

The background of the slide is a microscopic image of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs against a dark background. The cells are densely packed and vary in focus, creating a sense of depth.

# **Patientenforum**

## **Chemotherapie, Müdigkeit & Fatigue**

**Vortrag 26.1.2009**

**Prof. DR. CHRISTIAN BREYMANN**

**Forschungsgruppe Feto Maternale Hämatologie**

**Dept. f. Frauenheilkunde USZ**

**Co-Leiter Zentrum GGS:**

**GGS (Gynäkologie Geburtshilfe Seefeld/ Zürich)**

# *Chemotherapie & Blutarmut...*

- CIA (Chemotherapie induzierte Anämie)
  - Ursache v. „Fatigue“ reduzierter Lebensqualität
  - Blutarmut (Hämoglobin < 11 g/dL)
  - Milde- mittelschwere (9-11) häufig
  - Bis ca 75% der Patienten mit CT/ RT & CT
  - Ist behandelbar.....
    - ESA (Erythropoiese stimulierende Substanzen)
    - Eisen

## Fatigue/Erschöpfung in der Onkologie

Fatigue/Erschöpfung (Fatigue, franz. = müde) ist das von Tumorpatienten am häufigsten beschriebene Symptom.

Es ist      → entweder krankheitsassoziiert  
              → oder therapiebedingt.

„Die Erschöpfung ist real, aber schwer zu fassen. Organe und Systeme scheinen gesund. Dennoch funktionieren sie nicht richtig. Der Betroffene zweifelt an sich. Er mißtraut seinen Empfindungen.“

H.T. Guntermann, Münster

aus Weis J, Bartsch HH (Hrsg.): Fatigue bei Tumorpatienten. Basel, Karger, 2000.

# Das Beispiel einer Tumorpatientin

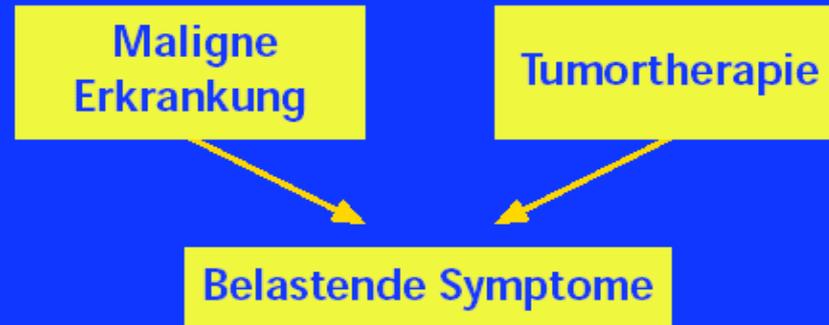


„Ich war unglaublich müde.“  
„Ich konnte nichts mehr machen.“  
„Mir fehlte die Lebensenergie.“

Bärbel Thies, Mutter von 2 Kindern, berufstätig

- Diagnose: Brustkrebs
- Alter: 44
- Therapie: OP  
3 Zyklen Chemotherapie  
30 Bestrahlungsbehandlungen  
weitere Chemotherapien

## Belastende Symptome von Tumorpatienten



- **Physische Belastungen:**
  - Erschöpfung/Fatigue
  - Schmerz
  - Übelkeit/Erbrechen
  - Charakteristische Symptome der Tumorerkrankung
- **Psychische Belastungen:**
  - Angst
  - Unruhe
  - Depressionen

## Folgen für den Tumorpatienten

Fatigue/Erschöpfung äußert sich für den Patienten

- als schwere, chronische Erschöpfung
- Müdigkeit
- Schwäche
- Antriebsschwäche, Energielosigkeit
- Lethargie

und führt zu einer starken Beeinträchtigung seiner Lebensqualität.

## Messung der Lebensqualität von Tumorpatienten

- **Subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten**
  - VAS (visuelle Analogskala)
  - LAS (lineare Analogskala)
  - FACT/FACT-An/FACT-F  
(Functional Assessment of Cancer Therapy, including Anemia and Fatigue Subscale)
  - EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Quality of Life Questionnaire  
(z. B. EORTC-QLQ30)
- **Objektive Beurteilung des Arztes nach klinischen Kriterien**
  - Karnofsky-Index

## Messung der Lebensqualität von Tumorpatienten

### Visuelle Analogskala

- **In welchem Ausmaß haben Sie heute die Erschöpfung erlebt?**  
keine Erschöpfung .....sehr stark erschöpft
- **In welchem Ausmaß (wie stark) hat die Erschöpfung Sie heute belastet?**  
keine Belastung .....sehr starke Belastung
- **Wie stark hat die Erschöpfung heute Ihre Teilnahme an den täglichen Aktivitäten eingeschränkt oder behindert?**  
überhaupt nicht.....sehr stark
- **Inwiefern hat die Erschöpfung Ihre Freude am alltäglichen Leben beeinflusst?**  
überhaupt nicht.....sehr stark

# Messung der Lebensqualität von Tumorpatienten

## Lineare Analogskala

In der letzten Woche war

**meine Energie**

sehr schlecht

sehr gut



**meine tägliche Aktivität**

sehr schlecht

sehr gut



**meine Gesamt-Lebensqualität**

sehr schlecht

sehr gut



## FACT-An-Fragebogen

- Spezielle Fragen über Fatigue → siehe \* = Fatigue-Subscale
- Korrelation mit Anämie

|  | Über-<br>haupt<br>nicht | Ein<br>wenig | Mässig | Ziem-<br>lich | Sehr |
|--|-------------------------|--------------|--------|---------------|------|
| * Ich bin erschöpft.....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich fühle mich insgesamt sehr schwach .....0   | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt).....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich bin müde .....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Es fällt mir schwer, etwas <u>anzufangen</u> , weil ich müde bin.....0   | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Es fällt mir schwer, etwas <u>zu Ende zu führen</u> , weil ich müde bin.....0                                      | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich habe Energie .....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| Ich habe Schwierigkeiten beim Gehen .....0   | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.)....0 | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen .....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| Mir ist schwindelig .....0   | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| Ich bekomme Kopfschmerzen.....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| Ich bin kurzatmig.....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| Ich habe Schmerzen im Brustkorb .....0   | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| Ich bin zu müde, um zu essen .....0  | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| Ich habe Interesse an Sex .....0   | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich habe Lust, meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.)....0      | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.).....0          | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte.....0                            | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |
| * Ich mußte meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich zu müde bin.....0                                      | 1                       | 2            | 3      | 4             |      |

# EORTC-Instrument

(European Organization of Research and Treatment of Cancer)

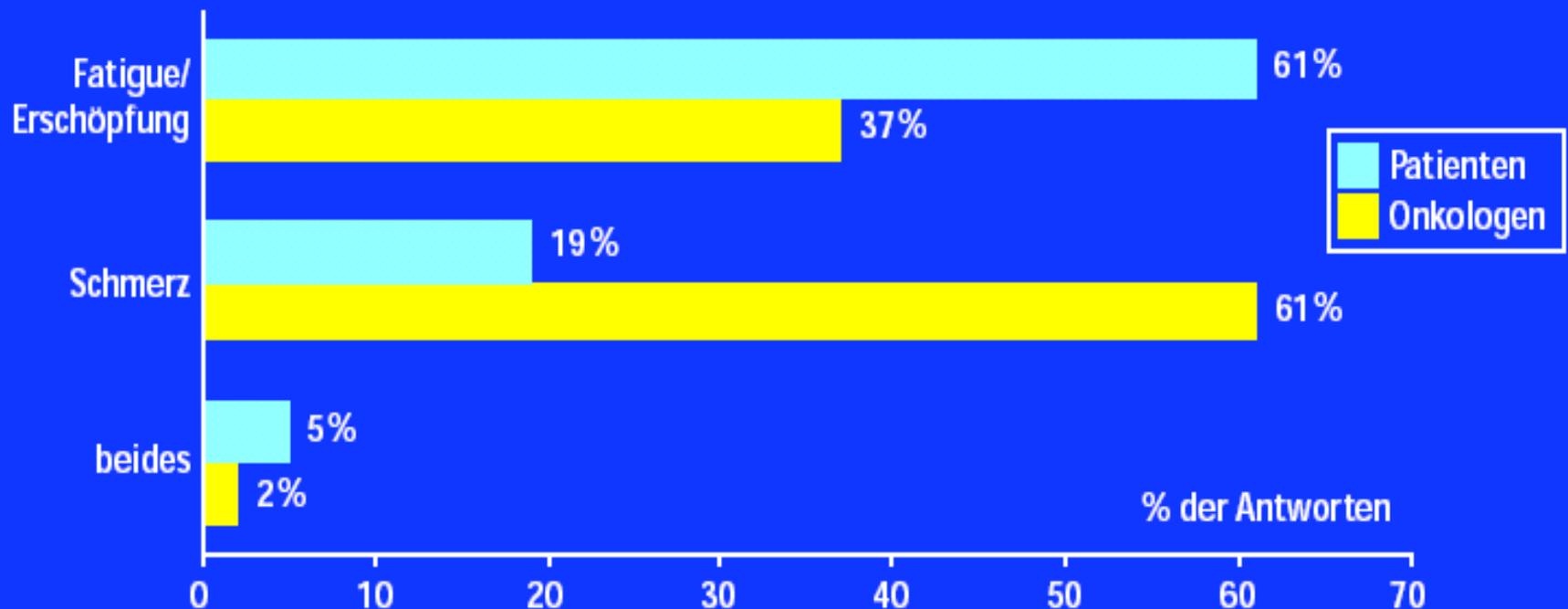
## Skalen und Items zu folgenden Bereichen

|   |                 |
|---|-----------------|
| • Funktioneller Zustand                         | 5 Items         |
| • Arbeitsfähigkeit/Rollenfunktion               | 2 Items         |
| • Allgemeine Symptome                           |                 |
| – Müdigkeit/Abgeschlagenheit                    | 3 Items         |
| – Appetitlosigkeit/Übelkeit/Erbrechen           | 3 Items         |
| – gastrointestinale Symptome                    | 2 Items         |
| – Schmerzen                                     | 2 Items         |
| – Kurzatmigkeit                                 | 1 Item          |
| – Schlafstörungen                               | 1 Item          |
| • Kognitive Beeinträchtigungen                  | 2 Items         |
| • Emotionale Belastung                          | 4 Items         |
| • Soziale Beeinträchtigung                      | 2 Items         |
| • Finanzielle Belastung                         | 1 Item          |
| • Globaleinschätzung                            | 2 Items         |
| (körperlicher Zustand/Lebensqualität insgesamt) |                 |
| <b>Gesamt</b>                                   | <b>30 Items</b> |

## → Ergänzungen für spezielle Tumorformen

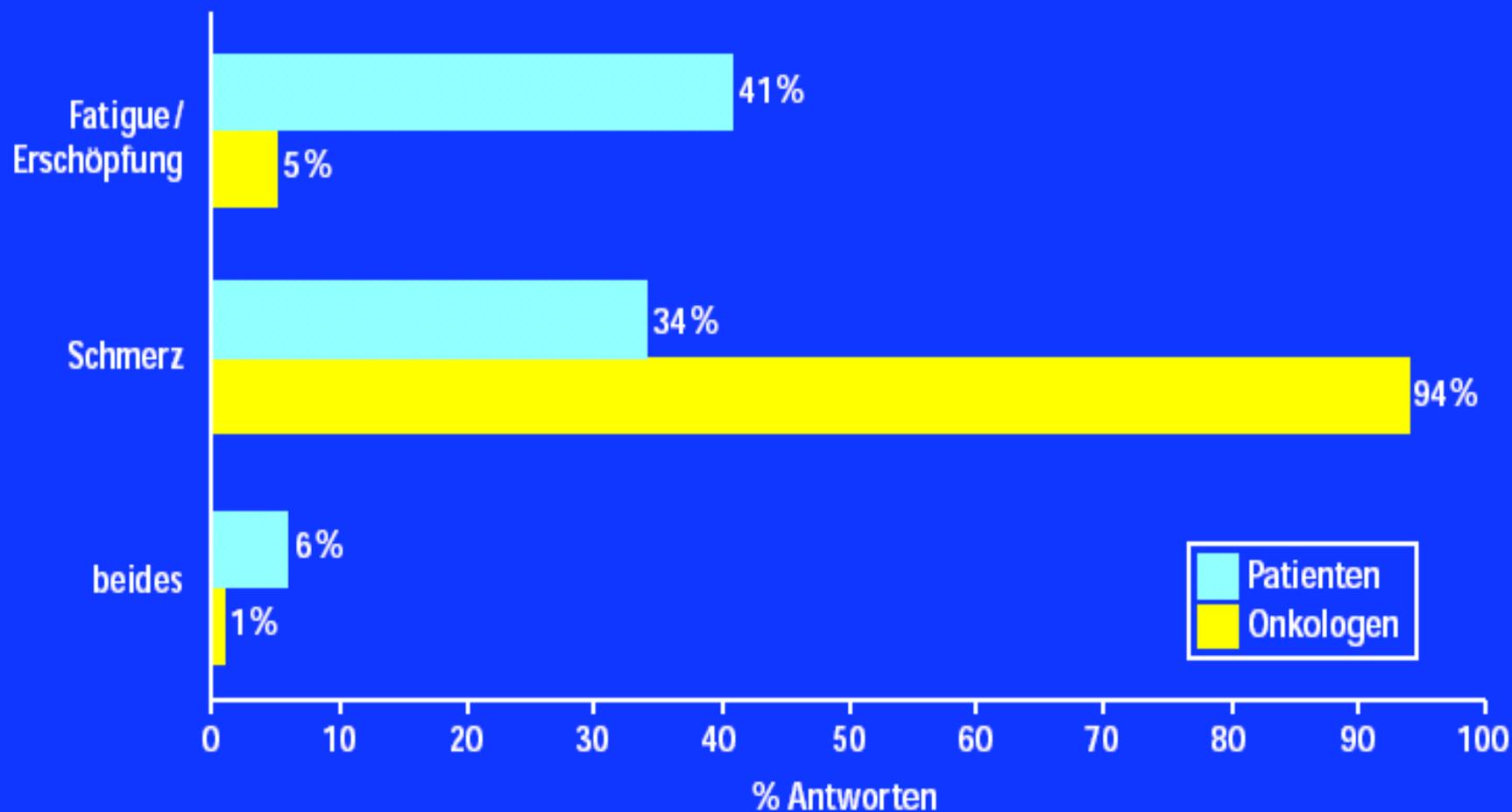
## Verbreitung von Fatigue/Erschöpfung beim Tumorpatienten

Fatigue ist ein weit verbreitetes Problem bei Tumorpatienten.

