

4. Myelom- und Lymphom-Symposium  
6. September 2008, Leoben

## ANAEMIE und FATIGUE

Prim. Dr. G. WEIDINGER

I. INTERNE ABTLG.,  
LANDESKLINIKUM WR. NEUSTADT

## ALLGEMEINES

- Anaemie bei Tumorpatienten häufig (20%-60%)
- Multifaktorielle Genese  
(Blutverlust, Haemolyse, Splenomegalie, KM-Infiltration ...)
- Signifikante Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität
- Vielzahl von Symptomen (cardiovasculär, cardiorespiratorisch, ZNS, Haut ...)
- Am häufigsten sind Tumoraemie und/oder Chemotherapie-induzierte Anaemie

## DEFINITION UND SCHWEREGRAD

< 13,5 g/dl MÄNNER

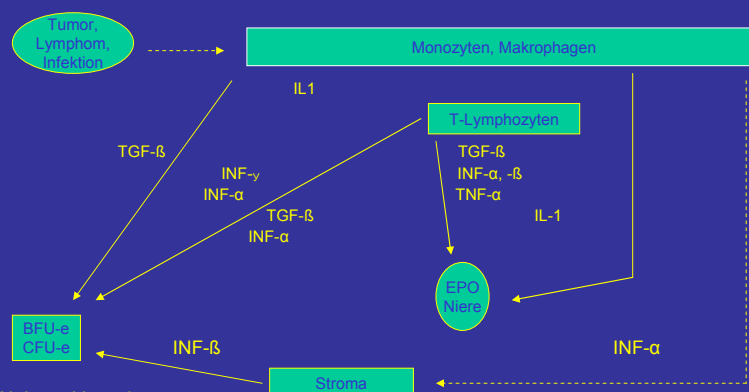
<11,5 g/dl FRAUEN

- Milde Anaemie: > 10-12 g/dl
- Mittelgradige Anaemie: 8-<10g/dl
- Schwere Anaemie: ≤8 g/dl

Auftreten und Schweregrad sind abhängig von:

Art des Tumors, Alter, Begleiterkrankung, CT oder RT in der Anamnese, Knochenmarksinfiltration ...

## TUMORANAEMIE UND ZYTOKINWIRKUNG



Weitere Ursachen:

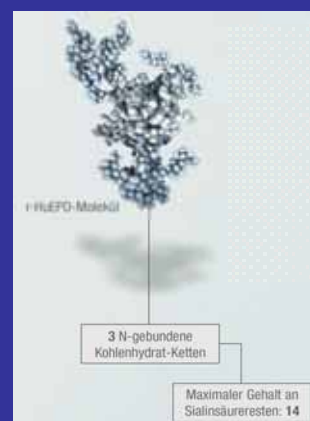
- HEPICIDIN hemmt die intestinale Fe<sup>+</sup> Resorption und Fe<sup>+</sup> Freisetzung aus Makrophagen
- EISENUTILISATION wird durch Einschränkung der Wiederwertung des Fe im RES vermindert und die Hb Synthese dadurch reduziert

## ANAEMIE BEI ZYTOSTATISCHER THERAPIE

- Direkte Schädigung der Haematopoese
- CT reduziert zusätzlich die Menge der Progenitorzellen (Campos et al. 1995)
- Vermindert substanzabhängig (z.B. Cisplatin) die Bildung von Erythropoetin in der Niere (Wood, Hrushesky 1995)

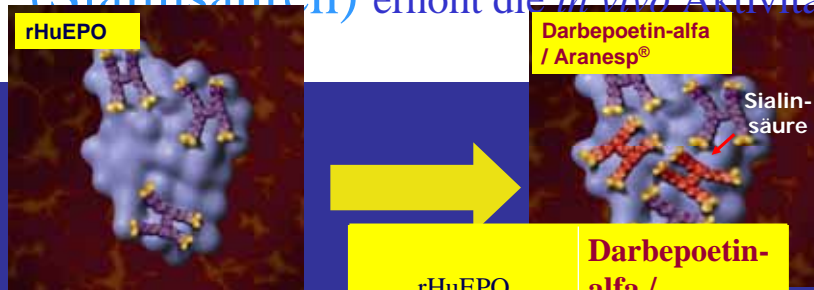
## Struktur von rekombinanten humanen Erythropoetin

