

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow)

**Prädiktive Faktoren für das Ansprechen einer Epoetin beta-Therapie bei
Chemotherapie-induzierter Anämie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne Ehelebe, geb. Grahmann

geboren am 02.09.1984 in Wernigerode

Betreuer: Prof. Dr. med. Dirk Arnold

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. med. Dirk Arnold (Freiburg im Breisgau)
2. Prof. Dr. med. Christoph Thomssen (Halle)
3. apl. Prof. Dr. med. Gabriela-Verena Kornek (Wien)

Eröffnungsdatum: 09.09.2014

Verteidigungsdatum: 16.09.2015

Referat

30% bis 90% der Patienten mit malignen Tumorerkrankungen entwickeln im Krankheitsverlauf eine Anämie, in deren Folge es zur Abnahme ihrer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität kommen kann. Eine Behandlungsmöglichkeit bietet die Erythropoetinsubstitution. Aufgrund eines erhöhten Thrombembolierisikos, einer möglichen erhöhten Tumorprogressionsrate und eines reduzierten Gesamtüberlebens, was seit 2003 in klinischen Studien gehäuft beobachtet wurde, wurden die Empfehlungen für die Indikation der Erythropoetintherapie bei Tumorpatienten in den aktuellen Leitlinien stark eingeschränkt. Zudem ist der Therapieerfolg nicht immer gewährleistet und stellt sich erst nach mehreren Therapiewochen ein.

Die vorliegende Arbeit untersucht demographische Patientenmerkmale und Erkrankungscharakteristika sowie Laborparameter (Hb, CRP, endogenes Erythropoetin, sTfR) hinsichtlich eines möglichen prädiktiven Charakters für das Ansprechen einer Erythropoetintherapie. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, explorativen und randomisierten Arzneimittelstudie. 64 Patienten mit soliden oder hämatologischen Neoplasien, gleichzeitiger Chemotherapie und Hb-Werten $< 6,82$ mmol/l vor Therapiebeginn oder einem Hb-Abfall $\geq 0,62$ mmol/l in den ersten vier Chemotherapiewochen erhielten wöchentlich 30.000 IE Epoetin beta (NeoRecormon®) subkutan. Bestehende Eisen- und/ oder Vitaminmangelzustände wurden ausgeglichen. Anhand des Hb-Anstiegs in Therapiewoche 4 erfolgte die Unterteilung in Responder (Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l) und Non-Responder (Hb-Anstieg $< 0,62$ mmol/l).

Nach vierwöchiger Erythropoetinsubstitution waren 72% der Patienten Responder. Demographische Patientenmerkmale oder Erkrankungscharakteristika, welche im Vorfeld einen späteren Therapieerfolg vorhersagen, wurden nicht gefunden. Anhand der Laborparameteranalyse konnte demonstriert werden, dass Patienten mit einem Hb-Anstieg in Therapiewoche 2 signifikant häufiger Responder waren als Patienten mit Hb-Abfällen zu diesem Zeitpunkt. Die Untersuchungen von CRP-, Erythropoetin- und sTfR-Spiegeln sowohl zu Therapiebeginn als auch im Verlauf zeigten tendenzielle jedoch statistisch nicht signifikante Unterschiede im Ansprechverhalten der Patienten. Letztendlich konnten zuverlässige Parameter, die mit Sicherheit den Erfolg einer Erythropoetintherapie vorhersagen, nicht gefunden werden.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	III
1 Einleitung	1
1.1 Anämie bei Patienten mit malignen Erkrankungen	1
1.2 Erythropoetin	4
1.3 Physiologie des Erythropoetins	5
1.4 Therapie mit Erythropoetin	7
1.5 Relevanz prädiktiver Faktoren für eine Erythropoetintherapie	10
2 Zielstellung der Arbeit	11
3 Patienten und Methoden	12
3.1 Einschluss-/ Ausschluss-/ Abbruchkriterien	12
3.2 Patienten	13
3.3 Medikamente	15
3.4 Studiendesign	15
3.5 Statistik	17
4 Ergebnisse	19
4.1 Demographische Patientenmerkmale und Erkrankungscharakteristika	20
4.1.1 Geschlecht und Alter	20
4.1.2 Tumoranamnese	22
4.1.3 Transfusionen in den vorausgegangenen drei Monaten	24
4.1.4 Chemotherapie	25
4.2 Laborparameter	26
4.2.1 Hämoglobinwerte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)	26
4.2.2 Hämoglobinwerte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 4)	27
4.2.3 Transfusionen während der Epoetin beta-Therapie	32
4.2.4 CRP-Werte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)	32
4.2.5 CRP-Werte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 4)	34
4.2.6 Erythropoetinwerte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)	38
4.2.7 Erythropoetinwerte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 2)	40
4.2.8 sTfR-Werte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)	43

4.2.9	sTfR-Werte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 2)	45
5	Diskussion	48
5.1	Patienten- und Erkrankungscharakteristika vor Epoetin beta- Therapiebeginn	49
5.2	Laborparameter vor Epoetin beta-Therapiebeginn und ihre Veränderung im Therapieverlauf	51
5.3	Methodische Limitationen	55
6	Zusammenfassung	56
7	Literaturverzeichnis	58
8	Thesen	67

Tabellarischer Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abkürzungen

95-KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
ACT-Study	Anemia Cancer Treatment Study
AG	Aktiengesellschaft
AK	Antikörper
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BFU-E	burst-forming unit erythroid
CD3+	cluster of differentiation 3+
CERA	continuous erythropoiesis receptor activator
CFU-E	colony-forming unit erythroid
CLIA	Chemolumineszenz-Immuno-Assay
CRP	C-reaktives Protein
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EpoR	Erythropoetinrezeptor
ESA	erythropoiesis stimulating agents
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
häma	hämatologisch
Hb	Hämoglobin
HIF	hypoxia-inducible factor
HIV	human immunodeficiency virus
HNF-4	hepatic nuclear factor 4
HRE	hypoxia-responsive element
IL	Interleukin
m0	keine Metastasen
m1	Fernmetastasen
mX	Metastasenbeurteilung nicht möglich
MW	Mittelwert
nd	nicht dokumentiert

NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NR	Non-Responder
R	Responder
Ref.	Referenzbereich
rHuEPO	rekombinantes humanes Erythropoetin
RR	relatives Risiko
SCF	stem cell factor
SD	Standardabweichung
SLS	Sodium Lauryl Sulfate
sTfR	löslicher Transferrinrezeptor
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

Symbole

α	alpha
β	beta
γ	gamma
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
p	p-value, probability, Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient
+	plus, und
%	Prozent, pro Hundert
€	Euro
\geq	größer als oder gleich
\leq	kleiner als oder gleich
>	größer als
<	kleiner als

Einheiten

g/dl	Gramm pro Deziliter
IE	Internationale Einheit
kDa	Kilodalton
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
mg/l	Milligramm pro Liter
µmol/l	Mikromol pro Liter
mmol/l	Millimol pro Liter
U/l	Units pro Liter

1 Einleitung

1.1 Anämie bei Patienten mit malignen Erkrankungen

Anämie ist die Verminderung der Konzentration des Hämoglobins (Hb), des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl (Schrijvers et al., 2010). Laut World Health Organization (WHO) wird eine Anämie durch das Unterschreiten der Hb-Konzentration im Serum bei Männern < 13 g/dl (8,1 mmol/l) und bei Frauen < 12 g/dl (7,5 mmol/l) charakterisiert (WHO, 1968).

Die Prävalenz der Anämie bei Patienten mit malignen Erkrankungen wird mit 30% bis 90% angegeben und ist somit sehr hoch (Knight et al., 2004). Im Verlauf der European Cancer Anaemia Survey, einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie (748 Tumorzentren, 24 Länder Europas, 15367 Patienten), wurden 67% der Patienten mindestens einmal anämisch (Ludwig et al., 2004). Verantwortlich für die großen Schwankungen sind patienten-, krankheits- und behandlungsabhängige Faktoren. Sowohl Patientenalter, Art und Stadium der Tumorerkrankung als auch Art und Intensität der Behandlung spielen eine Rolle. Zudem haben vorausgegangene Therapiemaßnahmen (Radio- und Chemotherapien) und insbesondere auch Operationen (Blutverlust) einen Einfluss auf die Hb-Konzentration. Patienten mit hämatologischen Neoplasien sind häufiger anämisch als Patienten mit soliden Tumorerkrankungen. Hier haben Lungen- und gynäkologische Tumorerkrankungen die höchste Prävalenz. Des Weiteren ist eine Anämie in späten Erkrankungsstadien und bei Rezidiven oft stärker ausgeprägt als zu früheren Erkrankungszeitpunkten (Nowrouzian, 2002c; Ludwig et al., 2004; Birgegard et al., 2005).

Die Entstehung einer Anämie ist ein multifaktorielles Geschehen, welches am häufigsten durch die Tumorerkrankung selbst oder durch Therapiemaßnahmen bedingt wird. Weitere Ursachen können Blutungen (z.B. exogen bei Tumoren im Gastrointestinaltrakt, intramural bei Melanomen und Sarkomen), Knochenmarkinfiltration (z.B. Metastasen, hämatologische Neoplasien) und Hämolyse (z.B. durch Bildung von Wärme-/ Kälte-Antikörpern (AK), Mikroangiopathien) sowie ein Mangel an für die Erythropoese essentiellen Substraten (z.B. Eisen, Vitamin-B12, Folsäure) oder eine unzureichende Bildung von Erythropoetin bei Patienten mit Niereninsuffizienz sein. Die Kombination mehrerer Ursachen ist häufig. Vor Beginn jeder Behandlung sollte daher differenziert werden, welche Ursache der Anämie zugrunde liegt (Dietzfelbinger et al., 2001; Nowrouzian, 2002a).

Durch Tumorerkrankungen selbst bedingte Anämien gehören zur Gruppe der chronischen Anämien, welche durch akute und beziehungsweise oder chronische Aktivierungen des Immun- und Entzündungssystems ausgelöst werden und ebenso bei rheumatoider Arthritis, Tuberkulose und dem human immunodeficiency virus (HIV) auftreten können (Weiss and Goodnough, 2005).

Pathophysiologisch kommt es zur Störung der Eisenhomöostase, einer abgeschwächten Erythropoetinaktivität sowie zur Beeinträchtigung der erythropoetischen Vorläuferzellen. Im Speziellen führen Tumorzellen zur Aktivierung von T-Zellen (cluster of differentiation 3+ (CD3+)) und Monozyten, wodurch es zur (pathologischen) Freisetzung von Zytokinen wie dem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-10) und Interferon- γ kommt (Weiss and Goodnough, 2005). Dies führt unter anderem zur Dysregulation des Eisenhaushaltes. Hier hat sich zunehmend Hecpidin, ein in der Leber produziertes Akute-Phase-Protein, als Hauptregulator der menschlichen Eisenvorräte sowie deren Verfügbarkeit erwiesen. Vor allem durch IL-6 induziert, kommt es zu einer vermehrten Hecpidinproduktion. Das Vorhandensein von Hecpidin führt zu einer eingeschränkten Eisenabsorption im Duodenum. Zusätzlich wird die Eisenerfreisetzung aus Makrophagen reduziert (Fleming, 2008). Weiterhin vermitteln die oben aufgeführten Zytokine einerseits eigenständig die verstärkte Aufnahme und Speicherung von Eisen in Makrophagen, verhindern andererseits jedoch, trotz vorhandenem Bedarf, dessen Freisetzung (Weiss und Goodnough, 2005). Die Verfügbarkeit von Serumeisen für eine adäquate Erythropoese ist vermindert (Weiss and Goodnough, 2005; Fleming, 2008). Des Weiteren kommt es im Knochenmark, ebenfalls zytokinvermittelt, hier vorwiegend durch Interferon- γ , zur Störung der Erythropoese. Neben einer Apoptoseinduktion sowie einer verminderten Expression des Erythropoetinrezeptors (EpoR) auf den Zielzellen hat die reduzierte Bereitstellung weiterer pro-hämatopoetischer Wachstumsfaktoren einen negativen Einfluss auf Proliferation, Differenzierung und Wachstum der erythropoetischen Progenitorzellen. Zudem haben Zytokine durch die Bildung freier Radikale direkt toxische Effekte auf die Progenitorzellen (Weiss and Goodnough, 2005). Durch die verminderte Expression des EpoR auf den erythropoetischen Vorläuferzellen wird die Erythropoetinwirkung auf eben diese abgeschwächt. Zusätzlich führen TNF- α und IL-1 zur Zerstörung der erythropoetinproduzierenden Zellen der Niere. Eine verminderte Konzentration von Erythropoetin im Serum ist die Folge (Weiss and Gasche, 2010). So führen verminderte Serumeisenspiegel, eine reduzierte Erythropoetinbereitstellung und -wirkung sowie die gestörte Entwicklung der erythropoetischen Vorläuferzellen zu einer inadäquaten Erythropoese. Zusammen mit einer ebenfalls zytokininduzierten Zerstörung der zirkulierenden Erythrozyten und einer erhöhten Erythrophagozytose kommt es zur Entwicklung einer Anämie (Link und Bokemeyer, 2003; Weiss and Goodnough, 2005).

Auch die antitumorale Behandlung kann auslösender Faktor für die Anämieentstehung sein. Ergebnisse der bereits oben erwähnten European Cancer Anaemia Survey verdeutlichen dies. Nur 39,70% der Patienten ohne Behandlung wurden im Studienverlauf anämisch, hingegen 75% der chemotherapierten Patienten. Zudem entwickelten Patienten mit Chemotherapie häufiger Anämien als diejenigen mit einer Radiotherapie (Ludwig et al., 2004). Vorwiegende Ursache für die Anämieentwicklung ist hierbei die direkte myelosuppressive Wirkung von Medikamenten beziehungsweise ionisierender Strahlung. Mit fortschreitender Therapiedauer steigt dabei das Risiko eine Anämie zu entwickeln. Ebenso können bestimmte Einzelpräparate beziehungsweise deren Kombination die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Anämie erhöhen (Groopman and Itri, 1999; Ludwig et al., 2004). So sind platinhaltige Chemotherapeutika zusätzlich nephrotoxisch. Aufgrund der daraus resultierenden verminderten Erythropoetinproduktion zeigen Patienten bei entsprechenden Präparaten häufiger anämische Symptome und benötigen mehr Transfusionen (Nowrousian, 2002c). Eine weitere jedoch relativ seltene Nebenwirkung von Chemotherapien ist die medikamentös induzierte Hämolyse durch Mikroangiopathien oder AK-Bildung (Nowrousian, 2002a).

Ein Kardinalsymptom der Tumorpatienten ist Fatigue, eine allzeit vorhandene Abgeschlagenheit und Müdigkeit, welche durch vermehrten Schlaf und Ruhe nicht korrigiert werden kann (Engert, 2005; Minton et al., 2008). Zwischen 60% bis fast 100% der Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie berichten darüber (Sobrero et al., 2001; Engert, 2005; Cella et al., 2008). Zudem gibt über die Hälfte der Patienten eine höhere alltägliche Lebensbeeinträchtigung durch Fatigue, als beispielsweise durch Tumorschmerzen, an (Brandberg, 2002). Weitere klinische Symptome sind Dyspnoe, Vertigo, Palpitationen, eine verminderte Belastungstoleranz, depressive Verstimmungen sowie eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen. Durch Übelkeit, Anorexie und Malabsorption ist eine zusätzliche Verringerung der Energielevel möglich (Birgegard et al., 2005). Wohlbefinden und Lebensqualität der Patienten sind somit stark reduziert (Brandberg, 2002).

Laborchemisch handelt es sich bei der durch die Tumorerkrankung bedingten chronischen Anämie um eine hyporegeneratorische Anämie mit normochromen und normozytären Erythrozyten. Die Retikulozytenanzahl ist abhängig vom Grad der Anämie vermindert. Das Eisen im Serum, Transferrin und die Transferrinsättigung sind, trotz ausreichender retikuloendothelialeisenspeicher, normal bis vermindert. Der Ferritinspiegel liegt zumeist im Referenzbereich (Ref.), kann jedoch auch erhöht sein (Dietzfelbinger et al., 2001; Nowrousian, 2002b; Link und Bokemeyer, 2003).

Neben der Behandlung der Krebserkrankung umfasst die Therapie der Tumoranämie die orale oder parenterale Substitution von Eisen, für das schnelle Anheben der Hb-Spiegel die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und für die langfristige Stabilisierung der Hb-Werte die Therapie mit erythropoiesis stimulating agents (ESA) (Weiss and Goodnough, 2005; Prabhash et al., 2011). Bei nachgewiesenem Mangel von anderen Substraten, wie beispielsweise Folsäure oder Vitamin-B12, sollten diese substituiert werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2008).

1.2 Erythropoetin

Schon in der Antike wurde gemutmaßt, dass Kraft und Lebensenergie eines Menschen in engem Zusammenhang mit seinem Blut stehen. So tranken beispielsweise Menschen in der römischen Antike Blut gefallener Gladiatoren in der Hoffnung, deren Stärke würde auf sie übergehen (Burkhart et al., 2009). Jedoch gelangten erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erste Erkenntnisse über die Entstehung und Funktion der Erythrozyten. So erkannte 1863 der französische Arzt Denis Jourdanet durch die Untersuchung von Menschen, die im mexikanischen Hochland lebten und Symptome der chronischen Höhenkrankheit zeigten, dass es einen Zusammenhang zwischen dem niedrigen Sauerstoffgehalt der Luft und der hohen Erythrozytenzahl im Blut gibt (Jelkmann, 2007b; Schöffel et al., 2008). 1906 formulierten der Franzose Paul Carnot und seine Mitarbeiterin Catherine Deflandre anhand ihrer Forschungsergebnisse an Kaninchen erstmals die Hypothese, dass die Hämatopoese durch einen humoralen Faktor reguliert wird (Carnot et Deflandre, 1906). Dieser Faktor bekam 1948 von den Finninnen Eeva Jalavisto und Eva Bonsdorff seinen heutigen Namen: Erythropoetin (Jelkmann, 2007b). Der erste Nachweis der physiologischen Funktion von Erythropoetin gelang 1953 durch Allan Jacob Erslev, indem er gesunden Kaninchen Blut anämischer Kaninchen applizierte, worauf diese mit einem Retikulozytenanstieg reagierten (Erslev, 1953). Die Erkenntnis, dass die Niere eine entscheidende Rolle bei der Bereitstellung von Erythropoetin spielt, erlangte 1957 Leon Jacobson. Er setzte nephrektomierte Ratten einem hypoxischen Stress aus, worauf diese nicht mit einem entsprechenden Anstieg von Erythropoetin reagierten (Jelkmann, 2007b; Fisher, 2010). Lange Zeit war jedoch unklar, ob die Niere das Hormon direkt produziert oder nur ein Enzym freisetzt („Erythroginin“), welches nachfolgend aus Plasmaproteinen Erythropoetin abzweigt (Jelkmann, 2007b). Letzteres konnte 1974 durch Erslev widerlegt werden, indem dieser an isolierten Kaninchennieren nachweisen konnte, dass diese Erythropoetin produzieren (Jelkmann, 2007b; Fisher, 2010). 1977 gelang es Takaji Miyake und seinen Mitarbeitern erstmals, das Hormon aus dem menschlichen Urin zu isolieren (Miyake et al.,

1977). Im gleichen Jahr beschrieb Esmail Zanjani die Leber als den Ort der fötalen Erythropoetinproduktion (Zanjani et al., 1977). Dem Genetiker Fu-Kuen Lin gelang es 1985 das humane Erythropoetin-Gen zu entschlüsseln und durch dessen Klonierung rekombinantes humanes Erythropoetin (rHuEPO) zu expressieren (Lin et al., 1985). Dadurch entstand die Möglichkeit Erythropoetin gentechnisch herzustellen. Vier Jahre später erhielt die amerikanische Biotechnologiefirma Amgen die erste Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) für ihr Präparat Epogen® (Epoetin alpha). Dieses wird aus chinesischen Hamsteroarialzellen gewonnen und ist für die Behandlung anämischer Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz zugelassen (Jelkmann, 2007b; Schöffel et al., 2008; Fisher, 2010). Seit 1993 kann Epoetin alpha in den United States of America (USA) für die Behandlung von Patienten mit Tumoranämie eingesetzt werden. Ein Jahr später wurde das Indikationsspektrum für Erythropoetine ebenfalls in Europa erweitert (Hinkel et al., 2010). 1997 erhielt die Firma Roche für ihr Präparat NeoRecormon® (Epoetin beta) von der europäischen Arzneimittelagentur European Medicines Agency (EMA) die Zulassung (European Medicines Agency, 2006). 2001 wurde Darbepoetin, ein gentechnisch verändertes Erythropoetin, zugelassen (Hinkel et al., 2010). Seit 2007 ist in Europa das Biosimilar Epoetin zeta (European Medicines Agency, 2011) und seit 2009 ist Epoetin theta (European Medicines Agency, 2009) verfügbar.

1.3 Physiologie des Erythropoetins

Erythropoetin ist ein zwischen 30 kDa und 34 kDa schweres Glykoprotein (Fisher, 1997; Marmont, 1997; Lacombe and Mayeux, 1998), das phylogenetisch zur Familie der Zytokine gehört und chemisch betrachtet ein aus 165 Aminosäuren bestehendes Polypeptid ist (Schöffel et al., 2008).

Erythropoetin ist Bestandteil eines Regelkreises mit Rückkopplung. Bei reduziertem Sauerstoffpartialdruck im Blut wird die Produktion gesteigert, bei Hyperoxie verringert (Link und Bokemeyer, 2003). Die Sekretion erfolgt aufgrund der fehlenden Speichermöglichkeiten des menschlichen Körpers immer nach dem aktuellen Bedarf (Wolff, 2001). 90% des zirkulierenden Erythropoetins (Frede et al., 2011) werden bei Erwachsenen in den interstitiellen peritubulären Fibroblasten der Niere gebildet (Bachmann et al., 1993) und nur ein kleiner Anteil in den Hepatozyten. Im Gegensatz dazu übernehmen diese beim Fetus fast die gesamte Erythropoetinproduktion (Fisher, 2003). Weitere Orte an denen Erythropoetin in geringen Mengen gebildet wird, sind Lunge, Knochenmark, Gebärmutter und Eileiter, Hoden, Gehirn und Milz (Schöffel et al., 2008).

Das Gen für den Wachstums- und Differenzierungsfaktor Erythropoetin befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 7. Dieses besteht aus vier Introns und fünf Exons, die ein 193 Aminosäuren langes Prohormon codieren (Jelkmann, 2007b). Die Transkription des Erythropoetin-Gens wird unter anderem durch den hypoxia-inducible factor (HIF) gesteuert, welcher aus einer α - und einer β -Untereinheit besteht (Stockmann and Fandrey, 2006; Frede et al., 2011). Insgesamt existieren drei Isoformen der α -Untereinheit, HIF-1 α , -2 α und -3 α (Webb et al., 2009), wobei vor allem HIF-2 α bei der renalen Erythropoetin-Genexpression die entscheidende Rolle spielt. Bei einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe bleibt die Hydroxylierung der α -Untereinheit aus. Es kommt zur Kumulation der Untereinheit im Zellplasma und zum Übertritt in den Zellkern. Dort erfolgt die Anlagerung an die β -Untereinheit (Stockmann and Fandrey, 2006; Frede et al., 2011). Nach dem Zusammenlagern beider Untereinheiten bindet der HIF an das hypoxia-responsive element (HRE) auf dem Erythropoetin-Gen, dessen Transkription die Folge ist (Nangaku and Eckardt, 2007). Ein weiterer Aktivator der Transkription ist der hepatic nuclear factor 4 (HNF-4). Die Faktoren GATA und der nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B) wirken inhibitorisch (Galson et al., 1995; Jelkmann, 2007a).