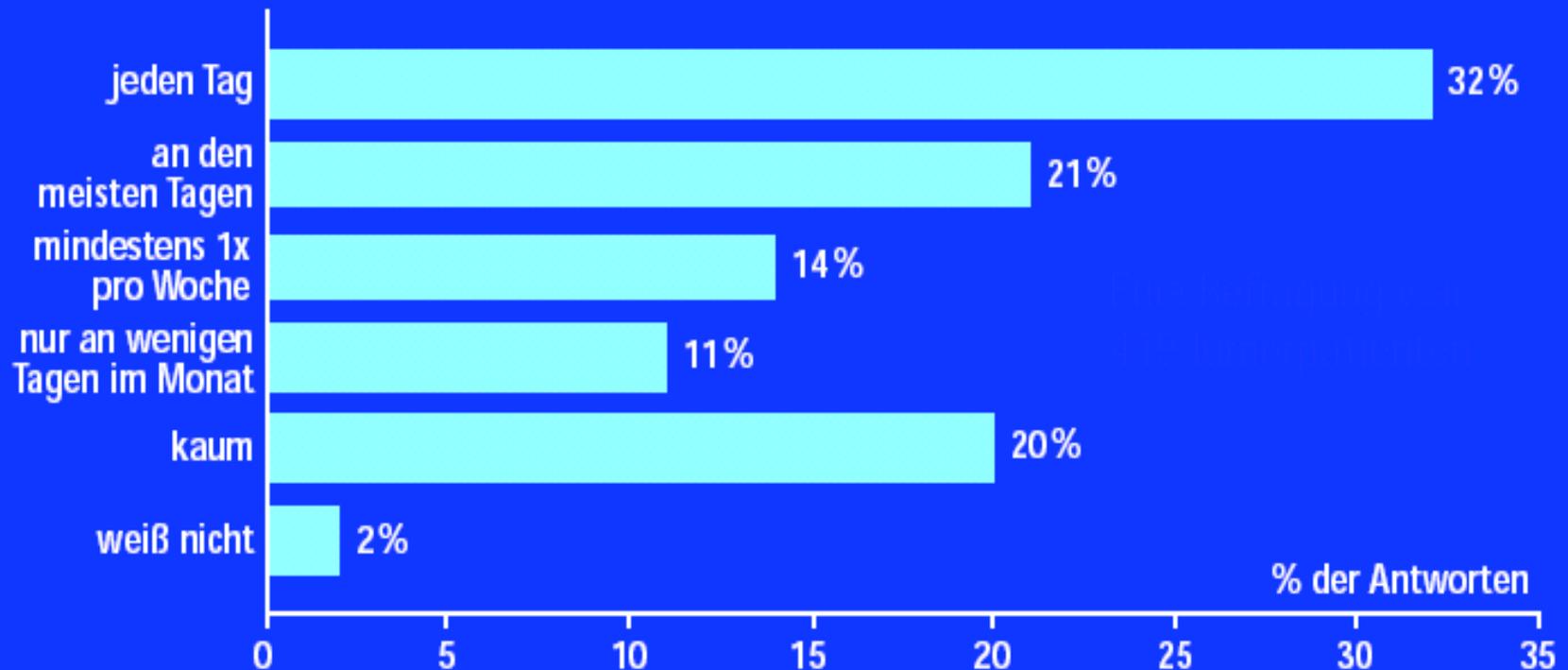


Nach einer Befragung von 419 Tumorpatienten klagten mehr als 60% der Patienten über Fatigue/Erschöpfung. Lediglich 37% der Onkologen schätzen dieses Problem als gravierend ein.

## Beurteilung (von Onkologen/Patienten) der Behandlungsnotwendigkeit von Fatigue und Schmerzen



## Häufigkeit des tumorassoziierten Fatigue-Syndroms



- ➔ 32% der Tumorpatienten leiden jeden Tag, 21% der Patienten an den meisten Tagen an Fatigue/Erschöpfung.

## Anteil der Patienten mit Fatigue/ Erschöpfung nach Tumorentität

| <b>Tumorentität</b>             | <b>Häufigkeit in %</b> |
|---------------------------------|------------------------|
| <b>Kopf-Hals-Ca</b>             | <b>59</b>              |
| <b>Mamma-Ca</b>                 | <b>57</b>              |
| <b>Magen</b>                    | <b>58</b>              |
| <b>Gynäkologische Tumoren</b>   | <b>56</b>              |
| <b>Ösophagus-Ca</b>             | <b>64</b>              |
| <b>Lunge</b>                    | <b>60</b>              |
| <b>Colorectal</b>               | <b>68</b>              |
| <b>Prostata</b>                 | <b>53</b>              |
| <b>Hämatologische Malignome</b> | <b>75</b>              |

## Fatigue/Erschöpfung – Ursachen

Die tumorassoziierte Fatigue/Erschöpfung ist häufig multifaktoriell:

- **Physiologische Ursachen**  
z. B. Chemotherapie,  
Radiotherapie  
Infektionen, Fieber  
aktives Tumorwachstum  
Nährstoffmangel  
**Anämie**  
Schmerz
- **Psychische Ursachen, z. B.**  
Angst  
Depressionen
- **Soziale Ursachen, z. B.**  
Lebensgewohnheiten  
soziales Umfeld etc.

## Anämie als Ursache von Fatigue/Erschöpfung

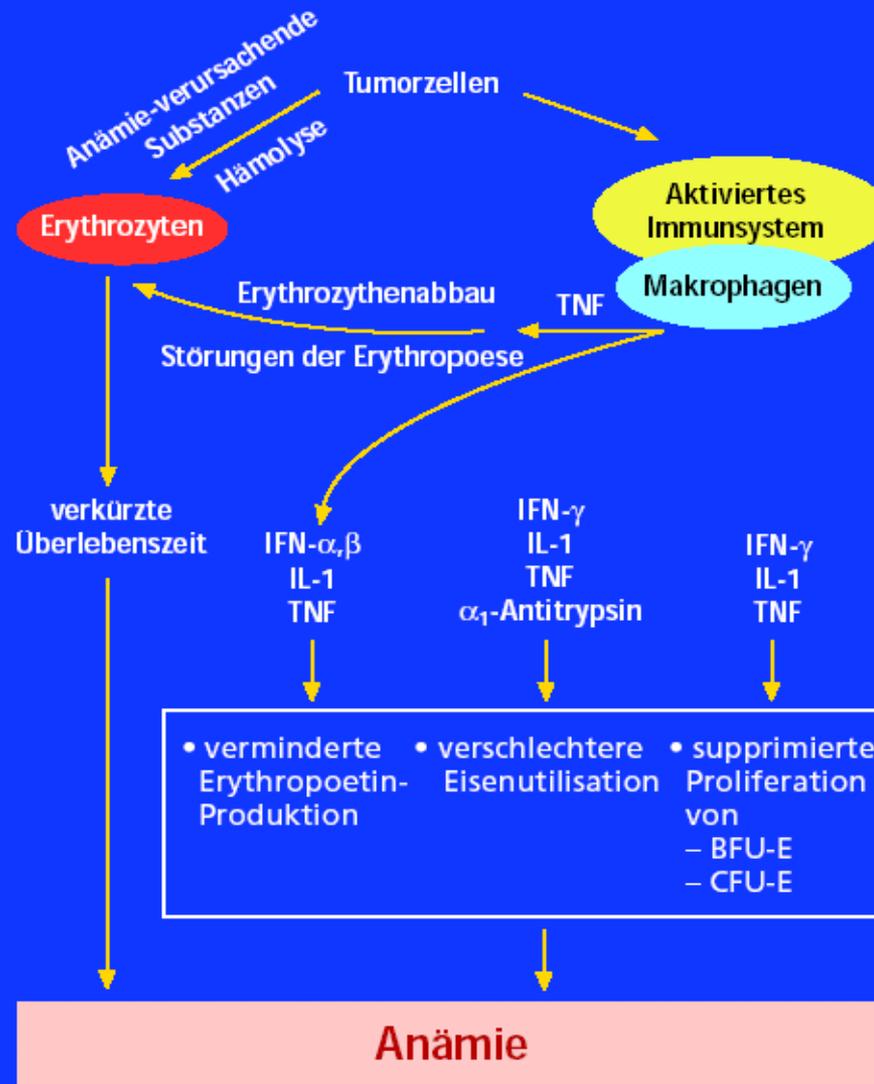
| Anämiegrad<br>nach WHO-<br>Einteilung | 0     | 1        | 2       | 3       | 4    |
|---------------------------------------|-------|----------|---------|---------|------|
| Hb-Wert [g/dl]                        | >11,0 | 10,9–9,5 | 9,4–8,0 | 7,9–6,5 | <6,5 |

Eine Anämie (verminderte Erythrozytenzahl bzw. verminderte Hämoglobin-Konzentration) führt zu einer Sauerstoffunterversorgung der Zellen und beeinträchtigt die Funktion verschiedener Organsysteme.

## Ursachen der Anämie von Tumorpatienten

- ◆ Blutverlust  
Im Rahmen akuter oder chronischer Blutungen
- ◆ Hämolyse  
Autoimmunhämolyse, z.B. bei CLL
- ◆ Knochenmarkinfiltration  
Verdrängung der blutbildenden Zellen durch Tumorzellen
- ◆ Vitamin-B<sub>12</sub>-, Folsäuremangel  
Im Rahmen tumorbedingter Malnutrition
- ◆ Verkürzte Erythrozyten-  
überlebenszeit  
Vermehrte Phagozytose durch zytokinstimulierte Makrophagen
- ◆ Eisenverwertungsstörung  
Stärkere Bindung des Eisens an Ferritin
- ◆ Verlangsamte Proliferation und  
Reifung erythroider Vorläuferzellen  
Verminderte Empfindlichkeit der Vorläuferzellen gegenüber Erythropoetin
- ◆ Inadäquate Erythropoetinsynthese  
Im Verhältnis zur Hämoglobinkonzentration zu geringe endogene Erythropoetinsynthese
- ◆ Chemotherapie  
Anämie tritt besonders häufig bei platinhaltigen Chemotherapieregimen auf
- ◆ Strahlentherapie  
Alle Zellen mit hoher Zellteilungsrate betroffen, so auch Zellen der Erythropoese

