzierter Erythropoetin-Synthese und durch Schädigung der erythropoetischen Vorläuferzellen.

Die normochrome und normozytäre Anämie sind die häufigsten Arten der ACE, mit einem Hb-Wert unter 9,5 g/dl und mit einer verminderten Retikulozytenzahl.

Die ACE entsteht durch Angriff von Mikroorganismen, malignen Zellen oder Autoimmunerkrankung auf das Immunsystem; es kommt zur Aktivierung von Makrophagen und Monozyten, die dann weiter durch IL-1 die T-Lymphozyten aktivieren.

Aktivierte CD3-Lymphozyten schütten die Zytokine aus, die dann die EPO Produktion in der Niere blockieren und das führt weiter zur Hemmung der Erythropoese (Karow et al. 2010). Die Knochenmarkstromazellen werden aktiviert, durch TNF-alfa aus den Monozyten und Makrophagen, und es wird Interferon-beta synthetisiert, was dann zusätzlich zu einer Störung der erythroid programmierten Vorläuferzellen CFU-E (colony forming unit erythrocyte) und BFU-E (erythroid burst forming unit) im Knochenmark führt. Die aktivierten T-Lymphozyten synthetisieren Interferone (alfa und gamma), die gemeinsam mit TGF-beta und TNF-alfa die Proliferation von CFU-E und BFU-E blockieren (Nowrouzian et al. 1996).

Die älteren Erythrozyten werden mehr als bei Gesunden von Makrophagen phagozytiert (Karow et al. 2010).

Bei den Gesunden werden abgebaute Erythrozyten und das Eisen der neuen Hb-Synthese zur Verfügung gestellt. Der Prozess ist bei ACE und Tumoranämie gestört. Das Eisen wird verstärkt in den aktivierten Makrophagen aufgenommen und in Form von Ferritin gespeichert. So entsteht ein Eisenmangel (Nowrouzian et al. 2002).

Bei einer ACE wird das Peptid Hepcidin in der Akutphase 100-fach mehr von der Leber produziert. Das Peptid Hepcidin spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnose und Entstehung von ACE. Das Peptid blockiert die intestinale Eisenaufnahme und Eisenfreisetzung durch Makrophagen (Nemeth et al. 2006).

Schwere der Anämie	WHO	EORTC	NCI
Grad 0	≥ 11	> 12	Normbereich
Grad 1 (mild)	9,5-10,9	10-12	10-Normbereich
Grad 2 (moderat)	8-9,4	8-9,9	8-9,9
Grad 3 (schwer)	6,5-7,9	6,5-7,9	6,5-7,9
Grad 4 (lebensbedrohlich)	$< 6,5$	$< 6,5$	$< 6,5$

Tabelle 1: Graduierungssystem der Anämie anhand des Hämoglobinswertes (g/dl)

WHO: World Health Organization

EORT: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

NCI: National Cancer Institut

(Bokemeyer et al. 2007)

3.3. Chemotherapie induzierte Anämie:

Sehr viele klinisch eingesetzte Zytostatika haben als Folge eine zeitlich begrenzte Knochenmarksinsuffizienz. Nach der ersten Zytostatika-Gabe kommt es als Folge der Knochenmarksinsuffizienz zu Leuko- und Neutropenie, später Thrombozytopenie und Anämie.

Zur hämatopoetischen Regeneration kommt es meistens 1-2 Wochen nach dem letzten Chemotherapie-Zyklus und wird erst nach 3-4 Wochen abgeschlossen. Deswegen werden die meisten Chemotherapie-Zyklen in einem Intervall von 2-4 Wochen wiederholt.

Nach der Wiederholung der Chemotherapie-Zyklen kommt es zu einer kumulativen Schädigung des Knochenmarks und letztendlich kann eine Dauerschädigung des hämatopoetischen Gewebes zurückbleiben.

Eine hämatopoetische Insuffizienz kann auch nach Einwirkung ionisierender Strahlen eintreten.

Eine Strahlentherapie wird sehr oft mit Chemotherapie kombiniert. Es kommt sehr oft vor, dass eine Chemotherapeutika-Applikation einer wirksamen Dosis bei vorbestrahlten Patienten nicht möglich ist (Heimpel et al. 1996).

Platinhaltige Zytostatika führen aufgrund ihrer Nephrotoxizität zu Störung der Erythropoetin-Synthese (Groopman et al. 1999).

3.4. Symptomatik und Folge der Tumoranämie / Chemotherapie induzierten Anämie

Die Tumoranämie oder Chemotherapie induzierte Anämie ist charakterisiert durch typische Anämiesymptome.

Wie wichtig die Behandlung einer Tumor-, Chemo- oder Radio – induzierten Anämie ist, erklärt ein führender europäischer Onkologe und Koautor der Richtlinien, Dr. Matti Aapro: „Wir müssen die Behandlung von Anämie bei Krebs sehr ernst nehmen, weil sie einschneidende Auswirkungen auf fast das gesamte Organsystem des Körpers hat. Patienten leiden unter einer ganzen Reihe von Symptomen, u.a. unter einer sehr beeinträchtigenden Erschöpfung, die sich störend auf grundlegende Aktivitäten wie Nahrungszubereitung, Sozial- und Sexualleben und die Konzentration auswirkt und somit eine tiefgreifende Verschlechterung der Lebensqualität mit sich bringt. Vielen Ärzten ist nicht bewusst, dass,

weil wir heutzutage Schmerzen viel besser bekämpfen können, Erschöpfung das wichtigste Symptom ist, das Patienten von ihrem Arzt behandelt wissen wollen.“(www.ots.at, 2004)

3.4.1. Chronischer Erschöpfungszustand (Fatigue) und Lebensqualität

Eine Anämie liegt immer dann vor, wenn es zu einer Verminderung der Erythrozyten-Konzentration unterhalb des Normalbereiches kommt. Hämoglobin ist für Sauerstofftransport notwendig und nachdem Hämoglobin Bestandteil des Erythrozyten ist, sinkt bei einer Minderung der Erythrozyten-Konzentration auch der Hämoglobin-Wert und Sauerstoff wird nicht genügend transportiert; also unser Körper braucht mehr Kraft um den nötigen Sauerstoff zu transportieren. Aufgrund von mehr Aufwand des Körpers werden Patienten schneller müde und energielos (ASCO, 2002).

Als Folge einer so verminderten Sauerstoffversorgung des Körpers, kommt zu einer Energiereduzierung und Erschöpfungssymptom. Das Erschöpfungssymptom ist die Nebenerscheinung einer Anämie und begünstigt zusätzlich die Verschlechterung der Lebensqualität bei den Tumorpatienten (NICE, 2004).

Sehr viele Tumorpatienten entwickeln während der Behandlung mit Chemotherapeutika oder Bestrahlung eine Chemotherapie induzierte Anämie und als Nebenerscheinung ein chronisches Erschöpfungs- oder Fatigue Symptom (NCCN, 2003).

Abhängig von der Krebsart entwickelt sich bei 70-100% der Patienten das Erschöpfungs-Symptom. Es bleibt sehr oft unbehandelt und kann noch jahrelang nach Beenden der Chemotherapie bzw. Tumorthherapie bestehen bleiben. Das ist eine besondere Erschöpfungsart, die nicht mit einer Müdigkeit vergleichbar ist. Das Fatigue-Symptom kann man beschreiben als einen extremen körperlichen und seelischen Erschöpfungszustand. Die normalen alltäglichen Aufgaben sind für die betroffenen Patienten zu anstrengend und unmachbar. Die Folgen so einer extremen Erschöpfung sind Hoffnungslosigkeit, Isolation und Einsamkeit (ÖAZ, 2005).

Das Fatigue-Symptom ist seit dem Jahr 2000 registriert als eigenständiges Krankheitsbild in den ICD (International Classification of Diseases). Das Symptom beeinträchtigt sehr stark die Lebensqualität und die Aktivitäten bei den Tumorpatienten. Die allgemeinen Beschwerden eines Fatigue-Symptoms sind: Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Konzentrationsstörungen, Kraftlosigkeit, depressive Verstimmung, anhaltende Müdigkeit.

Dieses Symptombild lässt sich durch Ruhe und Schlaf nicht verbessern (Iop et al. 2004).

Eine Studie zeigte, dass das Symptom für befragte Tumorpatienten schlimmer ist als der Schmerz. Für 41% der befragten Tumorpatienten wäre wichtiger die Erschöpfung zu behandeln und für 34% wäre die Schmerzbehandlung wichtiger gewesen. Für 94% der befragten Onkologen ist der Schmerz wichtiger zu behandeln als die Erschöpfung und nur 5% aller befragten Onkologen haben die Erschöpfung als ein großes Problem angesehen. Diese Studie zeigt uns, dass die Fatigue-Problematik nicht ernst genug genommen wird (Vogelzang et al. 1997).

Eine rechtzeitige ESA-Gabe reduziert die Transfusionsbedürftigkeit, führt zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität und im Idealfall wird eine Anämie korrigiert.

Die Sterblichkeit der Tumorpatienten mit Anämie ist erhöht, und deswegen gehört die symptomatische Anämie korrigiert. Bei einer symptomatischen Anämie ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Erythropoese stimulierenden Stoffen indiziert, um die Lebensqualität zu verbessern (Karow et al. 2010).

Sehr viele Tumorpatienten, die eine Tumoranämie oder eine Chemotherapie induzierte Anämie haben, bleiben oft unbehandelt, obwohl die Anämiebehandlung wichtig wäre für das positive Ergebnis einer Tumorthherapie. Die positive Auswirkung der Behandlung einer Tumoranämie wurde mehrmals bestätigt. Dass die Tumoranämie nicht so ernst genommen wird, zeigt uns die größte Studie zur Anämie bei Tumorpatienten (ECAS). Zum Zeitpunkt der Daten-Erfassung waren 70% der Tumorpatienten anämisch und davon wurde die Anämie nur bei 38,8% der Tumorpatienten behandelt (Ludwig et al. 2004).

Die Chemotherapie induzierte Anämie gehört unbedingt behandelt, da es zur Hb-Wert Erhöhung kommt und die Lebensqualität verbessert wird. Somit wird das Mortalitätsrisiko reduziert und die Überlebenschance erhöht. Die Anämiebehandlung wirkt auch positiv bei einer Reduzierung von kardiovaskulären Erkrankungen und anderen physiologischen Funktionen (Strippoli et al. 2003).

Einige Studien zeigten wie wichtig die Anämiebehandlung mit Erythropoese stimulierenden Proteinen für die Verbesserung der tumorassoziierten Fatigue ist.

Cella et al. zeigten in einer Studie, wie niedrige Hb-Werte mit dem Fatigue-Symptom in Verbindung stehen (Cella et al. 1997).

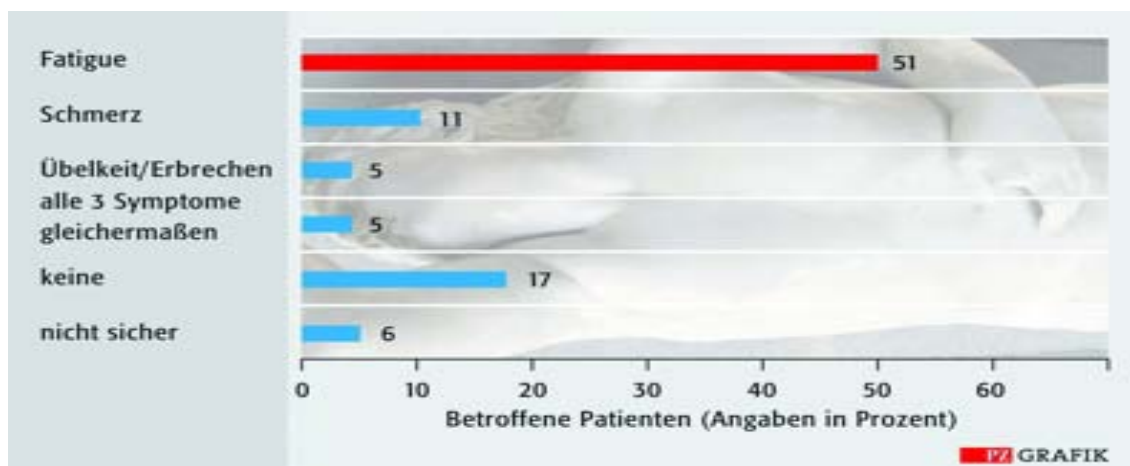


Abb.3: Belastung der Patienten durch Tumor-assoziierte Symptome
(Heyn 2012)

3.4.2. Tumoroxygenierung

Eine optimale Tumoroxygenierung ist sehr wichtig für das Ansprechen auf eine Strahlen- oder Chemotherapie. Bei Patienten mit hypoxischen Tumoren hat man schlechtere Ergebnisse nach einer Strahlen- oder Chemotherapie bemerkt als bei den Patienten mit gut oxygenierten Tumoren (Feldman et al. 1999).

Eine rechtzeitige Korrektur einer Anämie wäre sehr wichtig, weil das Ansprechen auf Tumor-Behandlung und die Überlebenschance sich erhöhen (Bohlius et al. 2004).

Hier ist der Hb-Wert der wichtigste Parameter für eine optimale Tumoroxygenierung, der Hb-Wert sollte zwischen 12-14 g/dl (bei Frauen) und 13-15 g/dl (bei Männern) liegen. Bei niedrigeren oder höheren Hb-Werten kommt es zu einer Hypooxygenierung des Tumorgewebes (Vaupel et al. 2006).

4. MANAGEMENT VON CHEMOTHERAPIE INDUZIERTER ANÄMIE UND BEHANDLUNGSKONZEPTE

4.1. Die Bluttransfusion

Eine Anämie lässt sich leicht korrigieren durch Bluttransfusionen. Als Folge einer schweren Anämie treten schwere kardiovaskuläre Symptome mit drohenden Ischämien auf und das stellt sich immer als eine Indikation für eine Bluttransfusion dar. Eine Tumoranämie entwickelt sich fast immer nur langsam und so kann sich das kardiovaskuläre System auch gut anpassen (Barton et al. 2000).

Der Einsatz einer Bluttransfusion hängt von der klinischen Symptomatik ab und korreliert mit dem Hämoglobin-Wert (Hb-Wert) (Jonas et al. 2000).

Meistens profitieren Patienten nur kurzzeitig von einer Bluttransfusion, weil die wiederholten Transfusionen in der Regel zu einer Eisenüberladung des Körpers führen und es kann zu sekundären Organschäden kommen (Cella et al. 2003). Mit einer Transfusion besteht das Risiko einer Übertragung von Infektionen wie HIV, Hepatitis B und C, ev. Prionen etc. Obwohl es heutzutage selten vorkommt, können immer wieder gefährliche bakterielle Kontaminationen mit lebensbedrohlicher Sepsis entstehen (Collins et al. 2003).

4.2. Erythropoiesis stimulating agent (ESA)

Ein Therapieeinsatz mit Erythropoese stimulierenden Proteinen ist nur für spezielle Krankheiten zugelassen (Possinger et al. 2007).

Die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz entwickeln mit der Zeit und Fortschreiten der Krankheit eine Anämie, weil ein Mangel an EPO Produktion in der Niere vorliegt. So sind Prädialyse- und Dialysepatienten auf eine Therapie mit rekombinantem Erythropoetin angewiesen (Dingermann et al. 2002).

Die Erythropoethin-Analoga sind zugelassen für Chemotherapie-induzierte Anämie bei Tumorkranken, mit dem Ziel den Transfusionsbedarf zu minimieren und Lebensqualität zu verbessern. Für tumorinduzierte Anämie gibt es keine Zulassung von ESA.

In Österreich gibt es auf den Markt einige rekombinante ESA-Präparate: Nachdem Glykolysierung essentiell für die Wirkung ist, werden alle rekombinanten Präparate in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) oder in BHK (Baby Hamster Kidney)-Zellen hergestellt.

Das Erythropoetin ohne Zuckerketten wird zu schnell abgebaut und deswegen wird der ausreichende Plasmaspiegel für die Wirkung nicht erreicht (Dingermann et al. 2002).