Das Vorhandensein von Erythropoetin ist eine Voraussetzung für die Entwicklung von pluripotenten Stammzellen zu reifen Erythrozyten im Rahmen der Erythropoese. Im Knochenmark bindet Erythropoetin an EpoR (Yoshimura and Arai, 1996), welche größtenteils auf den Vorläuferzellen colony-forming unit erythroid (CFU-E) und zu geringeren Anteilen auf den burst-forming unit erythroid (BFU-E) sitzen. Durch die Bindung an den Rezeptor erfolgt die Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden, welche vor allem eine Hemmung der Apoptose dieser hämatopoetischen Vorläuferzellen bewirken. Zusätzlich fördert Erythropoetin zusammen mit anderen Wachstumsfaktoren, wie dem granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) und dem stem cell factor (SCF), sowie zahlreichen Interleukinen die Proliferation, Differenzierung und Reifung dieser Zellen (Fisher, 2003).

Weitere nicht-hämatopoetische Effekte, wie Vasokonstriktion, Stimulation der Angiogenese und Veränderungen der Prostaglandinproduktion (Fisher, 2003), werden über EpoR auf Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, neuronale und kardiale Zellen vermittelt (Joyeux-Faure, 2007). Der protektive Effekt von Erythropoetin auf die beiden letztgenannten Zelltypen wurde im letzten Jahrzehnt vermehrt untersucht (Bullard et al., 2005; Liu et al., 2006).

1.4 Therapie mit Erythropoetin

Die zur Anämietherapie eingesetzten rHuEPOs sind von der EMA zur Behandlung der Anämie, mit dem Ziel Transfusionen zu reduzieren, bei Patienten mit Krebserkrankungen während einer Chemotherapie und für die Therapie der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Des Weiteren dürfen sie zur Steigerung der Blutmenge von Patienten vor größeren Operationen angewandt werden, um den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten während dieser zu verringern beziehungsweise zur Vorbereitung der präoperativen Eigenblutspende (European Medicines Agency, 2012). Zusätzlich darf Epoetin beta zur Vorbeugung der Frühgeborenenanämie eingesetzt werden (European Medicines Agency, 2006). Zu den zugelassenen Präparaten gehören Epoetin alpha, beta, zeta und theta (European Medicines Agency, 2014a) sowie das gentechnisch veränderte Erythropoetin Darbepoetin alpha (European Medicines Agency, 2014b).

Derzeit werden strukturell verwandte Derivate beziehungsweise Analoga des Erythropoetins untersucht. Hierzu gehören ein weiteres aus einer menschlichen Zelllinie gewonnenes Erythropoetin (Epoetin delta) und continuous erythropoiesis receptor activators (CERA), welche über eine kontinuierliche Aktivierung des EpoR wirken. Weiterhin wurden Mimetics entwickelt, die agonistisch an den EpoR binden, strukturell dem Erythropoetin jedoch nicht ähneln. Einen anderen Angriffsort besitzen HIF-Stabilisatoren und GATA-2-Inhibitoren. Sie induzieren die Erythropoetin-Genexpression. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die Gentherapie. Diese versucht mithilfe von Vektoren das Erythropoetin-Gen in den menschlichen Körper zu transferieren. Zusätzlich sind orale und inhalative Verabreichungsformen in der Entwicklung (Mikhail et al., 2008; Siren et al., 2009).

Gegenstand der Forschung ist ebenfalls die Behandlung mit Erythropoetinen in nicht-hämatopoetischen Bereichen. Erste klinische Studien zeigen ein verbessertes klinisches Outcome durch Erythropoetingabe beim Apoplex (Siren et al., 2009). Durch die Anwendung von Erythropoetinen bei Schizophreniepatienten konnte eine Besserung der kognitiven Leistungen erreicht werden (Wobrock et al., 2012). Patienten mit Multipler Sklerose zeigten zusätzlich eine Verbesserung ihrer motorischen Funktionen. Zudem haben präklinische Studien positive Effekte von Erythropoetinen bei der Behandlung von traumatischen Gehirn- und Rückenmarksverletzungen, bei neurodegenerativen und -inflammatorischen Prozessen sowie bei peripheren Neuropathien gezeigt (Siren et al., 2009). Mögliche kardioprotektive Einflüsse beim akuten Myokardinfarkt konnten bisher nur am Tiermodell demonstriert werden (Teng et al., 2011). Klinische Studien bestätigen dies bislang nicht (Seifrad, 2014).

Tumorpatienten mit Anämie weisen eine schlechte Lebensqualität auf. Zudem korreliert das Vorliegen mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Weiterhin zeigte sich, dass antitumorale Therapien unter anämischen Bedingungen sowohl weniger effektiv sind als auch längere Krankenhausaufenthalte bedingen (Vaupel et al., 2001; Spence, 2007; Balducci, 2010). Somit besteht für die Therapie mit Erythropoetinen das Ziel, neben einer Lebensqualitätssteigerung, welche mittels mehrerer Studien bereits belegt werden konnte (Iconomou et al., 2003; Jones et al., 2004; Jelkmann, 2007b), die antitumorale Therapie zu optimieren und so eine Prognoseverbesserung zu induzieren. Des Weiteren reduziert die Erythropoetintherapie die Zahl notwendiger Transfusionen und die damit verbundenen Risiken und Unannehmlichkeiten nachweislich (Gabrilove et al., 2001; Engert, 2005; Ohashi et al., 2013).

So kann durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten eine schnelle Verbesserung der Anämie und ihrer Symptome erzielt werden. Mögliche Komplikationen wie Fieber, Urtikaria, Hyperkaliämien, schwerwiegende Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sowie die Übertragung von Infektionen sind jedoch bestehende Risiken (Mercuriali und Inghilleri, 2002; Bundesärztekammer, 2011). Bei häufigem Transfusionsbedarf kommt es zu einer Eisenüberladung des retikuloendothelialen Systems. Zudem fördern zyklische Hypoxien, tierexperimentell demonstriert, Tumorprogression und Metastasierung (Eschbach and Adamson, 1999; Nowrousian et al., 2008). Neben medizinischen Risiken schränken die begrenzte Verfügbarkeit und eventuelle religiöse Vorschriften die Anwendung von Erythrozytenkonzentraten ein (Dietzfelbinger et al., 2001).

Erythropoetine stellen durch direkte Stimulierung der Erythropoese eine Alternative zu Erythrozytenkonzentraten dar. Jedoch können auch hierunter unerwünschte Reaktionen auftreten. Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1\%$, $< 10\%$) sind Blutdruckentgleisungen und Kopfschmerzen. Selten ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) dagegen kommt es zu Hautreaktionen an der Einstichstelle. In sehr seltenen Einzelfällen ($< 0,01\%$) wurden Grippe-ähnliche Symptome zu Behandlungsbeginn sowie anaphylaktische Reaktionen beobachtet (Fachinformation NeoRecormon[®], 2012). Ferner weisen Patienten mit malignen Neoplasien ein erhöhtes Thrombembolierisiko auf (Fandrey and Dicato, 2009). Die Wahrscheinlichkeit während einer Erythropoetintherapie venöse Thrombembolien zu entwickeln, ist zusätzlich erhöht (Bohlius et al., 2006; Bokemeyer et al., 2007; Bennett et al., 2008; Glaspy et al., 2010; Rizzo et al., 2010). Vor allem Patienten mit hohen Ziel-Hb-Werten (meist Off-label Bereiche) zeigen vermehrt venöse Thrombembolien. Dagegen scheint die Erythropoetindosis keine Rolle zu spielen (Fandrey and Dicato, 2009).

Weiterhin wird das Vorhandensein von EpoR auf Tumorzellen als Ursache für eine erhöhte Tumorprogressionsrate und ein reduziertes Gesamtüberleben diskutiert (Sinclair et al., 2007; Fandrey and Dicato, 2009), welches seit 2003 in klinischen Studien, die erythropoetin- mit placebotherapierten Patienten verglichen, beobachtet wurde (Henke et al., 2003; Leyland-Jones et al., 2005; Wright et al., 2007; Smith et al., 2008). Vermutet wird, dass es durch Rezeptoraktivierung zu einer erhöhten Proliferation und reduzierten Apoptose der Tumorzellen sowie zur Stimulation der Angiogenese und somit zur verbesserten Oxygenierung der Tumorzellen kommt (Sinclair et al., 2007; Fandrey and Dicato, 2009). Präklinische Studien konnten EpoR-mRNA und EpoR-Proteine mit potentielltem Effekt auf das Wachstum von Tumorzellen nachweisen. Hierbei verwendete Erythropoetindosen werden jedoch unter physiologischen Bedingungen klinisch nicht erreicht (Osterborg et al., 2007). Zudem gab es Versuche, bei denen trotz nachgewiesener EpoR-Expression Tumorzellen nur marginal beziehungsweise gar nicht auf Erythropoetine reagierten. Eine Fehlfunktion der Rezeptoren wird daher vermutet (LaMontagne et al., 2006; Sinclair et al., 2007). Daraufhin durchgeführte Metaanalysen kommen, in Bezug auf eine erhöhte Mortalität und Tumorprogressionsrate während einer Erythropoetintherapie, zu unterschiedlichen Ergebnissen (Tonelli et al., 2009; Glaspy et al., 2010; Tonia et al., 2012; Ohashi et al., 2013). Außerdem erfolgte der Einsatz von rHuEPOs, in oben erwähnten klinischen Studien mit potentieller Schädigung, größtenteils außerhalb der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien. Zum Teil bestand zusätzlich eine Unausgewogenheit zwischen den Patientengruppen. So wiesen Patienten der Erythropoetingruppen vergleichsweise mehr Risikofaktoren beziehungsweise schlechtere Allgemeinzustände auf als Patienten der Placebogruppen, womit die Aussagekraft dieser Studien kritisch zu bewerten ist (Nowrousian et al., 2008; Leyland-Jones, 2013).

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wurden sowohl die amerikanischen Richtlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO, letztes Update 2010) als auch die europäischen Richtlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO, letztes Update 2010) überarbeitet und die Empfehlungen für eine Erythropoetintherapie bei Tumorpatienten stark eingeschränkt (Rizzo et al., 2010; Schrijvers et al., 2010). So empfiehlt die ESMO den Einsatz von ESAs nur bei Patienten mit nicht-hämato-logischen Tumorerkrankungen und symptomatischer Chemotherapie-induzierter Anämie bei einem Hb-Spiegel ≤ 10 g/dl (6,20 mmol/l). Ziel sollte es sein, den Hb-Wert um möglichst weniger als 2 g/dl (1,24 mmol/l) anzuheben beziehungsweise einen weiteren Abfall der Werte zu vermeiden. Bei Hb-Werten > 12 g/dl (7,45 mmol/l) *muss* eine Dosisreduktion erfolgen, bei Anstiegen > 13 g/dl (8,07 mmol/l) oder fehlendem Hb-Anstieg (< 1 g/dl bis 2 g/dl (0,62 mmol/l bis 1,24 mmol/l)) nach sechs bis acht Therapie-wochen beziehungsweise bei weiterer Notwendigkeit von Transfusionen *sollte* die

Therapie beendet werden. Für Patienten ohne Chemotherapie ist die Indikation einer Erythropoetintherapie nicht gegeben. Vorsicht ist beim Einsatz von ESAs bei Patienten mit kurativem Therapieansatz oder erhöhtem Thrombembolierisiko geboten. Bei funktionellem Eisendefizit sollte Eisen, idealerweise intravenös, substituiert werden. Für Patienten mit hämatologischen Neoplasien wird der Einsatz vor allem bei myelodysplastischen Syndromen empfohlen (jedoch Off-label use), wobei der endogene Erythropoetinspiegel möglichst zwischen 100 U/l und 200 U/l liegen sollte (Schrijvers et al., 2010).

Die ASCO empfiehlt in ihren Richtlinien Erythropoetine ebenfalls nur für Patienten mit aktueller Chemotherapie, deren Hb-Werte < 10 g/dl (6,20 mmol/l) sinken. Ein Zielwert wird nicht angegeben. Stattdessen soll der am niedrigsten mögliche Hb-Spiegel im Blut erreicht werden, so dass eine Transfusion nicht notwendig wird (Rizzo et al., 2010).

1.5 Relevanz prädiktiver Faktoren für eine Erythropoetintherapie

Die Therapie mit rHuEPOs ist teuer. So kosten vier Fertigspritzen NeoRecormon® à 30.000 IE 985,84 € (Rote Liste®, 2014). Die Behandlung ist für Patienten, die neben den Chemotherapeutika und anderen Medikamenten ein weiteres Arzneimittel mit potentiellen Nebenwirkungen erhalten (Fachinformation NeoRecormon®, 2012), eine zusätzliche Belastung. Zudem zeigen Tumorpatienten nur moderate Ansprechraten zwischen 40% bis 85% (Jelkmann, 2007b) im Vergleich zu Ansprechraten von etwa 90% bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Macdougall and Cooper, 2002). Daher sind prädiktive Parameter für das frühzeitige Erkennen, ob Patienten von der Erythropoetintherapie profitieren werden, wichtig. Sie dienen der Unterscheidung zwischen potentiellen Respondern und Non-Respondern. Diese Information sollte nach Möglichkeit bereits vor Therapiebeginn beziehungsweise zu einem frühen Therapiezeitpunkt vorliegen.

2 Zielstellung der Arbeit

Die vorliegenden Untersuchungen wurden im Rahmen einer von uns initiierten und begonnenen prospektiven, multizentrischen, explorativen und randomisierten Arzneimittelstudie durchgeführt, in welcher die Effektivität der Dosisverdopplung nach vierwöchiger Epoetin beta-Therapie bei Patienten, welche nicht adäquat auf diese reagierten, untersucht wurde. Nach dem Studiendesign erfolgte in Therapiewoche 4 die Beurteilung des Hb-Anstiegs und konsekutiv die Unterteilung in Responder (Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l) und Non-Responder (Hb-Anstieg $< 0,62$ mmol/l). Aufgrund der umstrittenen Studienlage und der damaligen Warnhinweise für die Therapie mit Erythropoetinen wurde die Studie 2008 abgebrochen.

Ein sekundäres Ziel der klinischen Studie war die Untersuchung prädiktiver Faktoren zum frühzeitigen Erkennen von möglichen Respondern und Non-Respondern.

Dabei wurden folgende Fragestellungen verfolgt:

1. Wie viele Patienten zeigen, nach im Vorfeld ausgeschlossenen etablierten Risikofaktoren für die Anämieentwicklung, bereits nach einem kurzen Therapieintervall einen Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l und sind damit Responder?
2. Welchen Einfluss haben demographische Patientenmerkmale und Erkrankungscharakteristika auf einen Therapieerfolg? Gibt es in deren Auftreten signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern?
3. Sind die Laborparameter Hb, C-reaktives Protein (CRP), endogener Erythropoetinspiegel und der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR), welche die hämatologische und inflammatorische Lage sowie den Eisenstoffwechsel des Patienten charakterisieren, vor Therapiebeginn und im Verlauf dafür geeignet frühzeitig zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden?

3 Patienten und Methoden

3.1 Einschluss-/ Ausschluss-/ Abbruchkriterien

Patienten mit hämatologischer oder solider Tumorerkrankung und gleichzeitiger Chemotherapie wurden bei Hb-Werten $< 6,82$ mmol/l vor Beginn der Therapie oder bei einem Hb-Abfall $\geq 0,62$ mmol/l in den ersten vier Wochen der Chemotherapie in die Studie aufgenommen.

Weitere Einschlusskriterien waren das Patientenalter (> 18 Jahre) sowie eine Lebenserwartung von mehr als drei Monaten. Außerdem mussten die Patienten bei der Beurteilung ihres aktuellen Leistungsstatus einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Index von 0 bis 2 oder einen Karnofsky-Index von mehr als 60% aufweisen. Vor Studienbeginn wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Weiterhin mussten vor Studieneinschluss eine therapieresistente Hypertonie, ein nicht korrigierbarer funktioneller Eisenmangel (Transferrinsättigung $< 20\%$ trotz stattfindender Eisensubstitution) und ein Vitamin-B12- oder Folsäuremangel ausgeschlossen werden. Weitere Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Blutungen, Epilepsie, eine Hämolyse (Haptoglobin $< 3,54$ $\mu\text{mol/l}$) sowie bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien ein endogener Erythropoetinspiegel > 100 U/l. Bei schweren Begleiterkrankungen, die eine Kontraindikation für eine Epoetin beta-Therapie darstellten, beziehungsweise bei bekannter Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Erythropoetinen oder deren Inhaltsstoffen erfolgte ebenfalls keine Studienaufnahme.

Ein Abbruch der Studie konnte durch den Patienten selber erfolgen, indem dieser sein Einverständnis zur Behandlung zurückzog. Der behandelnde Arzt durfte die Therapie bei nicht beherrschbarer Toxizität oder zusätzlich aufgetretenen Erkrankungen, die eine Therapiefortführung nicht zuließen (z.B. Thrombose), beenden. Weitere Gründe für einen Abbruch konnten eine Schwangerschaft, signifikante Protokollverletzungen oder ein Ortswechsel sein sowie spezielle Situationen, in denen eine weitere Studienteilnahme nicht mehr im Interesse des Patienten war.

Die Studie unterlag den Bedingungen des Arzneimittelgesetzes und wurde mit der Zustimmung der Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) und der zuständigen Ethikkommissionen (Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Landesärztekammer Sachsen-Anhalt) durchgeführt.

3.2 Patienten

In dem Zeitraum vom 08.08.2005 bis zum 17.03.2008 wurden insgesamt 72 Patienten eingeschlossen. Teilnehmende medizinische Zentren waren die hämatologisch-onkologische Ambulanz der Universitätsklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (64 Patienten) sowie zwei weitere Praxen für Hämatologie und Internistische Onkologie (sechs und zwei Patienten).

Von den 72 Patienten konnten acht Patienten nicht weiter ausgewertet werden: Drei Patienten mussten noch vor Woche 2 aufgrund ihrer Tumorerkrankung stationär behandelt werden, wobei keine weitere Epoetin beta-Substitution erfolgte. Bei vier Patienten lag eine Verletzung der Einschlusskriterien vor, da zunächst eine Eisen-substitution nötig gewesen wäre. Bei einem Patienten erfolgte bereits während der ersten beiden Therapiewochen eine unzureichende Verabreichung von Epoetin beta. Übrig blieben 64 auswertbare Patienten, die die Erythropoetintherapie über mindestens zwei Wochen erhielten. Von diesen wurde ein Patient ab Woche 3 operativ behandelt und erhielt dadurch kein Epoetin beta mehr, bei zwei weiteren Patienten wurde die Therapie nach zwei Wochen aus anderen Gründen (Thrombose, Hirnblutung) abgebrochen. Ein weiterer Patient erhielt aus nicht dokumentierten Gründen keine weitere Verabreichung. Für diese Patienten stand somit kein kompletter Datensatz zur Verfügung.

Das Patientenkollektiv umfasst 38 Männer (59%) und 26 Frauen (41%) in überwiegend gutem und sehr gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/ 1: 95%). Das durchschnittliche Alter betrug 60 Jahre (Standardabweichung (SD): 12,20). 86% der Studienteilnehmer hatten eine solide Tumorerkrankung, 14% eine hämatologische Neoplasie. Bei den soliden Tumorerkrankungen überwogen Malignome des Gastrointestinaltrakts (48%). Es wurden 39 Patienten (61%) mit Erstdiagnose ihrer Erkrankung behandelt, bei über der Hälfte der Teilnehmer (56%) waren zum Therapiezeitpunkt Fernmetastasen vorhanden. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine nicht-platinhaltige Chemotherapie (67%). 28% der Patienten hatten bereits im Vorfeld der Erythropoetintherapie eine oder mehrere Transfusionen erhalten (Tabelle (Tab.) 1).

Tab. 1: Demographische Patientenmerkmale und Erkrankungscharakteristika in absoluter und prozentualer Häufigkeit

	Gesamt (n = 64)	
	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit
Geschlecht		
männlich	38	59%
weiblich	26	41%
Alter		
Durchschnittsalter ± SD (Range) in Jahre	60 ± 12,20 (22 - 84)	
Tumortyp		
Gastrointestinal-kolorektal	31	48%
Kolorektal	10/31	32%
Pankreas	9/31	29%
Magen	7/31	23%
Andere	5/31	16%
Hämatologisch	9	14%
Lymphome/Myelome	6/9	66%
Leukämien	3/9	33%
Kopf- und Hals-Tumore	7	11%
Urogenital	5	8%
Andere	11	17%
nd	1	2%
Aktuelle Situation		
Erstdiagnose	39	61%
1. Rezidiv	13	20%
≥ 2. Rezidiv	6	9%
nd	6	9%
Metastasen (ohne häma)		
m0 (keine Metastasen)	7	13%
m1 (Fernmetastasen)	31	56%
mX (Beurteilung nicht möglich)	14	26%
nd	3	6%
Chemotherapie		
Platinhaltig	20	31%
Nicht-platinhaltig	43	67%
nd	1	2%
Vorherige Transfusion		
Ja	18	28%
Nein	45	70%
nd	1	2%
ECOG		
0	2	3%
1	59	92%
2	3	5%

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, häma = hämatologische Neoplasien, nd = nicht dokumentiert, SD = Standardabweichung

3.3 Medikamente

Als rekombinantes humanes Erythropoetin wurde Epoetin beta (NeoRecormon®) des Herstellers Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland, verwendet. Die Verabreichung erfolgte zulassungsgemäß einmal wöchentlich mit 30.000 IE Epoetin beta subkutan, vorzugsweise in den Oberarm. Eine Fertigspritze mit einer Injektionslösung von 30.000 IE enthält 250 µg Epoetin beta. Die Halbwertszeit nach subkutaner Gabe beträgt 13 Stunden bis 28 Stunden bei einer Bioverfügbarkeit von 23% bis 42%.

Patienten mit manifestem Eisenmangel (Transferrinsättigung < 20%) erhielten einmal wöchentlich intravenös ein Eisenpräparat, entsprechend einer Eisenmenge von 200 mg. War eine intravenöse Substitution nicht möglich, konnten 300 mg Eisensulfat oral, aufgeteilt in zwei bis drei Einzeldosen, genommen werden. Diese Entscheidung musste mit entsprechender Begründung dokumentiert werden.

Die Applikation erfolgte im Rahmen der wöchentlichen Termine in der Ambulanz, der Tagesklinik beziehungsweise der Arztpraxis und wurde von den Schwestern vorgenommen. Auf Wunsch des Patienten konnte das Medikament auch zuhause gelagert und selbst gespritzt werden.

3.4 Studiendesign

Das Studiendesign unterscheidet eine Screeningphase (Woche 0 bis Woche 4) und eine eventuell darauf folgende Randomisation zur Interventionsphase (Woche 5 bis Woche 12). Für die Auswertung der prädiktiven Faktoren (sekundärer Parameter des Studienprotokolls) ist überwiegend die Screeningphase relevant.

Jeder Patient erhielt in den ersten vier Studienwochen wöchentlich 30.000 IE Epoetin beta. Eine Dosisreduktion von 30.000 IE auf 20.000 IE Epoetin beta pro Woche erfolgte bei einem Hb-Anstieg $\geq 1,24$ mmol/l oder bei einer Hb-Konzentration $\geq 7,44$ mmol/l. Eine Intervallverlängerung (30.000 IE Epoetin beta alle zwei Wochen) war ebenfalls möglich. Patienten mit einem Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l nach vier Wochen Epoetin beta-Therapie wurden als Therapieansprecher (Responder) bezeichnet. Bei einem Hb-Anstieg < 0,62 mmol/l oder einem Abfall der Hb-Konzentration erfolgte entsprechend die Wertung als Therapieversager (Non-Responder). In Woche 4 erfolgte ebenfalls die Festlegung des weiteren Behandlungsablaufs für den jeweiligen Patienten (Abbildung (Abb.) 1).