# Pathogenese der Tumoranämie – Cancer-related anemia –



# Funktionseinschränkung von Organen bei Blutarmut

## ZNS

- ↓ geistige Leistungsfähigkeit

### Folge für den Patienten:

- Kopfschmerzen
- Angst
- Schwindel
- Depression
- Konzentrationsschwäche

## Muskulatur

- ↓ Sauerstoff

### Folge für den Patienten:

- Allg. Schwäche,
- schnelle Erschöpfbarkeit

## Lunge

- ↓ Sauerstoffaufnahme

### Folge für den Patienten:

- Allg. Schwäche
- Erschwerung der Atemtätigkeit
- Angst

## Herz

- ↑ Herzfrequenz
- ↑ Auswurfraction

### Folge für den Patienten:

- Schwindel
- Schmerzen im Brustkorb
- Atemnot
- Angst

## Haut

- ↓ Durchblutung

### Folge für den Patienten:

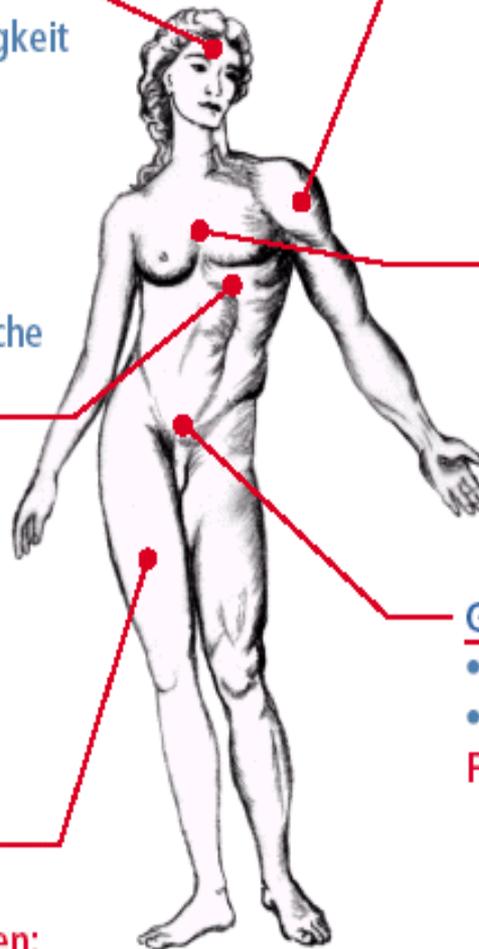
- Kältegefühl

## Genitaltrakt

- Gestörte Menstruation
- Erektionsstörungen

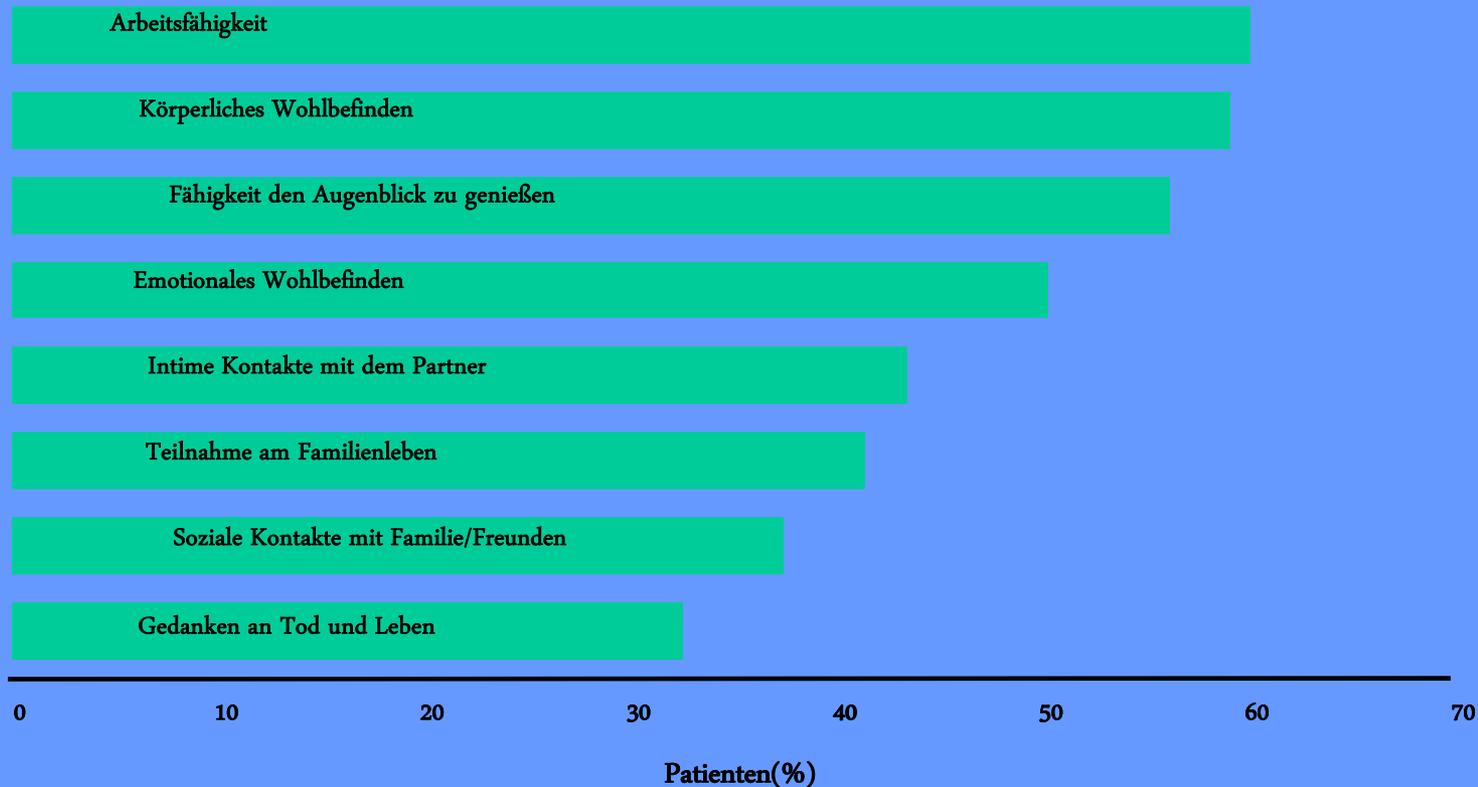
### Folge für den Patienten:

- Lethargie
- Depression



mod. nach Mann JF, Nephrol Dial Transplant 1995;10 Suppl 2:80–84.  
mod. nach Maschio G, Nephrol Dial Transplant 1995;10 Suppl 2:74–79.

# Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Fatigue



# *Chemotherapie & Blutarmut...*

- CIA (Chemotherapie induzierte Anämie)
  - Ursache v. „Fatigue“ reduzierter Lebensqualität
  - Blutarmut (Hämoglobin < 11 g/dL)
  - Milde- mittelschwere (9-11) häufig
  - Bis ca 75% der Patienten mit CT/ RT & CT
  - Ist behandelbar.....

## **• ESA (Erythropoiese stimulierende Substanzen)**

- Eisen

# Behandlung der Anämie

Ziel: Mehr rote Blutkörperchen

**Wie kann dieses Ziel erreicht werden?**

- Bluttransfusionen



**und/oder**

- EPO (Erythropoetin)



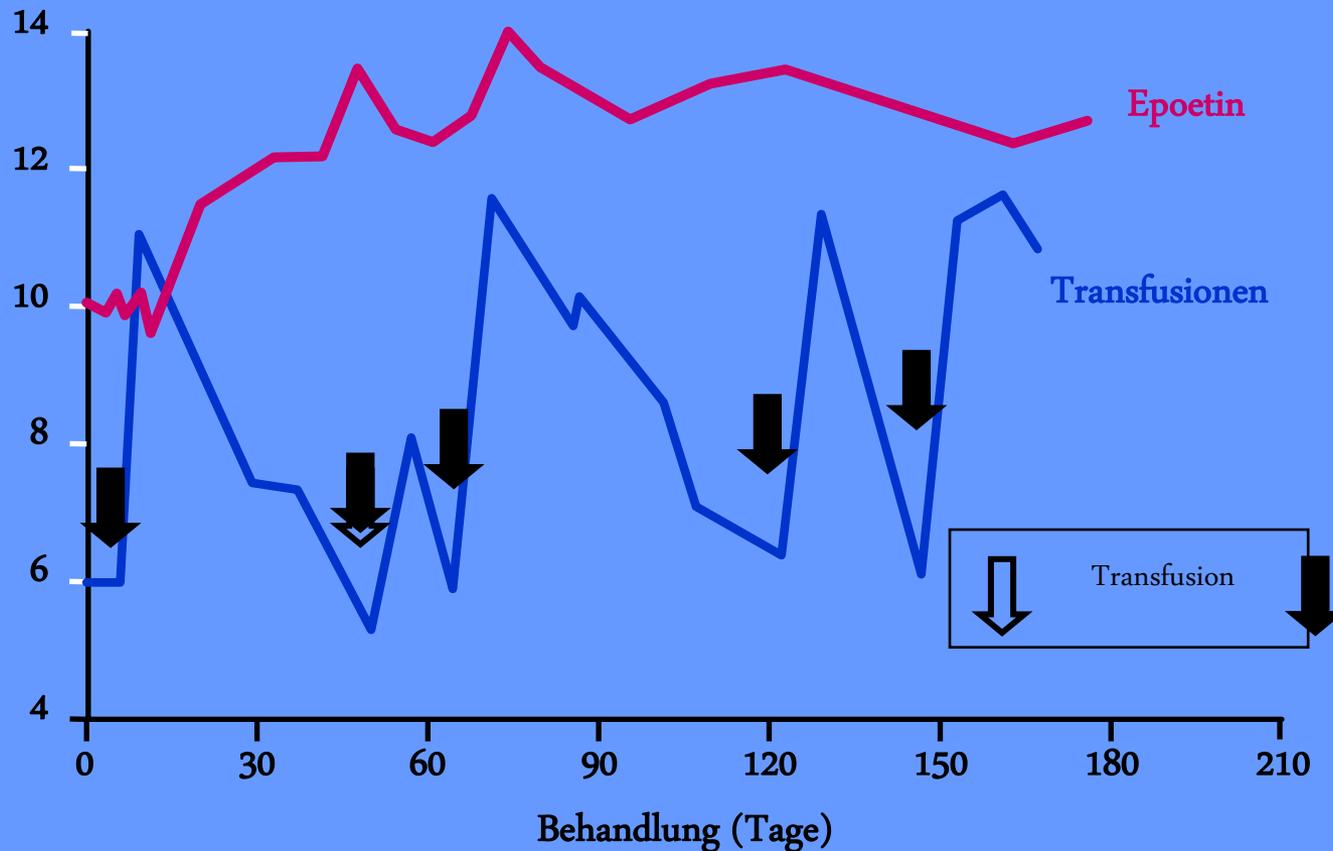
**Viele Patienten erhalten aber zur Zeit KEINE Anämiebehandlung !**

## Hb-Korrektur durch EK-Transfusion

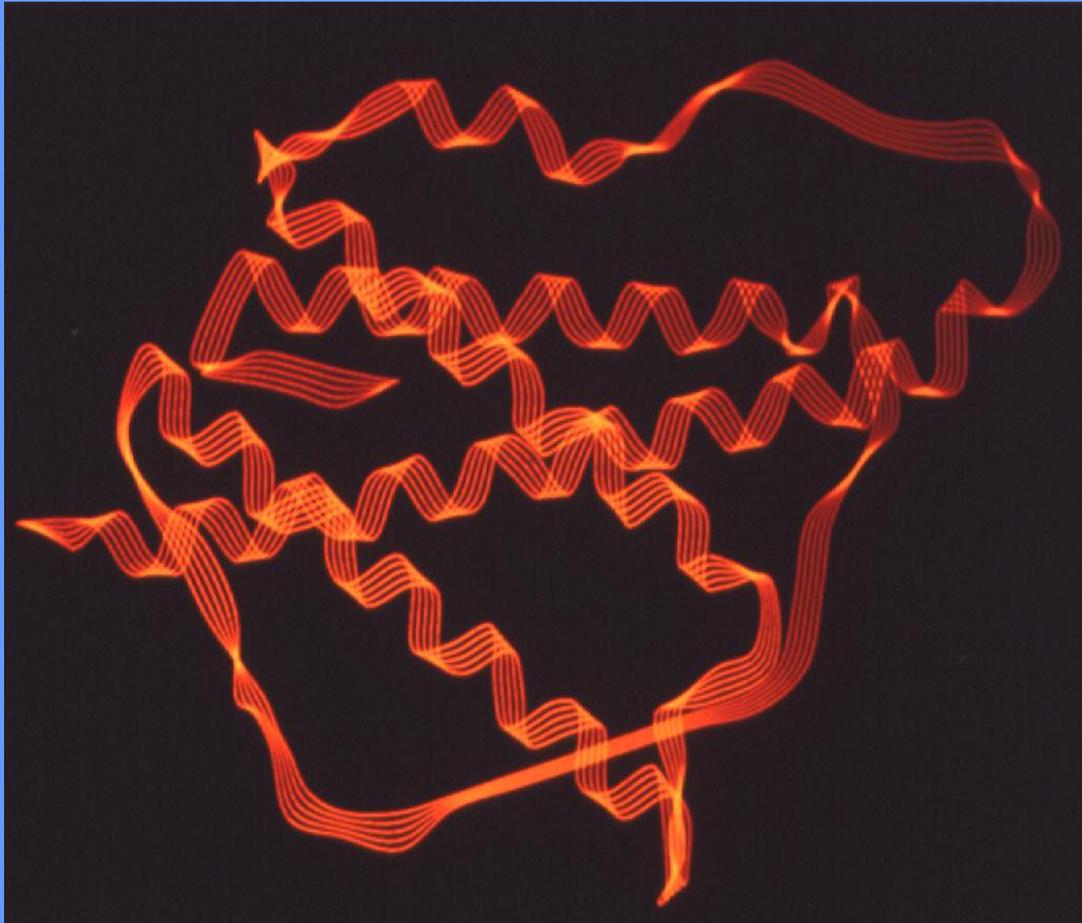
- Rascher, jedoch kurzfristiger Hb-Anstieg
- Nur durch ambulante Versorgung möglich/  
keine Selbstapplikation durch den Patienten
- Transfusionsrisiken
  - Infektionen
  - Immunsuppression
  - Immunisierung
  - Unverträglichkeitsreaktionen

# Epoetin vs. Bluttransfusion

Hb (g/dL)