1.Generation:

Epoetin alfa (Erypo) und Epoetin beta (Recormon) sind die ersten gentechnisch hergestellten Erythropoetin-Präparate und schon seit 1989/1990 auf den Markt. Sie wurden in CHO-Zellen hergestellt und haben eine Halbwertszeit (HWZ) von 4-12 Stunden (Mutschler et al. 2008).

So ein Erythropoetin wird 3x pro Woche appliziert und die Retikulozytenzahl erhöht sich schon nach 10 Tagen. In den folgenden 2 bis 6 Wochen steigt die Erythrozytenzahl, der Hämoglobin-Wert und der Hämatokritwert an (Dingermann et al. 2002).

2.Generation:

Darbopoetin alfa (Aranesp) ist ein rhEPO-Analogon, hat zusätzliche Glykosylierungsketten und so steigt der Kohlenhydratanteil im Molekül von 40% auf 52%. Bei Aranesp wurde die Aminosäuresequenz geändert und hat zwei zusätzliche N-Glykolysierungsstellen. Durch die Erhöhung des Kohlenhydratanteils erhöht sich das Molekulargewicht auf ca. 38,5 kDa.

So eine Verbindung mit höherem Glykosylierungsgrad wird „novel erythropoiesis stimulating protein“ (NESP) genannt. Das NESP wird sehr langsam abgebaut und hat eine längere HWZ bis 25 Stunden und deswegen wird es nur alle 2-3 Wochen appliziert (Dingermann et al. 2002).

4.2.3. Nebenwirkungen der ESA-Therapie

Sehr oft als Nebenerscheinungen bei einer ESA – Therapie treten Kopfschmerzen und Hypertonie auf und nur selten hypertensive Krisen und thromboembolische Ereignisse. Besonders muss man aufpassen bei Patienten, die schon unter erhöhtem Blutdruck leiden.

Der Blutdruck gehört regelmäßig kontrolliert, so entscheidet man über die Dosierung und Dauer der ESA – Therapie.

Nachdem gentechnisch hergestelltes Epoetin auch Fremdproteine in der Struktur besitzen kann, kann es nach längerer Anwendung immunologische Reaktionen hervorrufen. Bei Menschen ist die Antigenität der Handelsprodukte für eine Behandlungsdauer bis zu 8 Wochen geprüft und es ergab sich keine Erhöhung der IgG- und IgM-Antigene im Blut (Forth et al. 2005).

5. LEITLINIEN FÜR DEN EINSATZ VON ESA BEI EINER CHEMOTHERAPIE – INDUZIERTEN ANÄMIE

Für die Anwendung der ESA bei einer Chemotherapie-induzierten Anämie gibt es verschiedene Leitlinien, dazu gehören: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO) und European Society for Medical Oncology (ESMO).

5.1. EORTC

EORTC Guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer
2004

EORTC Guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer
2006

2007 Update on EORTC Guidelines and Anaemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents

EORTC stellt uns Europäische Richtlinien vor, die nach Erarbeitung der ASCO Richtlinien entstanden sind und der Praxis in Europa entsprechen.

Empfehlungen EORTC 2007:

Bevor man mit einer Therapie mit ESA beginnt, muss man alle anderen Anämieursachen ausschließen und erst dann behandeln.

Ziel-Hb-Wert ist 12 g/dl. Der Hb-Wert soll nicht überschritten werden, da bei Tumorpatienten, die eine EPO (-Analoga) Anämietherapie bekommen, das Risiko für thromboembolische Ereignisse 1,6-fachsteigt.

Falls der Patient nach 4-8 Wochen nicht auf die Therapie ausreichend angesprochen hat, ist eine generelle Dosiserhöhung nicht vorgesehen. Bei gutem Ansprechen (Hb 12 g/dl) und allgemein verbesserter Symptomatik wird die niedrigste mögliche Erhaltungsdosis empfohlen.

Es wird keine prophylaktische Gabe von ESAs an Chemo- und/oder radiologisch behandelte Patienten mit normalen Hb-Werten empfohlen, sondern (Abb. 4):

- o Bei den Tumorkranken mit Chemotherapie oder Radiotherapie mit einem Hb-Wert <9 g/dl wird eine Therapie mit EK-Transfusion und EPO (-Analoga) empfohlen.
- o Bei den Tumorkranken mit Chemotherapie oder Radiotherapie mit einem Hb-Wert 9-11 g/dl mit Anämie-Symptomen wird eine Therapie mit EPO (-Analoga) empfohlen.
- o Bei den Tumorkranken mit Chemotherapie oder Radiotherapie mit einem Hb-Wert >12 g/dl keine Epo (-Analoga) zur Prophylaxe.
- o Bei den Patienten mit einer Tumoranämie (ohne Chemo/ Radiotherapie) mit einem Hb-Wert zw. 9-11 g/dl und Anämie-Symptomen erwäge EPO (-Analoga) in Einzelfällen.

(Karow et al. 2010)

Dosierung:

- o Initialdosis: Die EPO-Dosierungen sind fix und es sind keine höheren Dosen empfohlen.

Epoetin alfa: 40 000 I.E. 1x wöchentlich

Epoetin beta: 30 000 I.E. 1x wöchentlich

Darbopoetin alfa: 1x wöchentlich, 1x 3-wöchentlich

- o ESA-Dosisanpassung:

Wenn der Ziel-Hb-Wert erreicht wird, dann wird eine individuelle Dosisanpassung empfohlen.

Falls nach 4-8 Wochen ein inadäquates Ansprechen auf eine ESA-Therapie vorliegt, dann wird die Dosis nicht mehr erhöht.

Die i.v. Eisen-Gabe bei funktionellem Eisenmangel ist empfehlenswert, während für die p.o. Eisen-Gabe kein positiver Wirkungsnachweis vorliegt. EORTC (2007) bewies, dass sich mit einer i.v. Eisen-Gabe die Ansprechrate auf ESA erhöht und die Lebensqualität verbessert wird. Die i.v. Eisen-Gabe wird bei funktionellem Eisenmangel empfohlen, aber nicht als Standardtherapie. Es liegt kein positiver Wirkungsnachweis für p.o. Eisen-Gabe vor und so wird es auch nicht empfohlen.

(Aapro et al. 2006)

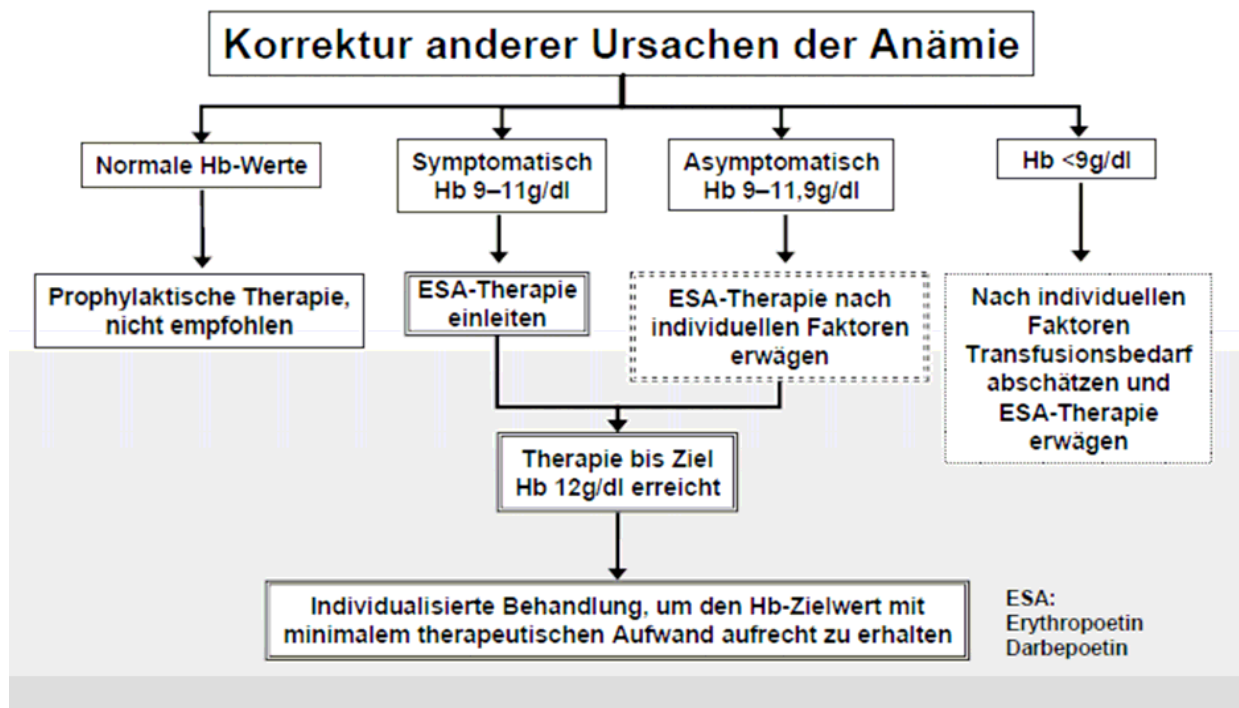


Abb.4: Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie, Update 2007, aktualisiert

5.2. ASCO/ASH

Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology (ASCO/ASH 2002)

Use of epoetin and darbopoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update und Reconsideration of American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology Erythropoiesis-Stimulating Agent Guidelines (2008) und American Society of Hematology / American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbopoetin in adult patients with cancer (2010)

ASCO/ASH Empfehlungen:

Ab einem Hb-Wert < 10 g/dl wird die Behandlung mit ESA empfohlen. Bei einer schwergradigen Anämie wird eine alternative Therapie mit Erythrozytentransfusion empfohlen. Bei einer mittelgradigen Anämie muss man das gesamte klinische Bild des Patienten betrachten und erst dann eine Entscheidung über eine Behandlung treffen, abhängig von Nutzen-Risiko-Verhältnis mit ESA.

Der Ziel-Hb-Wert ist nicht definiert. Es wird empfohlen den Hb-Wert auf die geringste Konzentration zu erhöhen, die notwendig ist, um eine Transfusion zu vermeiden.

Bei den Patienten mit kurativer Chemotherapie wird besondere Aufmerksamkeit auf das Risiko thromboembolischer Ereignisse in Verbindung mit einer ESA-Therapie gelegt.

Gleichzeitig mit der Chemotherapie sollte die ESA-Therapie eingestellt werden.

ESA-Dosierung:

o Initialdosis:

Epoetin alfa: 150 I.E. s.c. 3x wöchentlich oder 40 000 I.E. s.c. 1x wöchentlich

Epoetin beta: k.A.

Darbopoetin alfa: 500 µg/kg 1x 3-wöchentlich

o ESA-Dosisanpassung:

Epoetin alfa: die Dosis verdoppeln, falls es zu keiner Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit oder keiner Hb-Wert Erhöhung nach 4 Wochen kommt.

Wenn sich der Hb-Wert nicht um ≥ 1 g/dl nach 4 Wochen erhöht, dann wird die Dosis von 40 000 I.E. auf 60 000 I.E. s.c. erhöht.

Bei Überschreitung des Ziel-Hb-Wertes wird eine 25% geringere Dosis empfohlen.

Epoetin beta: k.A.

Darbopoetin alfa: Dosiserhöhung wenn kein Hb-Anstieg ≥ 1 g/dl nach 6 Wochen Therapie: von 2,25µg/kg s.c. 1x wöchentlich wird die Dosis erhöht auf 4,5µg/kg. Wenn Ziel-Hb-Wert erreicht oder überschritten wird, dann wird die Dosis bei einer erneuerten Gabe um 40% verringert.

Wenn nach 6-8 Wochen kein adäquates Ansprechen auf ESA-Therapie vorliegt (Hb-Anstieg <1-2 g/dl) bzw. die Transfusionsbedürftigkeit nicht vermindert wird, dann wird die ESA-Therapie beendet.

Bei Non-Respondern: Es werden Patienten auf weitere Anämieursachen und gleichzeitig auf eine eventuelle Tumorprogression untersucht.

Die ASCO/ASH (2010) Guidelines empfehlen eine regelmäßige Kontrolle für folgende Blutparameter: Eisen, TIBC (Totale Eisenbindungskapazität), TSAT (Transferrin-Sättigung) oder Ferritin-Wert. Es könnte durch eine Eisensupplementation die ESA-Dosis reduziert werden. Nachdem kein relevanter Nachweis vorliegt, gehört die i.v. Eisen-Gabe zu keiner Standardempfehlung.

Nebenwirkungen:

Eine prophylaktische Gabe von Antikoagulantien und Aspirin wird bei Patienten, die eine Thalidomid- oder Lenalidomid-Therapie bekommen, nicht empfohlen, obwohl ein erhöhtes Thromboserisiko besteht.

(Rizzo et al. 2002, 2008, 2010)

5.3. ÖGHO

ÖGHO 2008: Österreichische Konsensusgruppe zum Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Proteinen bei Chemotherapie-induzierter Anämie unter Schirmherrschaft der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO)

ÖGHO Empfehlungen:

Der Ziel Hb-Wert ist 12 g/dl und soll nicht wesentlich überschritten werden.

Eine ESA-Therapie wird ab einem Hb-Wert von 10 g/dl oder weniger empfohlen und in begründeten Fällen auch bei einem Wert über 10 g/dl. Eine Transfusion wird bei einem Hb-Wert unter 8 g/dl (in begründeten Fällen auch schon unter 9 g/dl) möglich.

Es wird keine prophylaktische Gabe von ESAs an Chemo- und Radiopatienten mit normalen Hb-Werten empfohlen.

Nur eine Chemotherapie induzierte Anämie wird mit ESAs behandelt, da eine andere Anämieart als keine Indikation für ESAs definiert wird.

ESA-Dosierung:

ÖGHO (2008) empfiehlt fixe Dosen und keine höhere Initialdosen:

Epoetin alfa: 40 000 I.E. 1x wöchentlich od. 10 000 I.E. 3x wöchentlich

Epoetin beta: 30 000 I.E. 1x wöchentlich od. 10 000 I.E. 3x wöchentlich

Darbopoetin alfa: 500 µg /kg 1x 3-wöchentlich

ESA-Dosisanpassung: wenn Ziel-Hb-Wert erreicht wird, wird die Dosis individuell angepasst.

Wenn kein adäquates Ansprechen vorliegt, kann man in Einzelfällen die Dosis bis zu 100% erhöhen. Das gilt jedoch als keine generelle Empfehlung.

Wenn es nach 8 Wochen zu keinem Ansprechen kommt, dann wird die Therapie beendet, außer bei MDS (myelodysplastisches Syndrom)-Patienten. Ein adäquates Ansprechen wird definiert als Anstieg des Hb-Wertes >2 g/dl oder wenn der Ziel-Hb-Wert von 12g/dl erreicht wird.

Von ÖGHO (2008) wird die i.v. Eisen-Gabe nur bei einem funktionellen Eisenmangel empfohlen, da es zu einer höheren Ansprechrate auf ESA kommt und die Lebensqualität deutlich verbessert wird. Die p.o. Eisen-Gabe wird nicht empfohlen, da es zu keiner Besserung kommt.

Nebenwirkungen:

Wegen des erhöhten Thromboserisikos bei Patienten, die eine Thalidomid-Kombinationstherapie oder Lenalidomid plus Dexamethason erhalten, wird eine Thromboseprophylaxe zusätzlich zu ESAs empfohlen. Als Thromboseprophylaxe wird eine Therapie mit niedermolekularem Heparin oder Aspirin empfohlen (Ludwig et al. 2008).

5.4. ESMO

Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO Recommendations for use (2009)
Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use (2010)

ESMO Empfehlungen:

Ziel Hb-Wert ist nicht definiert, soll aber nicht 12 g/dl übersteigen.

Der Beginn einer ESA-Therapie wird bei einem Hb-Wert zwischen 10-12 g/dl und gleichzeitigen Anämie-Symptomen erwogen (off-label-use). Sehr vorsichtig wird eine ESA-Therapie bei Patienten mit kurativem Chemotherapieziel empfohlen.