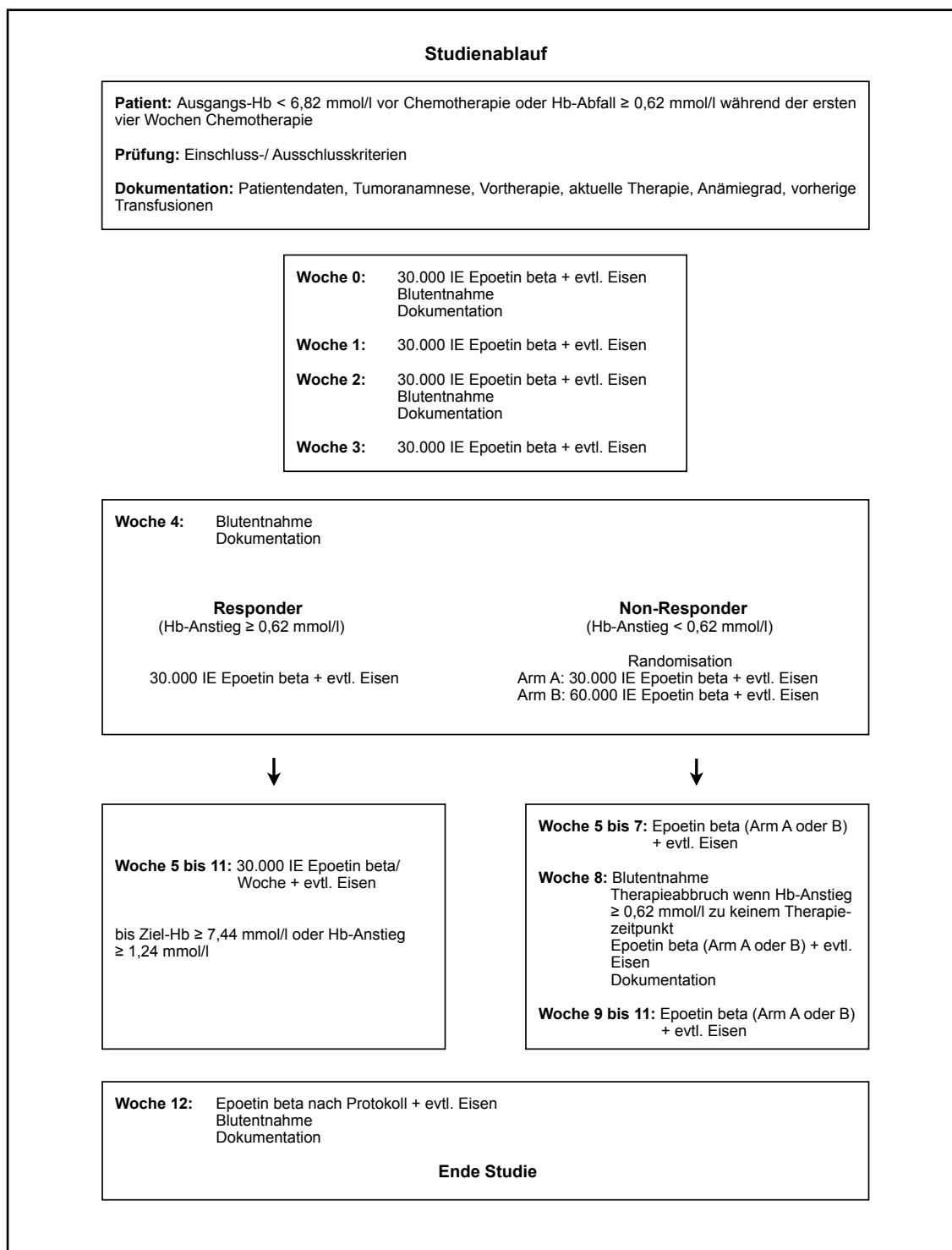


Abb. 1: Studienablauf; Dosisreduktion zu jedem Therapiezeitpunkt möglich

Laborkontrollen erfolgten planmäßig in Woche 0 (vor der ersten Epoetin beta-Gabe), Woche 2 und Woche 4. Die Hb- und CRP-Werte wurden zu allen drei Zeitpunkten bestimmt, der Erythropoetin- und sTfR-Spiegel zu Beginn der Studie und nach zwei Therapiewochen. Der Hb-Wert wurde per Photometrie (Sodium Lauryl Sulfate (SLS)-Methode) im Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Blut ermittelt. Der Referenzbereich

liegt für Männer zwischen 8,70 mmol/l und 11,20 mmol/l, für Frauen zwischen 7,30 mmol/l und 9,90 mmol/l. Für die Bestimmung des CRP wurde die latexverstärkte Turbidimetrie verwendet. Laborwerte < 5 mg/l liegen im Normbereich. Der Erythropoetinspiegel wurde mithilfe eines Chemolumineszenz-Immuno-Assays (CLIA) bestimmt. Werte zwischen 4,28 U/l und 29,50 U/l entsprechen der Norm. Die angewandte Methode zur Bestimmung des sTfR-Spiegels ist die partikelverstärkte immunologische Nephelometrie. Der Referenzbereich beträgt 0,83 mg/l bis 1,76 mg/l. CRP, Erythropoetin und sTfR wurden im Serum bestimmt.

Die Untersuchungsergebnisse wurden über den gesamten Zeitraum hinweg pseudonymisiert erfasst und ausgewertet. Vor Therapiebeginn umfasste dies anamnestische Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße und -oberfläche, behandelnde Klinik, Tumoranamnese, Vor- und aktuelle Therapie, Anämiegrad und Transfusionen in den vorausgegangenen drei Monaten). In Woche 0, Woche 2 und Woche 4 wurden die Epoetin beta-Dosis, eine eventuelle Eisenmedikation und verabreichte EKs, Laborwerte, Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung und Nebenwirkungen der Erythropoetintherapie sowie allgemeine Daten wie Gewicht, Blutdruck und der Allgemeinzustand festgehalten.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Arbeit erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS. Die Tabellen, Diagramme und Abbildungen wurden mit Numbers (Apple iWork) erstellt.

Sowohl für die Beschreibung der Merkmale des Patientenkollektivs als auch für die Beschreibung der Laborparameter in Woche 0, Woche 2 und Woche 4 sowie deren Verlauf wurden die diversen Möglichkeiten der deskriptiven Statistik genutzt. Die Überprüfung, ob eine Normalverteilung der Werte vorliegt, erfolgte visuell durch Histogramme mit eingefügten Gauß-Kurven. Zur exakten Berechnung wurde der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt.

Für die Identifikation signifikanter Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven beziehungsweise den Laborparametern vor Therapiebeginn und im Therapieverlauf wurde für normalverteilte Größen der t-Test, entsprechend für abhängige beziehungsweise unabhängige Stichproben, und für nicht normalverteilte Größen der U-Test nach Mann und Whitney, ebenfalls für abhängige beziehungsweise unabhängige Stichproben, verwendet. Bei normalverteilten Variablen wurden die Korrelationen nach Pearson ermittelt. Bei nicht normalverteilten Parametern wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho herangezogen. Mithilfe von Kreuztabellen wurden die beobachteten, die relativen und die erwarteten Häufigkeiten einzelner Merkmale

bestimmt. Die dabei aufgetretenen Unterschiede wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und, wenn möglich, mit dem exakten Fisher-Test auf ihre Signifikanz überprüft. Die Berechnung des relativen Risikos erfolgte ebenfalls mittels Kreuztabellen. Das Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Von 64 Patienten zeigten 42 Patienten nach vierwöchiger Epoetin beta-Behandlung einen Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l und wurden somit als Responder gewertet. 18 Patienten hatten in diesem Zeitraum keinen entsprechenden Hb-Anstieg. Sie wurden als Non-Responder ausgewertet. Bei vier Patienten war eine vorzeitige Beendigung der Erythropoetintherapie in Woche 2 notwendig. Die Entscheidung über den Therapieerfolg wurde zu diesem Zeitpunkt getroffen. Aufgrund der Hb-Werte (bei allen Patienten Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l) wurden sie ebenfalls zu den Respondern gezählt (Abb. 2).

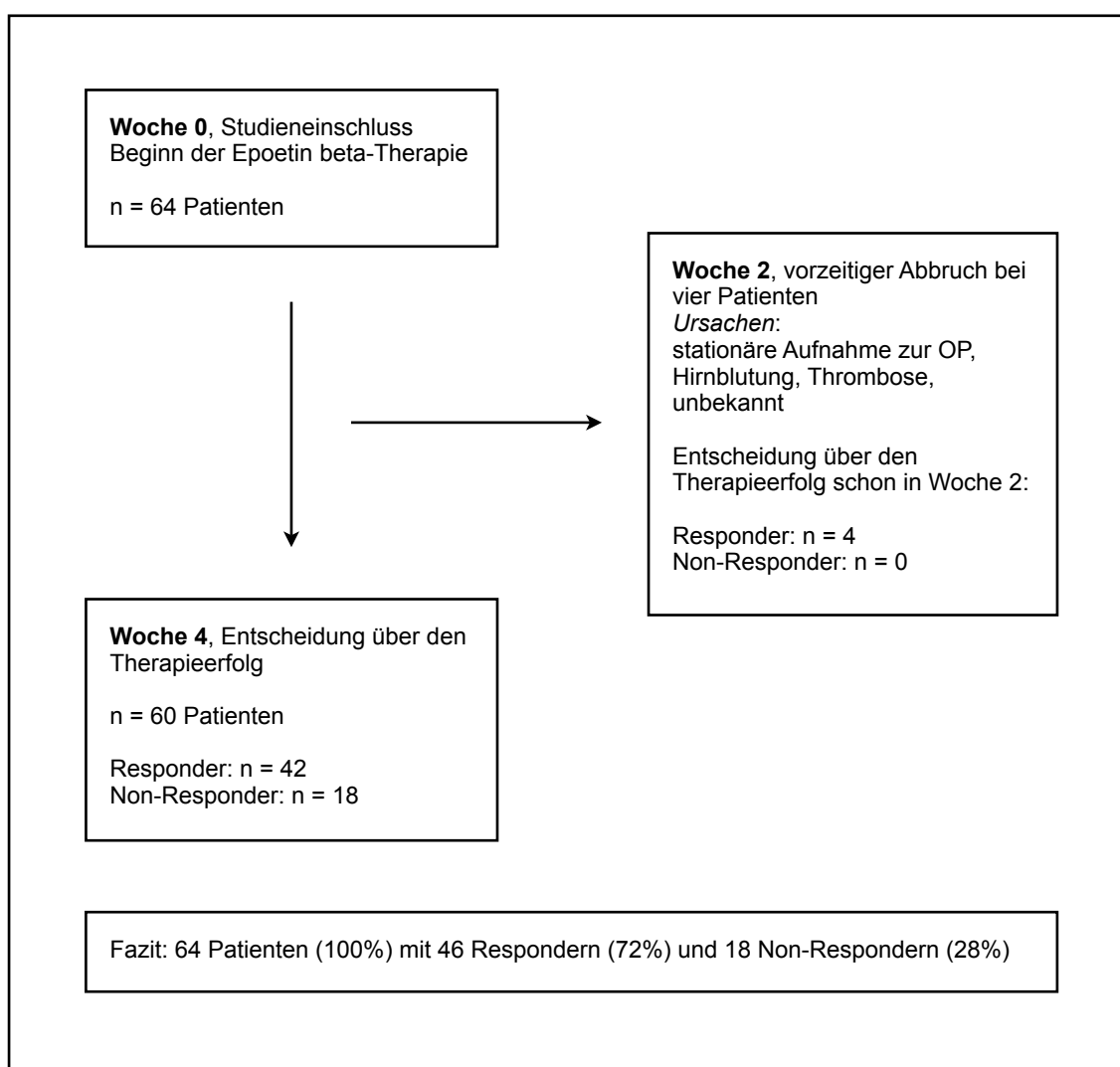


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der Patientenzahlen in Screeningphase (Studieneinschluss bis Therapiewoche 4)

4.1 Demographische Patientenmerkmale und Erkrankungscharakteristika

4.1.1 Geschlecht und Alter

Der Vergleich bezüglich Geschlecht und Alter (unterteilt in Lebensdekaden) der Patienten zeigte, dass Männer häufiger als Frauen (76% vs. 65%) (Abb. 3, Tab. 2) und Patienten zwischen 60 Jahren und 69 Jahren häufiger als ältere beziehungsweise jüngere Patienten (79% vs. 69% und 67%) Responder waren (Abb. 4, Tab. 2). Sowohl die Unterschiede im Ansprechverhalten bezogen auf das Geschlecht als auch auf das Patientenalter sind insgesamt gering und statistisch nicht signifikant.

Tab. 2: Patientenmerkmale Geschlecht und Alter; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Geschlecht						
Männer	38	59%	29	76%	9	24%
Frauen	26	41%	17	65%	9	35%
Alter						
< 50 Jahre	12	19%	8	67%	4	33%
50 - 59 Jahre	15	23%	10	67%	5	33%
60 - 69 Jahre	24	38%	19	79%	5	21%
> 69 Jahre	13	20%	9	69%	4	31%

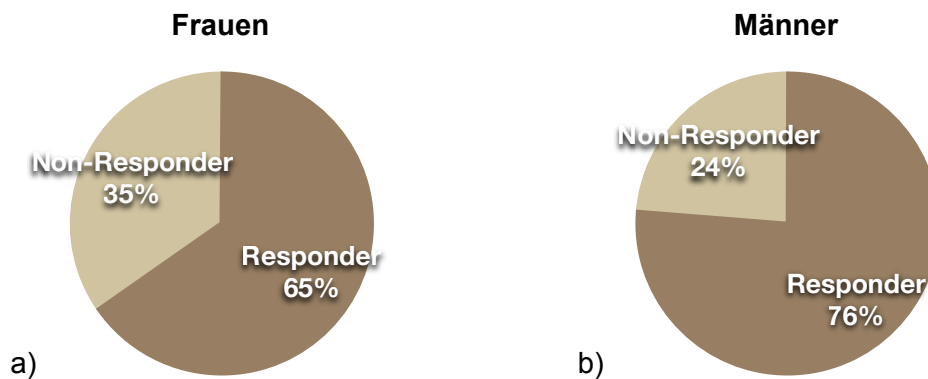


Abb. 3: Prozentuales Verhältnis von Respondern und Non-Respondern für a) Frauen und b) Männer

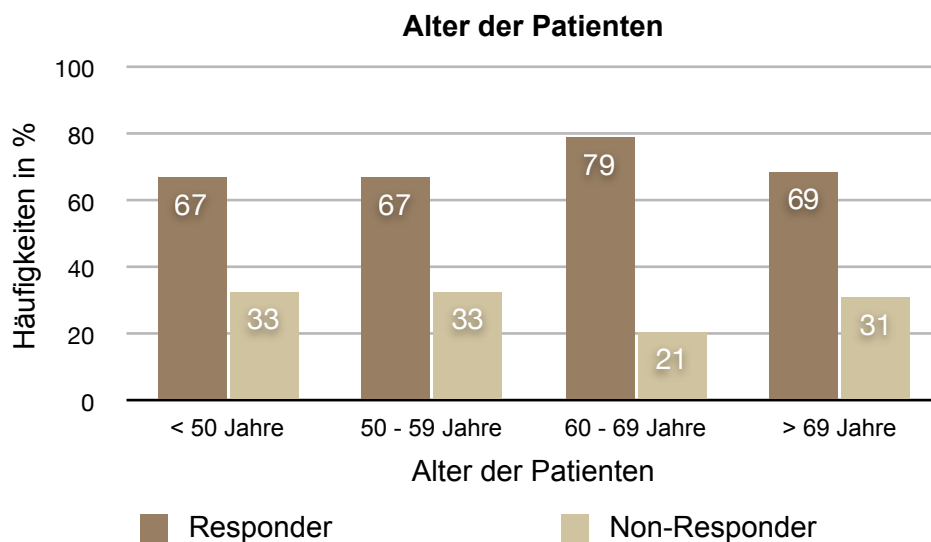


Abb. 4: Alter (in Lebensdekaden); prozentuale Häufigkeiten für Responder und Non-Responder

Frauen haben im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Risiko (Relatives Risiko (RR) 1,5; 95%-Konfidenzintervall (95-KI) (0,67; 3,18)) nicht auf eine Erythropoetintherapie anzusprechen.

Bezogen auf das Patientenalter waren Responder meist etwas älter als Non-Responder (Mittelwert (MW): 61 Jahre vs. 58 Jahre; SD: 12,05 vs. 12,80), was durch einen höheren Anteil von jüngeren Patienten in der Gruppe der Non-Responder (Perzentile 25: 55 Jahre vs. 51 Jahre) bedingt ist (Tab. 3).

Tab. 3: Altersstruktur (in Jahren); gesamtes Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Alter			
	Gesamt	Responder	Non-Responder	
Patientenanzahl	64	46	18	
Mittelwert	60	61	58	
Standardfehler des Mittelwertes	1,50	1,80	3	
Median	62	62	61	
Standardabweichung	12,20	12,05	12,80	
Spannweite	62	51	50	
Minimum	22	33	22	
Maximum	84	84	72	
Perzentile				
	25	54	55	51
	50	62	62	61
	75	69	69	69

4.1.2 Tumoranamnese

Die Untersuchung von Tumortyp (solide vs. hämatologisch), aktueller Erkrankungssituation (Erstdiagnose vs. Rezidiv) sowie dem Vorhandensein von Metastasen ließ erkennen, dass Patienten mit hämatologischen Neoplasien beziehungsweise mit Erstdiagnose der Tumorerkrankung nach vierwöchiger Therapie besser auf Epoetin beta ansprachen als Patienten mit solider Tumorerkrankung (89% vs. 69%) oder Tumorrezidiv (77% vs. 58%) (Abb. 5, Tab. 4). Es bestand dagegen kein Unterschied im Ansprechverhalten zwischen Patienten mit und ohne Fernmetastasen beziehungsweise zwischen Patienten, bei denen keine Aussage über vorhandene Metastasen gemacht werden konnte (Responderraten: 68% vs. 71% vs. 71%) (Abb. 6, Tab. 4). Die dargestellten Unterschiede für den Tumortyp und die aktuelle Erkrankungssituation sind statistisch nicht signifikant.

Tab. 4: Erkrankungscharakteristika Tumortyp, aktuelle Erkrankungssituation und Metastasierungsstatus (dies ohne hämatologische Neoplasien); Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Tumortyp						
solide	55	86%	38	69%	17	31%
häma	9	14%	8	89%	1	11%
aktuelle Situation						
Erstdiagnose	39	61%	30	77%	9	23%
Rezidiv	19	30%	11	58%	8	42%
nd	6	9%	5	-	1	-
Metastasen (ohne häma)						
m0	7	13%	5	71%	2	29%
m1	31	56%	21	68%	10	32%
mX	14	26%	10	71%	4	29%
nd	3	6%	2	-	1	-

häma = hämatologisch, m0 = keine Metastasen, m1 = Fernmetastasen, mX = Beurteilung nicht möglich, nd = nicht dokumentiert

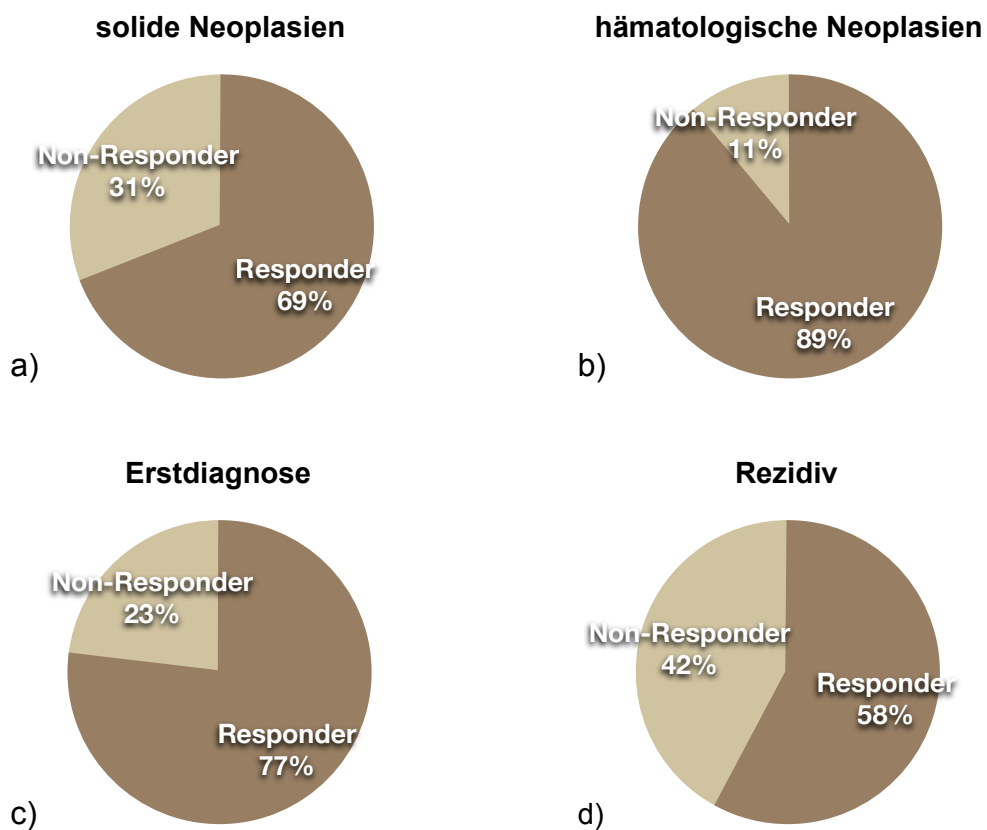


Abb. 5: Prozentuales Verhältnis von Respondern und Non-Respondern für a) solide und b) hämatologische Neoplasien sowie c) Erstdiagnose und d) Erkrankungsrezidiv

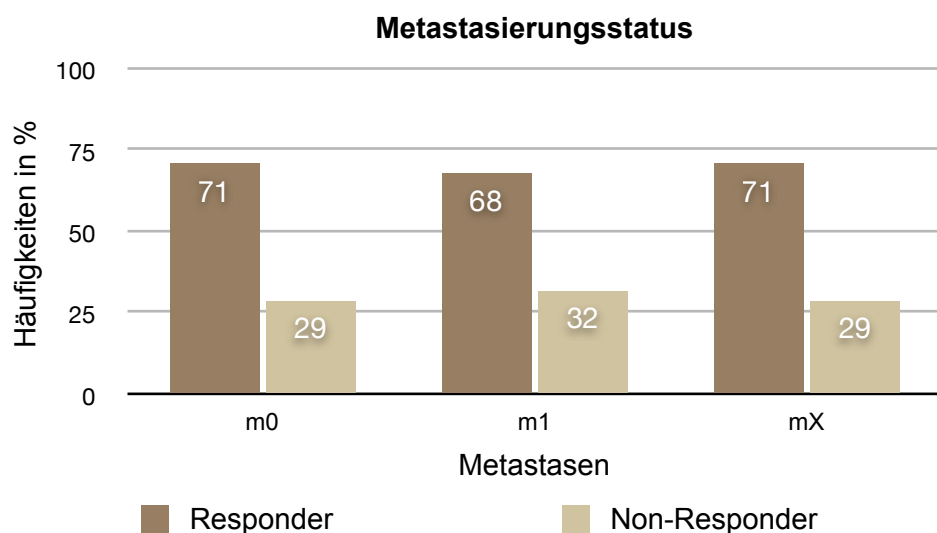


Abb. 6: Metastasierungsstatus; prozentuale Häufigkeiten für Responder und Non-Responder (m0 = keine Metastasen, m1 = Fernmetastasen, mX = Beurteilung nicht möglich)

Patienten mit solider Tumorerkrankung (RR 2,8; 95-KI (0,42; 18,41); im Vergleich zu Patienten mit hämatologischen Neoplasien) oder Tumorrezidiv (RR 1,8; 95-KI (0,84; 3,98); im Vergleich zu Patienten mit Erstdiagnose) haben ein höheres Risiko Non-Responder zu sein.