# EPO/ rhEPO

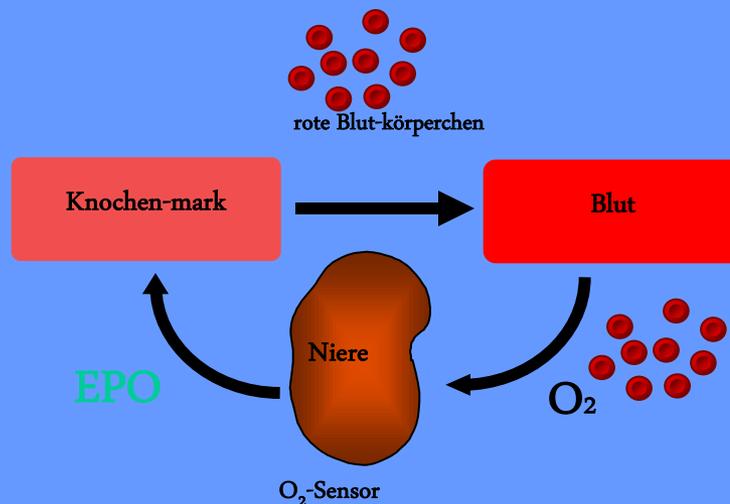


©Breymann

# Behandlung mit Erythropoetin

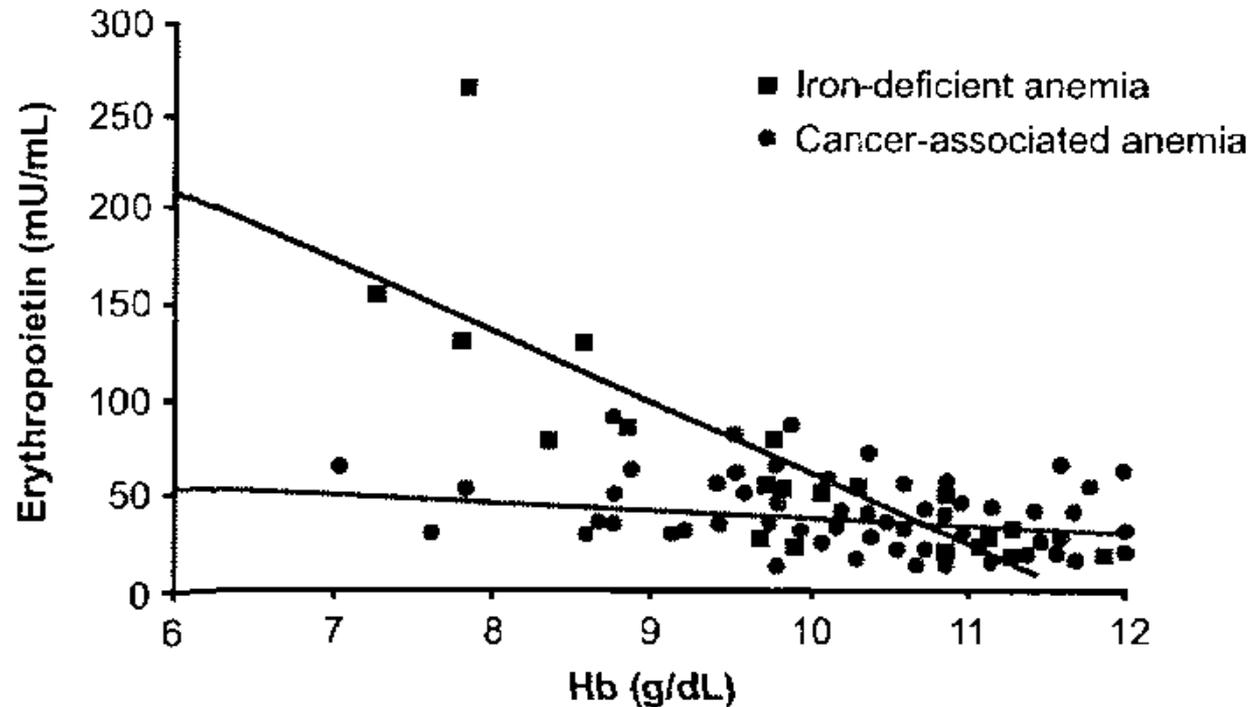
## Was ist Erythropoetin (EPO)?

- Ein Protein (hier: Hormon), welches die Produktion von roten Blutkörperchen stimuliert
- Ein Ersatz für das natürliche EPO, das in der Niere in ungenügendem Mass produziert wird



NB: Erythropoetin=Epoetin=EPO

## Erythropoietin Response to Anemia

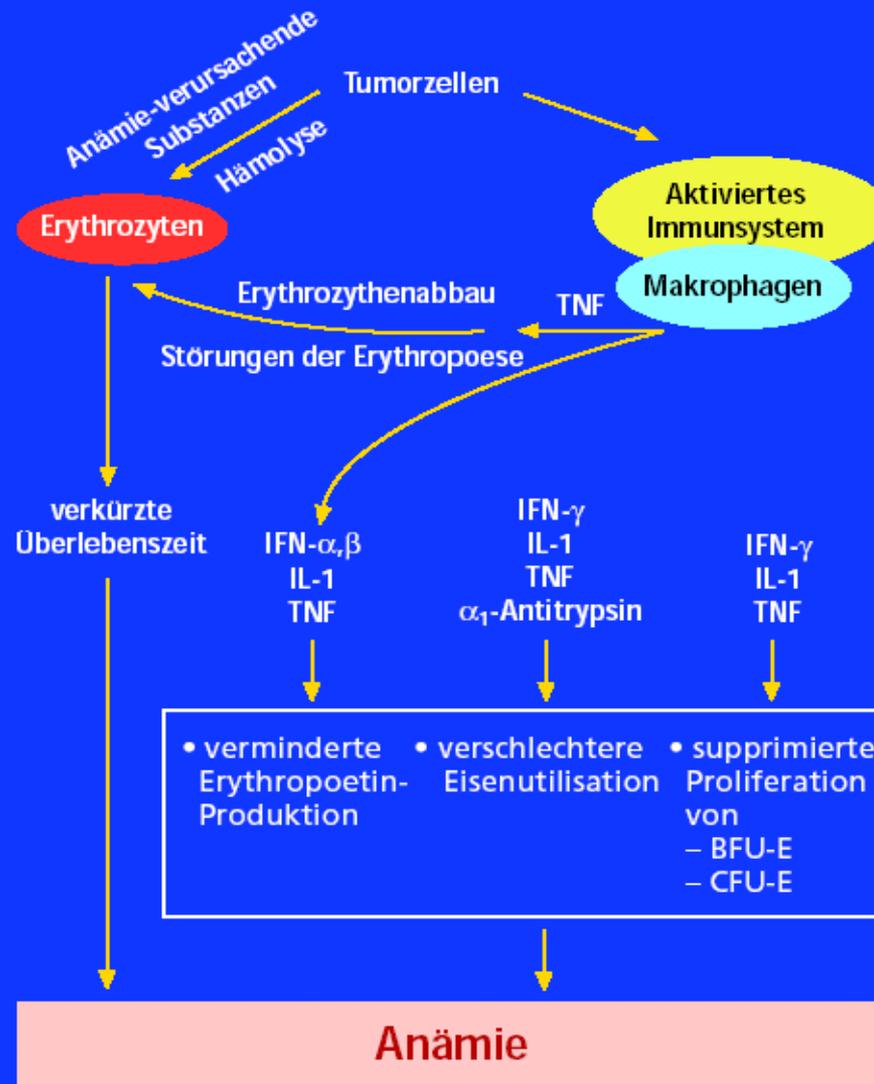


Miller et al. *N Engl J Med.* 1990;322:1689-1692.

SOURCE: Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer.

NEJM 322:1689-92, 1990. Copyright 1990 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

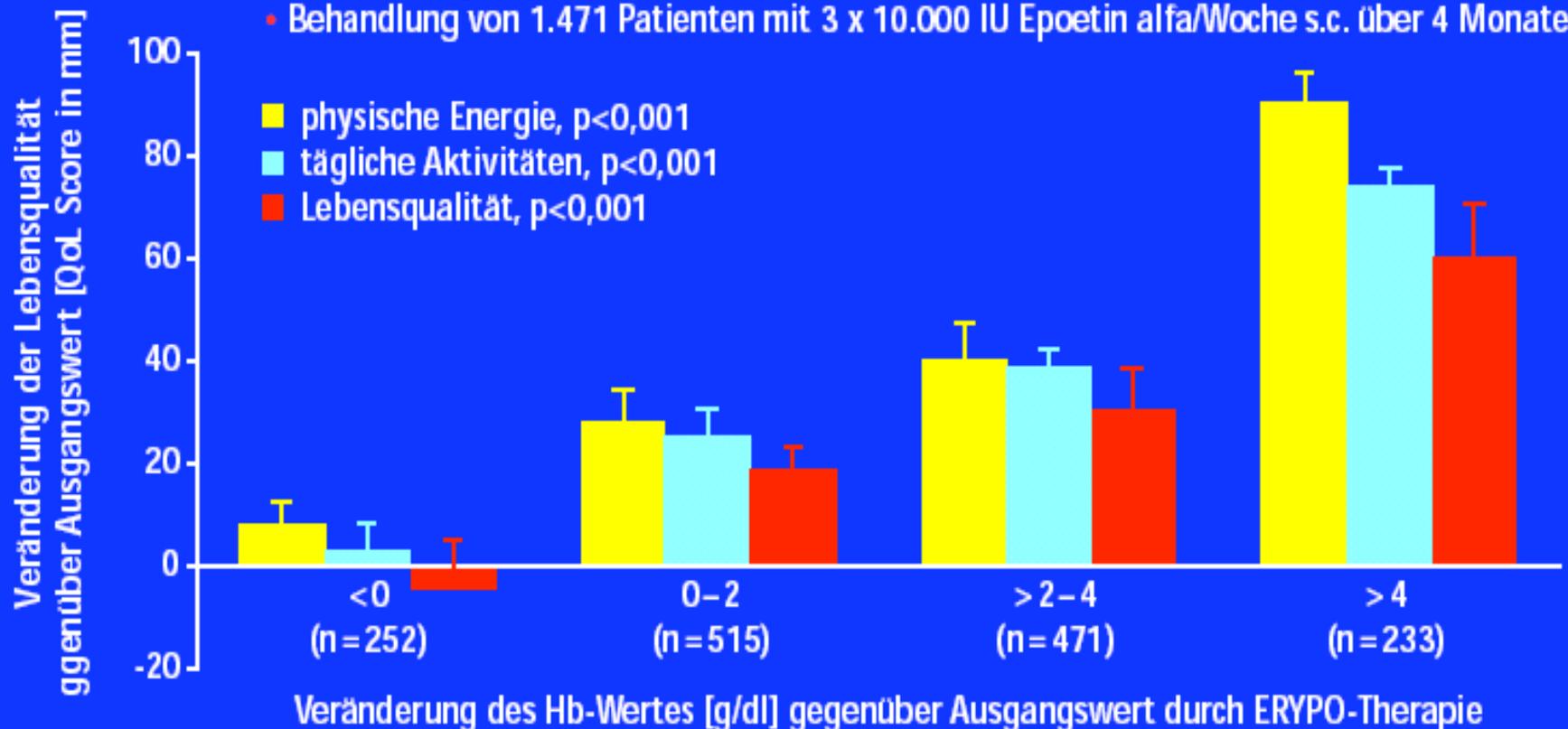
# Pathogenese der Tumoranämie – Cancer-related anemia –



# Signifikanter Einfluß des Hb-Wertes auf die Erschöpfung

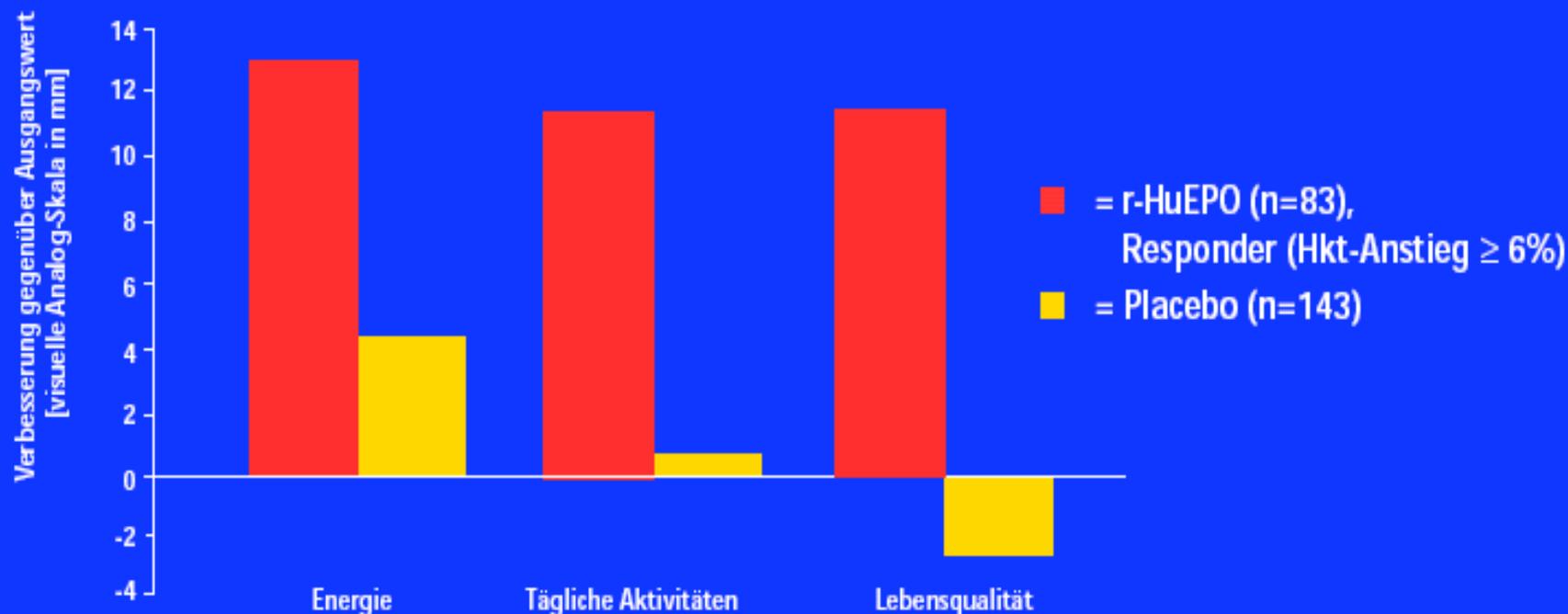
Durch Hb-Korrektur kann die anämieassoziierte Erschöpfung behandelt werden.