ESA-Dosierung:

o Initialdosis:

Epoetin alfa: 150 I.E./kg s.c. 3x wöchentlich oder 450 I.E./kg s.c. 1x wöchentlich

Epoetin beta: 30 000 I.E. s.c. 1x wöchentlich

Darbopoetin alfa: 2,25 µg /kg 1x wöchentlich oder 500 µg s.c. alle 3 Wochen

o Dosisanpassung:

Epoetin alfa: Die Dosis wird auf 300 I.E./kg s.c. 3x wöchentlich erhöht, falls es nötig ist. Wenn der Ziel-Hb-Wert erreicht wird oder der Hb-Anstieg >1g/dl /2 Wochen ist, wird die Dosis um 25-50% reduziert. Wenn der Hb-Wert den Ziel-Wert überschreitet, wird die ESA-Therapie beendet bis der Hb-Wert auf nicht <12g/dl abfällt, dann wird eine Fortsetzung der ESA-Therapie mit einer um 25% geringeren Dosis empfohlen.

Epoetin beta: Die Dosis wird auf 60 000 I.E. s.c. 1x wöchentlich erhöht, falls es nötig ist. Weitere Empfehlungen s. Epoetin alfa.

Darbopoetin alfa: Eine Dosiserhöhung wird nicht empfohlen.

Wenn nach 6-8 Wochen kein adäquates Anprechen vorliegt (Hb-Anstieg <1-2 g/dl) bzw. die Transfusionsbedürftigkeit nicht vermindert wird, dann wird die ESA-Therapie beendet.

Wenn nach 8-9 Wochen der Hb-Wert nicht >1 g/dl angestiegen ist, wird die ESA-Therapie beendet.

Der Hb-Wert erhöht sich durch die i.v. Eisen-Gabe, so wird eine i.v. Eisen-Gabe von ESMO (2010) empfohlen.

Nebenwirkungen:

Es wird keine prophylaktische Gabe von Antikoagulantien und Aspirin empfohlen, obwohl das Thromboserisiko bei Patienten, die eine Thalidomid- oder Lenalidomid-Therapie bekommen, erhöht wird.

Bei hypertonen Patienten wird eine ESA-Therapie nicht empfohlen (Schrijvers et al. 2009, 2010).

5.5. FDA

Arzneimittelzulassungsbehörde der USA (FDA)

FDA Empfehlungen:

Eine ESA Therapie wird nur bei Chemotherapie-Patienten mit Palliativbehandlung empfohlen.

Dosierungen:

s. ASCO/ASH (2010)

II ZIEL DIESER DIPLOMARBEIT

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die Untersuchung des AnämieManagements in der onkologischen Praxis unter Berücksichtigung der gültigen medizinischen Guidelines.

Die vorliegende Diplomarbeit zeigt, welche Maßnahmen im Klinikalltag bei einer Tumoranämie und chemotherapiebedingten Anämieunternommen werden.

Der Schwerpunkt wird auf Chemotherapie-induzierte Anämie gelegt, um den Einsatz von ESA-Präparaten im Krankenhaus Kaiser Franz Josef in Wien zu evaluieren.

Weiters soll die Schwere der Anämie bei jenen Patienten unter Behandlung mit den am häufigsten verwendeten Chemotherapieschemata untersucht werden.

Die Daten aus der Praxis wurden mit den entsprechenden Angaben aus der Literatur bzw. Guidelines verglichen.

III METHODIK

Während des praktischen Teils dieser Diplomarbeit wurden Daten der onkologischen Patienten über einem Zeitraum von 15 Wochen (16. August bis 30. November) in einem öffentlichen Spital gesammelt und elektronisch erfasst.

Es wurden Daten sowohl für stationäre als auch für tagstationäre Patienten von der Abteilung für Hämatologie und Onkologie erfasst.

Die erfassten Daten aus den Entlassungsbriefen, elektronischen Datenbanken des Spitals (Web Okra und Cato) sowie die Daten aus persönlichen Gesprächen mit den Patienten der Tagstation wurden für die Auswertung herangezogen.

Zuerst wurden alle Medikamente, die den Patienten von der Aufnahme über den stationären Aufenthalt bis zur Entlassung verabreicht wurden, in einer MS-Access-Datenbank eingetragen und gespeichert.

In einer anderen MS-Datenbank wurden andere Daten dokumentiert, wie Laborparameter, die verabreichte Chemotherapieschemata, die erhaltenen Blutprodukte und ESA-Präparate, sowie der ICD-10-Code der Krebserkrankung.

Am Ende wurden alle Daten in MS Excel bearbeitet und ausgewertet, um alle Fragen im Rahmen dieser Diplomarbeit bezüglich Anämie, Schweregrad der Anämie und therapeutischem Einsatz von ESA-Präparaten zu beantworten.

Ob Patienten eine Tumor-bedingte Anämie oder eine Anämie infolge einer Chemotherapie entwickelten, wurde anhand der Laborparameter und des Zeitpunkts der Chemotherapie analysiert. Eine Tumoranämie liegt vor, wenn ein Patient eine vorliegende Anämie hat und bis zu diesem Zeitpunkt keine Chemotherapie erhalten hatte.

Um eine Anämie zu diagnostizieren, wurden Laborparameter (Hämoglobin-Wert und Erythrozyten-Wert) herangezogen.

Anhand des Hämoglobin-Wertes wurden die Anämien schließlich gemäß der Einteilung der WHO in die unterschiedlichen Schweregrade eingeteilt.

IV ERGEBNISSE

Im Zeitraum von dreieinhalb Monaten wurden Daten von 316 Patienten erhoben, die auf der Onkologie stationär, tagstationär oder auch stationär und tagstationär aufgenommen wurden. Für die Ergebnisse dieser Diplomarbeit wurden nur relevante Patienten herangezogen und deren Daten für oben genannte Fragestellungen ausgewertet.

Die Daten der 237 von 316 Patienten wurden für die Auswertung benutzt. Alle diese Patienten erhielten während des Beobachtungszeitraumes mindestens eine zytotoxische Therapie und für alle lagen relevante Laborparameter vor.

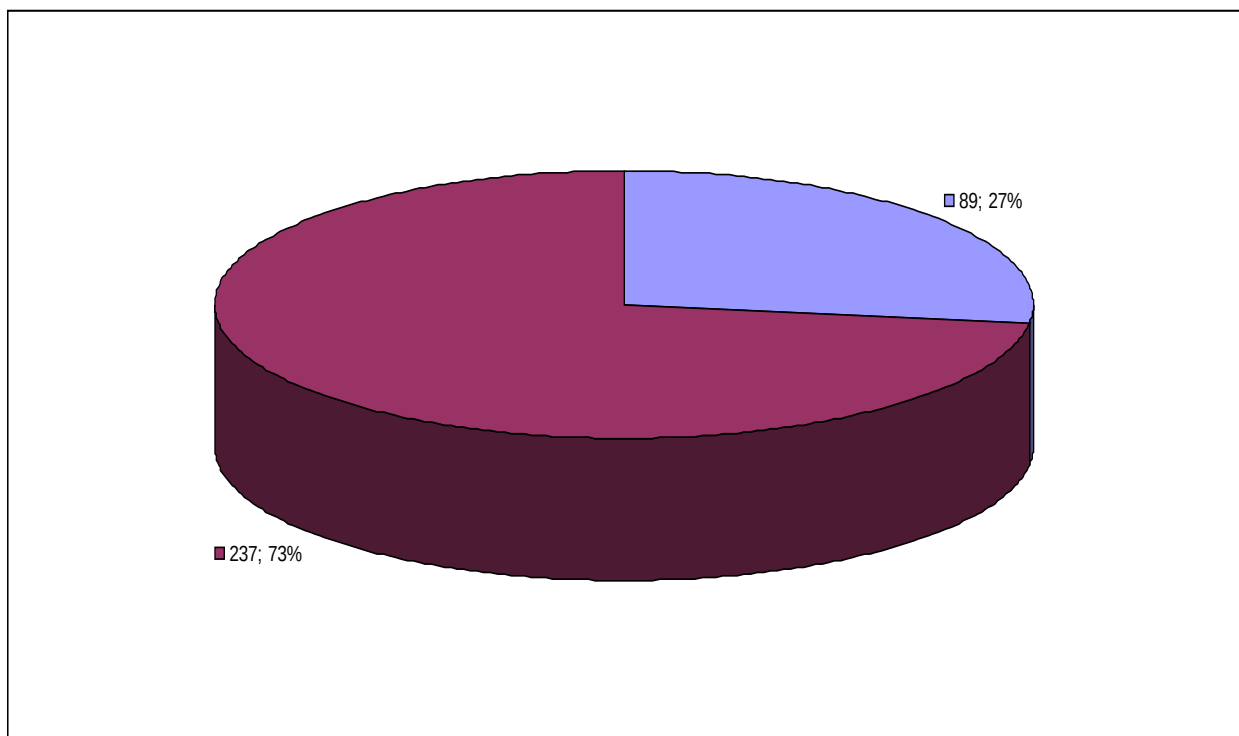


Abb.5: Prozentuelle Verteilung der auswertbaren und nicht auswertbaren Daten

Da nicht für alle Patienten vorliegende Daten ausreichend relevant waren, wurden Daten von 89 Patienten (27%) nicht für die Auswertung herangezogen (Abb. 5). Bei den Patienten habe ich für den relevanten Zeitraum nicht alle Daten bekommen können. Die Patienten wurden z.B.: auf eine andere Abteilung verlegt, waren Teilnehmer einer Studie, haben die Behandlung unterbrochen oder sind gestorben.

Von den 237 Patienten, die eine Chemotherapie verabreicht bekamen, entwickelten 86 (27%) eine Anämie. Bei 73% aller Patienten konnte während der Beobachtungszeit keine Anämie festgestellt werden (Abb. 6).

In der Abbildung ist die prozentuelle Verteilung dargestellt.

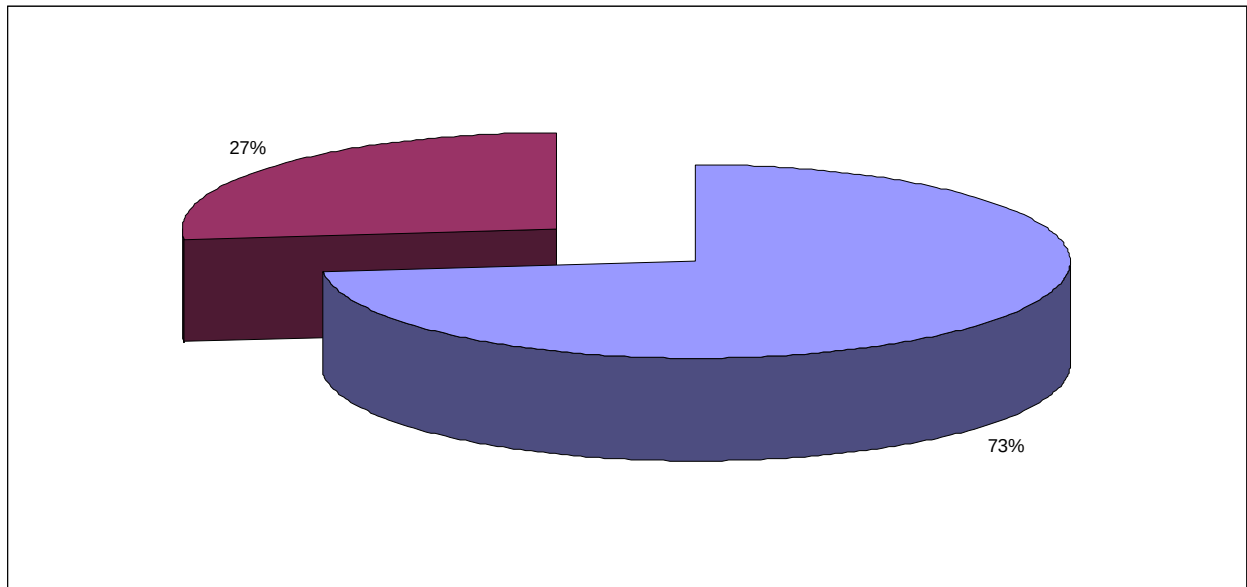


Abb.6: Prozentuelle Verteilung der Patienten mit / ohne Anämie (27% mit Anämie, 73% ohne Anämie)

Für die Beurteilung ob die Patienten eine Anämie entwickelt haben oder nicht, wurden Laborwerte aus der Datenbank für den relevanten Zeitraum heruntergeladen und die Hb-Werte in der Auswertung herangezogen. Bei die 86 Patienten (27%) wurde mindestens einmal ein Hb-Wert unter dem Normalwert gemessen.

1. Demographische Daten:

Tabelle 2 :Patienten Demographie

	<65		>65		gesamt	
Männer	28	62,2 %	17	37,8 %	45	52,3 %
Frauen	17	41,5 %	24	58,5 %	41	47,7 %
Gesamtanzahl Patienten	46	53,5 %	40	46,5 %	86	

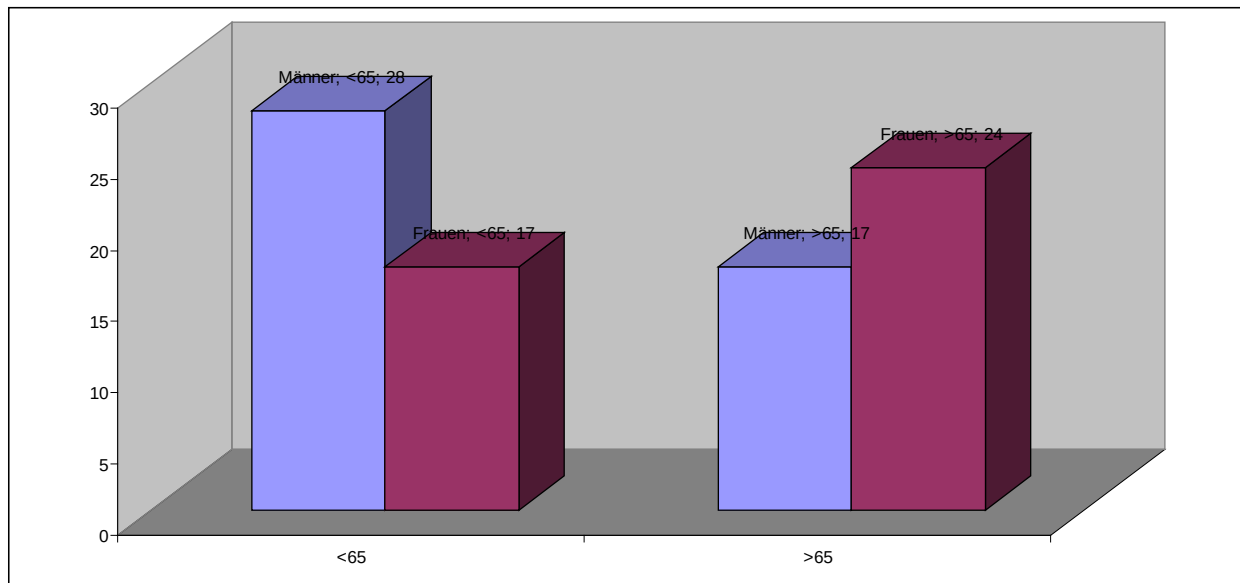


Abb.7: Patienten Demographie

Es wurden neben dem Hb-Wert weitere Daten für die gesamte Auswertung untersucht. In Tabelle 3 kann man alle nötige Daten sehen z.B.:

- o A - Alter,
- o m/f - Geschlecht,
- o ICD-Code der Krebserkrankung,
- o verabreichte Chemotherapie Schemata – Chemo Protokoll
- o Z – verabreichte Zyklen
- o K – Blutkonserven (Erythrozyten): Ja – der Patient hat bekommen
- o ESA: Aranesp 500µg alle 3 Wochen
 - Erypo 5 000 IE 3x wöchentlich
 - Erypo 10 000 IE 3x wöchentlich
 - Erypo 40 000 IE wöchentlich
- o Hb-Werte: min / max
- o G – Grad der Anämie