4.1.3 Transfusionen in den vorausgegangenen drei Monaten

18 Patienten benötigten aufgrund niedriger Hb-Werte in den Monaten vor Beginn der Erythropoetinsubstitution Transfusionen von EKs. Der hierbei berücksichtigte Zeitraum umfasst die letzten drei Monate vor Therapiebeginn. Im Mittel erhielten die Studienteilnehmer 3,89 EKs (SD: 2; Spanne von zwei Konserven bis acht Konserven pro Patient). Der Mittelwert des zeitlichen Abstands zwischen letztmaliger Transfusion und Epoetin beta-Therapiebeginn liegt bei 24 Tagen (SD: 23), der Median bei 15 Tagen. Hier zeigte sich eine große Spannweite (Minimum: zwei Tage; Maximum: 71 Tage vor Epoetin beta-Therapiebeginn letztmalig transfusionspflichtig) (Tab. 5).

Tab. 5: EK-Anzahl bei vorherigen Transfusionen und Zeitabstand zwischen letzter Transfusion und Epoetin beta-Therapiebeginn

		EKs bei vorheriger Transfusion	Zeitabstand Transfusion-Therapiebeginn in Tagen
Patientenanzahl		18	17
Mittelwert		3,89	24,24
Standardfehler des Mittelwertes		0,47	5,58
Median		4	15
Standardabweichung		2	23
Spannweite		6	69
Minimum		2	2
Maximum		8	71
Perzentile	25	2	6
	50	4	15
	75	4,50	35,50

EK = Erythrozytenkonzentrat

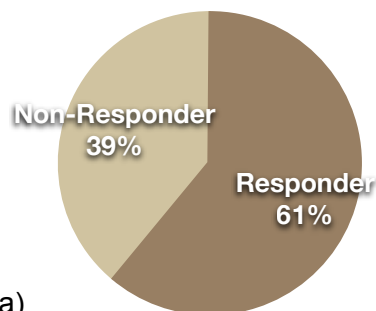
Patienten ohne vorausgegangene Transfusion sprachen häufiger auf Epoetin beta an (76% vs. 61% der Patienten mit Transfusion) (Abb. 7, Tab. 6). Dieser Unterschied im Ansprechverhalten der Patienten ist jedoch nicht signifikant.

Tab. 6: Erkrankungscharakteristikum Transfusionen in den letzten drei Monaten vor Epoetin beta-Therapiebeginn; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Transfusion						
ja	18	28%	11	61%	7	39%
nein	45	70%	34	76%	11	24%
nd	1	2%	1	-		

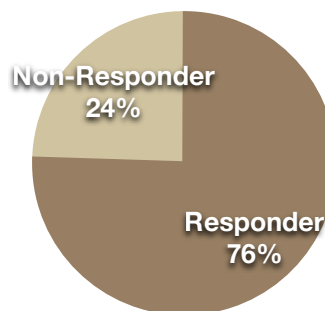
nd = nicht dokumentiert

mit vorheriger Transfusion



a)

ohne vorherige Transfusion



b)

Abb. 7: Prozentuales Verhältnis von Respondern und Non-Respondern für Patienten a) mit und b) ohne vorherige Transfusion

Patienten mit Transfusionen im Vorfeld der Epoetin beta-Therapie haben ein höheres Risiko (RR 1,6; 95-KI (0,7; 3,5)) Non-Responder zu sein als Patienten ohne vorherige Transfusionspflicht.

4.1.4 Chemotherapie

Die Auswertung der Art der Chemotherapie unterscheidet platinhaltige und nicht-platinhaltige Präparate. Anhand dieser Unterteilung konnten keine Unterschiede im Ansprechverhalten der Patienten gefunden werden (Tab. 7).

Tab. 7: Erkrankungscharakteristikum Chemotherapie (platinhaltig/ nicht-platinhaltig); Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Chemotherapie						
platinhaltig	20	31%	14	70%	6	30%
nicht-platinhaltig	43	67%	31	72%	12	28%
nd	1	2%	1	-		

nd = nicht dokumentiert

4.2 Laborparameter

4.2.1 Hämoglobinwerte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)

95% der Patienten, die aufgrund ihrer Chemotherapie-induzierten Anämie in die Studie aufgenommen wurden, hatten zu Beginn der Erythropoetintherapie Hb-Werte zwischen 5,09 mmol/l und 7,31 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 6,19 mmol/l (SD: 0,53), der Median bei 6,20 mmol/l. Der niedrigste zu Beginn gemessene Wert betrug 4,70 mmol/l, der höchste 7,12 mmol/l. Responder hatten im Mittel niedrigere Hb-Werte vor Therapiebeginn als Non-Responder (MW: 6,13 mmol/l vs. 6,34 mmol/l; SD: 0,57 vs. 0,37). Die Mediane waren jedoch gleich (6,20 mmol/l vs. 6,26 mmol/l) (Tab. 8). Die Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bezogen auf die Hb-Werte vor Therapiebeginn sind nicht signifikant.

Tab. 8: Hb-Werte (in mmol/l) in Woche 0; gesamtes Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Hb Woche 0			
	Gesamt	Responder	Non-Responder	
Patientenanzahl	64	46	18	
Mittelwert	6,19	6,13	6,34	
Standardfehler des Mittelwertes	0,07	0,08	0,09	
Median	6,20	6,20	6,26	
Standardabweichung	0,53	0,57	0,37	
Spannweite	2,42	2,42	1,31	
Minimum	4,70	4,70	5,69	
Maximum	7,12	7,12	7	
Perzentile				
	25	5,89	5,84	6,08
	50	6,20	6,20	6,26
	75	6,60	6,53	6,70

Die Korrelation der Hb-Werte in Woche 0 mit der Hb-Veränderung von Woche 0 zu Woche 4 ist sehr gering negativ und nicht signifikant ($r = -0,054$, $p = 0,683$).

Zur Vereinfachung im klinischen Alltag erfolgte in einem weiteren Untersuchungsschritt die Unterteilung der Ausgangs-Hb-Werte in vier Gruppen:

Anämiegrad 0 entspricht einem Hb > 6,8 mmol/l,

Anämiegrad 1 entspricht einem Hb > 5,8 mmol/l bis ≤ 6,8 mmol/l,

Anämiegrad 2 entspricht einem Hb > 4,9 mmol/l bis ≤ 5,8 mmol/l und

Anämiegrad 3 entspricht einem Hb > 4,0 mmol/l bis ≤ 4,9 mmol/l.

Die Mehrzahl der Patienten (70%) hatte zu Therapiebeginn eine Anämie Grad 1. Den größten Anteil an Respondern wiesen Patienten mit einer Anämie Grad 0 und Grad 2 (80% und 82%) sowie Patienten mit Anämiegrad 3 (100%) auf (Tab. 9). Dass demnach Patienten mit niedrigen Hb-Werten vor einer Epoetin beta-Substitution möglicherweise häufiger Responder sind als Patienten mit höheren Ausgangswerten, konnte nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: 2-seitig, $p = 0,479$).

Tab. 9: Anämiegrad in Woche 0; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Hb						
Grad 0	5	8%	4	80%	1	20%
Grad 1	45	70%	30	67%	15	33%
Grad 2	11	17%	9	82%	2	18%
Grad 3	3	5%	3	100%	0	0%

4.2.2 Hämoglobinwerte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 4)

Im Verlauf der Epoetin beta-Substitution stieg der Hb-Mittelwert des Patientenkollektivs in Woche 2 auf 6,64 mmol/l (SD: 0,81), in Woche 4 auf 7,08 mmol/l (SD: 0,92) an (Abb. 8, Tab. 10).

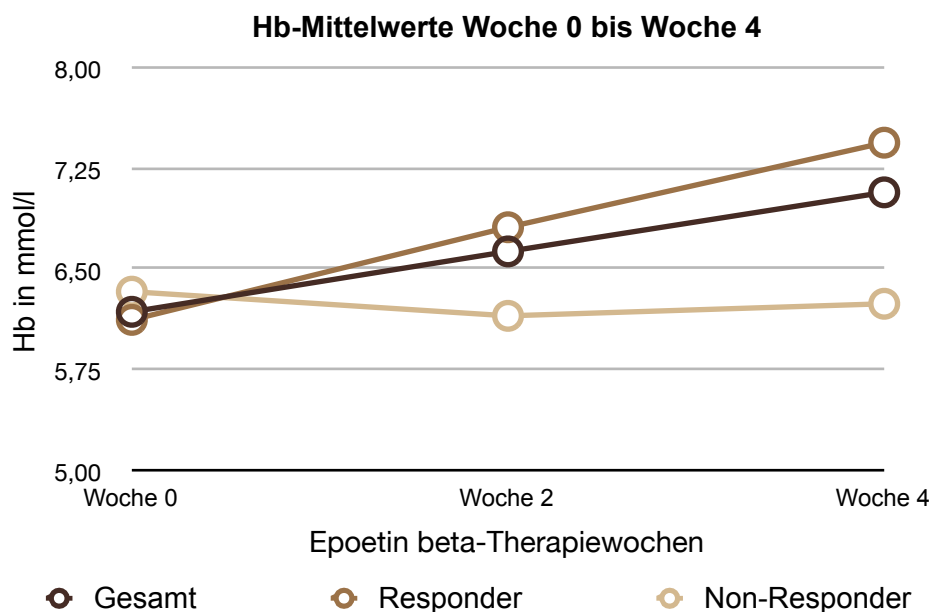


Abb. 8: Hb-Mittelwerte (in mmol/l) im Therapieverlauf für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

Im Mittel zeigte der Hb dabei einen Anstieg um etwa 0,50 mmol/l alle zwei Wochen (Abb. 9, Tab. 10). Sowohl Streuung als auch Spannweite der Hb-Werte nahmen im Verlauf zu. Die niedrigsten in Woche 2 und Woche 4 gemessenen Werte einzelner Patienten lagen bei 4,45 mmol/l beziehungsweise 5 mmol/l. Der Höchstwert in Woche 2 betrug 8,70 mmol/l und in Woche 4 9,73 mmol/l (Tab. 10). Die Hb-Anstiege des gesamten Studienkollektivs von Therapiebeginn zu Woche 2 (95-KI (-0,66; -0,27)) als auch von Woche 2 zu Woche 4 (95-KI (-0,65; -0,30)) sind signifikant.

Tab. 10: Hb-Werte und -Veränderungen (in mmol/l) im Therapieverlauf für das gesamte Patientenkollektiv

	Hb Woche 2	Hb Woche 4	Hb- Veränderung Woche 0 zu 2	Hb- Veränderung Woche 2 zu 4	Hb- Veränderung Woche 0 zu 4	
Patientenanzahl	62	59	62	57	59	
Mittelwert	6,64	7,08	0,47	0,48	0,87	
Standardfehler des Mittelwertes	0,10	0,12	0,10	0,09	0,11	
Median	6,56	7	0,44	0,50	1	
Standardabweichung	0,81	0,92	0,77	0,65	0,83	
Spannweite	4,25	4,73	4,11	3,10	4,05	
Minimum	4,45	5	-1,75	-1	-1,10	
Maximum	8,70	9,73	2,36	2,10	2,95	
Perzentile	25	6,20	6,50	0	0,08	0,48
	50	6,56	7	0,44	0,50	1
	75	7,20	7,65	0,88	0,90	1,50

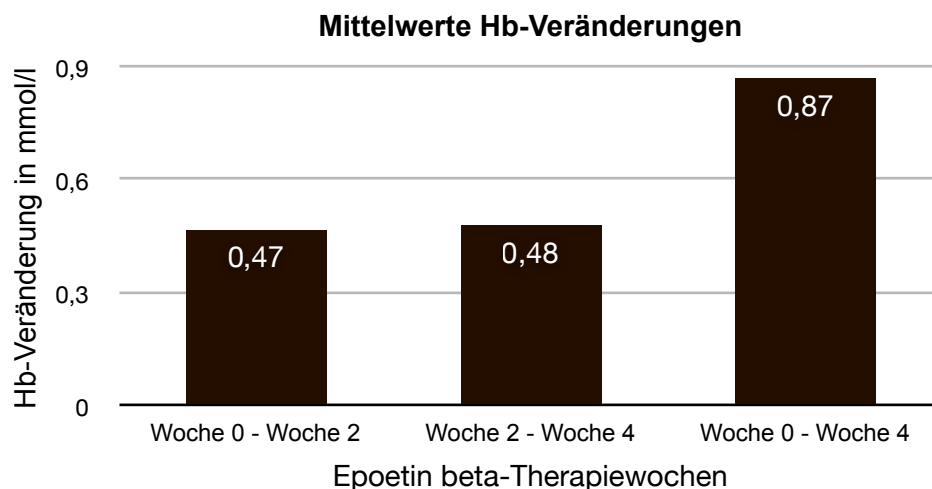


Abb. 9: Mittelwerte der Hb-Veränderungen (in mmol/l) im Therapieverlauf für das gesamte Patientenkollektiv

Die Analyse von Respondern und Non-Respondern zeigte jedoch, dass Responder bereits nach 14 Tagen sowie nochmals nach zwei weiteren Therapiewochen einen Anstieg ihrer Hb-Werte im Mittel um 0,70 mmol/l (SD: 0,70) hatten. Der Hb-Mittelwert lag in Woche 2 bei 6,82 mmol/l (SD: 0,79), in Woche 4 bei 7,45 mmol/l (SD: 0,78). Der

Mittelwert des Hb-Anstiegs nach vierwöchiger Epoetin beta-Gabe war 1,31 mmol/l (SD: 0,47), wobei der minimale Hb-Anstieg 0,70 mmol/l und der maximale Hb-Anstieg 2,95 mmol/l betrug (Abb. 10, Tab. 11). Die Hb-Veränderungen der Responder sind zu allen Zeitpunkten signifikant (Woche 0 zu Woche 2: 95-KI (-0,91; -0,49); Woche 2 zu Woche 4: 95-KI (-0,86; -0,44)). Non-Responder dagegen zeigten in den ersten beiden Wochen einen Abfall (MW: -0,16 mmol/l; SD: 0,59) der Hb-Mittelwerte von 6,34 mmol/l in Woche 0 auf 6,16 mmol/l (SD: 0,69) in Woche 2 und nur einen leichten Anstieg (MW: 0,06 mmol/l; SD: 0,42) des Mittelwertes auf 6,25 mmol/l (SD: 0,65) in Woche 4. Tendenziell fiel somit der Mittelwert des Hb nach vier Wochen Erythropoetintherapie um -0,13 mmol/l (SD: 0,53) (Abb. 10, Tab. 11). Die Hb-Veränderungen der Non-Responder im Therapieverlauf sind nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen den Hb-Werten der Responder und Non-Responder sind sowohl in Woche 2 als auch in Woche 4 signifikant (Woche 2: 95-KI (-1,1; -0,23); Woche 4: 95-KI (-1,62; -0,78)).

Zwei Patienten bildeten eine Ausnahme. Bei einem Patienten, der nach zwei Wochen einen Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l hatte, fiel in Woche 4 der Hb-Wert wieder ab. Weiterhin war bei einem Non-Responder der maximale Hb-Anstieg von 0,96 mmol/l von Woche 2 zu Woche 4 (Tab. 11) auf eine Transfusion zurückzuführen.

Tab. 11: Hb-Werte und -Veränderungen (in mmol/l) im Therapieverlauf unterteilt in Responder und Non-Responder

	Hb Woche 2		Hb Woche 4		Hb-Veränderung Woche 0 zu 2		Hb-Veränderung Woche 2 zu 4		Hb-Veränderung Woche 0 zu 4		
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	
Patientenanzahl	45	17	41	18	45	17	40	17	41	18	
Mittelwert	6,82	6,16	7,45	6,25	0,70	-0,16	0,65	0,06	1,31	-0,13	
Standardfehler des Mittelwertes	0,12	0,17	0,12	0,15	0,10	0,14	0,10	0,10	0,07	0,12	
Median	6,84	6,22	7,50	6,23	0,60	0	0,63	0	1,21	-0,05	
Standard- abweichung	0,79	0,69	0,78	0,65	0,70	0,59	0,66	0,42	0,47	0,53	
Spannweite	3,40	3,27	3,63	2,60	2,96	2,47	3,10	1,56	2,25	1,70	
Minimum	5,30	4,45	6,10	5	-0,60	-1,75	-1	-0,60	0,70	-1,10	
Maximum	8,70	7,72	9,73	7,60	2,36	0,72	2,10	0,96	2,95	0,60	
Perzentile	25	6,32	5,95	6,78	5,78	0,24	-0,46	0,33	-0,20	0,90	-0,68
	50	6,84	6,22	7,50	6,23	0,60	0	0,63	0	1,21	-0,05
	75	7,35	6,43	7,95	6,73	1,05	0,28	1	0,45	1,60	0,27

NR = Non-Responder, R = Responder

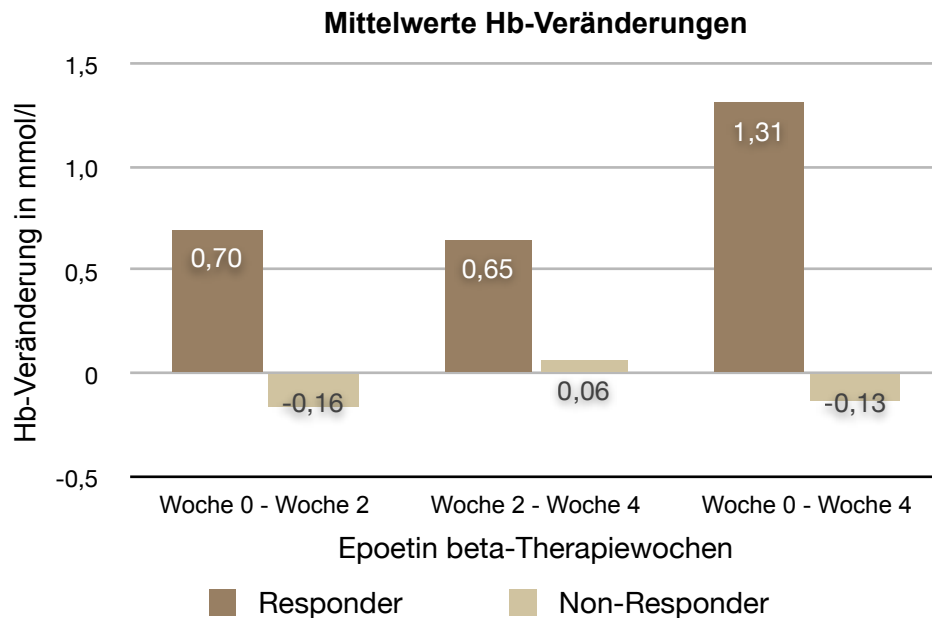


Abb. 10: Mittelwerte der Hb-Veränderungen (in mmol/l) unterteilt in Responder und Non-Responder

Sowohl die Hb-Werte in Woche 2 ($r = 0,551$) als auch die Hb-Veränderung in den ersten beiden Therapiewochen ($r = 0,638$) korrelieren positiv und signifikant mit der Hb-Veränderung von Woche 0 zu Woche 4 (beide $p = 0$).

Um anhand der Hb-Veränderung von Woche 0 zu Woche 2 Rückschlüsse auf das weitere Ansprechverhalten der Patienten ziehen zu können, erfolgte die Unterteilung des Studienkollektivs in drei Gruppen: Patienten mit ansteigenden, abfallenden und konstanten Hb-Werten. Dabei hatten 70% der Patienten nach zwei Wochen einen Anstieg der Hb-Werte, 20% einen Hb-Abfall und 6% zeigten in Woche 2 die gleichen Werte wie zu Beginn der Therapie (Tab. 12).

Tab. 12: Hb-Veränderungen von Woche 0 zu Woche 2; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Hb						
Abfall	13	20%	5	38,50%	8	61,50%
Anstieg	45	70%	38	84%	7	16%
Konstant	4	6%	2	50%	2	50%
nd	2	3%	1	-	1	-

nd = nicht dokumentiert

84% der Patienten, die in Woche 2 einen Hb-Anstieg gegenüber ihren Ausgangswerten zeigten, waren nach vier Wochen Erythropoetintherapie Responder, dagegen blieben 16%, trotz Hb-Anstieg in Woche 2, Non-Responder (Tab. 12). Responder hatten hierbei im Mittel einen Hb-Anstieg von 0,88 mmol/l (SD: 0,60) in Woche 2. Der Anstieg der Non-Responder dagegen war niedriger und lag bei 0,33 mmol/l (SD: 0,23). Der Vergleich der Perzentilen beider Patientengruppen verdeutlichte dies ebenfalls (Perzentile 25 der Responder: 0,47 mmol/l; Perzentile 75 der Non-Responder: 0,42 mmol/l) (Tab. 13). 38,50% der Patienten, die trotz Epoetin beta-Substitution in Woche 2 mit den Hb-Werten abfielen, waren nach vier Wochen doch Responder. Etwa zwei Drittel (61,50%) blieben Non-Responder (Tab. 12). Sowohl der Mittelwert (MW: -0,38 mmol/l vs. -0,64 mmol/l; SD: 0,15 und 0,50) als auch die maximalen Hb-Abfälle der Responder in Woche 2 waren nicht so ausgeprägt wie die in der Gruppe der Non-Responder (Maximum: -0,60 mmol/l vs. -1,75 mmol/l) (Tab. 13). Bei konstanten Hb-Werten in den ersten beiden Therapiewochen war die Hälfte der Patienten Responder (Tab. 12). Diese demonstrierten Unterschiede im Ansprechverhalten der Patienten anhand der Unterteilung in Patienten mit ansteigenden, abfallenden und konstanten Hb-Werten nach zweiwöchiger Epoetin beta-Therapie sind signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: 2-seitig, $p = 0,003$).

Tab. 13: Hb-Veränderungen (in mmol/l) von Woche 0 zu Woche 2 unterteilt in Responder und Non-Responder

	Hb-Anstieg Woche 0 zu 2		Hb-Abfall Woche 0 zu 2		
	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder	
Patientenanzahl	38	7	5	8	
Mittelwert	0,88	0,33	-0,38	-0,64	
Standardfehler des Mittelwertes	0,10	0,09	0,07	0,18	
Median	0,68	0,40	-0,40	-0,46	
Standardabweichung	0,60	0,23	0,15	0,50	
Spannweite	2,33	0,66	0,40	1,56	
Minimum	0,03	0,06	-0,20	-0,19	
Maximum	2,36	0,72	-0,60	-1,75	
Perzentile					
	25	0,47	0,11	-0,50	-0,84
	50	0,68	0,40	-0,40	-0,46
	75	1,16	0,42	-0,25	-0,32

Erfolgt lediglich die Betrachtung der Patienten mit einem Hb-Anstieg beziehungsweise -Abfall in Woche 2, so haben Patienten mit einem Hb-Abfall ein vierfach höheres Risiko (RR 4,0; 95-KI (1,8; 8,8)) Non-Responder zu bleiben als Patienten mit ansteigenden Hb-Werten.

4.2.3 Transfusionen während der Epoetin beta-Therapie

Neun Patienten benötigten, trotz exogener Zufuhr von Erythropoetin, im Verlauf der Therapie eine Transfusion. Bei sechs Patienten reichte die einmalige Transfusion von je zwei beziehungsweise einmal vier EKs pro Patient entweder in Woche 0, Woche 2 oder Woche 4 aus. Drei Patienten benötigten zu mehreren Zeitpunkten eine Transfusion. Der Mittelwert für alle verabreichten Blutkonserven lag bei 2,89 EKs pro Patient.

4.2.4 CRP-Werte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)

Das C-reaktive Protein wurde in Woche 0, Woche 2 und Woche 4 bestimmt. Da das Zentrallabor der Universitätsklinik Halle für Werte, die < 5 mg/l betragen, keine konkreten Zahlen angibt, wurde bei der Auswertung dieser Patienten mit einem Wert von 2,5 mg/l gerechnet. Bei den ambulanten Arztpraxen erfolgte die Rechnung bei CRP-Werten < 3 mg/l mit einem Wert von 1,5 mg/l.