- Studiendesign: open-label, nicht randomisiert
- Behandlung von 1.471 Patienten mit 3 x 10.000 IU Epoetin alfa/Woche s.c. über 4 Monate



# Einfluß der Erythropoetin-Therapie auf Erschöpfung und Lebensqualität

- Studiendesign: doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert, open-label
- Behandlung von 413 anämischen ( $Hb < 10,5$  g/dl) Krebspatienten
  - Gruppe 1: ohne CT 100 IU r-HuEPO/kgKG 3x/Woche über 8 Wochen
  - Gruppe 2: mit CT 150 IU r-HuEPO/kgKG 3x/Woche über 12 Wochen
  - Gruppe 3: mit cisplatinhaltiger CT 150 IU r-HuEPO/kgKG 3x/Woche über 12 Wochen



## Hb-Korrektur mit Epoetin alfa – Dosierung

3 x wöchentlich 10.000 IU Epoetin alfa s.c. für 4 Wochen

Hb-Anstieg  $\geq 1\text{g/dl}$ :  
Beibehaltung der Dosis

Hb-Anstieg  $< 1\text{g/dl}$ : Dosisverdoppelung auf  
20.000 IU Epoetin alfa 3 x wöchentlich s.c.  
über 4 Wochen

Ziel-Hb: 12 g/dl

Hb-Anstieg  $< 1\text{g/dl}$ : Therapieabbruch

### Vorteile:

- Nebenwirkungsarm
- Selbstapplikation durch den Patienten möglich
- anhaltende Wirkung

ERYTHROPOIETIC THERAPY - DOSING AND TITRATION (1 of 3)<sup>1,2,3,4,5</sup>

INITIAL DOSING

TITRATION FOR NO RESPONSE

TITRATION FOR RESPONSE

PACKAGE INSERT DOSING SCHEDULE

|  |   |  |
|--|---|--|
| Epoetin alfa 150 units/kg 3 times weekly by subcutaneous injection | → | Increase dose of epoetin alfa to 300 units/kg 3 times weekly by subcutaneous injection |
| or<br>Epoetin alfa 40,000 units q wk by subcutaneous injection     | → | Increase dose of epoetin alfa to 60,000 units q wk by subcutaneous injection           |
| or<br>Darbepoetin 2.25 mcg/kg q wk by subcutaneous injection       | → | Increase darbepoetin to up to 4.5 mcg/kg q wk by subcutaneous injection                |
| or<br>Darbepoetin 500 mcg q 3 wks by subcutaneous injection        |   |  |

- If hemoglobin increases by more than 1 g/dL in a 2 week period, dose should be reduced by 25%.
- If hemoglobin exceeds 12 g/dL, hold therapy. Reinitiate therapy if hemoglobin falls below 12 g/dL at 25% dose reduction of the prior dose.

COMMONLY USED REGIMENS

|   |   |   |
|---|---|---|
| Darbepoetin 3 mcg/kg q 2 wks by subcutaneous injection <sup>6</sup>                 | → | Increase darbepoetin to 5 mcg/kg q 2 wks by subcutaneous injection <sup>6</sup>                 |
| or<br>Darbepoetin 200 mcg fixed dose q 2 wks by subcutaneous injection <sup>7</sup> | → | Increase darbepoetin to up to 300 mcg fixed dose q 2 wks by subcutaneous injection <sup>7</sup> |

See Adverse Effects of Erythropoietic Therapy (ANEM-A 3 of 3)

NEW REGIMENS BEING USED IN CLINICAL TRIALS

- Epoetin alfa 60,000 units loading dose subcutaneously then 120,000 units q 3 wks maintenance subcutaneously<sup>8</sup>
- Darbepoetin 4.5 mcg/kg q wk loading dose subcutaneously then 4.5 mcg/kg q 3 wks maintenance subcutaneously<sup>9</sup>

See Footnotes and References (ANEM- A 2 of 3)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia

*JAMA.* 2008;299(8):914-924.

**Context** The erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) erythropoietin and darbepoetin are licensed to treat chemotherapy-associated anemia in patients with nonmyeloid malignancies. Although systematic overviews of trials have identified venous thromboembolism (VTE) risks, none have identified mortality risks with ESAs.

**Data Extraction** Mortality rates, VTE rates, and 95% confidence intervals (CIs) were extracted by 3 reviewers from 51 clinical trials with 13 611 patients that included survival information and 38 clinical trials with 8172 patients that included information on VTE.

**Data Synthesis** Patients with cancer who received ESAs had increased VTE risks (334 VTE events among 4610 patients treated with ESA vs 173 VTE events among 3562 control patients; 7.5% vs 4.9%; relative risk, 1.57; 95% CI, 1.31-1.87) and increased mortality risks (hazard ratio, 1.10; 95% CI, 1.01-1.20).

## Conclusions

**Erythropoiesis-stimulating agent administration to patients with cancer is associated with increased risks of VTE and mortality. Our findings, in conjunction with basic science studies on erythropoietin and erythropoietin receptors in solid cancers, raise concern about the safety of ESA administration to patients with cancer.**

# *Chemotherapie & Blutarmut...*

- CIA (Chemotherapie induzierte Anämie)
  - Ursache v. „Fatigue“ reduzierter Lebensqualität
  - Blutarmut (Hämoglobin < 11 g/dL)
  - Milde- mittelschwere (9-11) häufig
  - Bis ca 75% der Patienten mit CT/ RT & CT
  - Ist behandelbar.....
- **ESA (Erythropoiese stimulierende Substanzen)**

• **Eisen**

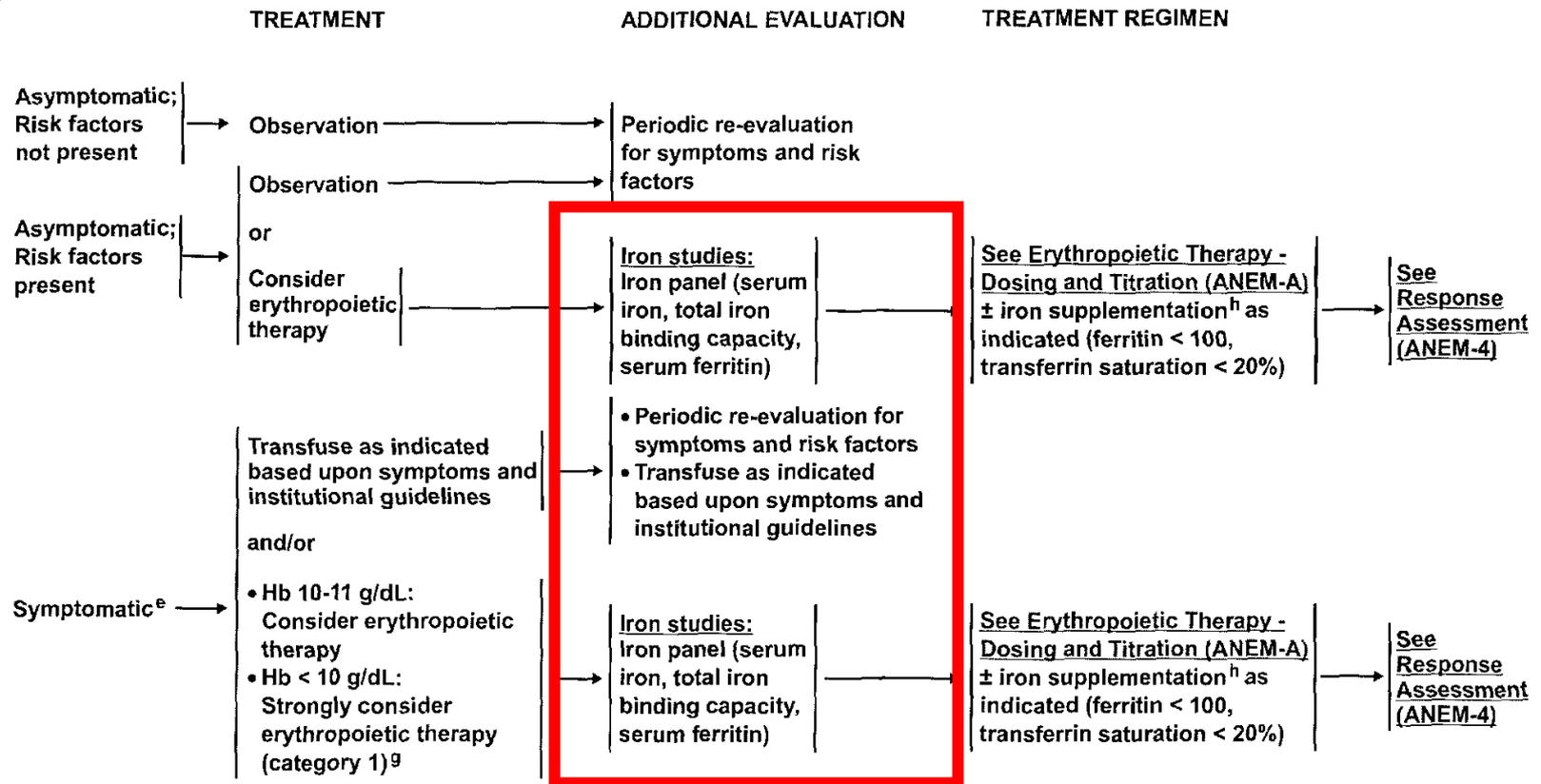
# Adjuvante Eisen- Therapie



Spurenelement

**Eisen schafft**

**Lebenskraft**



<sup>e</sup>See also NCCN Cancer-Related Fatigue guideline.

<sup>g</sup>Seidenfeld J, Piper M, Flamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Natl Cancer Inst 2001;93:1204-1214.

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol 2002;20(19):4083-4107.

<sup>h</sup>Oral iron is more commonly used but IV is under investigation. Preliminary data suggest that IV iron may be superior to oral iron (Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22(7):1301-1307. See Parenteral Iron Preparations (ANEM-B).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

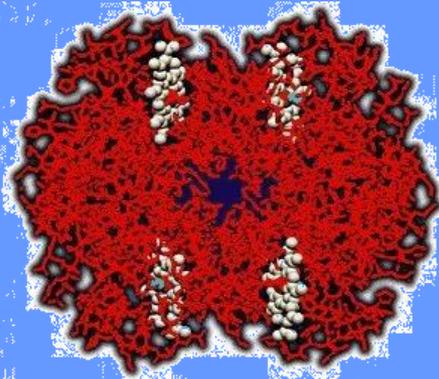


# „Eisenhaltige“-Proteine/Enzyme

---

## Hämoglobin:

O<sub>2</sub>-Transport



## Oxidoreduktasen 2(2Fe+2S)

Aldehyd-, Sulfite-, Xanthinoxidase

Xanthindehydrogenase

Ribonukleotidreduktase (Fe<sup>3+</sup>)

## Monooxidasen (Fe<sup>2+</sup>)

- Tryptophan-5, Thyrosin-3-MO, CytP450

Fettsäuredesaturase (2Fe<sup>2+</sup> 2Cytb5)

Δ-9-Desaturase

## Dioxigenasen (Fe<sup>2+</sup>)

a.) Aminosäuredioxigenasen (Fe<sup>2+</sup>)

b.) Lipoxygenasen (Fe<sup>2+</sup>)5,12,19-LOX

c.) Peroxidasen (Fe<sup>2+</sup>-PP-IX)

d.) NO-Synthasen (Fe<sup>2+</sup>-PP-IX)

