

27. Februar 2020

Eisenmangelanämie bei Tumorpatienten: Leitlinien-Empfehlungen vs. Behandlungspraxis

Bis zu 63% der onkologischen Patienten leiden an einem Eisenmangel (1). Hat sich bereits eine Eisenmangelanämie ausgeprägt, kann dies schwere Folgen für die Patienten haben: Dazu zählen die Beeinflussung der Chemotherapie (2), das häufigere Auftreten lokaler Rezidive (3), eine erhöhte Mortalitätsrate (4) sowie eine zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität (5). Laut nationaler Leitlinie (6) kann allein durch die Messung der Transferrinsättigung (TSAT) der Eisenstoffwechsel ausreichend zuverlässig überwacht werden: Liegt die TSAT < 20% ist von einer eisendefizitären Erythropoese auszugehen (6). Nationale (6) und internationale (7) Leitlinien empfehlen bei onkologischen Patienten mit Eisenmangel vorzugsweise die i.v. Eisensubstitution - sie nennen hierfür Eisencarboxymaltose als Möglichkeit (6, 7).

In Abhängigkeit von der Tumorentität weisen bis zu 63% der onkologischen Patienten einen Eisenmangel auf; im Durchschnitt aller Tumorentitäten leiden 33% der Patienten an einer Eisenmangelanämie (1). Damit einhergehen können vielfältige negative Auswirkungen auf die onkologische Grunderkrankung. Fünf namhafte Referenten fokussierten beim Experten-Talk von Vifor Pharma im Rahmen des Deutschen Krebskongresses auf das wichtige Thema „Eisenmangel in der Onkologie“. Sie erörterten sowohl Ursachen, Diagnostik und Therapie des Eisenmangels als auch die Risiken und Belastungen für Patienten, die eine Nichtbehandlung mit sich bringt.

Eisendefizit behandeln

Die Auswirkungen von Eisenmangel und Eisenmangelanämie bei Tumorpatienten sollten nicht unterschätzt werden. Neben den generell möglichen Symptomen eines Eisenmangels wie Fatigue, Beeinträchtigung des Immunsystems und kognitive Dysfunktion (8), bereitet eine Eisenmangelanämie weitere Probleme. Dazu zählt, dass sie die Therapie maßgeblich negativ beeinflussen kann: Das Risiko für eine Dosiserniedrigung und -unterbrechung im Verlauf einer Chemotherapie kann bei moderater Anämie 1,5-fach und bei schwerer Anämie sogar 2,8-fach erhöht sein (2).

Bei anämischen Patienten können häufiger Rezidive auftreten (3) und die Mortalitätsrate kann erhöht sein (4). Zudem kann eine Eisenmangelanämie die Lebensqualität der Betroffenen, wie die körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, das psychische Wohlbefinden und die Vitalität, beeinträchtigen (5).

Eisenmangel bei onkologischen Patienten: Was steckt dahinter?

Die Entstehung eines Eisenmangels bzw. einer Eisenmangelanämie bei onkologischen Patienten kann vielerlei Ursachen haben: So können die Eisenspeicher durch chronischen Blutverlust aufgrund des Tumors, Ernährungsdefiziten oder Resorptionsstörungen entleert werden. Ebenso kann ein Eisenmangel entstehen, wenn der Eisenbedarf infolge einer Erythropoese-stimulierende Agentien (ESA)-induzierten erhöhten Erythropoese steigt (9). Auch Knochenmarksinfiltrationen (10), Chemo- und Radio-Therapie (11) können eine Eisenmangelanämie bei onkologischen Patienten bedingen. Nach dem 4. Chemotherapie-Zyklus entwickelt etwa die Hälfte der Patienten eine Anämie (12).

Nicht zu vergessen ist der Tumor-induzierte Eisenmangel. Im Fokus steht hierbei das Peptidhormon Hepcidin, das bei chronischen Entzündungen von der Leber ausgeschüttet wird. Hepcidin reduziert nicht nur die Eisenresorption

aus dem Darm, sondern blockiert auch das vorhandene Eisen im Retikuloendothelialen System (RES), sodass es nicht für seine vielfältigen Funktionen im Körper zur Verfügung steht (6). Dieser funktionelle Eisenmangel macht 82% aller Eisenmangelfälle bei onkologischen Patienten aus (1).

Transferrinsättigung als diagnostischer Marker des Eisenmangels

Wird der Eisenmangel nicht behandelt, kann sich eine Eisenmangelanämie entwickeln (9) – die Hämoglobin (Hb)-Normwerte werden dann unterschritten (Hb-Wert < 12 g/dl bei Frauen, < 13 g/dl bei Männern) (6). Daher ist eine frühzeitige Diagnose des Eisenmangels von großer Bedeutung. Hierbei kommt der Bestimmung der Transferrinsättigung (TSAT) eine Schlüsselrolle zu; nimmt die TSAT ab, ist dies ein Zeichen für eine Verschlechterung der Eisenverfügbarkeit (6). Laut nationaler Onkopedia-Leitlinie kann allein durch die TSAT-Messung der Eisenstoffwechsel ausreichend zuverlässig überwacht werden: Liegt die TSAT < 20% ist von einer eisendefizitären Erythropoese auszugehen (6).