Die meisten Patienten der Epoetin beta-Studie wiesen vor Therapiebeginn ein erhöhtes CRP auf (95% der Werte lagen zwischen 5 mg/l und 94,23 mg/l). Sowohl Mittelwert als auch Median (MW: 25,49 mg/l; Median: 13,35 mg/l) lagen oberhalb des Normbereichs gesunder Patienten. Die Spannweite der CRP-Werte war dabei groß. So lag das Minimum im Referenzbereich, das Maximum betrug 165,60 mg/l. Der Vergleich von Respondern und Non-Respondern ergab keine größeren Unterschiede. Die Mittelwerte des CRP lagen bei 25,93 mg/l (Responder) beziehungsweise 24,41 mg/l (Non-Responder). Der Median der Responder war etwas niedriger als der der Non-Responder (10,25 mg/l vs. 15,30 mg/l) (Tab. 14). Die Unterschiede der CRP-Werte zu Therapiebeginn zwischen Respondern und Non-Respondern sind nicht signifikant.

Tab. 14: CRP-Werte (in mg/l) in Woche 0; gesamtes Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	CRP Woche 0		
	Gesamt	Responder	Non-Responder
Patientenanzahl	62	44	18
Mittelwert	25,49	25,93	24,41
Standardfehler des Mittelwertes	4,37	5,61	6,38
Median	13,35	10,25	15,30
Standardabweichung	34,37	37,22	27,07
Spannweite	164,10	164,10	83,70
Minimum	< 3	< 3	< 5
Maximum	165,60	165,60	86,20
Perzentile			
	25	< 5	< 5
	50	13,35	10,25
	75	30,53	38,40
			28,88

Die Korrelation der CRP-Werte vor Beginn der Epoetin beta-Therapie mit der Hb-Veränderung von Woche 0 zu Woche 4 ist sehr gering negativ und nicht signifikant ($r = -0,077$, $p = 0,567$).

31% der Patienten lagen mit ihren CRP-Werten im Normbereich (CRP < 5 mg/l). Bei der nochmaligen Untergliederung der außerhalb des Normbereichs liegenden Werte in leicht (CRP 5 mg/l bis 50 mg/l) und stark (CRP > 50 mg/l) erhöhte Parameter, wiesen 53% der Studienteilnehmer leicht und 13% stark erhöhte CRP-Werte auf. Hierbei zeigte sich, dass je geringer die CRP-Werte vor Therapiebeginn waren desto häufiger waren die Patienten Responder. So hatten Patienten mit CRP-Werten im Referenzbereich Ansprechraten von 75%. Dagegen waren nur 62,50% der Patienten mit stark erhöhten CRP-Werten Responder (Abb. 11, Tab. 15). Die Unterschiede in den Ansprechraten sind jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: 2-seitig, $p = 0,803$).

Tab. 15: CRP in Woche 0; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
CRP						
< 5 mg/l	20	31%	15	75%	5	25%
5 - 50 mg/l	34	53%	24	71%	10	29%
> 50 mg/l	8	13%	5	62,50%	3	37,50%
nd	2	3%	2	-		

nd = nicht dokumentiert

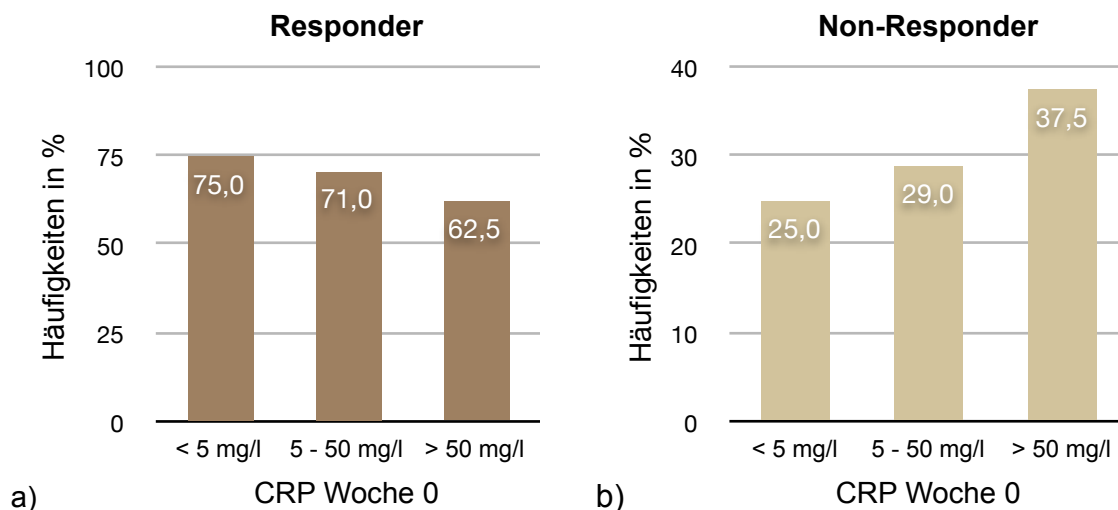


Abb. 11: CRP-Werte (in mg/l) in Woche 0; prozentuale Häufigkeiten für a) Responder und b) Non-Responder

4.2.5 CRP-Werte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 4)

Während der Epoetin beta-Therapie blieben die CRP-Werte der Patienten erhöht. Sowohl Mittelwerte als auch Mediane des gesamten Studienkollektivs lagen kontinuierlich oberhalb des Normbereichs gesunder Patienten (MW Woche 2 und Woche 4: 25,80 mg/l und 33,62 mg/l; Median Woche 2 und Woche 4: 18,55 mg/l und 13,40 mg/l). Die Spannweite war weiterhin groß. So lag das Minimum zu den jeweiligen Bestimmungszeitpunkten im Referenzbereich, der Maximalwert dagegen betrug in Woche 2 168,90 mg/l und in Woche 4 242 mg/l. Während der vierwöchigen Therapie zeigten die CRP-Werte kaum Veränderungen (nicht-normalverteilt, Median: 0 mg/l). Die ausgeprägte Streuung der Werte blieb bestehen (SD Woche 0 zu Woche 2: 22,73; SD Woche 2 zu Woche 4: 43,97). Die Betrachtung einzelner Patienten zeigte von Woche 0 zu Woche 2 maximale CRP-Anstiege von 73,60 mg/l und CRP-Abfälle von -77,40 mg/l. Von Woche 2 zu Woche 4 wiesen vereinzelte Patienten CRP-Anstiege von 203,40 mg/l und CRP-Abfälle von -108,80 mg/l auf (Tab. 16).

Tab. 16: CRP-Werte und -Veränderungen (in mg/l) im Therapieverlauf für das gesamte Patientenkollektiv

	CRP Woche 2	CRP Woche 4	CRP- Veränderung Woche 0 zu 2	CRP- Veränderung Woche 2 zu 4	CRP- Veränderung Woche 0 zu 4
Patientenanzahl	56	54	55	49	53
Mittelwert	25,80	33,62	-0,96	10,32	7,75
Standardfehler des Mittelwertes	4,18	6,83	3,07	6,28	6,51
Median	18,55	13,40	0	0	0
Standardabweichung	31,29	50,17	22,73	43,97	47,42
Spannweite	168,90	242	151	312,20	324,60
Minimum	0	0	-77,40	-108,80	-105,60
Maximum	168,90	242	73,60	203,40	219
Perzentile					
25	<5	5,95	-6,30	-4,25	-9,15
50	18,55	13,40	0	0	0
75	33,68	39,65	8,20	16,95	11,90

Der Vergleich von Respondern und Non-Respondern in Woche 2 zeigte erneut keine größeren Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Die CRP-Mittelwerte lagen bei 25,32 mg/l für Responder und 26,92 mg/l für Non-Responder. Der Median der Responder war wieder etwas niedriger als der der Non-Responder (16 mg/l vs. 19,50 mg/l). In Woche 4 der Epoetin beta-Therapie war der CRP-Mittelwert der Non-Responder doppelt so groß wie der der Responder (MW: 25,58 mg/l vs. 51,13 mg/l). Anhand des Vergleichs der Perzentilen lässt sich dies durch eine größere Patientenzahl mit sehr hohen CRP-Werten in der Gruppe der Non-Responder erklären (Perzentile 75: 77,10 mg/l vs. 37,80 mg/l). Sowohl Median als auch die 25. Perzentile waren in beiden Gruppen erneut ähnlich (Median: 12,30 mg/l vs. 13,70 mg/l; Perzentile 25: 5,90 mg/l vs. 5,05 mg/l). Zudem zeigten Responder in den ersten beiden Therapiewochen tendenziell CRP-Abfälle (MW: -1,93 mg/l). Der Median lag allerdings bei 0 mg/l. Non-Responder ließen dagegen in diesem Zeitraum einen diskreten Anstieg der CRP-Werte (MW: 1,22 mg/l; Median: 4,90 mg/l) erkennen. Von Woche 2 zu Woche 4 kam es sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern, hier allerdings deutlich ausgeprägter, zu einem Anstieg der CRP-Werte (MW: 2,39 mg/l vs. 26,69 mg/l). Die Mediane waren jedoch niedriger und annähernd identisch (Median: Responder 0 mg/l vs. Non-Responder 0,15 mg/l). Beim Vergleich der Perzentilen demonstrierte sich, dass mehr Responder größere CRP-Abfälle hatten, dagegen mehr Non-Responder stärkere CRP-Anstiege. Über die ersten vier Wochen der Erythropoetinsubstitution zeigten Responder eine leichte Verringerung des CRP (MW: -0,71 mg/l; SD: 34,22), Non-Responder eher einen Anstieg (MW: 25,65 mg/l; SD: 65,16) (Tab. 17).

Alle dargestellten CRP-Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern sowohl in Woche 2 und Woche 4 als auch die wöchentlichen Veränderungen sowie die Unterschiede innerhalb der Patientengruppen sind nicht signifikant.

Tab. 17: CRP-Werte und -Veränderungen (in mg/l) im Therapieverlauf unterteilt in Responder und Non-Responder

	CRP Woche 2		CRP Woche 4		CRP-Veränderung Woche 0 zu 2		CRP-Veränderung Woche 2 zu 4		CRP-Veränderung Woche 0 zu 4		
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	
Patientenanzahl	39	17	37	17	38	17	33	16	36	17	
Mittelwert	25,32	26,92	25,58	51,13	-1,93	1,22	2,39	26,69	-0,71	25,65	
Standardfehler des Mittelwertes	5,15	7,30	4,90	18,57	4,01	4,38	5,85	14,48	5,70	15,80	
Median	16	19,50	13,70	12,30	0	4,90	0	0,15	0,10	0	
Standardabweichung	32,16	30,11	29,80	76,58	24,70	18,05	33,59	57,92	34,22	65,16	
Spannweite	168,90	122,90	139,90	239,50	151	84,50	213,60	221,40	174,50	234,40	
Minimum	0	< 5	0	2,50	-77,40	-45,30	-108,80	-18	-105,60	-15,40	
Maximum	168,90	125,40	139,90	242	73,60	39,20	104,80	203,40	68,90	219	
Perzentile	25	< 5	< 5	5,90	5,05	-4,90	-9,90	-4,85	-1,40	-7,73	-10,20
	50	16	19,50	13,70	12,30	0	4,90	0	0,15	0,10	0
	75	34	35,65	37,80	77,10	5,03	10,30	16,30	41,90	12,25	18,35

NR = Non-Responder, R = Responder

Die CRP-Werte in Woche 2 ($r = -0,262$) sowie die CRP-Veränderung ($r = -0,390$) in den ersten beiden Therapiewochen korrelieren negativ, aber nur gering mit der Veränderung der Hb-Werte von Woche 0 zu Woche 4 und sind nur für die CRP-Veränderung signifikant ($p = 0,060$ und $p = 0,005$).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen späteren Respondern und der CRP-Veränderung von Woche 0 zu Woche 2 zu detektieren, erfolgte die Unterteilung in Patienten mit CRP-Anstiegen, CRP-Abfällen und konstanten Werten. So hatten im Verlauf der ersten beiden Wochen 33% der Patienten einen CRP-Abfall, 39% einen CRP-Anstieg und 14% blieben mit ihren CRP-Werten konstant (gleiche CRP-Werte in Woche 2 wie in Woche 0) (Tab. 18). Dabei wiesen acht von neun Patienten mit konstanten CRP-Werten in beiden Wochen Werte im Normbereich auf. Die CRP-Werte eines Patienten in Woche 0 von 9,60 mg/l und in Woche 2 von 9,70 mg/l wurden als konstant gewertet. Anhand dieser Unterteilung zeigte sich, dass Patienten mit einem CRP-Abfall häufiger Responder waren (71% vs. 60% mit CRP-Anstieg). Die meisten Responder gab es mit 89% in der Gruppe der Patienten mit konstanten CRP-Werten (Tab. 18). Dies waren vor allem Patienten, die in beiden Therapiewochen CRP-Werte im Normbereich aufwiesen.

Der dargestellte Einfluss der CRP-Veränderung auf den Erfolg einer Epoetin beta-Therapie ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: 2-seitig, $p = 0,263$).

Tab. 18: CRP-Veränderungen von Woche 0 zu Woche 2; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

CRP	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Abfall	21	33%	15	71%	6	29%
Anstieg	25	39%	15	60%	10	40%
Konstant	9	14%	8	89%	1	11%
nd	9	14%	8	-	1	-

nd = nicht dokumentiert

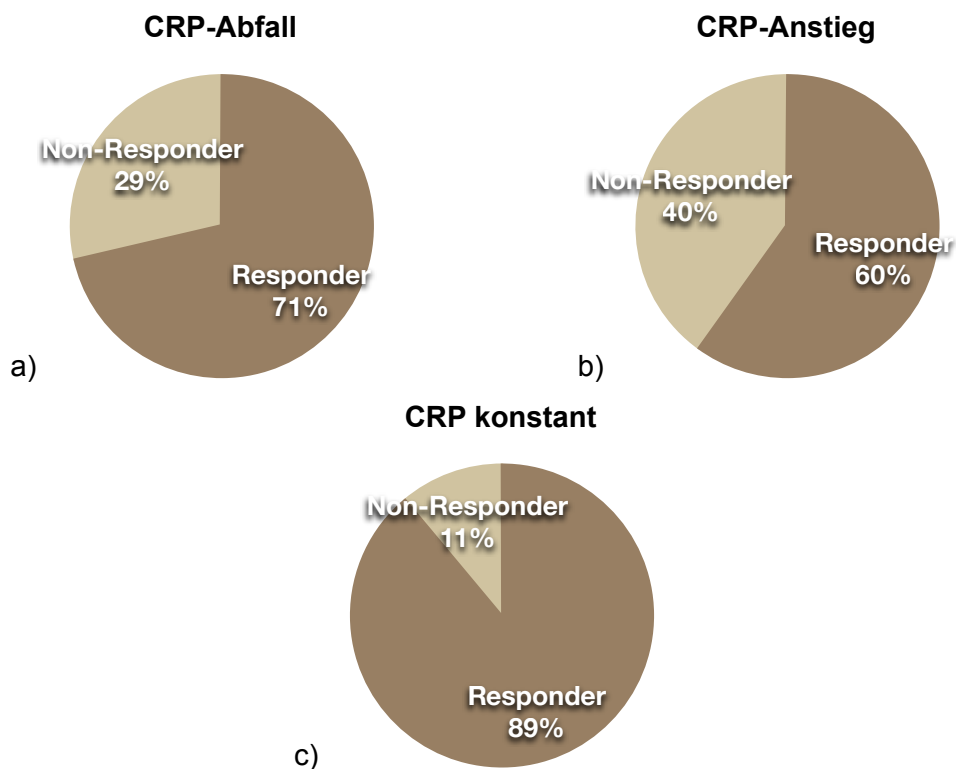


Abb. 12: Prozentuales Verhältnis von Respondern und Non-Respondern für einen a) CRP-Abfall, b) CRP-Anstieg und c) konstante CRP-Werte von Woche 0 zu Woche 2

Die weitere Untersuchung der Mittelwerte zeigte, dass Responder größere CRP-Abfälle hatten als Non-Responder (MW: -20,36 mg/l vs. -16,98 mg/l; SD: 23,95 vs. 14,32). Die Mediane verhielten sich allerdings umgekehrt (Median Responder vs. Non-Responder: -9,50 mg/l vs. -12,80 mg/l). Ursächlich hierfür war die hohe Anzahl an Respondern mit sehr großen CRP-Abfällen (siehe Perzentilen Tab. 19). Sowohl den größten als auch kleinsten CRP-Abfall nach 14 Tagen hatten Responder (-77,40 mg/l

und -0,40 mg/l). Anhand der Mittelwerte war zu erkennen, dass Responder etwas größere CRP-Anstiege nach zwei Therapiewochen zu verzeichnen hatten als Non-Responder (MW: 15,55 mg/l vs. 12,27 mg/l; SD: 18,59 vs. 10,41) bei gleichen Medianen (8,90 mg/l und 8,50 mg/l). Maximum und Minimum eines CRP-Anstiegs lagen erneut in der Gruppe der Responder (71,30 mg/l und 2,30 mg/l) (Tab. 19).

Tab. 19: CRP-Veränderungen (in mg/l) von Woche 0 zu Woche 2 unterteilt in Responder und Non-Responder

	CRP-Abfall Woche 0 zu 2		CRP-Anstieg Woche 0 zu 2		
	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder	
Patientenanzahl	15	6	15	10	
Mittelwert	-20,36	-16,98	15,55	12,27	
Standardfehler des Mittelwertes	6,18	5,85	4,80	3,29	
Median	-9,50	-12,80	8,90	8,50	
Standardabweichung	23,95	14,32	18,59	10,41	
Spannweite	77	39	71,30	35,20	
Minimum	-77,40	-45,30	2,30	4	
Maximum	-0,40	-6,30	73,60	39,20	
Perzentile	25	-28,70	-23,25	3,40	5,95
	50	-9,50	-12,80	8,90	8,50
	75	-4,10	-8,18	26,30	15,95

4.2.6 Erythropoetinwerte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)

Der Mittelwert des endogenen Erythropoetinspiegels des Studienkollektivs lag mit 69,07 U/l (Median: 35,50 U/l) schon vor erstmals exogen zugeführtem Erythropoetin über dem Referenzbereich gesunder Patienten (Ref.: 5 U/l bis 25 U/l). Die Werte des Studienkollektivs streuten zudem stark (SD: 105,92) (Tab. 20). Das Minimum betrug 8,90 U/l, das Maximum 590 U/l. Responder wiesen niedrigere endogene Erythropoetinspiegel vor Therapiebeginn auf als Non-Responder (MW: 59,81 U/l vs. 93,01 U/l; Median: 31 U/l vs. 40,80 U/l). Die Perzentilen bestätigten dies (Tab. 20). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Tab. 20: Erythropoetinwerte (in U/l) in Woche 0; gesamtes Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Erythropoetin Woche 0			
	Gesamt	Responder	Non-Responder	
Patientenanzahl	61	44	17	
Mittelwert	69,07	59,81	93,01	
Standardfehler des Mittelwertes	13,56	14,35	31,49	
Median	35,50	31	40,80	
Standardabweichung	105,92	95,22	129,84	
Spannweite	581,10	581,10	539,50	
Minimum	8,90	8,90	10,50	
Maximum	590	590	550	
Perzentile				
	25	20	16,60	25,10
	50	35,50	31	40,80
	75	67,70	64,60	130

Die Erythropoetinwerte zu Beginn der Epoetin beta-Therapie korrelieren negativ mit der Hb-Veränderung nach vier Therapiewochen. Die Korrelation ist jedoch sehr gering negativ und statistisch nicht signifikant ($r = -0,191$, $p = 0,158$).

In einem weiteren Schritt erfolgte die Unterteilung der Daten in im Referenzbereich liegende und darüber hinaus erhöhte Erythropoetinwerte vor Therapiebeginn. So hatten 42% der Patienten vor Therapiebeginn im Referenzbereich liegende endogene Erythropoetinspiegel. Bei 53% der Patienten waren die Werte über den Normbereich hinaus erhöht. Der Vergleich der Ansprechraten zeigte, dass Patienten mit endogenen Erythropoetinspiegeln im Normbereich häufiger Responder waren (78% vs. 68% mit erhöhten Ausgangswerten) (Abb. 13, Tab. 21). Diese Ergebnisse sind nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: 2-seitig, $p = 0,408$).

Tab. 21: Erythropoetin in Woche 0; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
Erythropoetin						
Ref.	27	42%	21	78%	6	22%
erhöht	34	53%	23	68%	11	32%
nd	3	5%	2	-	1	-

nd = nicht dokumentiert, Ref. = Referenzbereich

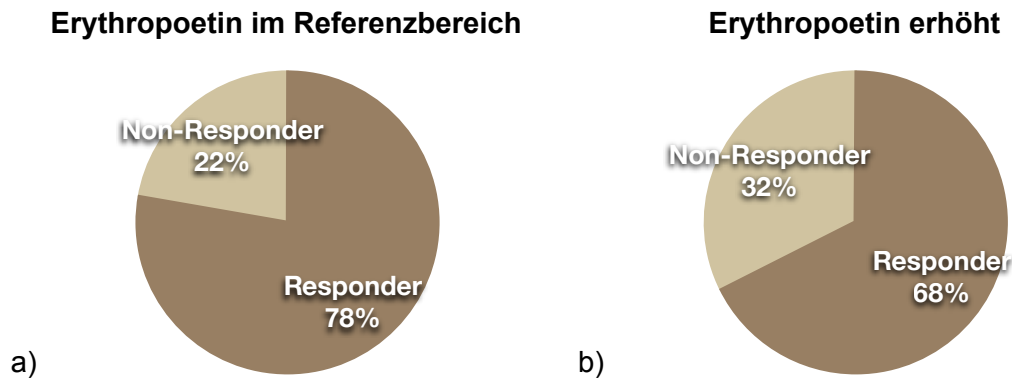


Abb. 13: Prozentuales Verhältnis von Respondern und Non-Respondern für a) im Referenzbereich liegende Werte und b) erhöhte Erythropoetinspiegel in Woche 0

Im Gegensatz zu Patienten mit im Normbereich liegenden Erythropoetinwerten vor einer Epoetin beta-Substitution haben Patienten mit erhöhten Erythropoetinwerten ein 1,7-fach höheres Risiko Non-Responder zu werden (RR 1,7; 95-KI (0,5; 5,3)).

4.2.7 Erythropoetinwerte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 2)

Nach zweiwöchiger Epoetin beta-Substitution stiegen die Erythropoetinspiegel der Patienten nochmals stark an (MW: 127,73 U/l; Median: 51,15 U/l). Weiterhin bestand eine große Streuung der Werte (SD: 225,37). Sie schwankten zwischen minimal 10,10 U/l und maximal 1230 U/l. Der Mittelwert des Erythropoetinanstiegs von Woche 0 zu Woche 2 betrug 60,95 U/l, der Median 9,25 U/l. Auch die Veränderung der Werte war durch eine starke Streuung gekennzeichnet (SD: 212,84). Die Spannweite betrug 1457,70 U/l, wobei es sowohl zu großen Erythropoetinabfällen (-293,50 U/l) als auch -anstiegen (1164,20 U/l) kam. Der anfängliche Unterschied der Erythropoetinspiegel zwischen Respondern und Non-Respondern war nach zwei Wochen Substitutions-therapie kaum noch vorhanden (MW: 128,14 U/l vs. 126,73 U/l; Median: 50,30 U/l vs. 52,80 U/l). Responder hatten somit nach zwei Therapiewochen einen größeren Anstieg der Erythropoetinwerte als Non-Responder (MW: 73,26 U/l vs. 32,23 U/l; Median: 12,50 U/l vs. 5 U/l) (Tab. 22). Die Erythropoetinveränderung von Woche 0 zu Woche 2 ist in der Gruppe der Responder signifikant ($p = 0,001$). Die Veränderung der Werte in der Gruppe der Non-Responder sowie der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ist nicht signifikant.