- **Proteinkette** mit 165 Aminosäuren
- 3 Stickstoff-gebundene und eine Sauerstoff-gebundene **Kohlenhydratketten**
- **Molekulargewicht:**  
30.400 Dalton
- Bis zu 40% **Kohlenhydratanteil**
- Bis zu 14 **Sialinsäurereste** an den Kohlenhydratketten
  - Je **weniger Sialinsäurereste** vorhanden sind, desto **kürzer ist die Halbwertszeit**, d.h. desto schneller wird die Substanz im Körper abgebaut
  - Mit **steigender Zahl der Sialinsäurereste** steigt die **Aktivität**, d.h. die erythropoetische **Wirkung nimmt zu**



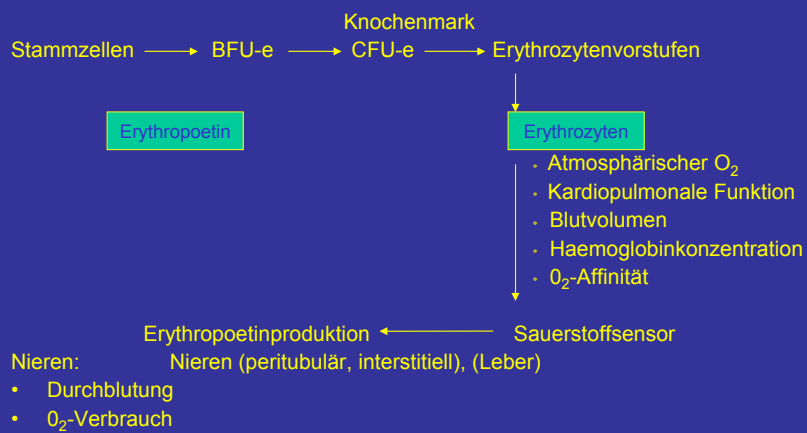
# Einfügen weiterer Kohlenhydratketten

(Sialinsäuren) erhöht die *in vivo* Aktivität



	rHuEPO	Darbepoetin- alfa / Aranesp®
N-gebundene Kohlenhydratketten	3	5
Sialinsäurereste	bis zu 14	bis zu 22
Molekulargewicht (Dalton)	~ 30400	~ 37100
Kohlenhydratanteil	~ 40%	~ 52%
Halbwertszeit	13-28 h (Epoetin beta) ca. 24 h (Epoetin alfa)	74 h
Stabilität (einmalige Lagerung bei 25°C)	bis zu 3 Tage (Epoetin beta) bis zu 60 Min (Epoetin alfa)	bis zu 7 Tage

## REGELKREIS DER ERYTHROPOETINPRODUKTION



## EINSATZ VON ERYTHROPOETIN (r-HuEPO)

- Bei relativen oder absoluten EPO-Mangel
- Verminderter Empfindlichkeit der Erythropoese auf EPO
- Suppression der Erythropoese durch CT, Zytokine, inadäquater EPO-Produktion

### Tumoranaemie

Ausgeprägte Anaemie bei multiplen Myelom (Ludwig et al 1990)  
Hb von 10 g/dl auf 14,1 g/dl gehoben, Ansprechrate 85%

### CT-induzierte Anaemie

Bei cisplatininduzierter Anaemie deutlicher Hb-Anstieg durch EPO-Therapie (Cascinu et al 1994)

### Anaemie bei Strahlentherapie

Bei RT oder RT + Cisplatin deutlicher Anstieg der Hb-Konzentration durch EPO (Dusenberg et al 1994)

### Prävention bei Chemotherapie

EORTC Analyse: Bewertung von prophylaktischer Therapie mit EPO bei 13 Studien (Bokemeyer 2004), alle mit positiven Einfluss auf Hb, Transfusionspflicht und Lebensqualität wurden nicht in allen Untersuchungen positiv beeinflusst.