Tabelle 3: Patientendaten

Pat	A	m/f	ICD	Chemotherapie Schema	Z	K	ESA	Hb g/dl	Hb g/dl	G
								min	max	
1	41	M	C85	R-CHOP	5			9	9,6	2
2	85	M	C67	Carboplatin AUC (4)5/ Gemcitabin1000q3w	2			9,4	10,4	2
3	67	M	C16	ELF	1	ja	Aranesp 500µg	8,3	9,8	2
4	77	M	C20	Panitumumab Mono	3	ja		8,1	12,1	2
5	67	F	C50	DCF (TPF) Docetaxel/Cisplatin/Fluorouracil	2			10,9	13,2	1
6	72	M	C50	AC: Doxorubicin / Ciclophosphamid	2			7,5	12,1	3
7	63	M	C49.9	Doxorubicin / Ifosfamid / Uromitexan	4		Aranesp 500µg	7,8	11,1	3
8	65	M	C18	Cetuximab / Irinotecan wöchentlich	1	ja		6,5	9,6	3
9	53	F	C56	Paclitaxel 175 / Carboplatin	3			8,1	9,5	2
10	37	F	C50	AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid	3			10,9	11,7	1
11	75	F	C67	Cisplatin 70/Gemcitabine 1000 q4w	4	ja	Aranesp 500µg	7,8	13,7	3
12	66	M	C25	Gemcitabine Mono 1000-1250 mg7m2d1,d8,d15 q4w	1			10,6	13,7	1
13	54	F	C50	Trastuzumab Mono 3 wöchentlich	5			9,7	11,9	1
14	67	M	C18	Cetuximab / Irinotecan	2	ja		8	11,9	2
15	48	F	C50	Trastuzumab Mono 3 wöchentlich	5			8,4	12	2
16	70	M	C61	Docetaxel 75mg/m2 / Prednison	2			10,9	11,8	1
17	68	F	C50	AC: Doxorubicin / Ciclophosphamid	3			10	10,8	1
18	45	F	C50	Docetaxel/ Trastuzumab 3 wöchentlich	5	ja	Aranesp 500µg	7,1	9,2	3
19	41	M	C81	BEACOPP Eskalationsstufe IV	1	ja	Aranesp 500µg	7,5	14	3
20	66	F	C50	AC: Doxorubicin/Cyclophosphamid	2			9	11,5	2
21	66	F	C24	Gemcitabine Mono 1000-1250 mg/m2 d1,8,15 q4w	3			10,5	11,5	1
22	30	M	C85	R-CHOP	2			8,3	10,5	2
23	78	F	C50	AC: Doxorubicin / Ciclophosphamid	1			7,3	11,1	3
24	53	M	C62	GEMOX / Keimzelltumor	1	ja	Erypo 10 000	8,8	10,2	2
25	79	M	C96	Rituximab Mono	1			10,5	12,5	1
26	74	F	C25	Gemcitabine Mono 2000-2200 mg/m2	4			10,5	11,8	1
27	38	F	C53	Cisplatin / Topotecan	1	ja		8,9	10	2
28	49	F	C50	AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid	3			10,2	11,1	1
				Paclitaxel Mono 200 mg/m2 3-wöchentlich	3			10,2	11,1	
29	60	M	C50	Cemotherapie abgelehnt				10,5	13,2	1
30	78	F	C18	XELOX Capecitabin/Oxaliplatin CRC	2			9,3	10,4	2
31	67	F	C25	Erlotinib /Gemcitabin	1	ja		9,3	9,6	2
				FOLFOX MOSAIC (FOLFOX 4)	1			10,5	11,1	
32	63	M	C18	XELOX Capecitabin/Oxaliplatin CRP	3			10,5	11,3	1
33	63	M	C18	Bevacizumab /XELIRI 3-wöchentlich	5			10,7	14,3	1
34	59	F	C50	Trastuzumab 3-wöchentlich	4			10,4	12,4	1
35	63	F	C56	Paclitaxel 175 / Carboplatin	1			8,1	12,6	2
36	66	F	C90	Bortezomib (IV) MM (sec.line)	1	ja		8,3	13,9	2
				Cyclophosphamid	1					
				Bortezomib (IV) MM (sec.line)	1					
37	79	M	C67	Paclitaxel150/Gemcitabin 2500 biweekly	2			10,4	11,7	1

38	78	F	C81	ABVD (Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbacin	4	ja	Erypo 10 000	8,4	10,2	2
39	50	F	C50	TAC: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid	3			10,3	12,5	1
40	72	F	C56	Paclitaxel 175/ Carboplatin	2	ja		8,3	8,5	2
41	37	F	C41	Ifosfamid / Mesna 5 Tage (GYN)	2			10,2	10,7	1
42	89	M	C85	Rituximab mono	3	ja		8,8	10,2	2
43	77	M	C18	Bevacizumab / FOLFIRI	4		Aranesp 500µg	9,2	12,1	2
44	62	M	C32	Cetuximab / Carboplatin	3			10,9	11	1
45	70	F	C50	AC : Doxorubicin / Cyclophosphamid	2		Aranesp 500µg	8,8	11,4	2
46	48	M	C49	Doxorubicin/ Ifosfamid/ Uromitexan (SarkomHD)	5		Aranesp 500µg	8	14,3	2
47	64	M	C67	Paclitaxel 110 / Gemcitabin 1000	2	ja	Erypo 5 000 IE	6,6	9,4	3
48	52	M	C09	Cetuximab / Cisplatin / 5FU	3		Aranesp 500µg	9,8	13,1	1
49	69	M	C19	FOLFOX MOSAIC (FOLFOX 4)	6			8,5	10,6	2
50	31	M	C62	PE (EP) : Cisplatin / Cetuximab	3			10,7	11	1
51	58	F	C85	R-CVP	3	ja	Ferrogr. Tb. 2xtgl	8,9	11	2
52	57	F	C16	DCF	3		Aranesp 500µg	8,5	13,2	2
53	59	M	C67	Cisplatin 70 / Gemcitabine 1000 q4w	2			7,7	10,9	3
				Carboplatin AUC (4)5 /Gemcitabin 1000q4w	2					
				Paclitaxel150/Gemcitabin 2500 biweekly	2					
54	69	M	C16	ELF	3			8,8	10,5	2
55	79	M	C61	Mitoxantron / Prednisolon	3	Ja	Aranesp 500µg	9,9	11,9	1
				Docetaxel 75 mg/m2 / Prednison	2					
56	74	F	C92.0	3+7 Cytarabin 200/ Daunorubicin 45 (90)	2	ja	Erypo 10 000	8,5	12,5	2
				HIDAC AML Konsolidierung <60a	1					
57	46	M	C62	PEB	3			9,9	14,8	1
58	48	M	C62	PE (EP): Cisplatin / Cetuximab	2	ja	Aranesp 500µg	7,7	9,3	3
59	81	M	C18	Bevacizumab / FOLFIRI	7			10	12,3	1
60	53	M	C92.0	HIDAC AML Konsolidierung <60a	2	ja	Erypo + Aranesp	6,2	10,9	4
				MIDAC: Cytarabin 1000/ Mitoxantron 12	1					
61	61	M	C34	Pemetrexed Mono	1	ja		7,8	11,4	3
				Carboplatin /Irinotecan SCLC	2					
62	54	M	C19	Bevacizumab / FOLFIRI	7			10,1	14,8	1
63	67	F	C85	R-CMOP	2		Erypo 40 000	10,7	11,4	1
64	60	F	C80	AP : Doxorubicin/ Platin	2			10,6	13,7	1
65	70	F	C67	Paclitaxel 150 /Gemcitabin 2500 biweekly	7			10	11,9	1
66	60	M	C25	Erlotinib / Gemcitabin	2			10,3	12,1	1
				XELIRI Capecitabin / Irinotecan	2					
67	59	M	C67	Cisplatin 70 / Gemcitabine 1000 q4w	3			9,7	11,5	1
68	70	F	C85	Bendamustin / Rituximab	1	ja		7,5	10,8	3
69	66	F	C56	PE (EP):Cisplatin / Cetuximab	1		Erypo 10 000	10,2	12,6	1
70	56	M	C67	Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q4w	1			10,5	13,1	1

71	25	F	C74.0	Bevacizumab / Paclitaxel	2			9,8	11,4	1
72	55	M	C34	Carboplatin + RT	1			9,5	11,7	1
73	28	M	C62	PEB	3			9,5	12,8	1
74	78	M	C67	Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q4w	3	ja	Aranesp 500µg	8,2	13,5	2
75	70	F	C01	Cetuximab/Cisplatin/5FU	1		Aranesp 500µg	9,3	12,3	2
76	68	F	C50	Docetaxel /Trastuzumab	1			9,2	12,6	2
				AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid	3					
77	58	M	C15	ELF	5	ja	Aranesp 500µg	8,1	12,7	2
78	55	F	C50	Bevacizumab 7,5mg/ Kg 3-wöchentlich	1			10,8	12,8	1
				Bevacizumab / Gemcitabin	2					
79	68	F	C67	Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q4w	1			8,5	11,9	2
				Paclitaxel 150 / Gemcitabin 2500 Biweekly	3					
80	87	F	C83	Rituximab wöchentlich	1			7,8	9,6	3
81	55	M	C91.4	Cladribin 0,14 mg/KG	1	ja		6,2	14,2	4
82	54	F	C56	Doxorubicin PLD	3			8,1	12,1	2
83	76	F	C50	Trastuzumab mono (3-wöchentlich) + RT	2			9,8	10,6	1
84	58	M	C85	HD-CT MTX 8mg/m2 (PENSL + ASCT)	6	ja		8,5	16,1	2
				Methotrexat	1			8,2	14,6	2
85	57	M	C62	PEI (= VIP)	3			10,1	14,4	1
86	88	M	C85	R-COMP 75%	3			9,4	11,9	2

In Tabelle 4 sind die in Tabelle 3 angeführten ICD-Codes definiert und aufgelistet.

Tabelle 4: Erläuterung der ICD-Codes

Bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma)	C50
Non Hodgkin Lymphom	C85
Bösartige Neubildung der Harnblase	C67
Bösartige Neubildung des Hodens	C62
Bösartige Neubildung des Dickdarmes	C18
Bösartige Neubildung des Ovars	C56
Bösartige Neubildung des Pankreas	C25
Bösartige Neubildung des Magens	C16
Bösartige Neubildungen der Lunge	C34
Akute myeloische Leukämie	C92.0
Hodgkin Krankheit (Lymphomgranulomatose)	C81
Bösartige Neubildungen der Prostata	C61

2. ICD-Diagnosen:

Abbildung 8 zeigt die bei den untersuchten Anämiepatienten am häufigsten vorkommenden Krebslokalisationen (Einteilung nach ICD-Code).

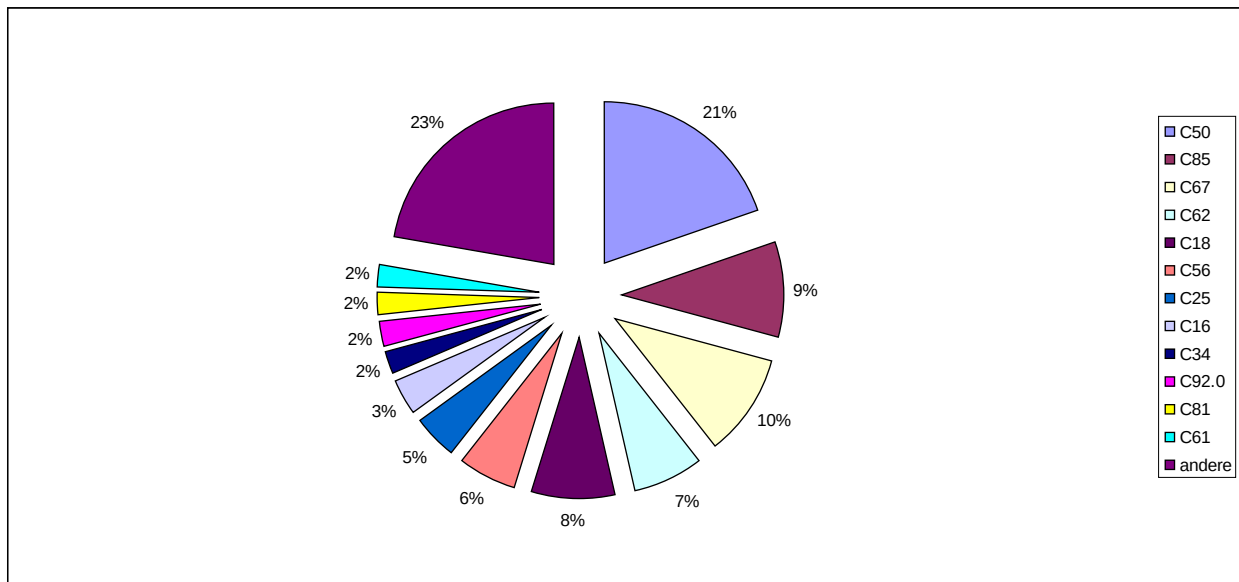


Abb.8: Prozentuelle Verteilung der Anämie Patienten nach Krebsartlokalisation

2.1. Häufigste Krebslokalisationen bei Frauen:

Abbildung 9 zeigt die häufigsten Krebslokalisationen bei den untersuchten Frauen, die eine Chemotherapie- bzw. tumorassoziierte Anämie während des Beobachtungszeitraums hatten. Die häufigste Krebsart war Brustkrebs (C50), bei 17 (41,5%) Frauen. Alle diese Frauen erhielten während der Beobachtungszeit mindestens eine Chemotherapie / Radiotherapie, aber zwei Patientinnen haben schon eine Anämie gehabt bevor sie mit der Therapie angefangen hatten. Diese zwei Patientinnen hatten eine tumorassoziierte Anämie (Grad 2 und 3) gehabt. Bei den anderen Patientinnen kann man nicht unterscheiden, ob sie eine tumorassoziierte oder Chemotherapie-induzierte Anämie hatten. Zweithäufigste Krebsart bei den Frauen war der Eierstockkrebs (C56), bei 5 (12%) Frauen. Bei zwei Patientinnen hatte man eine tumorassoziierte Anämie (Grad 1) schon vor der Chemotherapie-Verabreichung festgestellt. Die nächst häufigste Krebslokalisation war Non Hodgkin Lymphom (NHL)(C85) bei 3 (7%) Patientinnen. Eine NHL-Patientin hatte eine Eisenmangelanämie und hatte Ferrogradumend als orale Therapie bekommen.

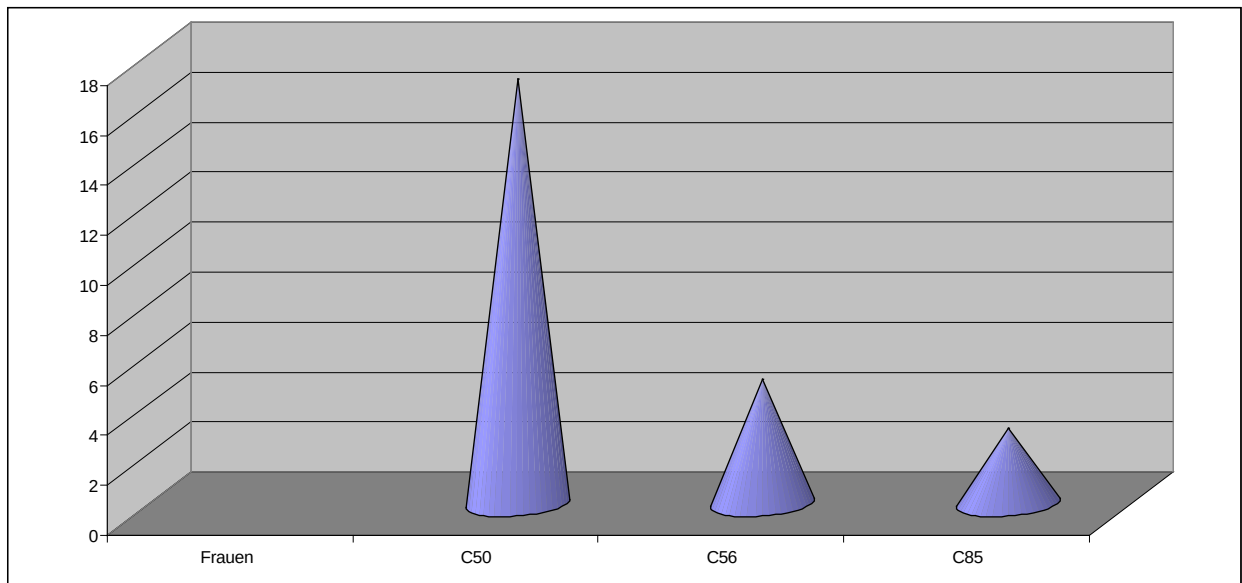


Abb.9: Häufigste Krebsarten bei Frauen

2.2. Häufigste Krebslokalisationen bei Männern:

Abbildung 10 zeigt die häufigsten Krebslokalisationen bei den untersuchten Männern, die mindestens einmal einen Hb-Wert unter dem Normbereich hatten. Die häufigste Krebsart war Harnblasenkrebs (C62), bei 7 (15,5%) Patienten. Zweithäufigste Krebsart bei den Männern war Hodenkrebs (C67), bei 6 (13%) Patienten. Die nächst häufigste Krebslokalisation war Dickdarmkrebs, bei 6 (13%) Patienten.