## Verschiedenes

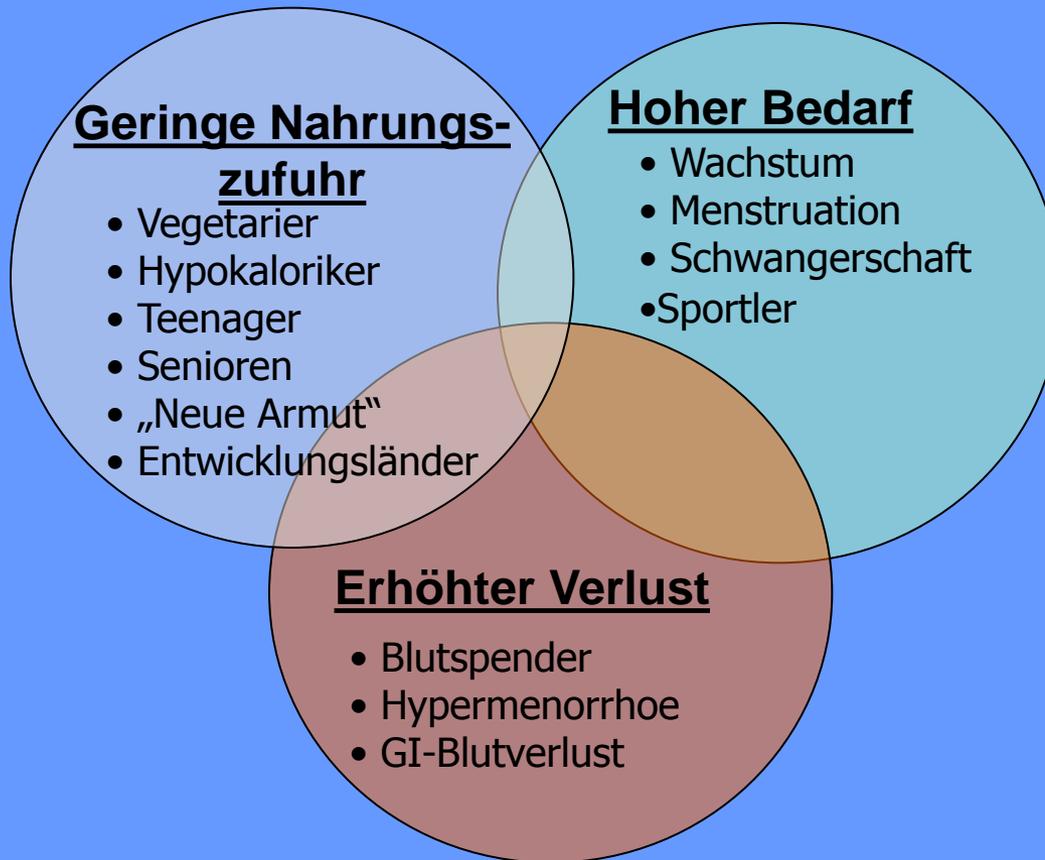
- Akonitase (4Fe+4S)

- Guanylat-Cyclase (Fe<sup>2+</sup> PP-IX)

- Aminophosphoribosyltransferase

# Ursache von Eisenmangel

---



# Symptome von latentem Eisenmangel

---

- Müdigkeit

Verdon et al. 2003; Patterson et al 2000, Patterson et al 2001

- Beeinträchtigte kognitive Funktion (Konzentrations- Gedächtnisschwäche)

Bruner et al. 1996

- Geringere aerobe Leistungsfähigkeit/leichtere Muskelermüdung

Hinton et al. 2000, Friedmann et al. 2001; Brutsaert et al. 2003

- Depressive Verstimmung/höhere Ängstlichkeit/geringeres seelisches Gleichgewicht

Verdon et al. 2003, Patterson et al 2000, Patterson et al 2001

- Thermoregulation (Kältegefühl, Frieren, Hitzewallungen)

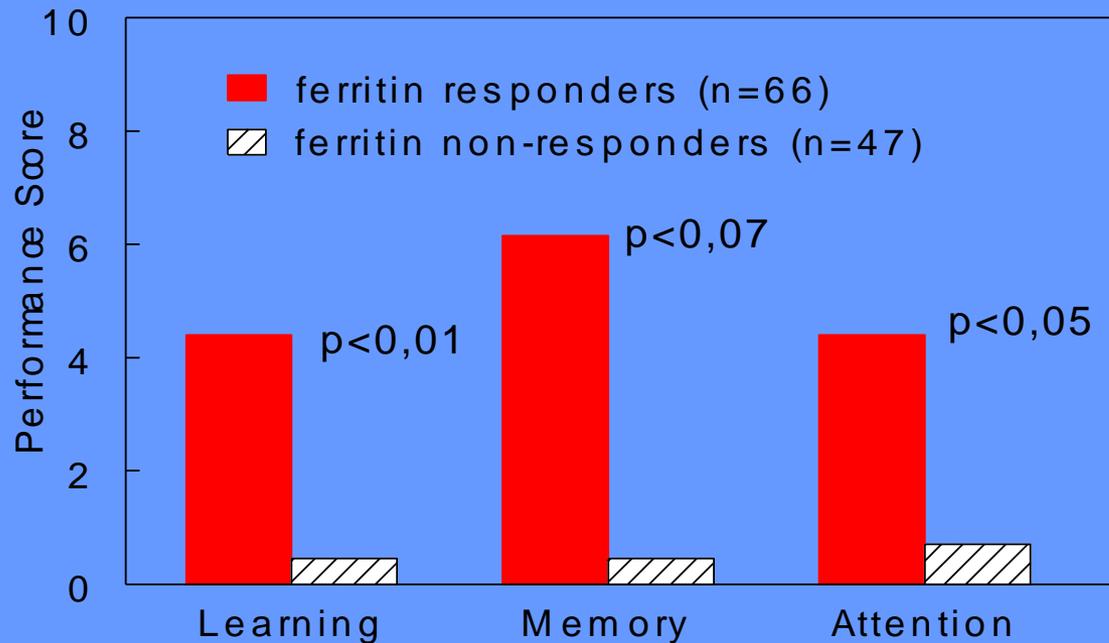
Rosenzweig et al. 1999

- Haarausfall, Nagelstörung? Trost et al. 2006, Earley 2003

- Reduzierte Schalfqualität Lee et al. 2001

- Herabgesetzte Immunfunktion Ahluwalia et al (2004)

# Bereits Eisenmangel ohne Anämie beeinträchtigt die kognitiven Funktion von jungen Frauen



Änderung der Test-Performance (z Scores) nach Behandlung mit 60 mg Fe/d über 16 Wochen in Abhängigkeit von der der Ferritinveränderung (5-7fache Verbesserung)

# Beeinträchtigung der Immunfunktion bei Eisenmangel ohne Anämie

**TABLE 2**

Laboratory measures of iron status by group

| Index   | Iron-deficient group<br>(n = 12) | Iron-sufficient group<br>(n = 49) |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| Serum ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )              | 13.2 (10.2, 17.0) <sup>1,2</sup> | 95.5 (52.5, 173.8)                |
| Serum transferrin receptor (mg/L)               | 7.97 $\pm$ 2.90 <sup>2,3</sup>   | 6.07 $\pm$ 1.39                   |
| Serum iron ( $\mu\text{g/L}$ )                  | 443.3 $\pm$ 126.2 <sup>2</sup>   | 813.4 $\pm$ 201.6                 |
| Total-iron-binding capacity ( $\mu\text{g/L}$ ) | 3048.3 $\pm$ 444.9               | 3038.7 $\pm$ 535.4                |
| Transferrin saturation (%)                      | 14.1 $\pm$ 3.8 <sup>2</sup>      | 26.8 $\pm$ 7.0                    |
| Red blood cells ( $\times 10^9/\text{L}$ )      | 4.27 $\pm$ 0.65                  | 4.58 $\pm$ 0.54                   |
| Hemoglobin (g/L)                                | 125.3 $\pm$ 17.8 <sup>2</sup>    | 139.5 $\pm$ 13.0                  |
| Hematocrit (%)                                  | 38.1 $\pm$ 5.7 <sup>2</sup>      | 42.3 $\pm$ 4.1                    |
| Mean cell volume (fL)                           | 89.25 $\pm$ 4.33                 | 92.84 $\pm$ 6.10                  |

<sup>1</sup> Geometric  $\bar{x}$ ; geometric  $\bar{x}$  -1 SD and +1 SD in parentheses.

<sup>2</sup> Significantly different from the iron-sufficient group,  $P < 0.01$  (ANOVA).

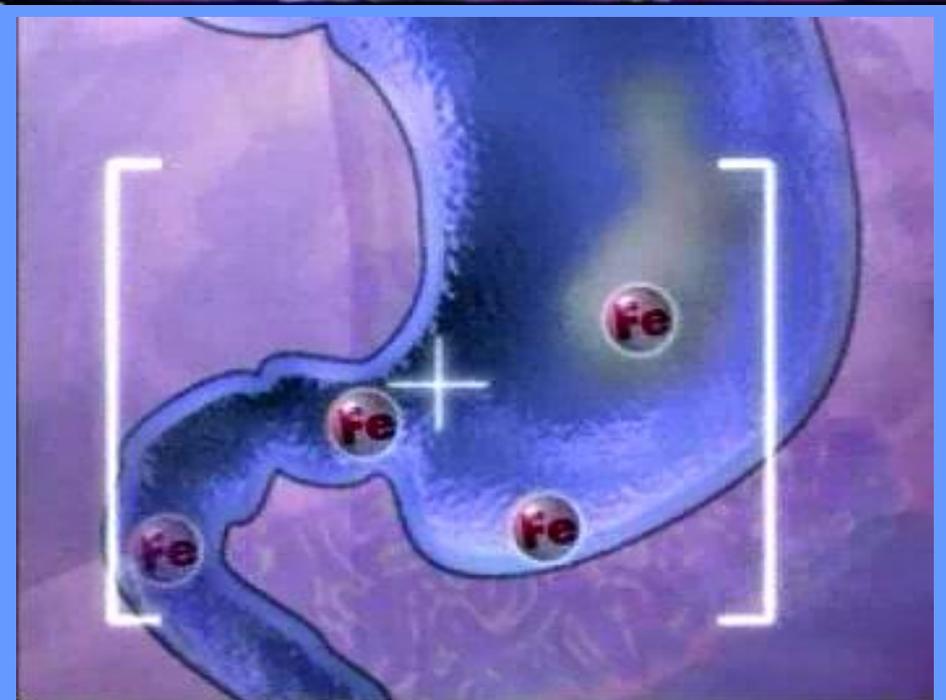
<sup>3</sup>  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .

**TABLE 3**

Lymphocyte proliferation response by group<sup>1</sup>

| Index                | Iron-deficient group          | Iron-sufficient group |
|----------------------|-------------------------------|-----------------------|
|                      | <i>cpm/1000 T cells</i>       |                       |
| Concanavalin A       |                               |                       |
| 3 mg/L               | 339 (138, 832) <sup>2,3</sup> | 741 (355, 1549)       |
| 12 mg/L              | 537 (214, 1349) <sup>3</sup>  | 1288 (575, 2884)      |
| 25 mg/L              | 525 (209, 1318) <sup>3</sup>  | 1380 (759, 2512)      |
| Phytohemagglutinin A |                               |                       |
| 5 mg/L               | 603 (204, 1778) <sup>4</sup>  | 1445 (562, 3715)      |
| 10 mg/L              | 1479 (741, 2951) <sup>4</sup> | 2455 (1175, 5129)     |

T-cell proliferation upon stimulation is impaired in ID women (only 40-50 % left)



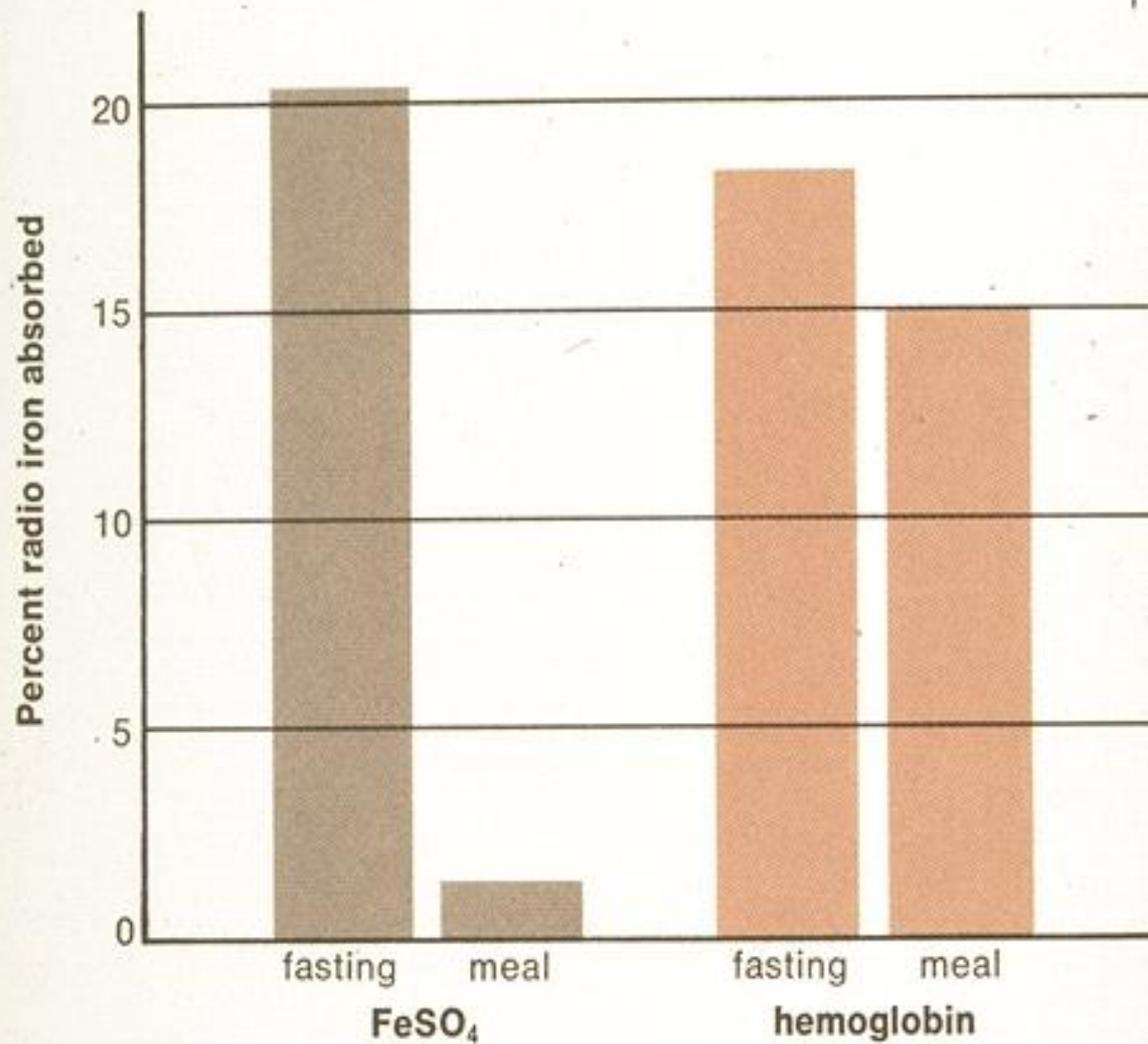


Fig 4. Absorption of iron from ferrous sulfate and hemoglobin—fasting and with food