Überleben konnte mit EPO-Therapie nicht verbessert werden (12 Studien, eine Metaanalyse)

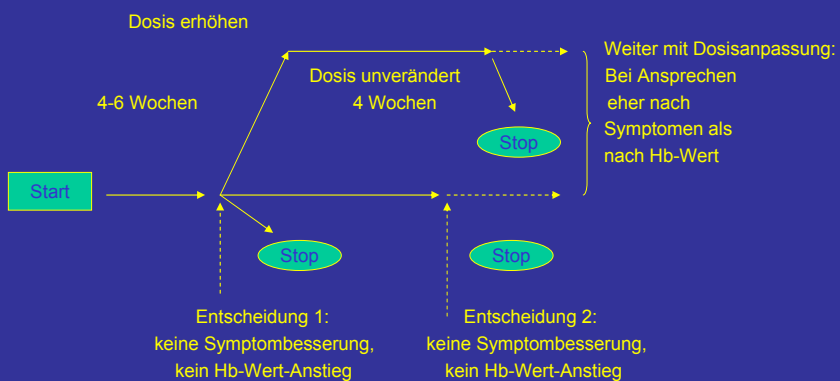
Weiterer Einsatz bei SZT, MDS, aplastischer Anaemie

## ERYTHROPOETINTHERAPIE

- Haemoglobinanstieg und Einfluss auf Lebensqualität
- Dosierung 100-500 U/kg KG 3 x/Woche bzw. 2.000-5.000 U/Tag
- 10.000 I.E. EPO-β 3 x/Wo s.c. bzw. 30.000-40.000 I.E. EPO-α/Wo s.c.
- Darbepoetin-α 2,2 µg/kg KG 1 x Wo s.c. bzw. 500 µg s.c. alle 3 Wo
- Fe Substitution bei Ferritin <100 µg/l (200-300 mg Fe<sup>++</sup>/Tag)

<u>Erythropoetisches Protein</u>	<u>Präparat</u>	<u>Kurze Dosisintervalle</u>	<u>Lange Dosisintervalle</u>
Darbepoetin-α	Aranesp	-	1-mal 2,25 µg/kg KG/Woche
Darbepoetin-α	Aranesp	-	1-mal 500 µg alle 3 Wochen
Erythropoetin-α	Erypo	3-mal 10.000 E/Woche	1-mal 40.000 E/Woche
Erythropoetin-β	NeoRecormon	3-mal 10.000 E/Woche	1-mal 30.000 E/Woche