Tab. 22: Erythropoetinwerte und -veränderungen (in U/l) im Therapieverlauf; gesamtes Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Erythropoetin Woche 2			Erythropoetinveränderung Woche 0 zu 2		
	Gesamt	Responder	Non-Responder	Gesamt	Responder	Non-Responder
Patientenanzahl	52	37	15	50	35	15
Mittelwert	127,73	128,14	126,73	60,95	73,26	32,23
Standardfehler des Mittelwertes	31,25	38,92	52,22	30,10	37,80	48,86
Median	51,15	50,30	52,80	9,25	12,50	5
Standardabweichung	225,37	236,75	202,24	212,84	223,65	189,22
Spannweite	1219,90	1219,90	794,70	1457,70	1193,20	934,50
Minimum	10,10	10,10	16,30	-293,50	-29	-293,50
Maximum	1230	1230	811	1164,20	1164,20	641
Perzentile						
25	28	27,40	27,90	-1,60	-1	-2,50
50	51,20	50,30	52,80	9,30	12,50	5
75	102,50	100,60	106	42,90	52,20	23

Die Erythropoetinwerte in Woche 2 ($r = -0,243$) sowie die Veränderung der Werte in den ersten beiden Wochen ($r = -0,030$) korrelieren negativ mit der Hb-Veränderung nach vier Epoetin beta-Therapiewochen. Sie sind jedoch nur gering beziehungsweise sehr gering und statistisch nicht signifikant ($p = 0,097$ und $p = 0,841$).

Eine genaue Analyse der einzelnen Erythropoetinwerte ließ erkennen, dass 33 Patienten einen Anstieg und 16 Patienten einen Abfall der Erythropoetinspiegel von Woche 0 zu Woche 2 hatten. Ein Patient wies in der Zeit gleichbleibend hohe Werte auf. Bei den restlichen Studienteilnehmern war eine Aussage zum Verlauf des Erythropoetinspiegels nicht möglich, da eine Messung der Werte nicht erfolgte. Patienten mit ansteigendem Erythropoetinspiegel in den ersten beiden Therapie-wochen waren häufiger Responder (73% vs. 62,50% mit Erythropoetinabfall) (Tab. 23). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: 2-seitig, $p = 0,520$).

Tab. 23: Erythropoetinveränderungen von Woche 0 zu Woche 2 (nur Anstieg/ Abfall); Häufigkeiten für das entsprechende Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 49		Responder n = 34		Non-Responder n = 15	
	n	%	n	%	n	%
Erythropoetin						
Anstieg	33	67%	24	73%	9	27%
Abfall	16	33%	10	62,50%	6	37,50%

Die Mittelwerte demonstrierten, dass Responder nach zwei Wochen Epoetin beta-Therapie etwas größere Erythropoetinanstiege als Non-Responder hatten (MW: 111,22 U/l vs. 96,14 U/l). Allerdings zeigten die Werte eine große Streuung (SD: 262,91 und 206,52), Mediane (Median: 21,90 U/l und 22,90 U/l) sowie die Perzentilen beider Gruppen waren ähnlich. Non-Responder hatten deutlich höhere Erythropoetinabfälle (MW: -63,65 U/l vs. -10,52 U/l der Responder), die Mediane stellten jedoch umgekehrtes dar (Median Non-Responder vs. Responder: -3,50 U/l vs. -6,95 U/l). Ursache hierfür waren vermehrt Patienten mit sehr hohen Erythropoetinabfällen in der Gruppe der Non-Responder (Tab. 24).

Tab. 24: Erythropoetinveränderungen (in U/l) von Woche 0 zu Woche 2 unterteilt in Responder und Non-Responder

	Erythropoetinanstieg Woche 0 zu 2		Erythropoetinabfall Woche 0 zu 2		
	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder	
Patientenanzahl	24	9	10	6	
Mittelwert	111,22	96,14	-10,52	-63,65	
Standardfehler des Mittelwertes	53,67	68,84	3,05	47,65	
Median	21,90	22,90	-6,95	-3,50	
Standardabweichung	262,91	206,52	9,63	116,71	
Spannweite	1161	636,90	28	292,40	
Minimum	3,20	4,10	-29	-293,50	
Maximum	1164,20	641	-1	-1,10	
Perzentile					
	25	7,63	9,90	-19,33	-132,63
	50	21,85	22,90	-6,95	-3,50
	75	77,23	68,60	-2,43	-1,25

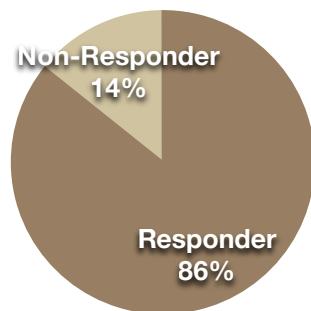
Bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,6 bis 3,2 haben Patienten mit einem Abfall des Erythropoetinspiegels nach zweiwöchiger Erythropoetintherapie, im Gegensatz zu Patienten mit Erythropoetinanstiegen, ein 1,4-fach höheres Risiko Non-Responder zu werden.

In einem weiteren Untersuchungsschritt erfolgte die Unterteilung der 33 Patienten mit ansteigenden Erythropoetinwerten in solche die keine beziehungsweise die mindestens eine Verdopplung der Ausgangswerte aufwiesen. Patienten, bei denen sich der initiale Erythropoetinspiegel in zwei Wochen mindestens verdoppelte, sind häufiger Responder (86% vs. 63% mit geringerem Erythropoetinanstieg) (Abb. 14, Tab. 25). Auch diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: 2-seitig, $p = 0,241$).

Tab. 25: Erythropoetinveränderung von Woche 0 zu Woche 2 (nur Anstiege); Häufigkeiten für das entsprechende Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

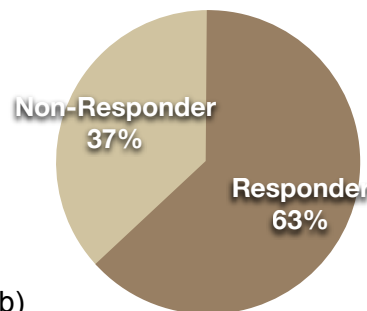
	Gesamt n = 33		Responder n = 24		Non-Responder n = 9	
	n	%	n	%	n	%
Erythropoetin						
verdoppelt	14	42%	12	86%	2	14%
nicht verdoppelt	19	58%	12	63%	7	37%

Erythropoetin Verdopplung



a)

keine Erythropoetin Verdopplung



b)

Abb. 14: Prozentuales Verhältnis von Respondern und Non-Respondern bei Patienten a) mit und b) ohne Verdopplung des Erythropoetinspiegels von Woche 0 zu Woche 2

Patienten ohne Verdopplung ihrer Erythropoetinwerte haben im Vergleich zu Patienten mit mindestens einer Verdopplung der Werte von Woche 0 zu Woche 2 ein 2,6-fach höheres Risiko nicht auf die Epoetin beta-Therapie zu reagieren (RR 2,6; 95-KI (0,6; 10,6)).

4.2.8 sTfR-Werte vor Epoetin beta-Therapiebeginn (Woche 0)

Im Gegensatz zu Hb-, CRP- und Erythropoetinwerten lagen sowohl Mittelwert (1,65 mg/l) als auch Median (1,46 mg/l) der sTfR-Werte des Patientenkollektivs zu Beginn der Erythropoetintherapie innerhalb des Referenzbereichs (Tab. 26). 95% der Werte lagen zwischen 0 mg/l und 3,61 mg/l. Non-Responder wiesen höhere sTfR-Werte auf als Responder (MW: 1,75 mg/l vs. 1,61 mg/l; SD: 0,87 vs. 1,03; Median: 1,65 mg/l vs. 1,40 mg/l) (Tab. 26). Diese insgesamt geringen Unterschiede der sTfR-Werte zwischen Respondern und Non-Respondern sind nicht signifikant.

Tab. 26: sTfR-Werte (in mg/l) in Woche 0; gesamtes Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	sTfR Woche 0			
	Gesamt	Responder	Non-Responder	
Patientenanzahl	60	43	17	
Mittelwert	1,65	1,61	1,75	
Standardfehler des Mittelwertes	0,13	0,16	0,21	
Median	1,46	1,40	1,65	
Standardabweichung	0,98	1,03	0,87	
Spannweite	5,82	5,82	2,88	
Minimum	0,47	0,47	0,71	
Maximum	6,29	6,29	3,59	
Perzentile	25	1,13	1,16	0,95
	50	1,46	1,40	1,65
	75	1,82	1,66	2,32

Die Korrelation der sTfR-Werte vor Therapiebeginn mit der Hb-Veränderung nach vierwöchiger Therapie ist sehr gering positiv und nicht signifikant ($r = 0,052$, $p = 0,708$).

Anhand der sTfR-Werte vor Epoetin beta-Therapiebeginn wurde das Studienkollektiv in Patienten mit erniedrigten, im Referenzbereich liegenden und erhöhten sTfR-Werten unterteilt. Mittels dieser Einteilung lagen 58% der Patienten mit ihren Werten im Referenzbereich. 11% zeigten erniedrigte sTfR-Werte und bei 25% wurden erhöhte Ausgangswerte gemessen. Es konnte ermittelt werden, dass Patienten mit im Referenzbereich liegenden und erniedrigten sTfR-Werten vor Therapiebeginn deutlich häufiger Responder (78% und 86%) waren als Patienten, deren sTfR-Werte vor Beginn der Erythropoetinsubstitution über den Normbereich hinaus erhöht waren. Hier waren nur 50% der Patienten Responder (Abb. 15, Tab. 27). Die demonstrierten Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: 2-seitig, $p = 0,074$).

Tab. 27: sTfR in Woche 0; Häufigkeiten für das gesamte Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 64		Responder n = 46		Non-Responder n = 18	
	n	%	n	%	n	%
sTfR						
erniedrigt	7	11%	6	86%	1	14%
Ref.	37	58%	29	78%	8	22%
erhöht	16	25%	8	50%	8	50%
nd	4	6%	3	-	1	-

nd = nicht dokumentiert, Ref. = Referenzbereich

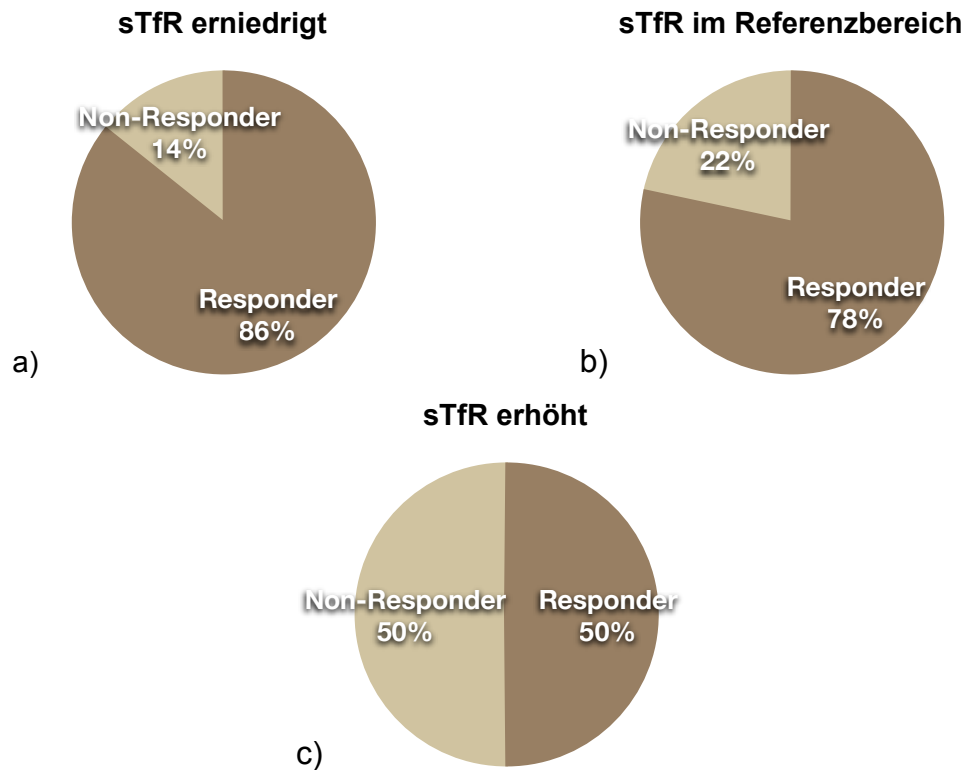


Abb. 15: Prozentuales Verhältnis von Respondern und Non-Respondern bei a) erniedrigten, b) im Referenzbereich liegenden und c) erhöhten sTfR-Werten in Woche 0

4.2.9 sTfR-Werte im Epoetin beta-Therapieverlauf (Woche 0 bis Woche 2)

In Woche 2 stiegen die sTfR-Werte des gesamten Patientenkollektivs auf einen Mittelwert von 2,33 mg/l an (Median: 2,21 mg/l; SD: 1,12). Der Mittelwert des sTfR-Anstiegs betrug 0,66 mg/l (SD: 0,61) (Tab. 28). Bei lediglich vier Patienten kam es zu einem sTfR-Abfall nach zweiwöchiger Epoetin beta-Therapie. Der größte Abfall betrug dabei -0,86 mg/l, der größte Anstieg 2,90 mg/l. Responder zeigten nun etwas höhere Mittelwerte als Non-Responder (2,36 mg/l vs. 2,27 mg/l) bei gleichen Medianen (2,21 mg/l und 2,26 mg/l). Dementsprechend hatten Responder in den ersten beiden Therapiewochen größere sTfR-Anstiege als Non-Responder (MW: 0,74 mg/l vs. 0,50 mg/l; SD: 0,60 und 0,61) (Abb. 16, Tab. 28). Die insgesamt geringen Unterschiede der sTfR-Werte zwischen Respondern und Non-Respondern in Woche 2 sowie die Veränderung in den ersten beiden Wochen sind nicht signifikant. Die Veränderung der sTfR-Werte innerhalb der beiden Gruppen dagegen sind signifikant (Responder und Non-Responder $p = 0$).

Tab. 28: sTfR-Werte und -Veränderungen (in mg/l) im Therapieverlauf; gesamtes Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	sTfR Woche 2			sTfR-Veränderung von Woche 0 zu 2		
	Gesamt	Responder	Non-Responder	Gesamt	Responder	Non-Responder
Patientenanzahl	54	38	16	51	35	16
Mittelwert	2,33	2,36	2,27	0,66	0,74	0,50
Standardfehler des Mittelwertes	0,15	0,18	0,28	0,09	0,10	0,15
Median	2,21	2,21	2,26	0,58	0,67	0,56
Standardabweichung	1,12	1,13	1,12	0,61	0,60	0,61
Spannweite	6,30	6,30	3,79	3,76	3,07	2,25
Minimum	0,50	0,50	0,62	-0,86	-0,17	-0,86
Maximum	6,80	6,80	4,41	2,90	2,90	1,39
Perzentile						
	25	1,60	1,66	1,22	0,30	0,31
	50	2,21	2,21	2,26	0,58	0,67
	75	2,74	2,69	3,10	1,04	1,04

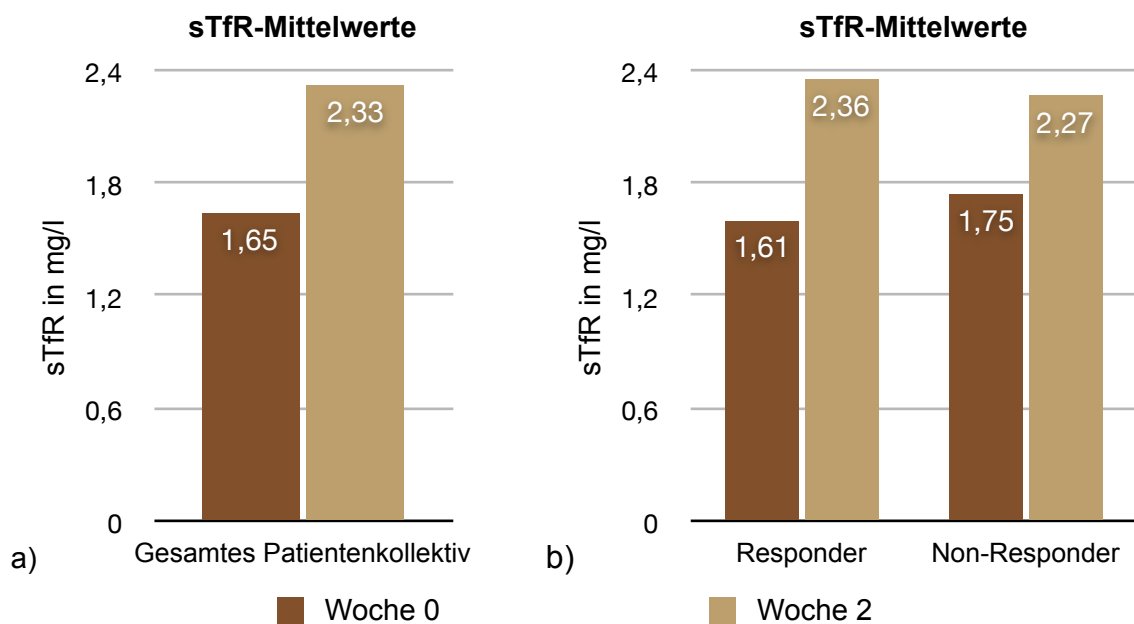


Abb. 16: sTfR-Mittelwerte (in mg/l) in Woche 0 und Woche 2 für a) gesamtes Patientenkollektiv und b) unterteilt in Responder und Non-Responder

Die Korrelationen der sTfR-Werte in Woche 2 ($r = -0,071$) sowie die Veränderung der sTfR-Werte nach vierzehntägiger Epoetin beta-Therapie ($r = 0,050$) mit der Hb-Veränderung nach vierwöchiger Therapie sind ebenfalls sehr gering und nicht signifikant ($p = 0,625$ und $p = 0,740$).

Weiterhin zeigten 73% der Patienten nach zweiwöchiger Epoetin beta-Therapie einen sTfR-Anstieg, wohingegen vier Patienten (6%) einen Abfall der sTfR-Werte zu verzeichnen hatten. Davon waren je zwei Patienten Responder und Non-Responder. Bei den restlichen Patienten erfolgte in einer der beiden Wochen keine Dokumentation der Werte. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der 47 Patienten mit einem sTfR-Anstieg in Woche 2 dargestellt: 47% der Patienten zeigten eine Erhöhung des sTfR < 0,6 mg/l, 23% wiesen einen sTfR-Anstieg zwischen 0,6 mg/l und 1 mg/l auf und 30% der Studienteilnehmer hatten sTfR-Anstiege > 1 mg/l. Dabei waren Patienten mit sTfR-Anstiegen > 1 mg/l häufiger Responder (79%) als Patienten mit niedrigeren sTfR-Anstiegen (68% bzw. 64%) (Tab. 29). Diese Ergebnisse sind ebenfalls statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: 2-seitig, $p = 0,691$).

Tab. 29: sTfR-Veränderungen von Woche 0 zu Woche 2 (nur Anstiege); Häufigkeiten für das entsprechende Patientenkollektiv und unterteilt in Responder und Non-Responder

	Gesamt n = 47		Responder n = 33		Non-Responder n = 14	
	n	%	n	%	n	%
sTfR-Anstieg						
< 0,6 mg/l	22	47%	15	68%	7	32%
0,6 - 1 mg/l	11	23%	7	64%	4	36%
> 1 mg/l	14	30%	11	79%	3	21%

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht demographische Patientenmerkmale, Erkrankungscharakteristika und Laborparameter hinsichtlich ihres Nutzens als prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine Epoetin beta-Therapie bei Patienten mit Tumor-erkrankungen und Chemotherapie-induzierter Anämie. Damit soll in der klinischen Routine die Möglichkeit gegeben werden, schon zu frühen Therapiezeitpunkten über einen Ausgang dieser zu urteilen.

Die Tatsache, dass keine einheitlich akzeptierten Kriterien existieren, die ein Ansprechen auf eine Erythropoetintherapie definieren, macht die Eingliederung der Untersuchungsergebnisse in die aktuelle Studienlage schwierig: Sowohl Parameter, die das hämatologische Ansprechen anzeigen, als auch der Zeitraum, in dem dieses erreicht werden soll, variieren von Studie zu Studie (Henry et al., 1995; Adamson and Ludwig, 1999; Aapro et al., 2009). Häufig wird ein Hb-Anstieg ≥ 2 g/dl (1,24 mmol/l) und beziehungsweise oder ein Hb-Wert ≥ 12 g/dl (7,45 mmol/l) nach acht bis zwölf Wochen als Therapieerfolg gewertet (Ludwig et al., 1994; Cazzola et al., 1996; Boogaerts et al., 2003; Steinmetz et al., 2007). Da in dieser Arbeit die Suche nach prädiktiven Faktoren im Rahmen einer Studie stattfand, welche schon nach einem kurzen Therapieintervall von zwei bis vier Wochen zwischen Respondern und Non-Respondern unterschied, wurde der Zeitpunkt für die Beurteilung des Ansprechens weit nach vorne verlegt. Als Therapieerfolg wurde bereits ein Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l gewertet. Diese Definition wird zwar seltener verwendet, ist aber nicht unüblich (Aapro et al., 2009).

Durch die Substitution, bei entsprechendem Mangel, von Eisen, Vitamin-B12 und Folsäure sowie den Ausschluss von Patienten mit unkorrigierbaren Mangelzuständen, Hämolysen und akuten oder chronischen Blutungen wurden im Vorfeld der Erythropoetintherapie wesentliche Faktoren ausgeschlossen, die den Erfolg durch andere als die therapiebedingten Faktoren limitieren (Beguín, 2002). Daher konnte im Vergleich zu anderen Studien (z.B. Belon et al.: 61% der Patienten hatten Hb-Anstieg ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) nach vier Wochen (Belon et al., 2006)) mit 72% der Patienten eine hohe Responderrate erzielt werden.

5.1 Patienten- und Erkrankungscharakteristika vor Epoetin beta-Therapiebeginn

Die untersuchten demographischen Merkmale Alter und Geschlecht sowie tumorbedingte Faktoren, aktuelle Chemotherapie und vorherige Transfusionen sind nicht verlässlich geeignet, um schon im Vorfeld über einen späteren Therapieerfolg zu urteilen: Für keinen dieser Parameter fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen entsprechendem Vorliegen und einem Therapieerfolg.

Jedoch ergab der Vergleich der Merkmale zwischen Respondern und Non-Respondern tendenzielle Unterschiede:

Die Analyse des *Alters* zeigte, dass Patienten zwischen 60 Jahren und 69 Jahren am besten auf Epoetin beta reagierten. Ähnliches bestätigt die retrospektive multizentrische Anemia Cancer Treatment Study (ACT-Study) von Aapro et al., in der ebenfalls Patienten < 70 Jahren die höchsten Responderraten zeigten (Aapro et al., 2009).

Insgesamt wurden mit 86% deutlich mehr Patienten mit *solider Tumorerkrankung* eingeschlossen als Patienten mit *hämatologischen Neoplasien*. Dennoch waren Studienteilnehmer mit hämatologischen Neoplasien häufiger Responder als jene mit solider Tumorerkrankung (89% vs. 69%). Dies kann multikausal sein. Neben den Gründen, die zur Anämieentstehung sowohl bei Patienten mit hämatologischen als auch mit soliden Tumorerkrankungen führen, werden für Patienten mit hämatologischen Neoplasien weitere Ursachen, wie beispielsweise die Knochenmarkinfiltration, eine zusätzliche inadäquate Erythropoetinproduktion sowie autoimmunologische Hämolysen (in dieser Studie ein Ausschlusskriterium) beschrieben (Kostova and Siljanovski, 2005). So scheinen Patienten mit hämatologischen Neoplasien aufgrund potentiell anderer beziehungsweise weiterer Anämieursachen eher von einer Erythropoetinsubstitution zu profitieren. Die Ergebnisse der bereits oben erwähnten ACT-Study von Aapro et al. zeigen ebenfalls, dass Patienten mit hämatologischen Neoplasien deutlich häufiger auf rHuEPOs ansprechen als Patienten mit soliden Tumorerkrankungen (Aapro et al., 2009). Dagegen beobachteten Belon et al. keine Unterschiede im Ansprechverhalten der Patienten bezogen auf den Tumortyp (Belon et al., 2006). Auch andere Arbeiten berichten, dass der Tumortyp nicht als prädiktives Merkmal genutzt werden kann. Unabhängig davon sind sich die Autoren jedoch einig, dass speziell Patienten mit multiplem Myelom die höchsten Responderraten aufweisen (Ludwig et al., 1994; Adamson and Ludwig, 1999; Beguin, 2002).