## Iron supplementation in pregnancy—does the preparation matter?

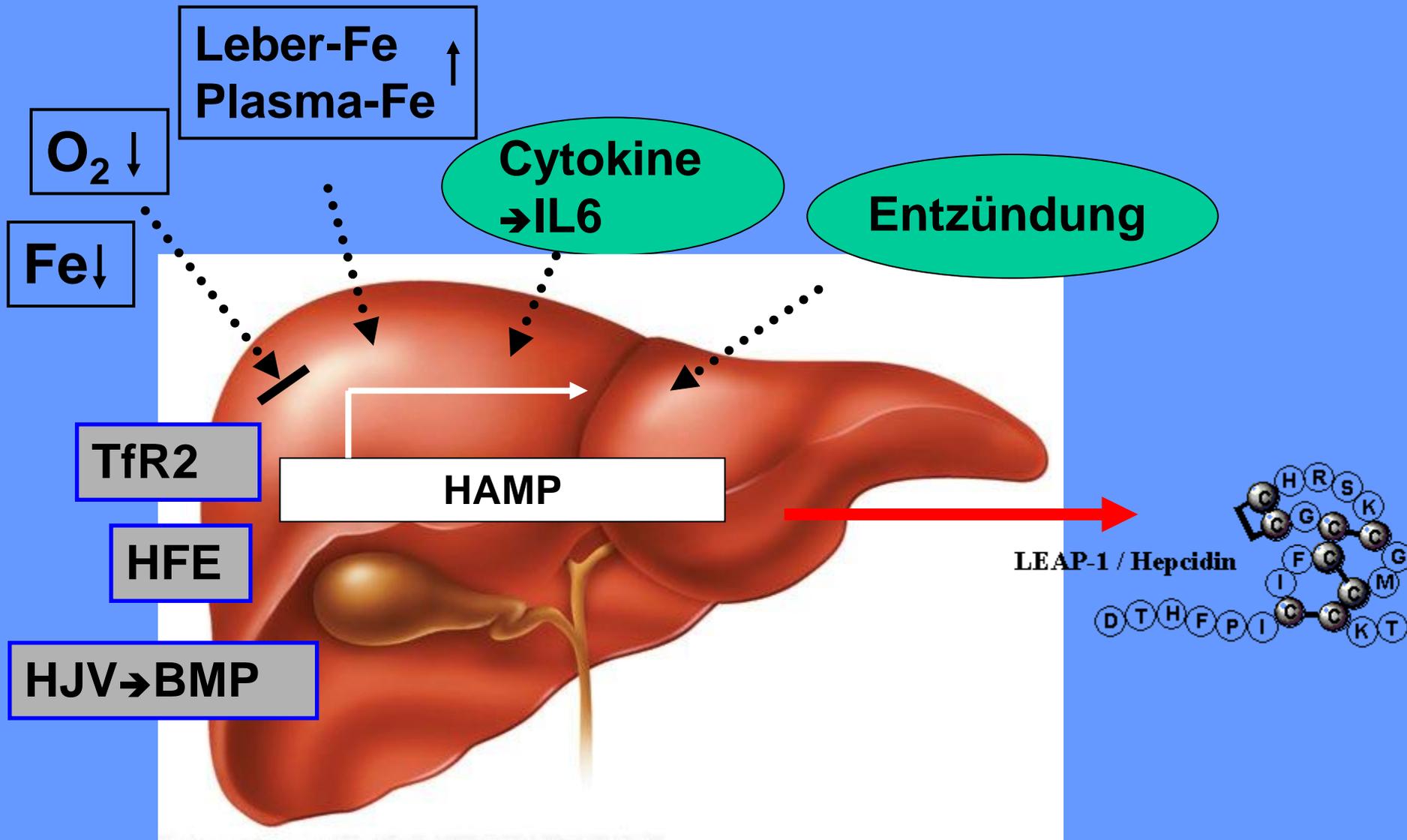
Nir Melamed · Avi Ben-Haroush · Boris Kaplan ·  
Yariv Yogev

**Table 1** Side effects and discontinuation rates for the various iron-supplement preparations

| Preparation                        | <i>N</i>    | Abdominal pain | Nausea    | Vomiting | Constipation | Diarhea  | Dyspepsia | Any        | Discontinued |
|------------------------------------|-------------|----------------|-----------|----------|--------------|----------|-----------|------------|--------------|
| Ferric polymaltose                 | 56 (12.4)   | 5 (8.9)        | 2 (3.6)   | 2 (3.6)  | 16 (28.6)    | 3 (5.4)  | 1 (1.8)   | 22 (39.3)  | 12 (21.4)    |
| Ferrous fumarate                   | 174 (38.4)* | 20 (11.5)      | 30 (17.2) | 6 (3.4)  | 57 (32.8%)   | 14 (8.0) | 10 (5.7)  | 98 (56.3)  | 34 (19.5)    |
| Ferrous sulfate (IR)               | 54 (120.0)  | 5 (9.3)        | 9 (16.7)  | 2 (3.7)  | 13 (24.1)    | 4 (7.0)  | 6 (11.1)  | 29 (53.7)  | 12 (22.2)    |
| Multivitamin with ferrous fumarate | 38 (8.4)    | 1 (2.6)        | 2 (5.3)   | 1 (2.6)  | 4 (10.5)     | 1 (2.6)  | 0 (0.0)   | 9 (23.7)*  | 4 (10.5)**   |
| Ferric bisglycinate                | 33 (7.3)    | 2 (6.1)        | 2 (6.1)   | 0 (0.0)  | 6 (18.2)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 7 (21.2)*  | 3 (9.1)**    |
| Ferrous sulfate (SR)               | 90 (19.9)   | 9 (10.0)       | 4 (4.4)   | 2 (2.2)  | 27 (30.0)    | 7 (7.8)  | 1 (1.1)   | 39 (43.3)  | 18 (20.0)    |
| Other                              | 8 (1.8)     |                |           |          |              |          |           |            |              |
| Total                              | 453 (100)   | 42 (9.3)       | 49 (10.8) | 13 (2.9) | 124 (27.4)*  | 29 (6.4) | 18 (4.0)  | 204 (45.0) | 83 (18.3)    |



# HEPCIDIN, Hormon des Eisenstoffwechsels



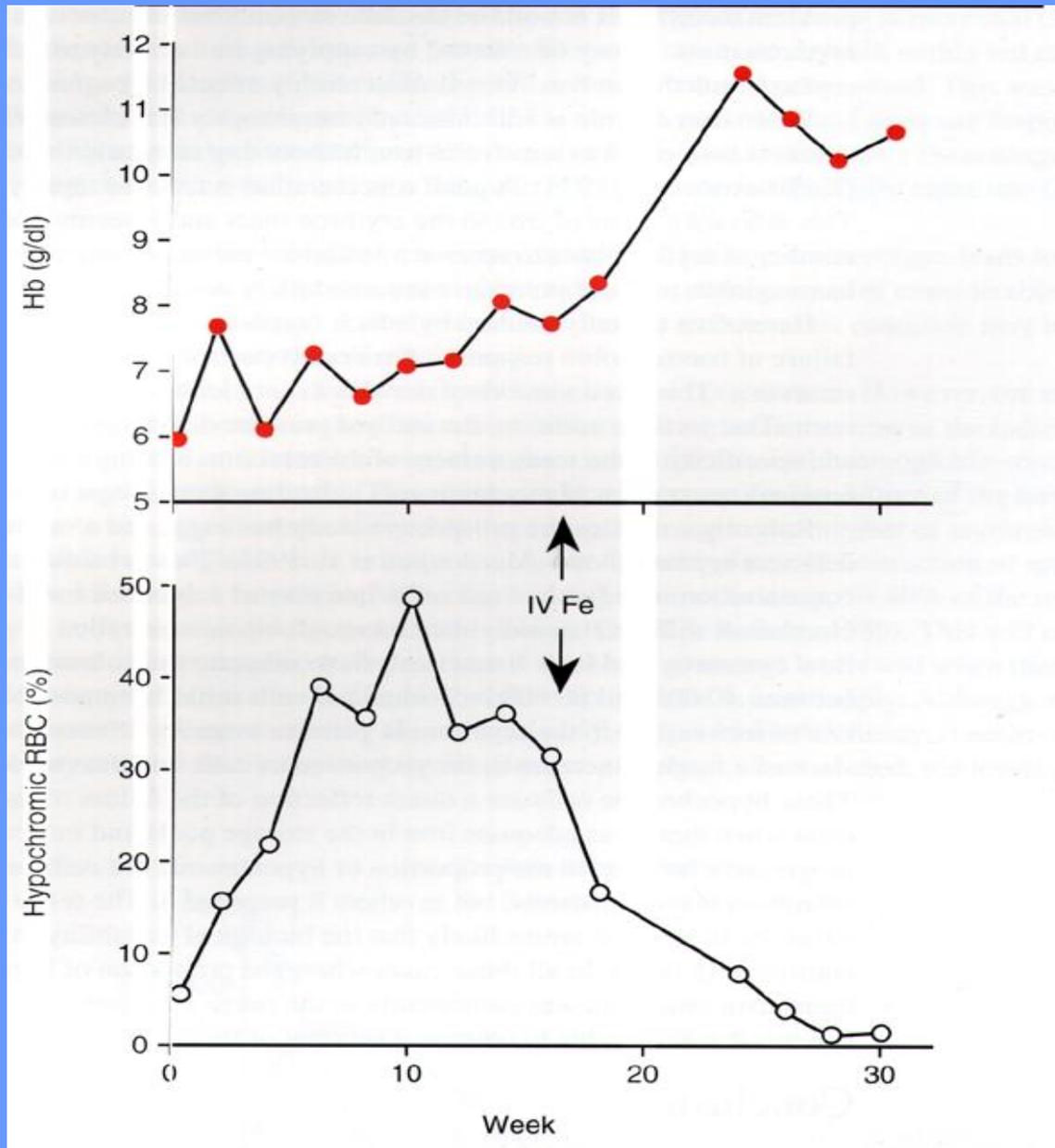
# Therapieoptionen

- **EISEN**

- oral

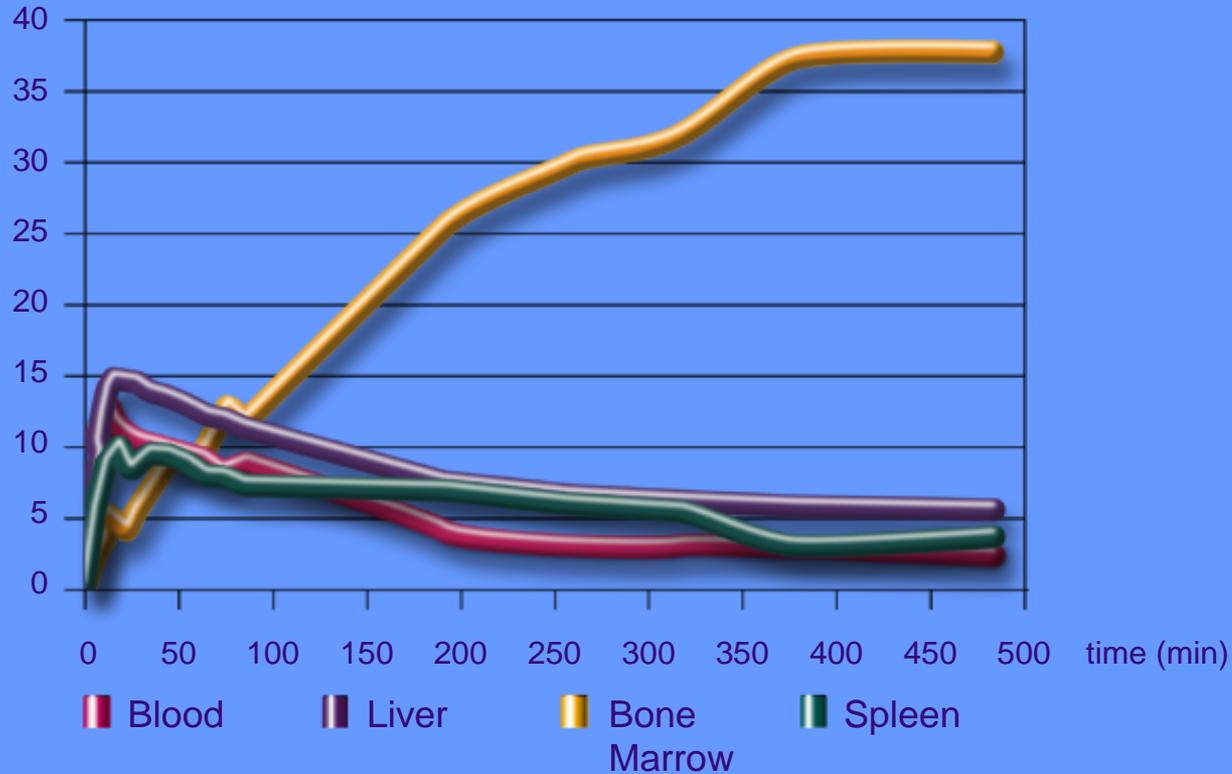
- **intravenös**

# Wechsel Fe oral >> Fe parenteral



# Iron Uptake and Distribution

Standard Uptake Value (SUV)