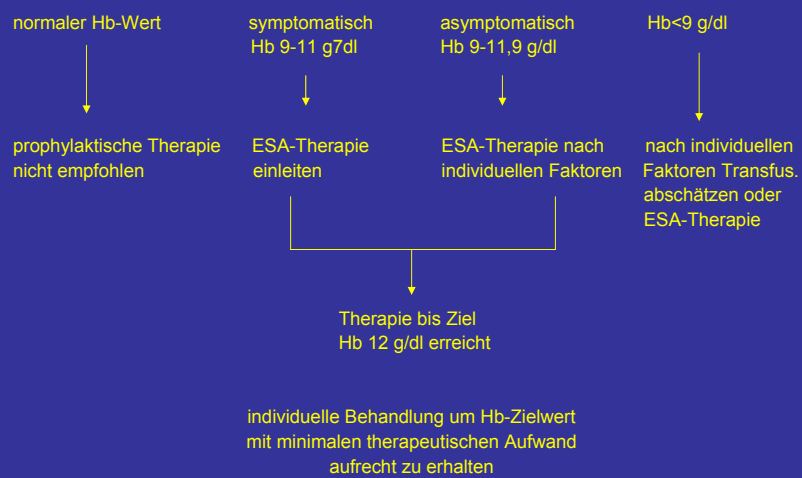
## DOSISANPASSUNG VON ERYTHROPOETIN



## ERYTHROPOETIN UND NEBENWIRKUNG

- Thromboembolische Ereignisse:  
Epo- $\alpha$  vs. Placebo: 7% vs. 6% Littlewood et al. 2001  
Epo- $\beta$  vs. Placebo: 4% vs. 0% Österborg et al. 1996  
Darbepoetin vs. Kontrollgruppe 5% vs. 3%/  
Vansteenkiste et al. 2002
- Hypertonie  
Analyse von 7 Studien ergab ein 1,25fach höheres Risiko
- Pure red cell anaemia  
Nur bei lang behandelten Dialysepatienten, nicht in der Onkologie

### EORTC LEITLINIEN 2006 (Aapro M., Link H.(Oncologist 2008; 13; 33-36)



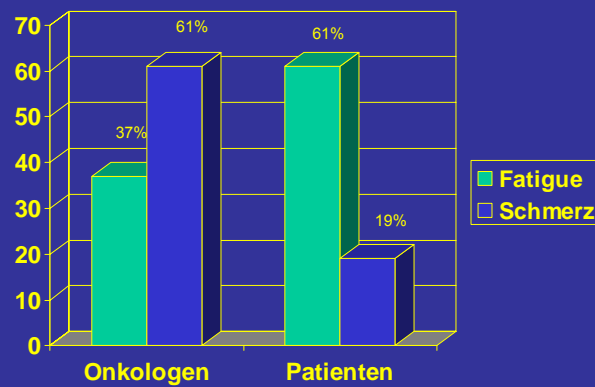
## FATIGUE:

### Definition:

Anhaltende geistige, körperliche und emotionale Erschöpfung, welche sich durch ausreichend Schlaf, Ruhe und ausgewogene Ernährung nicht zurückbildet

## DISKREPANTE BEWERTUNG VON FATIGUE UND SCHMERZ

Was beeinträchtigt den Patienten mehr - Schmerz oder Fatigue ?  
(Häufigkeit in %)



Vogelzang NJ, et al. Semin Hematol 1997; 34:4-12

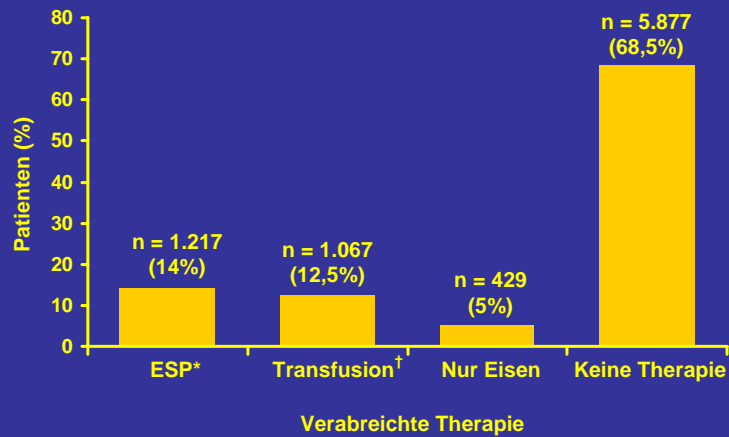
## AUSPRÄGUNG/DIMENSION

- Ausprägung: Als Symptom (Depressio), Syndrom (Karzinom), Erkrankung (chronic fatigue syndrom), Folgewirkung (nach Chemo/Radiotherapie)
- Dimension: Subjektiv, multidimensional: physisch, kognitiv, affektiv ...  
Objektiv: Funktionsparameter von Organsystemen (Immunsystem, haematopoetisches System, ZNS, ...)