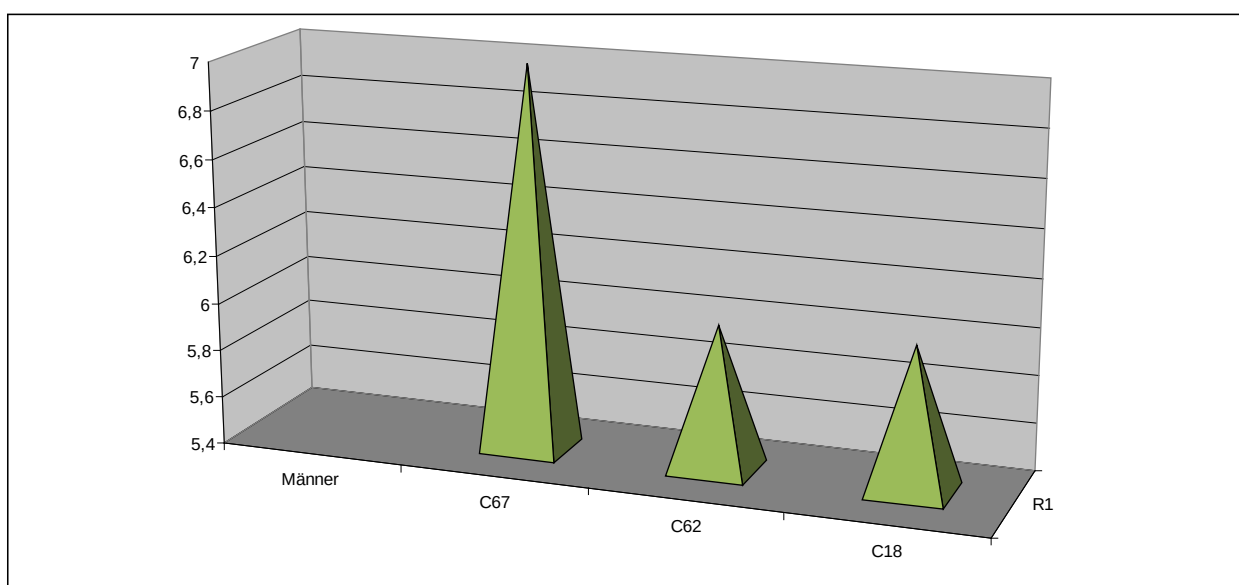


Abb.10: Häufigste Krebsarten bei Männern

3. Anämien:

Minimale und maximale Hb-Werte während des Beobachtungszeitraums sind in Abbildung 11 dargestellt.

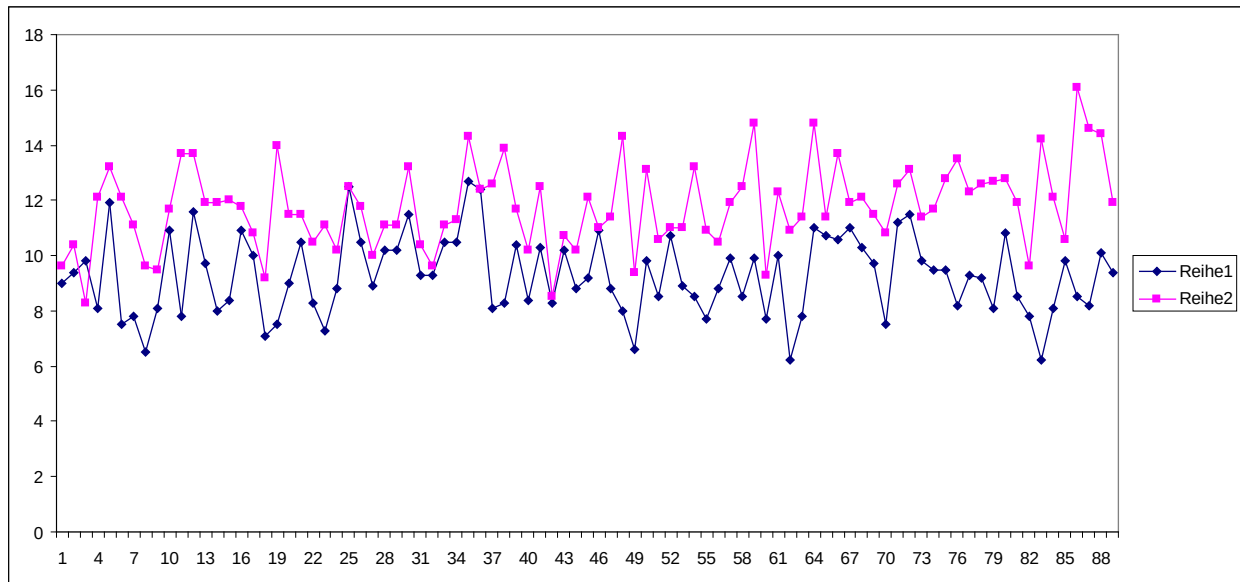


Abb.11 : Verteilung der Hb-Werte : Reihe 1: min. Hb-Werte
Reihe 2: max. Hb-Werte

Es sind die Hb-Werte in mg/dl auf der Ordinate für den jeweiligen Patienten auf der Abszisse aufgetragen.

In Abb.11 (Reihe 2) sehen wir die minimalen Hb-Werte, die für die Klassifizierung und Einteilung der Anämie in 4 Gruppen herangezogen worden sind.

3.1. Grad der Anämie:

Der Grad der Anämie wird mittels Hb-Wert festgestellt. Die Einteilung erfolgte nach der Klassifizierung der WHO. Abbildung 12 zeigt die prozentuelle Verteilung der Anämie-Patienten nach der Schwere der Anämie.

Von 86 Patienten hatten 44% (37 Patienten) eine Grad 1 Anämie entwickelt, 40% (35 Patienten) Grad 2, 14 % (12 Patienten) Grad 3 und nur 2% (2 Patienten) eine Grad 4 Anämie.

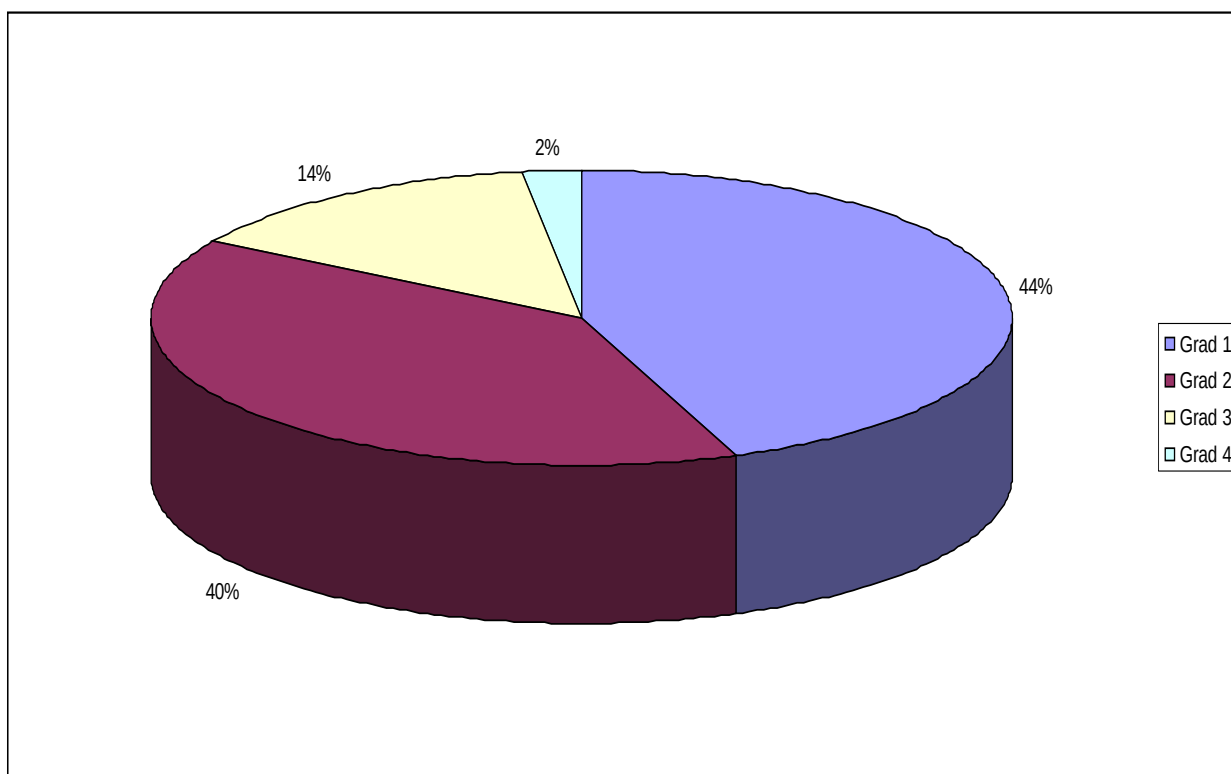


Abb.12: Prozentuelle Verteilung der Anämie-Patienten nach Schwere der Anämie

3.2. Chemotherapie induzierte / Tumorassoziierte Anämie:

Als Zusammenfassung der Tabelle 3 ergibt sich, dass im Beobachtungszeitraum 86 Patienten eine Anämie hatten. Mindestens ein Chemotherapiezyklus wurde allen 86 Patienten verabreicht. Je nachdem, ob eine Anämie bei den Patienten schon vor der Verabreichung der ersten Chemotherapie vorlag, oder erst nach der Chemotherapie-Verabreichung, kann man zwischen einer tumorassoziierten und Chemotherapie-induzierten Anämie unterscheiden (Abb. 13).

Bei 8 (9%) Patienten ging es vermutlich um eine tumorassoziierte Anämie. Sie hatten schon eine Anämie vor dem ersten Chemotherapiezyklus vorliegend. Drei Patienten hatten eine Anämie Grad 1. Von allen drei Patienten hatte nur 1 Patient eine ESA-Therapie bekommen (Erypo 10 000 IE), nach dem ersten Chemotherapiezyklus (Cisplatin / Cetuximab). Drei Patienten hatten eine Anämie-Grad 2 und es wurde keiner dieser Patienten behandelt. Zwei Patienten hatten eine Anämie Grad 3; bei einem Patient wurden Erythrozyten-Konserven verabreicht.

Bei 77 (89,5%) Patienten kann man nicht genau sagen, ob es um eine Chemotherapie-induzierte oder tumorassoziierte Anämie geht. Alle diese Patienten hatten mindestens einen Chemotherapiezyklus vor dem Beobachtungszeitraum verabreicht bekommen. Von 77 Patienten hatten 35 Patienten Anämie-Grad 1, 31 Patienten Anämie-Grad 2, 10 Patienten Grad 3 und 2 Patienten Grad 4.

Nur bei einem Patient wurde eine Eisenmangelanämie diagnostiziert und diese wurde mit Ferro-Gradumed Tabletten 2x täglich p.o. therapiert.

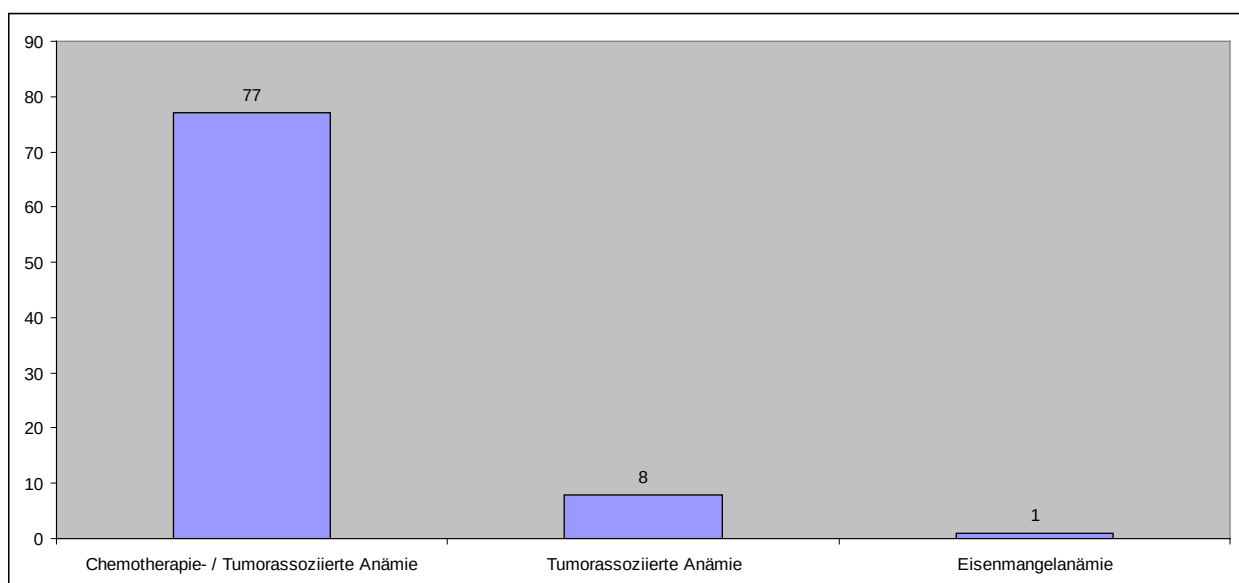


Abb.13: Verteilung der Anämiearten nach Patientenzahl

4. Behandlungsmöglichkeiten einer Tumor- / Chemotherapie-induzierten Anämie

Es gibt mehrere Möglichkeiten zur Behandlung einer Tumor-/Chemotherapie-induzierten Anämie. Im Spital wurden zwei Therapieoptionen verwendet: Transfusionen oder das gentechnologisch hergestellte rekombinante humane EPO (rHuEPO) (Abbildung 15). Ein Teil der Anämie-Patienten, nämlich 38 Patienten (44%), wurde gar nicht behandelt.

Abbildung 15 zeigt wie viele Patienten Erythrozyten-Blutkonserven bekommen haben und wie viele mit rHuEPO behandelt wurden. Weiters ist daraus auch zu ersehen wie viele Patienten mit welchen rHuEPO behandelt wurden.

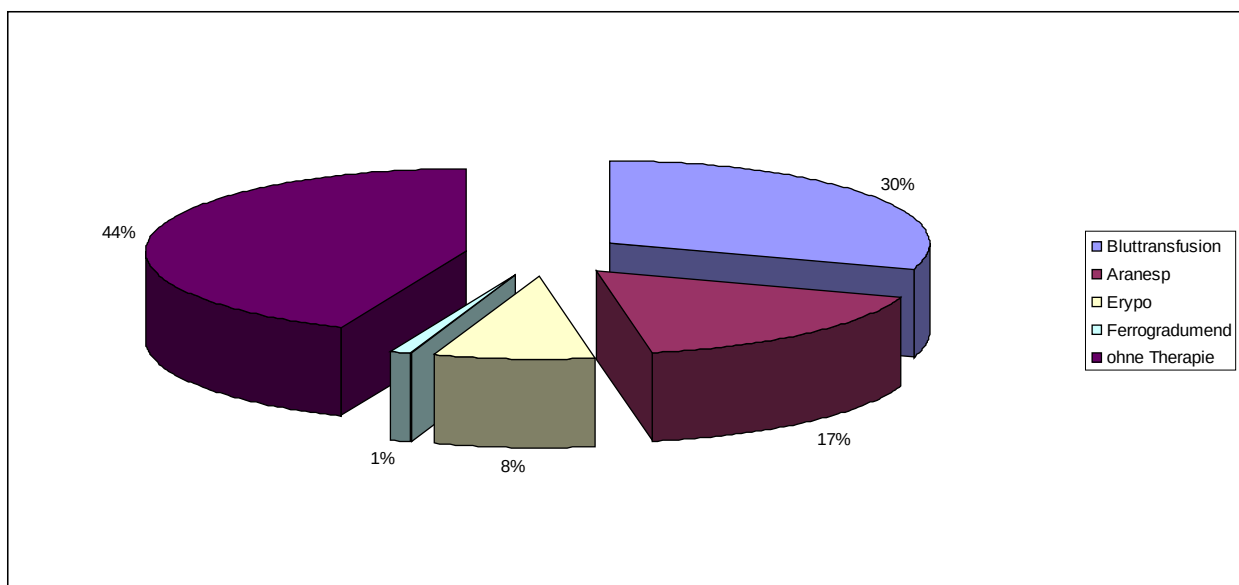


Abb.15: Prozentuelle Verteilung der Anämie-Patienten nach Behandlungsart der Anämie

Eine Erythrozyten-Blutkonserven-Therapie wurde bei 26 (30%) Patienten durchgeführt.