In der vorliegenden Untersuchung waren Patienten mit *Erstdiagnose der malignen Erkrankung* mit 77% häufiger Responder als jene mit einem *Tumorrezidiv* (Responder: 58%). Sowohl die stärkere Schädigung des Knochenmarks als auch der Nieren durch vorausgegangene Chemo- und Radiotherapien bei Rezidiverkrankungen können eine mögliche Erklärung dafür sein. So sagen Adamson und Ludwig, dass bei Patienten mit multiplen Myelom die Ansprechraten einer Erythropoetintherapie deutlich geringer sind, wenn die zytostatische Therapie bereits länger als ein Jahr andauert. Ursachen dafür sind die direkten und indirekten Schädigungen der hämatopoetischen Stammzellen (Adamson and Ludwig, 1999).

Patienten, die aufgrund niedriger Hb-Werte in den letzten drei Monaten vor Einleitung der Epoetin beta-Substitution *Erythrozytenkonzentrate* erhielten, sprachen schlechter auf das Erythropoetin an als Patienten, deren Hb-Werte im Erkrankungsverlauf in nicht-transfusionspflichtigen Bereichen lagen (61% vs. 76%). Eine Metaanalyse (59 Studien) von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen zeigt ebenfalls, dass Transfusionen vor Erythropoetintherapiebeginn mit signifikant schlechteren Responderraten einhergehen (Ross et al., 2007).

Die Unterteilung der Patienten anhand des *Vorhandenseins von Metastasen* ergab keine Unterschiede im Ansprechverhalten. Eine detaillierte Unterscheidung nach Lokalisation der Metastasen (z.B. Knochenmark, Nieren) fand nicht statt. Beguin demonstriert jedoch, dass es bei massiver Knochenmarkinfiltration zur Beeinträchtigung der Erythropoese und somit zu einer unzureichenden Reaktion auf Erythropoetine kommt (Beguin, 2002).

Die Ansprechraten von Patienten mit *platinhaltiger Chemotherapie* verglichen mit Patienten, die *nicht-platinhaltige* Medikamente erhielten, zeigten ebenfalls keine Unterschiede. Platinhaltige Substanzen schädigen neben dem Knochenmark auch die Nieren (Wood and Hrushesky, 1995; Hanada et al., 2008). Die körpereigene Erythropoetinproduktion wird zusätzlich verschlechtert. Erwartungen, dass Patienten mit platinhaltigen Therapeutika daher besser auf Epoetin beta reagieren, wurden somit nicht bestätigt. Eine Metaanalyse von Boogaerts et al., welche unter anderem Patienten mit platin- und nicht-platinhaltigen Chemotherapien vergleicht, zeigt ebenso, dass Patienten mit platinhaltigen Medikamenten nach 16 Wochen Epoetin beta-Therapie genauso gut auf diese ansprechen wie Patienten ohne Platinbelastung (Boogaerts et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keiner der vor Therapiebeginn erfassten Parameter statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Vorhersage des

Therapieerfolges zeigte. Die untersuchten Patienten- und Erkrankungscharakteristika sind daher nicht geeignet, um im klinischen Alltag schon vor dem Beginn einer Erythropoetintherapie sicher vorhersagen zu können, ob diese im Verlauf erfolgreich sein wird.

5.2 Laborparameter vor Epoetin beta-Therapiebeginn und ihre Veränderung im Therapieverlauf

Die Analyse der Hb-, CRP-, endogenen Erythropoetin- und sTfR-Spiegel vor Beginn der Epoetin beta-Therapie und nach zwei Therapiewochen sowie die ebenfalls durchgeführte Unterteilung dieser Laborwerte in Untergruppen zeigte, dass diese Parameter für eine zuverlässige Beurteilung des Ansprechverhaltens der Patienten nicht geeignet sind. Die Ergebnisse zeigen mögliche Tendenzen, sind jedoch statistisch nicht signifikant. Einzige Ausnahme bildet die Hb-Veränderung nach zweiwöchiger Erythropoetintherapie. Anhand dieser besteht die Möglichkeit, eine Aussage über das spätere Therapieergebnis zu machen.

Der *Hb-Wert* ist ein wichtiger Indikator für die Aktivierung der Erythropoese. Neben dem aktuellen Transfusionsbedarf und der Lebensqualitätssteigerung ist der Hb-Wert der Parameter, an dem Indikation und Erfolg der Erythropoetintherapie festgelegt werden.

Responder dieser Studie zeigten, wie bei Gonzalez-Baron et al. und Ludwig et al., eher niedrigere Ausgangs-Hb-Spiegel als Non-Responder (Ludwig et al., 1994; Gonzalez-Baron et al., 2002). Als prädiktiver Parameter eignet sich der initiale Unterschied auch nach erfolgter Unterteilung in Anämiegrad 0 bis Anämiegrad 3 aufgrund fehlender Signifikanz der Ergebnisse nicht. Zu gleichem Schluss kommen auch Adamson und Ludwig sowie Beguin (Adamson and Ludwig, 1999; Beguin, 2002). Unter der Epoetin beta-Substitution stiegen die Hb-Werte der Patienten im Studienverlauf signifikant an. Der durchschnittliche Hb-Anstieg nach vierwöchiger Therapie lag bei 0,87 mmol/l. Die Erythrozytenproduktion wurde somit erfolgreich stimuliert. Dabei verzeichneten vor allem Responder signifikante Hb-Anstiege. Dagegen hatten Non-Responder eher Hb-Abfälle. So bestätigte sich, dass 84% der Patienten, die nach zweiwöchiger Substitutionstherapie Hb-Anstiege aufwiesen, im weiteren Verlauf auch Responder waren. Dagegen waren nur 38,50% der Patienten, welche in Therapiewoche 2 Hb-Abfälle aufwiesen, spätere Responder. Das Risiko für diese Patienten Non-Responder zu werden, war, im Gegensatz zu Patienten mit Hb-Anstiegen in Therapiewoche 2, um das Vierfache erhöht. Diese Ergebnisse sind signifikant. Die stärksten Hb-Anstiege in Therapiewoche 4 zeigten Patienten mit hohen Hb-Werten und großen Hb-Anstiegen in

Therapiewoche 2. Der Meinung, dass sich die Größe der Hb-Veränderung in den ersten beiden Therapiewochen als prognostischer Marker eignet, sind auch Ludwig et al. sowie Adamson und Ludwig: Hier haben Patienten mit Hb-Anstiegen $\geq 0,5$ g/dl (0,31 mmol/l), jeweils in Kombination mit niedrigen endogenen Ausgangserythropoetinspiegeln, die besten Chancen spätere Responder zu werden (Ludwig et al., 1994; Adamson and Ludwig, 1999). Andere Studien dagegen sprechen erst dem Hb-Anstieg nach vierwöchiger Erythropoetintherapie einen prädiktiven Charakter zu (Cazzola et al., 1996; Steinmetz et al., 2007; Aapro et al., 2009). Die Definition des Therapieerfolges weicht in diesen Arbeiten von der der vorliegenden Untersuchung ab, da hier zu einem früheren Zeitpunkt schon zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden wurde.

Die *CRP-Werte* der Patienten dieser Studie waren im Durchschnitt über den gesamten Therapiezeitraum erhöht. Jacober et al. zeigen, dass das CRP nicht generell bei jeder tumorbedingten Anämie (Ursachen, die die Autoren hierzu zählen, wurden im Vorfeld dieser Studie ausgeschlossen) erhöht ist, sondern vor allem bei Patienten mit chronischer Anämie (Ursache: Aktivierung des Immunsystems) (Jacober et al., 2007), sodass die erhöhten Werte des Patientenkollektivs als Ausdruck einer chronischen Aktivierung des Immun- und Entzündungssystems zu werten sind.

Hierbei zeigte sich, dass Responder vor Epoetin beta-Therapiebeginn meist niedrigere CRP-Werte hatten als Non-Responder. Zudem wiesen Patienten mit im Referenzbereich liegendem CRP vor Therapiebeginn (< 5 mg/l) mit 75% die höchsten Responderquoten auf. Je höher die CRP-Werte in Therapiewoche 0 waren, desto geringer war die spätere Responderrate (CRP > 50 mg/l: Responder 62,50%). Mögliche Ursachen hierfür sind die stärkere Beeinträchtigung der Eisenhomöostase, der endogenen Erythropoetinproduktion und der erythrozytären Vorläuferzellen im Knochenmark aufgrund der erhöhten Aktivierung des Immunsystems. Dass Patienten, die in den ersten beiden Therapiewochen konstant niedrige CRP-Werte hatten (d.h. vorwiegend < 5 mg/l), mit fast 90% die höchsten Responderraten aufwiesen, bestätigt dies. Zusätzlich konnte demonstriert werden, dass Patienten mit CRP-Abfällen in Therapiewoche 2 höhere Hb-Anstiege nach vierwöchiger Epoetin beta-Therapie hatten und mit einer Häufigkeit von 71% eher Responder waren, als Patienten mit CRP-Anstiegen in diesem Zeitraum. In dieser Untergruppe waren nur noch 60% der Patienten Responder. Zudem zeigte sich, dass spätere Non-Responder von Woche 2 zu Woche 4 stark mit ihren CRP-Werten anstiegen. Verlässlich geeignet, um frühzeitig Aussagen über Responder und Non-Responder zu treffen, sind diese Ergebnisse aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht. Dass Infektion und Inflammation das Nichtansprechen auf eine Erythropoetintherapie begünstigen, bestätigt Beguin (Beguin, 2002). Auch Ludwig et al. zeigen, dass tendenziell eher Patienten mit

niedrigen CRP-Werten im Vergleich zu Patienten mit höheren Werten auf die rHuEPO-Therapie ansprechen. Allerdings kommen auch sie zu dem Schluss, dass sich das CRP und dessen Veränderung im Therapieverlauf nicht als prognostischer Faktor eignet (Ludwig et al., 1994). Es könnte jedoch darüber spekuliert werden, ob Patienten, bei denen die maligne Grunderkrankung nicht alleinige Ursache für eine CRP-Erhöhung ist, in Hinblick auf den Erfolg einer Erythropoetintherapie von einer antientzündlichen oder -inflammatorischen Therapie profitieren würden.

Die *endogenen Erythropoetinspiegel* der Studienpatienten vor der Epoetin beta-Therapie lagen im Durchschnitt deutlich über dem Referenzbereich. Als Zeichen einer dennoch inadäquaten Erythropoese waren trotz dessen die Hb-Werte der Patienten erniedrigt.

Responder hatten meist niedrigere Ausgangserythropoetinwerte als Non-Responder. Nur 68% der Patienten, die trotz erhöhtem endogenen Erythropoetinspiegel vor Therapiebeginn anämisch waren, waren spätere Responder, im Gegensatz zu 78% der Patienten mit im Referenzbereich liegenden Erythropoetinwerten. Anders als bei Ludwig et al., wo Responder im Verlauf stabile (Erklärung: Verbrauch des substituierten Erythropoetins) und Non-Responder ansteigende Erythropoetinspiegel (Erklärung: Akkumulation des Erythropoetins) zeigen (Ludwig et al., 1994), hatten in der vorliegenden Untersuchung nur Responder nach zweiwöchiger Epoetin beta-Substitution signifikante Anstiege der Erythropoetinwerte. Patienten mit teilweise sehr stark abfallenden Werten waren häufiger Non-Responder. Auch in den gebildeten Untergruppen waren Patienten mit ansteigendem Erythropoetin in Therapiewoche 2 häufiger Responder als Patienten mit abfallenden Spiegeln. Zusätzlich wiesen Patienten mit einer Verdopplung der Ausgangswerte, das heißt sehr hohen Anstiegen, mit 86% tendenziell bessere Responderraten auf als Patienten mit geringeren Erythropoetinanstiegen. Hier waren nur 63% der Patienten auch spätere Responder. Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl sowie zusätzlich starker Streuung der einzelnen Werte sind trotz erkennbarer Tendenzen bei Patienten mit überwiegend soliden Tumorerkrankungen (nur 14% der Patienten des Studienkollektivs hatten hämatologische Neoplasien) die vorgestellten Ergebnisse nicht signifikant und erlauben somit keine Aussage über einen potentiellen Therapieerfolg. Die derzeitigen Studien kommen bisher zu unterschiedlichen Ergebnissen. So zeigen Untersuchungen von Gonzalez-Baron et al. an Patienten mit solider Tumorerkrankung und platinhaltiger Chemotherapie bezogen auf die Erythropoetinwerte ähnliche Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern wie in der vorliegenden Studie. Jedoch werden auch diese nicht als prädiktive Faktoren gewertet (Gonzalez-Baron et al., 2002). Auch Littlewood et al. und Steinmetz et al. sind der Meinung, dass Erythropoetinwerte sowohl einzeln als auch in Kombination mit anderen Parametern klinisch zur

Voraussage nicht genutzt werden können (Littlewood et al., 2003; Steinmetz et al., 2007). Dagegen gelangen Cazzola et al. und Boogaerts et al. in ihren Untersuchungen (hämatologische und solide Tumorerkrankungen) zu der Erkenntnis, dass niedrige Erythropoetinwerte (< 100 U/l) in Kombination mit frühen Ansprechparametern (Hb, sTfR) (Cazzola et al., 1996) beziehungsweise Ausgangserythropoetinwerten < 50 U/l (Boogaerts et al., 2003) durchaus als vorhersagende Faktoren geeignet sind. Bei der alleinigen Untersuchung von Patienten mit hämatologischen Neoplasien demonstrieren Beguin und Ross et al., dass sich niedrige Erythropoetinwerte vor Erythropoetintherapiebeginn als prognostisch günstig erweisen (Beguin, 2002; Ross et al., 2007).

Die *sTfR-Werte* der meisten Patienten lagen vor Beginn der Epoetin beta-Substitution im Referenzbereich. Nach zweiwöchiger Therapie zeigten die Werte einen signifikanten Anstieg. Da initial Eisenmangelzustände ausgeschlossen wurden, lässt dies, ebenfalls wie der Hb-Anstieg, auf eine erfolgreiche Stimulation der Erythropoese schließen.

Die Analyse des sTfR ließ, ähnlich wie beim Patientenkollektiv von Katodritou et al. (nur hämatologische Neoplasien), erkennen, dass Responder im Vergleich zu Non-Respondern vor Therapiebeginn niedrigere sTfR-Spiegel hatten (Katodritou et al., 2007). In den in dieser Arbeit vorgenommenen Untergruppierungen waren mit 86% Patienten mit erniedrigten sTfR-Werten vor Therapiebeginn (Erythropoese initial verringert) infolge der Erythropoetinsubstitution häufiger Responder als Patienten mit im Vorfeld erhöhten Werten (Erythropoese initial stärker aktiviert). Hier waren lediglich 50% der Patienten Responder. Zudem zeigten Responder, auch ähnlich wie bei Katodritou et al., größere sTfR-Anstiege nach zweiwöchiger Therapie. Dabei gingen sTfR-Anstiege > 1 mg/l, was eine stärkere Aktivierung der Erythropoese vermuten lässt, mit höheren Responderraten einher als niedrigere sTfR-Anstiege (79% vs. 64%). Sowohl die Ergebnisse von Katodritou et al. als auch die dieser Studie sind nicht signifikant (Katodritou et al., 2007). Eine Verallgemeinerung kann dementsprechend nicht stattfinden. Auch Beguin bestätigt in einem Review, dass sTfR-Spiegel vor Erythropoetintherapiebeginn für prognostische Vorhersagen nicht geeignet sind (Beguin, 2002). Ludwig et al. dagegen zeigen nach zweiwöchiger Erythropoetintherapie positive und signifikante Korrelationen, allerdings des TfR-Anstiegs, mit einem späteren Therapieerfolg (Hb-Anstieg ≥ 2 g/dl (1,24 mmol/l) nach zwölf Wochen) (Ludwig et al., 1994). Weiterhin existieren in der aktuellen Literatur prädiktive Algorithmen, in welchen die relativen sTfR-Veränderungen nach zwei Wochen Erythropoetintherapie (sTfR-Anstieg $\geq 20\%$ bis 25%) häufig in Kombination mit dem Erythropoetinspiegel vor Therapiebeginn (Cazzola et al., 1996; Beguin, 2002) oder dem Hb-Anstieg in Therapiewoche 4 (Steinmetz et al., 2007) zur Vorhersage genutzt werden.

Die dargestellten Ergebnisse verdeutlichen den Einfluss der verschiedenen Parameter auf den Erfolg einer Erythropoetintherapie. Das Untersuchungsziel, einzelne Faktoren zu finden, die in der Klinik genutzt werden können, um mit Sicherheit ein Therapieansprechen vorherzusagen, wurde nicht erreicht. Es konnten lediglich Tendenzen zwischen Respondern und Non-Respondern aufgezeigt werden. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz sind die Hb-, CRP-, endogenen Erythropoetin- und sTfR-Werte vor dem Beginn einer Erythropoetintherapie nicht geeignet, um zuverlässig über den Therapieerfolg zu urteilen. Bei den untersuchten Veränderungen der Werte nach zweiwöchiger Behandlung erwies sich nur die Hb-Veränderung als ein günstiger Parameter, um frühzeitig ein mögliches Therapieergebnis abschätzen zu können. So waren Patienten mit Hb-Anstiegen nach zweiwöchiger Therapie signifikant häufiger Responder als Patienten mit Hb-Abfällen. Da jedoch auch diese im Verlauf mit 38,50% noch häufig Responder waren, sollte ein Therapieabbruch, trotz statistisch signifikantem Ergebnis, nicht zwangsläufig erfolgen beziehungsweise kritisch überdacht werden. Zudem ist der Hb-Wert allein ein objektiver Parameter an dem die Definition von Respondern beziehungsweise Non-Respondern festgelegt wurde. So sind weitere Ziele, wie die Vermeidung von Transfusionen und damit verbundene Risiken sowie die subjektive Steigerung der Lebensqualität, nicht zwangsläufig an einzelne Laborparameter gekoppelt.

5.3 Methodische Limitationen

Aus methodischer Sicht ist die Aussagekraft der Studie aufgrund der geringen Patientenzahl und des explorativen Charakters der Untersuchung eingeschränkt; die Fallzahlkalkulation orientierte sich am primären Studienziel. Zudem besteht eine eingeschränkte Vollständigkeit der erfassten und auswertbaren Parameter. Gerade bei den Unterteilungen des Patientenkollektivs sind daher oft Untergruppen mit nur wenigen Patienten entstanden. Erst bei einer größeren Anzahl an Patienten könnten feine Unterschiede aufgedeckt beziehungsweise definitiv ausgeschlossen werden. Des Weiteren wiesen einige Laborparameter (z.B. CRP, endogenes Erythropoetin) eine sehr große Streubreite der Werte auf, die nur eine unscharfe Abgrenzung der erfassten Merkmalsgruppen zulässt. Die Hypothese, dass die untersuchten Patientenmerkmale und Laborparameter, mit Ausnahme des Hb-Anstiegs in Therapiewoche 2, keinen Einfluss auf das Ansprechen einer Erythropoetintherapie haben, kann somit nicht mit absoluter Sicherheit angenommen werden. Sie kann aber als Grundlage für weitere Studien mit prospektiver Fragestellung und entsprechender Fallzahlplanung dienen.

6 Zusammenfassung

30% bis 90% der Patienten mit malignen Tumorerkrankungen entwickeln im Erkrankungsverlauf begünstigt durch therapeutische Maßnahmen, wie Chemo- und Radiotherapien, eine Anämie. Dies hat zur Folge, dass die Leistungsfähigkeit der Patienten abnimmt und ihre Lebensqualität sinkt. Ein schnelles Anheben der Hb-Spiegel und damit eine rasche Verbesserung der mit der Anämie einhergehenden Symptomatik ist mittels Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten möglich. Damit potentiell verbundene Risiken, wie unter anderem die Übertragung von Infektionen oder das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen, bestehen. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bietet die Substitution von Erythropoetinen. Aufgrund eines erhöhten Thrombembolierisikos und einer derzeit diskutierten möglichen erhöhten Tumorprogressionsrate sowie eines reduzierten Gesamtüberlebens, welches seit 2003 in klinischen Studien gehäuft beobachtet wurde, ist, laut Empfehlung der aktuellen Leitlinien, die Indikation für eine Erythropoetingabe bei Tumorpatienten streng zu stellen. Zudem ist der Therapieerfolg nicht immer gewährleistet und stellt sich oft erst nach mehreren Wochen ein. Um unnötige Komplikationen zu vermeiden sowie die zusätzlichen physischen und psychischen Belastungen des Patienten so gering wie möglich zu halten, wurden in dieser Arbeit verschiedene Parameter auf ihr Potential hin untersucht, schon frühzeitig einen Therapieerfolg oder ein Therapieversagen vorherzusagen.

Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen und explorativen Arzneimittelstudie wurden 64 Patienten mit soliden und hämatologischen Neoplasien sowie gleichzeitiger Chemotherapie auf mögliche prädiktive Faktoren für ein Therapieansprechen untersucht. Als rekombinantes Erythropoetin wurden den Patienten einmal wöchentlich 30.000 IE Epoetin beta (NeoRecormon®) subkutan verabreicht. Bei bestehendem Eisen- und beziehungsweise oder Vitaminmangel wurde dies ebenfalls substituiert. Die Entscheidung über den Erfolg der Erythropoetintherapie erfolgte in Therapiewoche 4. Patienten mit Hb-Anstiegen $\geq 0,62$ mmol/l wurden als Responder, Patienten mit Hb-Anstiegen $< 0,62$ mmol/l oder abfallenden Hb-Werten wurden als Non-Responder gewertet. Demographische Patientenmerkmale und Erkrankungscharakteristika, wie Alter, Geschlecht, tumorbedingte Faktoren, aktuelle Chemotherapie und vorausgegangene Transfusionen, sowie Laborparameter, wie Hb, CRP, endogenes Erythropoetin und sTfR, wurden vor Beginn und nach zwei Wochen der Erythropoetintherapie auf einen möglichen voraussagenden Charakter hin untersucht.

Nach vierwöchiger Erythropoetinsubstitution erzielten 72% der Patienten einen Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l und waren damit Responder. In Bezug auf die Patientenmerkmale und Erkrankungscharakteristika konnten keine einzelnen Parameter gefunden werden, die mit Sicherheit einen Therapieerfolg vorhersagen. Dennoch sprachen Männer, Patienten zwischen 60 Jahren und 69 Jahren, mit hämatologischen Neoplasien, mit einer Erstdiagnose ihrer Erkrankung und Patienten ohne Transfusion in den letzten drei Monaten vor Beginn der Erythropoetintherapie besser auf das Epoetin beta an als Frauen, Patienten mit solider Tumorerkrankung, einem Tumorrezidiv oder mit vorausgegangener Transfusion. Bei der Art der Chemotherapie (platinhaltig vs. nicht-platinhaltig) und dem Vorhandensein von Metastasen wurden keine Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern beobachtet.