## HÄUFIGKEIT

- Ca. 30% der Tumorpatienten leiden unter Fatigue
- 70-100% der Patienten unter Chemotherapie zeigen Fatigue
- Prozenhäufigkeit steigt je intensiver die Chemotherapie ist
- Die Hälfte der Patienten sprechen die Problematik nicht an
- Nur ein Teil der Patienten erhalten adäquate Behandlung

## Anämische Tumorkpatienten werden oft nicht ausreichend behandelt



\*ESP allein, ESP + Transfusion(en), ESP + Eisen oder ESP + Transfusion(en) + Eisen;  
†Transfusion(en) allein oder Transfusion(en) + Eisen

Ludwig H, et al. *Eur J Cancer*. 2004;40:2293-2306.

## URSACHEN DER FATIGUE

- Karzinom
- Side effects der Behandlung (CT/RT)
- Anaemie
- Schmerzsymptomatik
- Hormonstörungen
- Gewichtsverlust/Kachexie
- Depressionen
- Schlafstörungen

## SYMPTOME DER FATIGUE

- Ständige Müdigkeit
- Überforderung durch einfache Tätigkeiten
- allgemeines Schwächegefühl
- Antriebslosigkeit
- kognitive Störungen
- Depressionen
- Angstgefühle
- zunehmende Introvertiertheit
- generelles Desinteresse
- fehlende Freude und Lust am Leben

## THERAPIE DER FATIGUE

- Initial Erhebung einer genauen Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Evaluierung reversibler Ursachen
- Einleitung der entsprechenden Therapie

## THERAPIE DER FATIGUE

- Tumorerkrankung: Chemotherapie/Immunotherapie/Hormontherapie/optimale Schmerztherapie
- Chronische Infekte: Blutkulturen, Antibiotika, Infektprophylaxe
- Depressionen: Antidepressiva, psychologische Betreuung
- Metabolische Störungen: Flüssigkeitsbilanzierung, Ernährungsberatung (Kalorienzufuhr), Elektrolytausgleich; Diabeteseinstellung optimieren
- Schlafstörungen: Autogenes Training, Bewegung in frischer Luft, Schlafmittel
- Anaemie: Erythropoetin (Blutkonserven)
- „Keine Ursache“: Psychopharmaka, Cannabinoide

## FALLBEISPIEL 1

28jährige Frau, keine Vorerkrankungen  
Tumor im Weichteilgewebe linker OS  
US: Suspekte RF (3 x 6 cm)  
MRT: Verdacht maligne RF  
OP/Tumororthopädie AKH Wien: extraossäres Ewing-Sarkom  
im Gesunden entfernt  
CT/Thorax-Abdomen: keine SBB  
Blutbefunde: Unauffällig

### Therapeutisches Prozedere:

- Chemotherapie nach VIDE-Schema (6 Zyklen)  
(Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid)
- Danach Chemotherapie nach VAI-Schema (6 Zyklen)  
(Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid)
- Supportiv: 500 µg Darbepoetin –alfa sc. ( Aranesp ) alle 3 Wochen,  
ab 4. Zyklus VIDE bis Beginn VAI-Schema 4x Ery-Konz. erh.  
Hb durchschnittlich über 6 Monate 10,7 g/dl

### FALLBEISPIEL 2

71jähriger Mann, St.p. SM-Implantation bei SSS;  
sportlich (Tennis, Schi fahren)  
klagt über Müdigkeit, Belastungsdyspnoe, Schlafstörungen  
Herzecho: LVF normal, keine Wandbewegungsstörungen,  
Herzklappen unauffällig  
Thorax-Röntgen: Herz normal groß, keine Dekompensation  
SM-Kontrolle: o.B.

Blutbefunde:

BNP normal

LDH: 321

KBB: Erythrozyten 3,1 Mill., Hb 9,8 g/dl, Hk 29.4%, Leukozyten 5.900,  
Thrombozyten 106.000, Diff.: 25% monozytäre Zellen (1,48/nl)

Beckenkammbiopsie: MDS → chronisch myelo-monozytäre Leukaemie

Therapeutisches Procedere:

30.000 I.E. Erythropoetin- $\beta$  (NeoRecormon) 1 x/Woche

Hb-Anstieg nach 6 Wochen auf 11,7 g/dl

DANKE