## Supplemental Iron: A Key to Optimizing the Response of Cancer-Related Anemia to rHuEPO?

DAVID H. HENRY

Allegheny University of the Health Sciences, Graduate Hospital,  
Philadelphia, Pennsylvania, USA

**Key Words.** Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) · Anemia · Intravenous iron · Iron deficiency · rHuEPO resistance · Serum ferritin · Transferrin saturation

**Table 1. Recommendations for Administering Parenteral Iron Products**

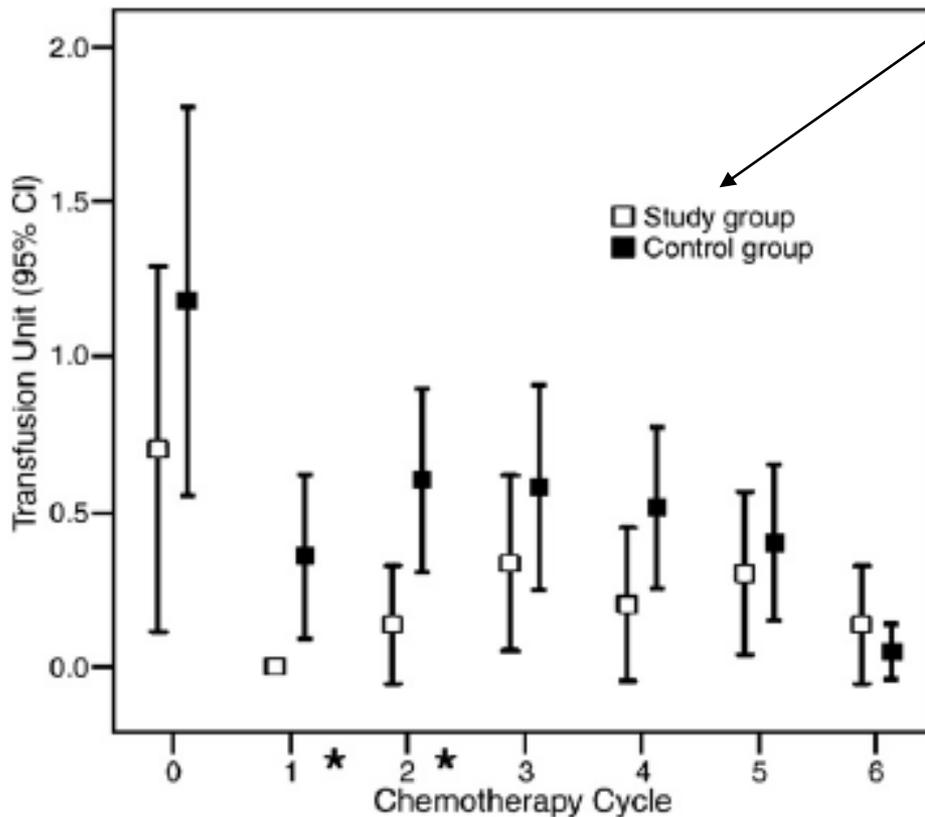
|                  | <del>Iron Dextran</del>   | <del>Ferric gluconate</del>  | Iron sucrose  |
|------------------|---|--|---|
| <b>Test Dose</b> | Required<br>25 mg slow iv push  | MD discretion<br>25 mg slow iv push or infusion                                      | MD discretion<br>25 mg slow iv push   |
| <b>Dosage</b>    | 100 mg over 5 min<br>Larger doses can be given up to total dose infusion over several hours | 125 mg over 10 min<br>Repeated dosing given 1-3 times/week<br>No total dose infusion | 100 mg over 5 min<br>Repeated dosing given 1-3 times/week<br>No total dose infusion |
| <b>Routes</b>    | IM (INFed®)<br>IV infusion  | IV injection/infusion  | IV injection/infusion   |

## Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy

Young Tae Kim\*, Sang Wun Kim, Bo Sung Yoon, Hye Jin Cho, Eun Ji Nahm,  
Sung Hoon Kim, Jae Hoon Kim, Jae Wook Kim

*Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Cancer Clinic, Yonsei University College of Medicine, CPO Box 8044, Seoul 120-752, South Korea*

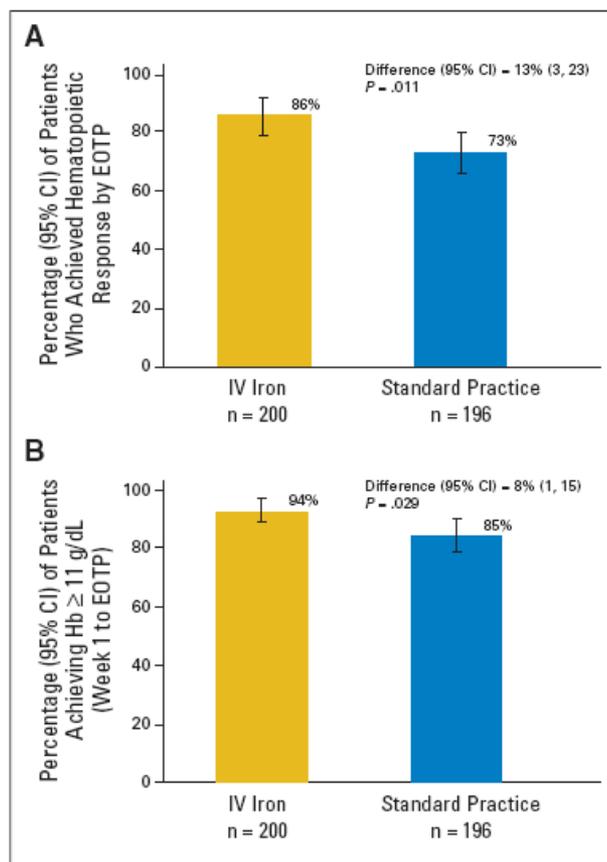
**Venofer = Eisensaccharat  
200 mg i.v.**



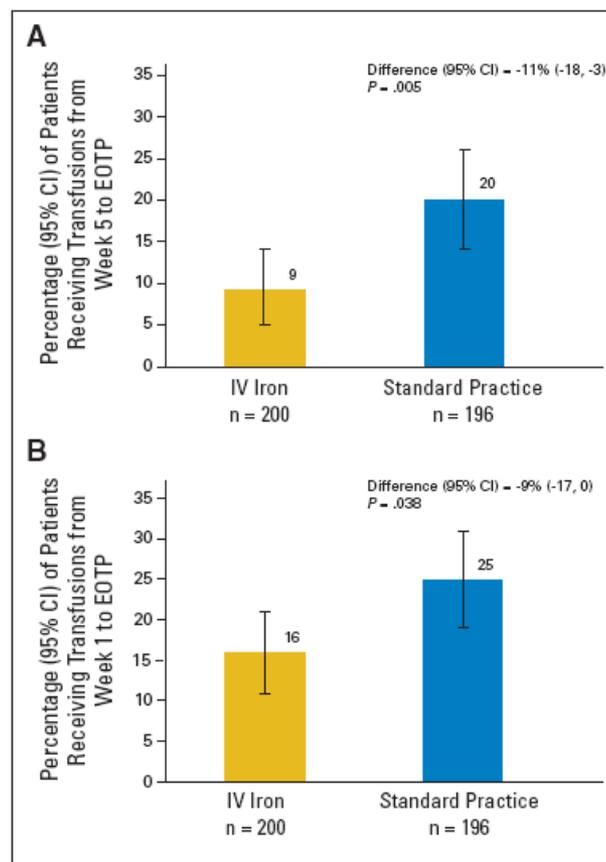
In conclusion, intravenous iron sucrose would be effective in the prevention of anemia in cervical cancer patients who receive concurrent chemoradiotherapy. However, further study of the effect of intravenous iron sucrose on tumor control and quality of life is necessary in this patient population.

## Randomized, Multicenter, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Darbepoetin Alfa Administered Every 3 Weeks With or Without Intravenous Iron in Patients With Chemotherapy-Induced Anemia

Laurent Bastit, An Vandebroek, Sevilay Altintas, Bernd Gaede, Tamás Pintér, Tamas S. Suto, Tony W. Mossman, Kay E. Smith, and Johan F. Vansteenkiste



**Fig 2.** (A) Kaplan-Meier proportion of patients achieving hematopoietic response (hemoglobin [Hb]  $\geq$  12 g/dL or an increase from baseline of  $\geq$  2 g/dL). (B). Kaplan-Meier proportion of patients achieving Hb  $\geq$  11 g/dL. EOTP, end of treatment phase; IV, intravenous.



**Fig 3.** (A) Kaplan-Meier proportion of patients receiving a RBC transfusion between week 5 to the end of treatment phase (EOTP). (B). Kaplan-Meier proportion of patients receiving a RBC transfusion between week 1 to the EOTP. IV, intravenous.

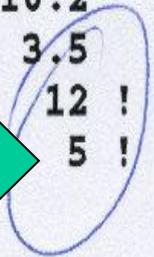
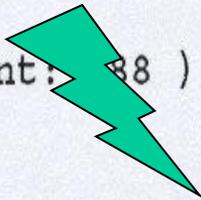
**ACHTUNG: EISEN *normal* ≠ EISENRESERVEN *normal* !!**

**EISENRESERVEN >>>> FERRITIN !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**

( < 20 mcg/L >> leere Eisenreserven )

Arzt: Herr PD Dr. med. Breymann Christian, Gynäkologie und Geburtshilfe FMH,  
Rechn.an: Groupe Mutuel, rue du Nord 5, 1920 Martigny

| Bestimmung                           | Resultat | Einheit/Vorwerte | Referenzbereich/Grenzwert | vgl. Bem. |
|--------------------------------------|----------|------------------|---------------------------|-----------|
| <b>Endbefund</b> ( Ihr Patient: 88 ) |          |                  |                           |           |
| <b>Eisenstoffwechsel</b>             |          |                  |                           |           |
| Eisen                                | 10.2     | μmol/l           | 8.8 - 27.0                |           |
| Transferrin                          | 3.5      | g/l              | 2.0 - 3.6                 |           |
| Eisensättigung von Transferrin       | 12 !     | %                | 16 - 45                   |           |
| Ferritin                             | 5 !      | μg/l             | 10 - 220                  |           |



# Therapieempfehlung: *Chemotherapiebedingte* Anämie

- ESA bei Symptomen, Hb 9-11 g/dL
- Hb < 9 g/dL zuerst Transfusion
- ESA nicht ! Prophylaktisch (Hb > 11 g/dL)
- Nur bei CT ! (nicht alleinige Anämie bzw RT)
- Stop bei Hb 12 g/dL !

## *Fakten zu ESA*

Anwendung 3 wöchentlich = 3x / Woche

Keine Verbesserung des Überlebens

Signifikant weniger Transfusionen

Kritischer Hämoglobinwert (NCCN: < 10.0 g/dL)

Keine Dosisescalation nach 6-8 Wochen

Optimale Eisentherapie

Nebenwirkungen:

Thrombose, Bluthochdruck, Krampfanfälle, PRCA

# *Komplementärmedizin.....*

- Mikronährstoffe/ Orthomolekulare Medizin
- Phytotherapie
- Ernährungsberatung („Krebsdiäten“)
- Immuntherapie
- Massagen, Relaxation
- Akupunktur
- Physikalische Medizin

# Behandlung der Anämie

Viele Krebspatienten erhalten zur Zeit keine Anämiebehandlung