Auch die Bestimmung der Hb-, CRP-, Erythropoetin- und sTfR-Spiegel vor Therapiebeginn, in Therapiewoche 2 und die Veränderung der Werte in dieser Zeit lieferten, mit einer Ausnahme, keine zuverlässigen prädiktiven Parameter. Einzig Patienten, die nach zwei Wochen einen Anstieg ihrer Hb-Werte aufwiesen, zeigten signifikant bessere Ansprechraten als Patienten mit einem Hb-Abfall. Jedoch waren auch von diesen Patienten in Therapiewoche 4 fast 39% Responder. Weiterhin reagierten Patienten mit niedrigen Hb-, sTfR-, CRP- und Erythropoetinwerten vor Therapiebeginn, die beiden letzten Werte möglichst im Referenzbereich liegend, besser auf das Epoetin beta als Patienten mit entsprechend erhöhten Werten. Nach 14-tägiger Erythropoetintherapie zeigten Patienten mit konstant niedrigen CRP-Werten, Patienten mit einem Anstieg der Erythropoetinspiegel sowie Patienten mit hohen sTfR-Anstiegen die besten Ansprechraten.

Der Versuch mit dieser Arbeit Parameter zu detektieren, die mit großer Sicherheit das Ansprechen auf eine Erythropoetintherapie vorhersagen, ist nicht gelungen. Aufgrund des doch komplexen Zusammenspiels von Patientenmerkmalen, Erkrankungscharakteristika, Laborparametern und medikamentösen Wechselwirkungen hat sich die Reduktion auf einzelne Parameter, die der Vorhersage dienen könnten, als schwierig herausgestellt. Zudem sollte der Erfolg einer Erythropoetintherapie nicht nur anhand des Hb-Anstiegs, sondern auch an anderen erreichten Zielen, wie der Reduktion von Transfusionen und deren Risiken sowie der, wenn auch subjektiven, Steigerung der Lebensqualität der Patienten beurteilt werden.

7 Literaturverzeichnis

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

Adamson JW, Ludwig H (1999) **Predicting the hematopoietic response to recombinant human erythropoietin (epoetin alfa) in the treatment of the anemia of cancer.** Oncology 56:46-53.

Bachmann S, Le Hir M, Eckardt KU (1993) **Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin.** J Histochem Cytochem 41:335-341.

Balducci L (2010) **Anemia, fatigue and aging.** Transfus Clin Biol 17:375-381.

Beguín Y (2002) **Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients.** Haematologica 87:1209-1221.

Belon J, Cervera JM, Martínez A, López A (2006) **Darbepoetin alfa at weekly fixed doses. Clinical experience in Spanish centers.** Drugs Today (Barc) 42:1-12.

Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elverman KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tigue CC, Raisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallman MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M (2008) **Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia.** JAMA 299:914-924.

Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, Krzakowski M, Ludwig H, Pecorelli S, Schmoll H, Schneider M, Schrijvers D, Shasha D, Van Belle S (2005) **Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment.** Oncology 68:3-11.

Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Djulbegovic B, Bennett CL, Langensiepen S, Hyde C, Engert A (2006) **Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients.** J Natl Cancer Inst 98:708-714.

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 anaemic patients with cancer: 2006 update.** Eur J Cancer 43:258-270.

Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C; Epoetin beta QOL Working Group (2003) **Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease.** Br J Cancer 88:988-995.

Boogaerts M, Oberhoff C, Huinink WTB, Nowrousian MR, Hayward CRW, Burger HU (2006) **Epoetin beta (NeoRecormon®) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis.** Anticancer Res 26:479-484.

Brandberg Y: **Relationship between Anemia, Fatigue, and Quality of Life in Cancer Patients.** In: Nowrousian MR (ed): Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology. Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer. Springer-Verlag, Wien, 2002, pp. 173-184.

Bullard AJ, Govewalla P, Yellon DM (2005) **Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury in vitro and in vivo.** Basic Res Cardiol 100:397-403.

Bundesärztekammer (2011) **Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.** http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf, Abrufdatum: 16.04.2014.

Burkhardt J, Leimbach R, Nagl D, Weinauer F: **Blutpräparate und therapeutische Anwendung (Hämotherapie).** In: Wintermanter E, Ha SW (Hrsg): Medizintechnik. Life Science Engineering. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009, S. 473-512.

Carnot P, Deflandre C (1906) **Sur l'activite hemopoietique du serum au cours de la regeneration du sang.** C R Acad Sci Paris 143:384-386.

Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, Novella A, Rovati A, Bergamaschi G, Beguin Y (1996) **Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemia of malignancy.** Haematologica 81:434-441.

Cella D, Viswanathan HN, Hays RD, Mendoza TR, Stein KD, Pasta DJ, Foreman AJ, Vadhan- Raj S, Kallich JD (2008) **Development of a fatigue and functional impact scale (FFIS) in anemic cancer patients receiving chemotherapy.** Cancer 113:1480-1488.

Deutsche Krebsgesellschaft (2008), http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_05.pdf, Abrufdatum: 26.05.2014.

Dietzfelbinger H, Oduncu F, Feldmann HJ, Aabenhardt W: **Erythropoetin.** In: Heinemann V (Hrsg): MANUAL Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie. Zuckschwerdt Verlag, 2001, S. 70-77.

Engert A (2005) **Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments.** Ann Oncol 16:1584-1595.

Erslev A (1953) **Humoral regulation of red cell production.** Blood 8:349-357.

Eschbach JW, Adamson JW (1999) **Iron overload in renal failure patients: changes since the introduction of erythropoietin therapy.** Kidney Int 55:35-43.

European Medicines Agency (2006) **European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public NeoRecormon**. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000116/WC500024973.pdf, Abrufdatum: 16.04.2014.

European Medicines Agency (2009) **European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public Eporatio**. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001033/WC500043301.pdf, Abrufdatum: 16.04.2014.

European Medicines Agency (2011) **European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public Retacrit**. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000872/WC500054372.pdf, Abrufdatum: 16.04.2014.

European Medicines Agency (2012) **European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public Epoetin alfa hexal**. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000726/WC500028285.pdf, Abrufdatum: 16.04.2014.

European Medicines Agency (2014a), http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=epoetin&category=human&isNewQuery=true, Abrufdatum: 16.04.2014.

European Medicines Agency (2014b), http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=darbepoetin&category=human&isNewQuery=true, Abrufdatum: 16.04.2014.

Fachinformation NeoRecormon® (2012), <http://www.fachinfo.de/suche/fi/003898>, Abrufdatum: 16.04.2014.

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

Fisher JW (1997) **Erythropoietin: physiologic and pharmacologic aspects**. *Proc Soc Exp Biol Med* 216:358-369.

Fisher JW (2003) **Erythropoietin: physiology and pharmacology update**. *Exp Biol Med* 228:1-14.

Fisher JW (2010) **Landmark advances in the development of erythropoietin**. *Exp Biol Med (Maywood)* 235:1398-1411.

Fleming MD (2008) **The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism**. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:151-158.

Frede S, Freitag P, Geuting L, Konietzny R, Fandrey J (2011) **Oxygen-regulated expression of the erythropoietin gene in the human renal cell line REPC.** Blood 117:4905-4914.

Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH (2001) **Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing.** J Clin Oncol 19:2875-2882.

Galson DL, Tsuchiya T, Tendler DS, Huang LE, Ren Y, Ogura T, Bunn HF (1995) **The orphan receptor hepatic nuclear factor 4 functions as a transcriptional activator for tissue-specific and hypoxia-specific erythropoietin gene expression and is antagonized by EAR3/COUP-TF1.** Mol Cell Biol 15:2135-2144.

Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, Berlin JA, Tomita D, Bridges K, Ludwig H (2010) **Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes.** Br J Cancer 102:301-315.

Gonzalez-Baron M, Ordonez A, Franquesa R, Constenla M, Montalar J, Gili F, Camps C, Felix Sancho JF, Perez-Cachot P (2002) **Response predicting factors to recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy.** Cancer 95:2408-2413.

Groopman JE, Itri LM (1999) **Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment.** J Natl Cancer Inst 91:1616-1634.

Hanada K, Asano K, Nishimura T, Chimata T, Matsuo Y, Tsuchiya M, Ogata H (2008) **Use of a toxicity factor to explain differences in nephrotoxicity and myelosuppression among the platinum antitumour derivatives cisplatin, carboplatin and nedaplatin in rats.** J Pharm Pharmacol 60:317-322.

Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H (2003) **Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet 362:1255-1260.

Henry D, Abels R, Larholt K (1995) **Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO/ epoetin-alpha) therapy in cancer patients.** Blood 85:1676-1678.

Hinkel JM, Li EC, Sherman SL (2010) **Insights and perspectives in the clinical and operational management of cancer-related anemia.** J Natl Compr Canc Netw 8:38-55.

Iconomou G, Koutras A, Rigopoulos A, Vagenakis AG, Kalofonos HP (2003) **Effect of recombinant human erythropoietin on quality of life in cancer patients receiving chemotherapy: results of a randomized, controlled trial.** J Pain Symptom Manage 25:512-518.

Jacober MLV, Mamoni RL, Lima CSP, dos Anjos BL, Grotto HZW (2007) **Anaemia in patients with cancer: role of inflammatory activity on iron metabolism and severity of anaemia.** *Med Oncol* 24:323-329.

Jelkmann W (2007a) **Control of erythropoietin gene expression and its use in medicine.** *Methods Enzymol* 435:179-197.

Jelkmann W (2007b) **Erythropoietin after a century of research: younger than ever.** *Eur J Haematol* 78:183-205.

Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L (2004) **Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis.** *Cancer* 101:1720-1732.

Joyeux-Faure M (2007) **Cellular protection by erythropoietin: new therapeutic implications?** *J Pharmacol Exp Ther* 323:759-762.

Katodritou E, Terpos E, Zervas K, Speletas M, Kapetanios D, Kartsios C, Verrou E, Banti A, Effraimidou S, Christakis J (2007) **Hypochromic erythrocytes (%): a reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma.** *Ann Hematol* 86:369-376.

Knight K, Wade S, Balducci L (2004) **Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature.** *Am J Med* 116:11-26.

Kostova G, Siljanovski N (2005) **Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma.** *Prilozi* 26:157-168.

Lacombe C, Mayeux P (1998) **Biology of erythropoietin.** *Haematologica* 83:724-732.

LaMontagne KR, Butler J, Marshall DJ, Tullai J, Gechtman Z, Hall C, Meshaw A, Farrell FX (2006) **Recombinant epoetins do not stimulate tumor growth in erythropoietin receptor-positive breast carcinoma models.** *Mol Cancer Ther* 5:347-355.

Leyland-Jones B (2013) **Erythropoiesis stimulating agents: a personal journey.** *J Natl Cancer Inst* 105:999-1001.

Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, Makhson A, Roth A, Dodwell D, Baselga J, Biakhov M, Valuckas K, Voznyi E, Liu X, Vercammen (2005) **Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study.** *E J Clin Oncol* 23:5960-5972.

Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z, Badrawi SM, Lai PH, Goldwasser E (1985) **Cloning and expression of the human erythropoietin gene.** *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7580-7584.

Link H, Bokemeyer C (2003) **Therapie mit Erythropoetinen in der Onkologie.** *Onkologie* 9:473-481.

Littlewood TJ, Zagari M, Pallister C, Perkins A (2003) **Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients.** *Oncologist* 8:99-107.

Liu R, Suzuki A, Guo Z, Mizuno Y, Urabe T (2006) **Intrinsic and extrinsic erythropoietin enhances neuroprotection against ischemia and reperfusion injury in vitro.** *J Neurochem* 96:1101-1110.

Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J (1994) **Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer.** *Blood* 84:1056-1063.

Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgega G, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D (2004) **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.

Macdougall IC, Cooper AC (2002) **Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines.** *Nephrol Dial Transplant* 17:39-43.

Marmont AM (1997) **Erythropoietin: biochemical characteristics, biologic effects, indications and results of use in hematology.** *Tumori* 83:3-15.

Mercuriali F, Inghilleri G: **Red Blood Cell Transfusion, Risks and Limitations.** In: Nowrousian MR (ed): *Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology. Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer.* Springer-Verlag, Wien, 2002, pp. 185-201.

Mikhail A, Covic A, Goldsmith D (2008) **Stimulating erythropoiesis: future perspectives.** *Kidney Blood Press Res* 31:234-246.

Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P (2008) **A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue.** *J Natl Cancer Inst* 100:1155-1166.

Miyake T, Kung CK, Goldwasser E (1977) **Purification of human erythropoietin.** *J Biol Chem* 252:5558-5564.

Nangaku M, Eckardt KU (2007) **Hypoxia and the HIF system in kidney disease.** *J Mol Med* 85:1325-1330.

Nowrousian MR: **Classification and Characterization of Anemia in Cancer.** In: Nowrousian MR (ed): *Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology. Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer.* Springer-Verlag, Wien, 2002a, pp. 23-38.

Nowrousian MR: **Pathophysiology of cancer-related Anemia.** In: Nowrousian MR (ed): *Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology. Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer.* Springer-Verlag, Wien, 2002b, pp. 39-62.

Nowrousian MR: **Prevalence, Pathophysiology, predictive Factors, and prognostic Significance of Anemia in Cancer Chemotherapy.** In: Nowrousian MR (ed): Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology. Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer. Springer-Verlag, Wien, 2002c, pp. 63-100.

Nowrousian MR, Dunst J, Vaupel P (2008) **Erythropoiesis-stimulating agents: favorable safety profile when used as indicated.** Strahlenther Onkol 184:121-136.

Ohashi Y, Uemura Y, Fujisaka Y, Sugiyama T, Ohmatsu H, Katsumata N, Okamoto R, Saijo N, Hotta T (2013) **Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: individual patient data from japanese randomized, placebo-controlled trials.** Cancer Sci 104:481-485.

Osterborg A, Aapro M, Cornes P, Haselbeck A, Hayward CR, Jelkmann W (2007) **Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia.** Eur J Cancer 43:510-519.

Prabhash K, Nag S, Patil S, Parikh PM (2011) **Optimising management of cancer related anemia.** Indian J Cancer 48:1-10.

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 116:4045-4059.

Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G (2007) **Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis.** Oncologist 12:1264-1273.

Rote Liste® (2014), <http://online.rote-liste.de/suche/praep/15444-0>, Abrufdatum: 16.04.2014.

Schöffel N, Börger JA, Quarcoo D, Scutaru C, Groneberg DA (2008) **Erythropoietin - aktueller Stand der Wissenschaft Erythropoietin - State of science.** Sportverl Sportschad 22:201-206.

Schrijvers D, DeSamblanx H, Roila F (2010) **Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use.** Ann Oncol 21:244-247.

Seifirad S (2014) **An emerging need for developing new models for myocardial infarction as a chronic complex disease: lessons learnt from animal vs. human studies on cardioprotective effects of erythropoietin in reperfused myocardium.** Front Physiol 5(44):1-4.

Sinclair AM, Todd MD, Forsythe K, Knox SJ, Elliott S, Begley CG (2007) **Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients.** Cancer 110:477-488.

Sirén AL, Faßhauer T, Bartels C, Ehrenreich H (2009) **Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system.** *Neurotherapeutics* 6:108-127.

Smith Jr RE, Apro MS, Ludwig H, Pinter T, Smakal M, Ciuleanu TE, Chen L, Lillie T, Glaspy JA (2008) **Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *J Clin Oncol* 26:1040-1050.

Sobrero A, Puglisi F, Guglielmi A, Belvedere O, Aprile G, Ramello M, Grossi F (2001) **Fatigue: a main component of anemia symptomatology.** *Semin Oncol* 28:15-18.

Spence RK (2007) **Medical and economic impact of anemia in hospitalized patients.** *Am J Health Syst Pharm* 64:3-10.

Steinmetz T, Hellmilch M, Neise M, Aldaud A, Lerchenmüller C, Tsamaloukas A, Fandel F, Weiligmann C, Totzke U, Schmitz S (2007) **Prediction of responsiveness to treatment with erythropoiesis-stimulating factors: a prospective clinical study in patients with solid tumors.** *Oncologist* 12:748-755.

Stockmann C, Fandrey J (2006) **Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33:968-979.

Teng R, Calvert JW, Sibmooh N, Pikhova B, Suzuki N, Sun J, Martinez K, Yamamoto M, Schechter AN, Lefer DJ, Noguchi CT (2011) **Acute erythropoietin cardioprotection is mediated by endothelial response.** *Basic Res Cardiol* 106:343-354.

Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, Wiebe N, Klarenbach S (2009) **Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis.** *CMAJ* 180:62-71.

Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J (2012) **Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer.** *Cochrane Database Syst Rev* 12:1-207.

Vaupel P, Kelleher DK, Höckel M (2001) **Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy.** *Semin Oncol* 2:29-35.

Webb JD, Coleman ML, Pugh CW (2009) **Hypoxia, hypoxia-inducible factors (HIF), HIF hydroxylases and oxygen sensing.** *Cell Mol Life Sci* 66:3539-3554.

Weiss G, Gasche C (2010) **Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease.** *Haematologica* 95:175-178.

Weiss G, Goodnough LT (2005) **Anemia of chronic disease.** *N Engl J Med* 352:1011-1023.

WHO Scientific Group (1968) **Nutritional Anaemias**. Wld Hlth Org techn Rep Ser 405:1-40.

Wobrock T, Hasan A, Falkai P (2012) **Innovative treatment approaches in schizophrenia enhancing neuroplasticity: aerobic exercise, erythropoietin and repetitive transcranial magnetic stimulation**. Curr Pharm Biotechnol 13:1595-1605.

Wolff M (2001) **Erythropoietin - eine Alternative zur Fremdbluttransfusion?** Anaesthesist 50:54-58.

Wood PA, Hrushesky WJ (1995) **Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome**. J Clin Invest 95:1650-1659.

Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, Szechtman B, Roa W, Mulroy L, Rudinskas L, Gagnon B, Okawara GS, Levine MN (2007) **Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia**. J Clin Oncol 25:1027-1032.

Yoshimura A, Arai K (1996) **Physician education: the erythropoietin receptor and signal transduction**. Oncologist 1:337-339.

Zanjani ED, Poster J, Burlington H, Mann LI, Wasserman LR (1977) **Liver as the primary site of erythropoietin formation in the fetus**. J Lab Clin Med 89:640-644.

8 Thesen

1. Patienten mit malignen Erkrankungen entwickeln häufig im Krankheitsverlauf eine Anämie.
2. Durch eine Epoetin beta-Substitution kommt es zur Aktivierung der Erythropoese. 72% der Patienten zeigen nach vierwöchiger Therapie einen Hb-Anstieg $\geq 0,62$ mmol/l und sind damit Responder.
3. Die untersuchten Patienten- und Erkrankungscharakteristika (Geschlecht, Alter, tumorbedingte Faktoren, vorausgegangene Transfusionen, derzeitige Chemotherapie) sind nicht geeignet um eine Vorhersage über den Erfolg einer Epoetin beta-Therapie zu machen. Dennoch zeigen sich Tendenzen in der Merkmalsverteilung zwischen Respondern und Non-Respondern.
4. Anhand der Hb-Werte vor Epoetin beta-Therapiebeginn kann keine sichere Aussage über das spätere Therapieergebnis gemacht werden. Jedoch sind Patienten mit niedrigen Ausgangs-Hb-Werten (im Gegensatz zu Patienten mit höheren Ausgangswerten) häufiger Responder. Patienten mit Hb-Anstiegen nach zweiwöchiger Epoetin beta-Therapie sind signifikant häufiger Responder als Patienten mit Hb-Abfällen. Damit ist eine Vorhersage über den Behandlungserfolg möglich.
5. Vor Epoetin beta-Therapiebeginn weisen 66% der Patienten als Ausdruck der Aktivierung des Immun- und Entzündungssystems erhöhte CRP-Werte auf.
6. Die CRP-Werte sind weder vor Epoetin beta-Therapiebeginn noch im -verlauf als prädiktive Parameter geeignet. Trotzdem zeigen Patienten mit niedrigen Ausgangs-CRP-Werten sowie mit konstant niedrigen CRP-Werten nach zweiwöchiger Epoetin beta-Therapie (im Vergleich zu Patienten mit erhöhten Ausgangswerten bzw. abfallenden/ ansteigenden Werten im Verlauf) in dieser Studie die höchsten Responderraten.
7. Als Zeichen einer inadäquaten Erythropoese haben die Studienpatienten vor Epoetin beta-Therapiebeginn im Durchschnitt erhöhte endogene Erythropoetinspiegel.
8. Die Erythropoetinwerte vor Epoetin beta-Substitutionsbeginn sowie im -verlauf sind ebenfalls nicht als prädiktive Parameter nutzbar. Allerdings sind Patienten dieser Studie mit im Normbereich liegenden Ausgangserythropoetinwerten sowie sehr hohen Erythropoetinanstiegen nach zweiwöchiger Epoetin beta-Therapie (im Vergleich zu Patienten mit erhöhten Ausgangswerten bzw. abfallenden Spiegeln im Verlauf) häufiger Responder.

9. Nach zwei Wochen Epoetin beta-Therapie kommt es, als weiteres Zeichen einer erfolgreich aktivierten Erythropoese, zum signifikanten Anstieg der sTfR-Spiegel.
10. Auch die sTfR-Werte zu Epoetin beta-Therapiebeginn und im -verlauf können nicht als einzelne prognostische Faktoren für das spätere Therapieergebnis verwendet werden. Dennoch sind in der vorliegenden Studie Patienten mit erniedrigten Ausgangs-sTfR-Werten häufiger Responder als Patienten mit im Normbereich liegenden Ausgangswerten. Patienten mit erhöhten sTfR-Werten vor Epoetin beta-Therapiebeginn weisen die geringsten Ansprechraten auf. Außerdem haben Patienten mit großen sTfR-Anstiegen nach zwei Wochen Epoetin beta-Substitution (im Vergleich zu Patienten mit geringeren Anstiegen) höhere Responderraten.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anne Ehelebe
Geburtsname: Grahmann
Geburtsdatum: 02.09.1984
Geburtsort: Wernigerode
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Kinder: Paula, geboren am 01.04.2011
Lotte, geboren am 24.01.2014

Schullaufbahn

1995 bis 2004 Gerhart-Hauptmann-Gymnasium Wernigerode,
Abschluss: Abitur
1991 bis 1995 Grundschule Stadtfeld Wernigerode

Studium

10/2004 bis 09/2011 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Fach: Humanmedizin
04/2011 bis 09/2011 Promotionsstudentin
12/2010 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2006 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktische Erfahrungen

2009 bis 2010 Praktisches Jahr
16 Wochen Chirurgie (St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhaus Halle)
16 Wochen Anästhesie (Städtisches Krankenhaus Dessau)
16 Wochen Innere Medizin (Universitätsklinik Halle, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III)

2007 bis 2008 Famulaturen
3 Wochen Geriatrie (Diakonie Krankenhaus Halle)
3 Wochen Neurologie (Harzkrankenhaus Wernigerode-Blankenburg)
3 Wochen Nephrologie (St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhaus Halle)
3 Wochen Kinderarztpraxis Dr. med. Fischer (Halle)
3 Wochen Allgemeinarztpraxis Dr. med. von Rosenberg (Wernigerode)
2 Wochen Hämatologisch-Onkologische Ambulanz (Universitätsklinik Halle)

2004 bis 2005 Pflegepraktika
3 Monate je 1 Monat Innere, Chirurgie, Gynäkologie (Harzklinikum
Wernigerode-Blankenburg)

Nebentätigkeiten

2008 Hilfswissenschaftliche Mitarbeiterin am Julius-Bernstein-Institut
Halle

Beruflicher Werdegang

seit 01/2012 Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin, St. Elisabeth
und St. Barbara Krankenhaus Halle, Medizinische Klinik II
(Kardiologie, Diabetologie), Chefarzt Prof. Dr. med. Roland
Willenbrock

(Ort, Datum)

Anne Ehelebe

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

Prädiktive Faktoren für das Ansprechen einer Epoetin beta-Therapie bei Chemotherapie-induzierter Anämie

ohne die unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die elektronische Fassung der Arbeit stimmt mit der gedruckten Version überein.

(Ort, Datum)

Anne Ehelebe

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Ort, Datum)

Anne Ehelebe