Von 26 Patienten hatten 8 Patienten Anämie Grad 3 und 2 Patienten Anämie Grad 4, 15 Patienten hatten Anämie Grad 2 und nur ein Patient war mit Anämie Grad 1, der mit einer Transfusion behandelt wurde.

Bei 23 (26%) Patienten wurde versucht eine Anämie mit gentechnologisch hergestelltem rekombinantem humanen EPO (rHuEPO) zu korrigieren. Davon bekamen 17 (17%) Anämie-

Patienten Darbepoetin (Aranesp) 500µg alle 3 Wochen und 7 (8%) Anämie-Patienten Epoetin alfa oder beta (5000IE, 10000IE, 40000IE) 1-3 x wöchentlich.

Bei 36 (42%) Patienten wurde mindestens einmal ein Hb-Wert >12g/dl gemessen (Abbildung 16). Davon hatten 11 Patienten eine ESA-Therapie. Von diesen 11 Patienten bekamen 5 noch zusätzlich eine Erythrozyten-Transfusion. 4 Patienten wurden nur mit einer Erythrozyten-Transfusion behandelt. Eine Dosisreduktion gemäß der österreichischen Leitlinien ist bei den Anämie-Patienten nicht nachvollziehbar gewesen.

40 (46%) Patienten hatten einen geringeren Hb-Wert < 9 g/dl (Abbildung 16). Davon erhielten 24 Patienten eine Erythrozyten-Transfusion. Von diesen 24 Patienten bekamen 12 Patienten zusätzlich noch eine ESA-Therapie. 4 Anämie-Patienten wurden nur mit einer ESA-Therapie behandelt. Von diesen 40 Patienten bekamen 12 Patienten keine Therapie, obwohl 3 Patienten eine Anämie Grad 3 hatten.

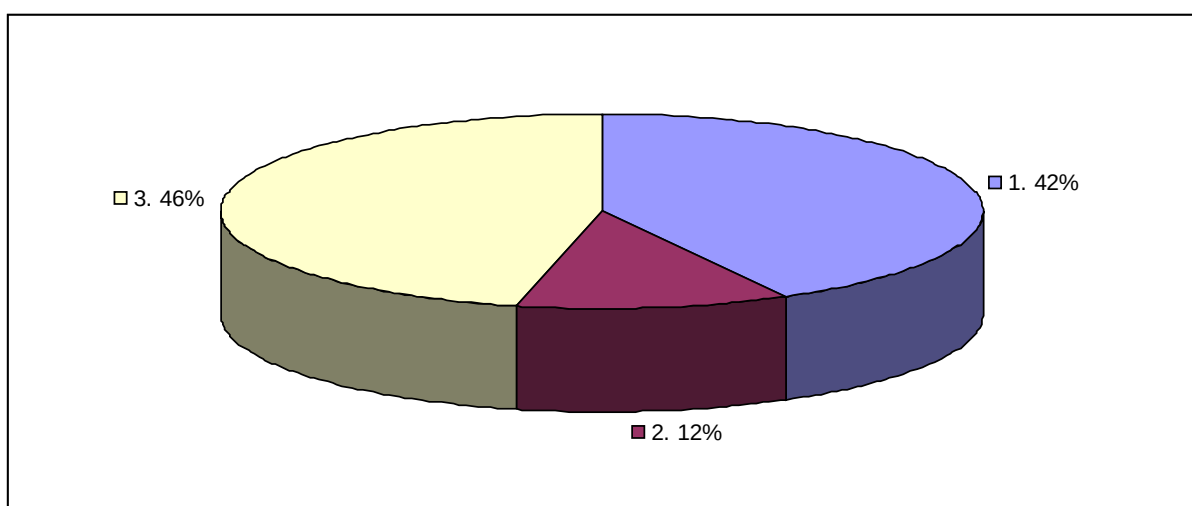


Abb. 16: Prozentuelle Verteilung der Anämie-Patienten: Hb-Wert >12g/dl (1.), Hb-Wert 9-12g/dl (2.)
Hb < 9g/dl (3.)

In weitere Folge wurde ermittelt, welche Chemotherapieschemata den Patienten während des Beobachtungszeitraums verabreicht wurden. Weiters wurden die Anzahl der verabreichten Zyklen für jedes der Chemotherapieschemata, die Anzahl der Patienten, Anzahl der Zyklen, sowie die Verabreichung, die zu einer Anämie führte, ermittelt (Tabelle 5).

Chemotherapieschema	Zyklen	Patienten	Anämie Zyklen	Anämie Patienten
3+7 Cytarabin 200 / Daunorubicin 45 (90)	4	3	2	1
ABVD: Doxorubicin / Bleomycin/ Vinblastin / Dacarbacin	4	1	4	1
AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid	62	27	20	8
AP: Doxorubicin/Platin	3	2	2	1
BEACOPP Eskalationsstufe IV	1	1	1	1
Bendamustin / Cetuximab	1	1	1	1
Bevacizumab 7,5 (15) mg/kg 3-wöchentlich	5	3	1	1
Bevacizumab / Capecitabin	6	3		
Bevacizumab / FOLFIRI	26	6	18	3
Bevacizumab / FOLFOX MOSAIC	6	1	6	1
Bevacizumab / Gemcitabin	10	3	2	1
Bevacizumab / Interferon alpha	3	1		
Baevacizumab / Irinotecan q2w (Glioblastom)	15	4		
Bevacizumab / Mitomycin C/5-FU	1	1		
Bevacizumab / Paclitaxel (Brust)	2	1	2	1
Bevacizumab / Trastuzumab	5	1		
Bevacizumab / XELIRI 3 wöchentlich	13	3	5	1
Bevacizumab / XELOX	4	3		
Bortezomib (IV) M (second line)	3	2	2	1
Capecitabin / Gemcitabin Pankreas Ca	2	1		
Carboplatin + RT	4	4	1	1
Carboplatin AUC(4)-5/ Gemcitabin 1000 q3w	6	4	4	2
Carboplatin AUC 5 / Etoposid 120 mg/m2	4	2		
Carboplatin Mono Seminom	1	1		
Cetuximab / Carboplatin	6	2	3	1
Cetuximab / Cisplatin / 5FU	12	4	4	2
Cetuximab / Irinotecan wöchentlich	3	3	3	2
Cetuximab / Irinotecan 2-wöchentlich	3	2	2	1
Cisplatin70 / Gemcitabine 1000 q3w	14	6	14	6
Cisplatin d1 (d1-d8) / Vinorelbin weekly q4w	5	2		
Cisplatin / Vinblastin / Ifosfamid PVbl	2	1		
Cisplatin / Topotecan	1	1	1	1
Cladribin	2	2	1	1
Cyclophosphamid	1	1		
DAV (3+5+7) Cytarabin/Daunorubicin/Etoposid: AML Ind.	2	2		
DCF (TPF) Docetaxel/Cisplatin/Fluorouracil	3	1	3	1
Docetaxel 100 mg/m2 Mamma	6	3		

Docetaxel 75/ Cisplatin 75	5	2	2	1
Docetaxel 75mg/m2 / Prednison Prostata	9	4	4	2
Docetaxel/ Trastuzumab 3-wöchentlich	6	2	6	2
Doxorubicin PLD (Caelyx)	8	5	3	1
Doxorubicin / Ifosfamid / Uromitexan (Sarkom)	9	2	9	2
ELF	9	3	8	2
EOX: Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin	3	1		
Erlotinib/ Gemcitabin	5	4	3	2
FLAG	1	1		
FOLFIRI	8	2		
FOLFOX 6	6	2		
FOLFOX MOSAIC (FOLFOX 4)	7	2	7	2
Fotemustin Mono	1	1		
Gemcitabine Mono 1000-1250 mg/m2 D1,8,15 q4w	29	12	4	2
Gemcitabine Mono 2000-2200 mg/m2	14	7	4	1
GEMOX Keimzelltumor	2	2	1	1
GEMOX Pankreas	2	2		
HD-CT MTX (PCNSL+ASCT)	3	1	3	1
HD-CT MTX/ Cytarabin/Thiotepa/ Carmustin (PCNSL+ASCT)	2	1		
HIDAC AML Konsolidierung <60a	5	3	3	2
Ifosfamid/ Mesna 5 Tage (GYN	2	1	2	1
Melphalan/ Prednisolon p.o	1	1		
Methotrexat Hochdosis	3	2	2	1
MIDAC: Cytarabin1000/ Mitoxantron 12	2	2	1	1
Mitomycin / Carboplatin	1	1		
Mitomycin Mono 3-wöchentlich	2	1		
Mitomycin/ 5-FU + RT 4d	2	1		
Mitoxantron/ Prednisolon	3	1	3	1
MTX intramuskulär Chorion Ca	2	1		
Oxaliplatin Mono 3-wöchentlich	4	1		
Paclitaxel 110 / Gemcitabin 1000	2	1	2	1
Paclitaxel 150/ Gemcitabin 2500 biweekly	16	6	12	3
Paclitaxel 175/ Carboplatin	13	6	5	2
Paclitaxel 225/ Carboplatin AUC 6 bei NSCLC	1	1		
Paclitaxel Mono 200mg/m2 3-wöchentlich	3	1	3	1
Panitumumab mit/ohne Chemotherapie	6	2	3	1
PE (EP): Cisplatin/ Etoposid	13	9	6	3
PEB	13	6	6	2
PEI (=VIP)	4	2	3	1

Pemetrexed Mono	3	2	1	1
R-CHOP	7	2	7	2
R-COMP	6	3	5	2
R-CVP	3	1	3	1
Rituximab + FC	4	2		
Rituximab + FCM	1	1		
Rituximab Mono	15	9	4	2
S-HAM	3	2		
Sorafenib	1	1		
TAC: Docetaxel/ Doxorubicin/ Cyclophosphamid	3	1	3	1
Temsirolimus 25mg	1	1		
Topotecan Mono	1	1		
Trastuzumab Mono 3-wöchentlich	38	8	16	4
Vinorelbin (NSCLC)	2	1		
XELIRI Capecitabin/ Irinotecan	3	2	2	1
XELOX Capecitabin/ Oxaliplatin CRC	7	5	5	2

Tabelle 5: Chemotherapieschemata, zugehörige Wirkstoffe, Anzahl der verabreichten Zyklen und Patientenanzahl der Anämiezyklen und Anämiepatienten

Aus der Tabelle 5 kann man sehen, dass 93 verschiedene Chemotherapie-Protokolle im Zeitraum von 15 Wochen verabreicht wurden.

Es waren 237 Patienten mit 537 Chemotherapie-Zyklen, davon wurde anhand der Hb-Werte bei 86 Patienten eine Anämie festgestellt.

Als Zusammenfassung der Tabelle 5 ergibt sich, dass im Beobachtungszeitraum von 571 Chemotherapiezyklen, die verabreicht wurden, bei 253 (44,3%) eine Anämie auftrat.

Anhand der Tabelle 5 kann man sehen, dass einige Chemotherapieschemata bei den verabreichten Zyklen bei allen Patienten mit einer Anämie in Verbindung stehen (Tabelle 6). Bei allen Krebspatienten, die eines der in Tabelle 6 aufgezählten Chemotherapieschemata bekommen haben, wurde eine Anämie festgestellt.

Alle Chemotherapie Protokolle, die in Tabelle 6 aufgezählt sind, wurden meistens in mehreren Zyklen verabreicht, aber nur bei einzelnen Krebspatienten. Die Ausnahme ist das Chemotherapie-Protokoll: **Cisplatin70 / Gemcitabine 1000 q3w**, das bei 6 Patienten (14 Zyklen) verabreicht wurde.

ABVD: Doxorubicin / Bleomycin/ Vinblastin / Dacarbacin
BEACOPP Eskalationsstufe IV
Bendamustin / Cetuximab
Bevacizumab / FOLFOX MOSAIC
Bevacizumab / Paclitaxel (Brust)
Cisplatin70 / Gemcitabin 1000 q3w
Cisplatin / Topotecan
DCF (TPF) Docetaxel/Cisplatin/Fluorouracil
Docetaxel/ Trastuzumab 3-wöchentlich
Doxorubicin / Ifosfamid / Uromitexan (Sarkom HD)
FOLFOX MOSAIC (FOLFOX 4)
HD-CT MTX (PCNSL+ASCT)
Ifosfamid/ Mesna 5 Tage (GYN)
Mitoxantron/ Prednisolon
Paclitaxel 110 / Gemcitabin 1000
Paclitaxel Mono 200mg/m ² 3-wöchentlich
R-CHOP
TAC: Docetaxel/ Doxorubicin/ Cyclophosphamid

Tabelle 6 : Chemotherapieschemata mit 100%-igem Auftreten von Anämie

5. Häufigste Chemotherapieschemata:

In Abbildung 17 sind die am häufigsten verabreichten Chemotherapieschemata dargestellt.

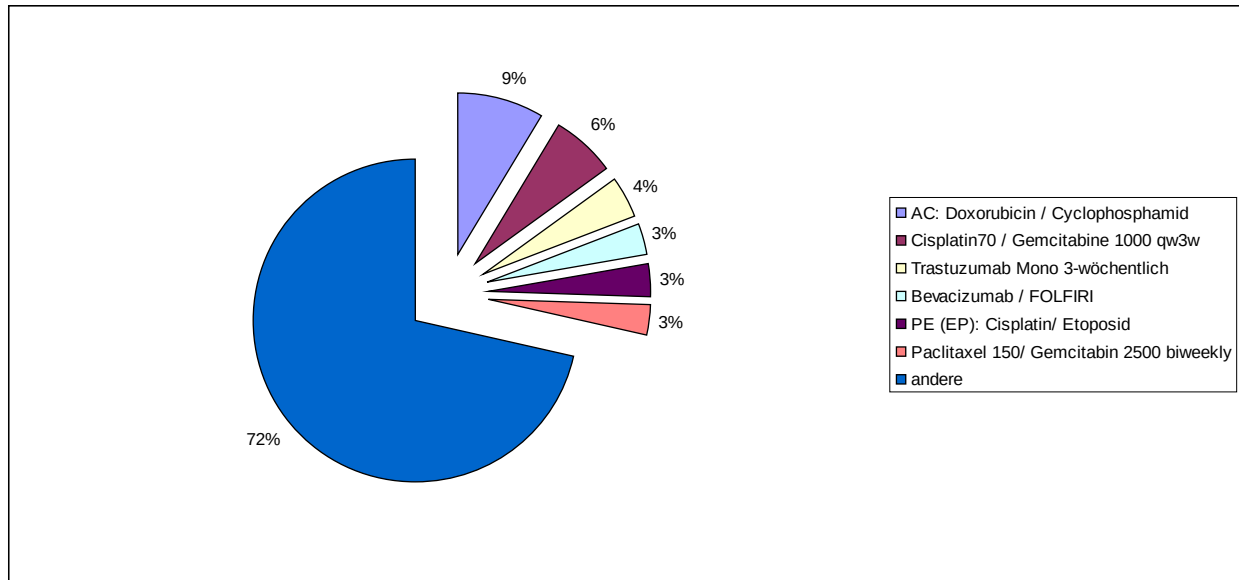


Abbildung 17: Prozentuelle Verteilung der häufigsten verabreichten Chemotherapiezyklen bei den onkologischen Patienten mit einer Anämie

5.1. AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid

Das häufigste verabreichte Chemotherapieschema war AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid; bei 8 (9%) Anämie-Patient/innen wurde diese Chemotherapie verabreicht.

AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid wird als adjuvante Therapie bei Brustkrebs verabreicht.

Protokoll: AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid

Zyklus 1 (5 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1		
Doxorubicinhydrochlorid	600mg/m ² Bolus	i.v. über 10 min
Cyclophosphamid	600mg/m ² 250ml NaCl 0,9%	i.v. über 30 min

Tabelle 7: AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid

Insgesamt wurden 62 Zyklen bei 27 Patienten verabreicht und davon waren 20 Zyklen bei 8 (30%) Patientinnen mit einer Anämie verbunden. Davon hatten 6 (22%) Patienten eine Anämie Grad 1 und 2, und 2 Patienten (7%) Anämie Grad 3. Nur eine Patientin erhielt

während der Untersuchungszeit eine ESA-Therapie mit Darbepoetin (Aranesp) 500µg alle 3 Wochen.

Eine Anämie laut Literatur tritt als Nebenerscheinung beim AC-Chemotherapie Protokoll mit folgender Häufigkeit auf:

Anämie Grad 1/2: 45%

Anämie Grad 3/4: 14%

(thomasland.com)

5.2. Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q3w

Die nächste Chemotherapieschemata die häufig verabreicht wurde, Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q3w, wurde bei 6 Anämie-Patienten (6%) verabreicht.

Protokoll: Cisplatin / Gemcitabine

Zyklus1 (3 Wiederholungen im Abstand von 28 Tagen)

Tag 1			
Gemcitabin	1000mg/m ²	250ml NaCl 0,9%	i.v. 30 min
Tag 2			
Cisplatin	70mg/m ²	1000ml NaCl 0.9%	i.v. 2 Std
Tag 8, Tag 15			
Gemcitabin	1000mg/m ²	250ml NaCl 0,9%	i.v. 30 min

Tabelle 8: Cisplatin / Gemcitabine

Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q3w wird als Therapie bei Harnblasenkrebs verabreicht.

Insgesamt wurden 14 Zyklen bei 6 Patienten durchgeführt und alle waren mit dem Auftreten einer Anämie verbunden. Es bestätigt die Toxizität der platinhaltigen Zytostatika, wie in der Literatur angegeben ist.

Von 6 Patienten hatten 2 Patienten eine Anämie Grad 1, 2 Patienten eine Anämie Grad 2 und 2 Patienten Anämie Grad 3.

5.3. Trastuzumab mono 3-wöchentlich

Das nächste Chemotherapieschema, das häufig verabreicht wurde, war Trastuzumab mono 3-wöchentlich; es wurde insgesamt 8 Patienten / 38 Zyklen verabreicht.

Protokoll: Trastuzumab mono 3-wöchentlich

Zyklus 1

Tag 1			
Trastuzumab	8mg/kg	250ml NaCl 0.9%	i.v. 1,5 Std

Zyklus 2 (9 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Trastuzumab	6mg/kg	250ml NaCl 0,9%	i.v. 1,5 Std

Tabelle 9: Trastuzumab mono 3-wöchentlich

Trastuzumab mono 3-wöchentlich wird als Therapie bei Brustkrebs, der HER2-Rezeptor positiv ist, verabreicht.

Von insgesamt 8 Patientinnen, die eine Trastuzumab-Therapie verabreicht bekamen, wurde eine Anämie bei 5 (62%) festgestellt. 3 Patientinnen hatten eine Anämie Grad 1, 1 Patientin Anämie Grad 2 und eine Anämie Grad 3.

5.4. Bevacizumab / FOLFIRI

Bavacizumab / FOLFIRI, PE (EP): Cisplatin/Etoposid und Paclitaxel 150/ Gemcitabin 2500 biweekly gehören auch zu den häufig verabreichten Chemotharapieschemata.

Bevacicumab/ FOLFIRI wurde insgesamt 6 Patienten / 26 Zyklen verabreicht; davon waren 3 Patienten / 18 Zyklen mit einer Anämie verbunden.

Protokoll: Bevacizumab / FOLFIRI

Zyklus 1

Tag 1			
Bevacizumab	5mg/kg	100ml NaCl 0,9%	i.v. 1,5 Std
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	180mg/m ²	500ml NaCl 0,9%	i.v. 1 Std
Calciumfolinat	400mg/m ²	250ml NaCl 0,9%	i.v. 2 Std
5-Fluorouracil	400mg/m ²	Bolus	i.v. 5min
5-Fluorouracil 2400mg/m ²	105ml NaCl 0,9%	i.v. 1D+22S	

Zyklus 2

Tag 1			
Bevacizumab	5mg/kg	100ml NaCl 0,9%	i.v. 1,5 Std
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	180mg/m ²	500ml NaCl 0,9%	i.v. 1 Std
Calciumfolinat	400mg/m ²	250ml NaCl 0,9%	i.v. 2 Std
5-Fluorouracil	400mg/m ²	Bolus	i.v. 5min
5-Fluorouracil	2400mg/m ²	105ml NaCl 0,9%	i.v. 1D+22S

Zyklus 3 (3 Wiederholungen im Abstand von 14 Tagen)

Tag 1			
Bevacizumab	5mg/kg	100ml NaCl 0,9%	i.v. 1,5 Std
Irinotecanhydrochlorid-trihydrat	180mg/m ²	500ml NaCl 0,9%	i.v. 1 Std
Calciumfolinat	400mg/m ²	250ml NaCl 0,9%	i.v. 2 Std
5-Fluorouracil	400mg/m ²	Bolus	i.v. 5min
5-Fluorouracil	2400mg/m ²	105ml NaCl 0,9%	i.v. 1D+22S

Tabelle 10: Bevacizumab / FOLFIRI

Von insgesamt 6 Patienten, die eine Bevacizumab / FOLFIRI Chemotherapie verabreicht bekamen, wurde bei 3 (50%) Patienten eine Anämie festgestellt.

Davon hatten 2 Patienten eine Anämie Grad 1 und ein Patient Anämie Grad 2.

5.5. PE (EP): Cisplatin / Etoposid

PE (EP) Cisplatin / Etoposid wurde bei insgesamt 9 Patienten / 13 Zyklen verabreicht.

Protokoll: PE (EP): Cisplatin/Etoposid

Zyklus 1 (5 Wiederholungen im Abstand von 21 Tagen)

Tag 1			
Etoposid	150mg/m ²	1000ml NaCl 0,9%	i.v. 1 Std
Cisplatin	100mg/m ²	1000ml NaCl 0,9%	i.v. 2 Std
Tag 2, Tag 3			
Etoposid	150mg/m ²	1000ml NaCl 0,9%	i.v. 1 Std

Tabelle 11: Cisplatin/Etoposid

Von insgesamt 9 Patienten, die eine PE (EP) Cisplatin / Etoposid Chemotherapie verabreicht bekamen, wurde bei 3 (33%) Patienten eine Anämie festgestellt.

Davon hatten 2 Patienten eine Anämie Grad 2 und ein Patient eine Anämie Grad 3.

5.6. Paclitaxel 150 / Gemcitabin 2500 biweekly

Paclitaxel 150/ Gemcitabine 2500 biweekly wurden bei insgesamt 6 Patienten /16 Zyklen verabreicht.

Protokoll: Paclitaxel 150/ Gemcitabin 2500 biweekly

Zyklus 1 (1 Wiederholung im Abstand von 14 Tagen)

Tag 1			
Gemcitabin	2500mg/m ²	250ml NaCl 0,9%	i.v. 30 min
Paclitaxel	150mg/m ²	500ml NaCl 0,9%	i.v. 3 Std

Tabelle 12: Paclitaxel 150/ Gemcitabin 2500 biweekly

Von insgesamt 6 Patienten, die eine Paclitaxel 150/ Gemcitabine 2500 biweekly Chemotherapie verabreicht bekamen, wurde bei der Hälfte eine Anämie festgestellt.

Davon hatten 2 Patienten eine Anämie Grad 1 und ein Patient Anämie Grad 3.

V DISKUSSION

Die Anämie wird zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen bei Krebspatienten gezählt. So eine Anämie tritt als Folge einer Chemo-/ Strahlentherapie oder als tumorassoziierte Anämie auf.

Dies ist nach einer Beobachtung von 15 Wochen nur teilweise möglich zu evaluieren, da der Großteil der Patienten am Anfang des praktischen Teils meiner Diplomarbeit bereits mitten in einer Therapie war. Die zuverlässigen Daten bezüglich der Unterteilung der Anämie in 2 Gruppen: Tumorassoziierte oder Chemotherapie-induzierte Anämie sind nur dann möglich, wenn die Behandlung von Anfang an begleitet werden kann. Um relevante Aussagen zu treffen, war die Fallzahl zu gering.

Das verabreichte Chemotherapieschema (insbesondere platinhaltige Chemotherapieschemata) ist auf jeden Fall ein Risikofaktor für die Entstehung einer Anämie. Die anderen Einflussfaktoren, die nicht untersucht und berücksichtigt werden konnten, spielen auch eine Rolle bei der Anämie-Entwicklung beim onkologischen Patienten, wie z.B. Dosisintensität der Chemotherapie, Organfunktionsstörungen im Zusammenhang mit dem Metabolismus von Chemotherapeutika und andere Faktoren (z.B.: Ernährungsdefizit-Eisenmangel, Blutungsanämie - GIT Tumoren, Knochenmarksinfiltration durch den Tumor oder Metastasen).

Aus Tabelle 5 kann man sehen, dass 93 verschiedene Chemotherapie-Protokolle im Zeitraum von 15 Wochen angewandt wurden.

Es wurden insgesamt 237 Patienten behandelt; davon wurden einige Patienten während des Beobachtungszeitraums auf ein anderes Chemotherapieschema umgestellt. Bei 86 Patienten wurde mindestens einmal ein niedriger Hb-Wert gemessen, der auf eine Anämie hinweist.

Das häufigste verabreichte Chemotherapieschema bei onkologischen Patienten mit einer Anämie war:

1. AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid wurde bei insgesamt 27 Patienten in 62 Zyklen verabreicht, davon trat bei 8 Patienten (20 Zyklen) eine Anämie auf.
2. Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q3w wurde bei insgesamt 6 Patienten in 14 Zyklen verabreicht, davon hatten 6 Patienten (14 Zyklen) eine Anämie.
3. Trastuzumab mono 3-wöchentlich wurde bei insgesamt 8 Patienten in 38 Zyklen verabreicht, davon entwickelten 4 Patienten (16 Zyklen) eine Anämie.

4. Bevacicumab / FOLFIRI wurde insgesamt 6 Patienten in 26 Zyklen verabreicht, davon wurden 3 Patienten (18 Zyklen) mit einer Anämie verbunden.
5. PE (EP) Cisplatin / Etoposid wurde bei insgesamt 9 Patienten in 13 Zyklen verabreicht, davon hatten 3 Patienten (6 Zyklen) eine Anämie.
6. Paclitaxel 150 / Gemcitabin 2500 biweekly wurden bei insgesamt 6 Patienten in 16 Zyklen verabreicht, davon wurde bei 3 Patienten (12 Zyklen) eine Anämie in Verbindung gebracht.

Bei einigen Chemotherapieschemata (Tabelle 5) kann man sehen, dass bei jedem Patient, der diese Therapie bekommen hatte, sich eine Anämie entwickelte. Alle Chemotherapie Protokolle aus Tabelle 6 wurden nur bei einzelnen Patienten verabreicht, außer Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q3w, das bei 6 Patienten in 14 Zyklen verabreicht wurde. Alle 6 Patienten entwickelten eine Anämie, was bestätigt, dass ein platinhaltiges Chemotherapieschema, eine große Tendenz für die Entstehung einer Anämie darstellt.

Bei den restlichen Protokollen aus Tabelle 6 kann man nicht sagen, dass es sich 100% um eine erhöhte Chemotherapie-abhängige Tendenz zur Anämie-Entwicklung handelt. Um die aussagekräftigen Schlüsse zu treffen, war allerdings die Fallzahl zu gering.

Sofern es möglich war, wurden die Ergebnisse mit Literaturangaben verglichen. Nachdem Literaturangaben bezüglich Kombinationstherapien sehr eingeschränkt bis gar nicht verfügbar sind, war es nicht immer möglich mit publizierten Daten zu vergleichen.

Von 86 Anämie-Patienten hatten 44% (37 Patienten) eine Grad 1 Anämie, 40% (35 Patienten) eine Grad 2 Anämie, 14 % (12 Patienten) eine Grad 3 Anämie und nur 2% (2 Patienten) eine Grad 4 Anämie entwickelt. Anhand der Leitlinien sollte die Anämie bei onkologischen Patienten behandelt werden. Die Untersuchungen wurden in der onkologischen Praxis in einem Beobachtungszeitraum von 15 Wochen durchgeführt.

Es gibt mehrere Möglichkeiten zur Behandlung einer Anämie. Im Spital wurden zwei Therapieoptionen verwendet: Transfusionen oder das gentechnologisch hergestellte rekombinante humane EPO (rHuEPO).

30% aller Anämie-Patienten bekamen entsprechend der Guidelines eine Erythrozyten Transfusion verabreicht.

Der angestrebte Ziel-Hb-Wert sollte nicht $> 12\text{g/dl}$ liegen, da sonst das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht ist. ASCO/ASH weisen besonders auf das Risiko thromboembolischer Ereignisse in Verbindung mit einer ESA-Behandlung bei Patienten mit kurativem Chemotherapie-Ziel hin.

Bei 36 (42%) Patienten wurde ein Ziel Hb-Wert überschritten. Ob bei diesen Patienten eine Guidelines entsprechende Dosisreduktion und/oder Verlängerung des Therapieintervalls vorgenommen wurde, ist nicht nachvollziehbar.

Diese 36 Patienten, deren Hb-Wert bei $> 12\text{ g/dl}$ lag, zählte in Bezug auf thromboembolische Ereignisse zu Hochrisiko - Patienten.

40 (46%) Patienten hatten einen geringeren Hb-Wert von $< 9\text{ g/dl}$.

Aus den verfügbaren Daten konnte nicht evaluiert werden, ob zusätzlich die Notwendigkeit einer zusätzlichen Transfusion geprüft wurde, so wie es in den österreichischen Guidelines vorgesehen ist.

Bei 6 Patienten mit einer Anämie wurde mindestens einmal ein Eisenpräparat i.v. appliziert. Die Guidelines der ÖGHO (2008) empfehlen die i.v. Eisen-Gabe nur bei einem funktionellen Eisenmangel, da es zu einer höheren Ansprechrate auf ESA kommt und die Lebensqualität deutlich verbessert wird. Diese 6 Patienten hatten i.v. Eisen entsprechend der österreichischen Guidelines bekommen. Ob es bei den restlichen Anämie-Patienten Guidelines entsprechend die i.v. Eisen-Gabe überprüft wurde, war nicht nachvollziehbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, lösen weitere Fragen aus; ob sich ein intensiver Einsatz von ESA überhaupt rentiert. Der Einsatz von ESA ist mit hohen Kosten verbunden. Deswegen sollte auch ein entsprechender Nutzen gegeben sein um diese Kosten zu begründen.

Es kann nicht nachgewiesen werden, dass die ESA-Therapie bevorzugt worden ist um eine Transfusion zu vermeiden.

Eine ESA-Therapie ist kostenintensiver als eine Transfusion. Die Komplikationen einer Transfusion wie z.B. verschiedene Infektionen, Hepatitis B und C, HIV und Unverträglichkeitsreaktionen, werden als ein großer Nachteil der Transfusion gesehen. Alle diese Komplikationen müssen dann zusätzlich behandelt werden und dadurch entstehen neue Kosten.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Bei sehr vielen Krebspatienten entsteht eine Anämie als Folge der Krankheit oder der Chemo- bzw. Strahlentherapie. Die Chemotherapie führt zu einer Schädigung des blutzellbildenden Systems und als Folge einer Chemotherapie-assoziierten Myelosuppression entsteht Anämie. Einige Chemotherapieschemata zeigten auch eine nephrotoxische Wirkung. Als Folge wird die Erythropoetin-Produktion in der Niere vermindert und eine Anämie entsteht.

Im Spital wurden während des praktischen Teils dieser Diplomarbeit viele Daten des Anämie-Managements in der Praxis untersucht.

Es wurde untersucht, wie viele Patienten eine Anämie hatten, ob es eine tumorassoziierte oder Chemotherapie-induzierte Anämie war, und wie viele Anämie-Patienten mit ESA / Transfusion behandelt wurden.

Der ESA / Transfusion-Einsatz wurde mit Leitlinien verglichen.

Es zeigte sich, dass 27% (86 Patienten) aller Patienten eine Anämie entwickelten. Davon hatten bereits 9% eine Anämie vor der ersten Chemotherapie. Bei den restlichen Anämie-Patienten kann man leider nicht wissen, ob eine Anämie schon vorlag, weil bei den Patienten schon vor dem Untersuchungszeitraum mindestens ein Chemotherapie-Zyklus verabreicht wurde. Hier kann man auch nicht mit Sicherheit sagen, ob es sich um eine Chemotherapie-assoziierte oder tumorassoziierte Anämie handelte.

Weiter wurde untersucht, welche Chemotherapieschemata mit einer Anämie in Verbindung gebracht werden können.

Die Analyse der Chemotherapie-Zyklen zeigte, dass die Anämie häufiger als Nebenerscheinung bei einigen Schemata auftrat.

Bei allen onkologischen Patienten, die Cisplatin 70 / Gemcitabin 1000 q3werhalten haben, wurde eine Anämie nachgewiesen. Das bestätigt die Toxizität der platinhaltigen Zytostatika und dass sie eine große Rolle bei der Entstehung einer Anämie spielen.

Es konnten keine klaren Aussagen bezüglich des Zusammenhangs zwischen den verabreichten Chemotherapieschemata und des Auftretens von Anämie getroffen werden, da die Fallzahl zu gering war und der Beobachtungszeitraum zu kurz.

Für alle Anämie-Patienten wurden Hb-Werte mehrmals angesehen (siehe min. und max. Hb-Werte in Tabelle 3).

Die wichtigste Aussage der Guidelines betrifft den Ziel-Hb-Wert. Dieser Hb-Wert soll mit ESA erreicht werden. Es war nicht nachvollziehbar, ob ESA initial und die Korrektur-Dosierung den Guidelines entsprach.

Es war auch nicht nachvollziehbar, ob die ESA-Therapie nach dem Erreichen des Ziel-Hb-Wertes entsprechend der Leitlinien reduziert bzw. unterbrochen wurde.

Bei 36 Anämie-Patienten wurde ein Hb-Wert $>12\text{g/dl}$ gemessen. Viele veröffentlichten Studienergebnisse und Meta-Analysen weisen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit erhöhten Hb-Werten hin.

Bei 40 Anämie-Patienten wurde ein Hb-Wert $<9\text{g/dl}$ gemessen. Ob bei allen diesen Patienten den Guidelines entsprechende Transfusionsbedürftigkeit überprüft wurde, war nicht eruierbar.

Um zu statistisch relevanten Ergebnissen zu kommen, waren 15 Wochen des Untersuchungszeitraums zu wenig. Ziel dieser Arbeit war es aber auch nicht zu den statistisch relevanten Daten zu kommen.

Anaemia develops in a large number of cancer patients as a consequence of the disease or chemotherapy/radiotherapy. Chemotherapy causes damage to the formation of blood cellular components. Due to a chemotherapy-associated myelosuppression, anaemia develops. Some chemotherapy schemes also showed a nephrotoxic effect. Thus, the production of erythropoietin in the kidneys is reduced and anaemia develops.

During the practical part of this thesis, various data of anaemia management have been examined in practice at the hospital.

It has been examined, how many patients had anaemia, if it is tumour-associated or chemotherapy-induced anaemia, and how many anaemia patients had been treated with ESA / transfusion.

The treatment with ESA / transfusion was compared with guidelines.

It became evident that 27% (86 patients) of all patients have developed anaemia. 9% of these patients had already developed anaemia prior to the first chemotherapy. Unfortunately it cannot be known whether the remaining anaemia patients already had anaemia because they had already received at least one chemotherapy cycle prior to the examination period. It also cannot be said for certain if this concerns chemotherapy-associated or tumour-associated anaemia.

It was also examined, which type of chemotherapy scheme can be associated with anaemia.

The analysis of the chemotherapy cycles showed that anaemia occurred more frequently as a side effect in some chemotherapy schemes.

Anaemia was detected in all oncological patients that had received cisplatin 70/ gemcitabine 1000 q3w. This confirms the toxicity of the platinum-containing cytostatics and the fact that they play a vital role in the development of anaemia.

It was not possible to reach any conclusions regarding the relation between the administered chemotherapy scheme and the development of anaemia since the sample size had been too small and the examination period too short.

The Hb levels of all patients were inspected more than once. The main point of the guidelines concerns the target Hb level. This Hb level is to be achieved with ESA. It is not comprehensible that the initial ESA dose and the correction of the dosage corresponded to the guidelines.

It is neither comprehensible that the ESA therapy, in accordance with the guidelines, has been reduced or interrupted after achieving the target Hb level.

An Hb level of >12g/dL was measured in 36 anaemia patients. A great number of published study results and meta-analyses indicate an increased risk of mortality connected with increased Hb levels.

An Hb level of <9g/dL was measured in 40 anaemia patients. It is not comprehensible if the need for transfusion, according to the guidelines, has been checked for all of these patients.

The examination period of 15 weeks was too short to produce any statistically significant results. However, the objective of this thesis was not the production of statistically significant data.

VII Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hämatopoese (Schema)

Abbildung 2: Erythropoese im Knochenmark (Schema)

Abbildung 4: Belastung der Patienten durch Tumor-assoziierte Symptome

Abbildung 3: Eisenaufnahme

Abbildung 5: Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung bei Krebspatienten mit Chemotherapie, Update 2007, aktualisiert

Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der auswertbaren und nicht auswertbaren Daten

Abbildung 7: Prozentuelle Verteilung der Patienten mit / ohne Anämie

Abbildung 8: Patienten Demographie

Abbildung 9: Prozentuelle Verteilung der Anämiepatienten nach Krebsartlokalisation

Abbildung 10: Häufigste Krebsarten bei Frauen

Abbildung 11: Häufigste Krebsarten bei Männern

Abbildung 12: Verteilung der Hb-Werte : Reihe 1: min. Hb-Werte
Reihe 2: max. Hb-Werte

Abbildung 13: Prozentuelle Verteilung der Anämie-Patienten nach Schwere der Anämie

Abbildung 14: Verteilung der Anämiearten nach Patientenzahl

Abbildung 15: Prozentuelle Verteilung der Anämie-Patienten nach Behandlungsart der Anämie

Abbildung 16: Prozentuelle Verteilung der Anämie Patienten: Hb-Wert >12g/dl (1.), Hb-Wert 9-12g/dl (2.), Hb-Wert <9g/dl (3.)

Abbildung 17: Prozentuelle Verteilung der häufigsten verabreichten Chemotherapiezyklen bei den onkologischen Patienten mit einer Anämie

VIII Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierungssystem der Anämie anhand des Hämoglobinswertes (g/dl)

Tabelle 2: Patienten Demographie

Tabelle 3: Patienten-Daten

Tabelle 4: Erläuterung der ICD - Codes

Tabelle 5: Chemotherapieschemata, zugehörige Wirkstoffe, Anzahl der verabreichten Zyklen und Patientenanzahl der Anämiezyklen und Anämiepatienten.

Tabelle 6: Chemotherapieschemata mit 100%-igem Auftreten einer Anämie

Tabelle 7:AC: Doxorubicin / Cyclophosphamid

Tabelle 8: Cisplatin / Gemcitabine

Tabelle 9: Trastuzumab mono 3-wöchentlich

Tabelle 10: Bavacizumab / FOLFIRI

Tabelle 11: Cisplatin / Etoposid

Tabelle 12: Paclitaxel 150 / Gemcitabin 2500 biweekly

IX Literaturverzeichnis

Aapro MS, Birgegard G, Bokemeyer C, Cornes P, Foubert J, Gascon P, Glaspy J, Hellström-Lindberg E, Link H, Ludwig H, Osterborg A, Reppeto L, Soubeyran P (2008) Erythropoietins should be used according to guidelines. *Lancet Oncol* 9:412-413

Beutel G, Heil G, Ganser A (2003) *Anämie auf einen Blick*, Blackwell Verlag Berlin
S.1-123

Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bannet C, Engert A (2004) Erythropoietin for patients with malignant disease (Review) *The Cochrane Library* Issue 4

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi, Foubert J, Link H, Österborg A, Repetto L, Soubeyran P (2004) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer *European J Cancer* 40: 2201-2216

Bokemeyer C, Jakob A, Lipp HP, Ortner P, Weißgerber G, Sökler M, Wickert M (2007) Tumoranämie. In: *Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie: Behandlung von Anämie, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz bei Tumorpatienten*. Uni-Med Verlag Bremen-London-Boston (2. Auflage) S: 14

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

Cella D. (1997) The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 34 (suppl 2): 13-19

Cella D, Dobrez D, Glaspy J (2003): Control of cancer – related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 14: 511-19

Collins AJ (2003) Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl 2): 2-6

Desai J, Demetri GD (2005) Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia: an evidence-based review. *Best Pract Res Clin Haematol* 18(3): 389-406

Dingermann T, Hänsel R, Zündorf I (2002) Rekombinante Wirkstoffe, Hormone, Erythropoetine. In: *Pharmazeutische Biologie: Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York S: 201-202

Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel [Online]

Download: 24. November 2013

<http://thomasland.com/doxo-cyclo-sample33-36.pdf>

Feldmann H, Molls M, Vaupel P (1999) Blood flow and oxygenation status of human tumors. *Strahlenther Onkol* 175: 1-6

Forth W, Henschler D, Rummel W (2005) Erythropoietin. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban und Fischer Verlag bei Elsevier (9. Auflage) : 743-745

Groopman JE, Itri M. (1999) Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 91: 1616-34

Hastka J, Heimpel H, Metzgeroth G (2011) Eisenmangel und Eisenmangelanämie [Online]

Download: September 2013

<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie>

Heidermann E, Steinke B, Waller HD (1996) Therapie Schemata Onkologie und Hämatologie Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore 3. Auflage S: 139-61

Heimpel H, Hoelzer D, Lohrmann H, Seifried Erhard, Kleinhauer E (1996) Physiologie und allgemeine Grundlagen der Pathophysiologie. In: *Hämatologie in der Praxis* 2. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage Gustav Fischer Verlag Jena S.: 1-7, 47-49

Heimpel H, Hoelzer D, Lohrmann H, Seifried Erhard, Kleinhauer E (1996) Leitsymptome und ihre diagnostischen Konsequenzen: Anämie. In: Hämatologie in der Praxis 2. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage Gustav Fischer Verlag Jena 270-275

Henry DH (1994) Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients. Hematology/ Oncology Clinics of North America 8: 961-973

Heyn G (2012) Fatigue – das Unterschätzte Syndrom [Online] PZD Ausgabe 17/2012

Download: 29. September 2013

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=41683>

Iop A, Manfredi AM, Bonura S (2004) Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. Ann Oncol 15: 712-20

Karow T, Lang-Roth R (2010) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 18.Auflage Köln S.916-30

Link H, Bokemeyer C (2003) Therapie mit Erythropoetinen in der Onkologie. Onkologe 9: 473-81

Löffler H, Haferlach T (2010) Hämatologische Erkrankungen Springer Verlag Berlin S. 2-30

Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Ganson P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D (2004) The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, Prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 40: 2293–2306

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

Mahlberg R., Gilles A., Läsch A. (2005) Hämatologie Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage Wiley-VCH Verlag Weinheim S.12-28 44-60

Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S (2000) Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 26: 303-11

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

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Cancer-Related Fatigue and Anemia. Treatment Guideline for Patients, 2003 (<http://www.nccn.org>)

National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2004): Final scope for the appraisal of anaemia (cancer-treatment-induced): Epoetin (alfa & beta) and darbepoetin alfa

Nemeth E, Ganz T (2006) Hecidin and iron-loading anemias. Review. Haematologica 91(6):727-32

Neue Krebsrichtlinien der EORTC heben die Behandlung von Anämie hervor [Online]

Download: 27. November 2013

http://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20041105_OT0219/neue-krebsrichtlinien-der-eortc-heben-die-behandlung-von-anaemie-hervor

Nowrousian MR, Kasper C, Oberhoff C et al. (1996) Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Smyth JF, Boogerts MA, Ehmer BRM.: rh Erythropoietin in cancer supportive treatment. Marcel Dekker, New YorkBaselHong Kong pp 13-34

Nowrousian MR (2002) Pathophysiology of cancer-related anemia. In Nowrousian MR. (ed) Recombinant human erythropoietin (rh EPO) in clinical oncology, Chapter 3: Springer-Verlag wien New York 3, pp 39-62

Nowroussian MR (2002) Classification and characterization of anemia, in cancer in Nowroussian MR (ed) Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in clinical oncology, Chapter II: Springer –Verlag Wien New York II, pp 23-38

Österreichische Apotheker Zeitung: Zweidrittel leiden unter dem Fatigue Symptom, Ausgabe 15/2005 S:704

Possinger K, Regierer AC (2007) Anämie In: Facharzt Hämatologie Onkologie 1. Auflage Urban und Fischer Verlag S:263- 315

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR (2010) American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. Blood 116(20):4045-4059

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Lee SJ, Miller CB, Rarick MU, Regan DH, Browman GP, Gourdon MS (2002) Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology (ASCO/ASH). Blood 100(7):2303-2320

Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE (2008) Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Blood 111(1):25-41

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

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

Silbernagl S, Lang F. (2005) Taschenatlas der Pathophysiologie 2. korrigierte Auflage Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart S: 28-41

Silbernagl S, Despopoulos A (2007) Taschenatlas der Physiologie 7. Auflage Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart S: 88-91

Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (2008) Physiologie. Elsevier GmbH, München (5. Auflage) S: 322-323

Stripoli GF, Manno C, Schena FP, Craiq JC (2003) Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease. Cochrane Database Syst Rev. (1): CD003967

Vaupel P, Mayer A, Höckel M (2006) Impact of Hemoglobin Levels on Tumor Oxygenation: the Higher, the Better? Strahlenther Onkol 182: 63-71

Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK (1997) Patient, caregiver, and oncologist perception of cancer – related fatigue: results of a tripart assessment survey. Semin Hematol 34 (3 Suppl 2): 4-12

Wehlig M, Diener HC, Frölich JC, Goerdt S, Jonas JB, Kälsch AI, Kellner H, Kirch W, Lode H, Manns MP, Möller HJ, Müller N, Müller – Wieland D, Paulus WE, Riedel M, Stahlmann R, Thiel E, Wanner C (2011) Klinische Pharmakologie. Georg Thieme Verlag KG (2. überarbeitete Auflage) S: 33

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Sanja Kisler
Geburtsdatum: 14. Juni 1980
Geburtsort: Bor, Serbien
Staatsangehörigkeit: Österreich
Familienstand: Partnerschaft, eine Tochter 3 Jahre alt

Ausbildung :

10/2003 – voraussichtlicher Abschluss 12/2013 Studium Pharmazie Universität Wien
10/1999 – 09/2003 Medizin an der Universität in Belgrad (Serbien)
09/1995 – 06/1999 Schule für Pharmazeutische Techniker in Pozarevac (Serbien)

Berufserfahrung:

08/2013 – laufend
Herder Apotheke 1110 Wien

11/2003 – 04/2012
Allerheiligen Apotheke Herbert Baldia KG, 1200 Wien

Sonstige Qualifikation:

Teamfähigkeit
Organisationstalent
Sprachkenntnisse: Deutsch, Serbisch (BKS), Englisch, Rumänisch, Russisch
EDV: MS-Office

Interessen:

Alternative Heilmethoden, Kochen und Ernährung nach TCM
Lesen, Laufen, Reisen, Mahlen