Therapie des Eisendefizits: Leitlinien befolgen

Für das Ziel der Normalisierung der Eisenspeicher und der Hb-Konzentrationen stehen neben Bluttransfusionen und Eisensubstitution u.a. ESA zur Verfügung. Bluttransfusionen sollten jedoch aufgrund der erhöhten Komplikations- und Mortalitätsraten (13) so lange wie möglich vermieden werden; bei ESA stellt das Thromboserisiko einen entscheidenden Nachteil dar (14, 15). Bei onkologischen Patienten mit Eisenmangel empfehlen nationale (6) und internationale (7) Leitlinien vorzugsweise die i.v. Eisensubstitution; diese kann den Hepcidin-Block beim funktionellen Eisenmangel umgehen (9). Als Möglichkeit der Korrektur eines Eisenmangels wird von den Leitlinien eine i.v. Eisensubstitution mit Eisencarboxymaltose (ferinject®)* (16) genannt (6, 7).

Eisencarboxymaltose (FCM): Klinische Daten

Das Dextran-freie Präparat ist charakterisiert durch seine hohe Komplexstabilität, die eine Applikation von bis zu 1.000 mg in einer Sitzung ermöglicht (6). Zudem zeigt Eisencarboxymaltose eine gute Wirksamkeit (17, 18). Auch klinische Daten unterstreichen den Nutzen von FCM bei onkologischen Patienten mit Eisenmangel. In einer nicht-interventionellen Studie führte FCM sowohl in der Monotherapie (n=233) als auch in Kombination mit einem ESA (n=46) dazu, dass der Hb-Wert innerhalb von 5 Wochen zunahm und sich anhaltend stabilisierte (19). Eine Interventionsstudie mit 19 Lymphom-Patienten zeigt, dass bei Chemotherapie-induziertem Eisenmangel und Eisenmangelanämie die i.v. Eisenmangeltherapie mit FCM zu einer schnellen Bereitstellung von Funktionseisen (TSAT) und zur effektiven Korrektur der Eisenmangelanämie führte. Die Hb-Werte stiegen nach 8 Wochen in der FCM-Gruppe signifikant höher (p=0,021) als in der Kontrollgruppe, die nach der im jeweiligen Krankenhaus üblichen Praxis behandelt wurde (20).

Des Weiteren konnte durch die i.v. Eisensubstitution mit FCM zur Behandlung der präoperativen Eisenmangelanämie bei Kolonkarzinom-Patienten das Transfusionsrisiko und die Krankenhausverweildauer im Vergleich zu einem historischen Kollektiv, das kein i.v. Eisen, jedoch orales Eisen erhielt, gesenkt werden (21). Die Minimierung von Transfusionen ist von großer Bedeutung, da Bluttransfusionen ein unabhängiges Risiko für Morbidität und Mortalität darstellen (22). Insgesamt hat Eisencarboxymaltose bei der Behandlung von Tumorpatienten mit Eisenmangelanämie eine gute Verträglichkeit gezeigt (19, 21).

* ferinject® ist indiziert zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können (16).

Quelle: Vifor

Literatur:

(1) Ludwig H, et al. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 2013; 24: 1886-1892.

(2) Family L, et al. The effect of chemotherapy-induced anemia on dose reduction and dose delay. *Support Care Cancer* 2016; 24(10): 4263-4271.

(3) Zhang Y, et al. Impact of preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 844.

- (4) Wan S, et al. Post-diagnosis hemoglobin change associates with overall survival of multiple malignancies – results from a 14-year hospital-based cohort of lung, breast, colorectal, and liver cancers. *BMC Cancer* 2013; 13: 340.
- (5) Lind M, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Brit J Cancer* 2002; 86: 1243-1249.
- (6) Hastka J, et al. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Stand Dezember 2018. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.htm>. Letzter Zugriff: 25. September 2019
- (7) Aapro M, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv96–iv110.
- (8) Nielsen P. Diagnostik und Therapie von Eisenmangel mit und ohne Anämie. UNI-MED Bremen 2009: 66-69.
- (9) Aapro M, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 2012; 23: 1954-1962.
- (10) Wilson J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess* 2007; 11(13): 1-202, iii-iv.
- (11) Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen – Langversion 1.1 – April 2017 – AWMF-Registernummer: 032/054OL.
- (12) Ludwig H, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293-2306.
- (13) Salim A, et al. Role of Anemia in Traumatic Brain Injury. *J Am Coll Surg* 2008; 207 (3): 398-406.
- (14) Bohlius J, et al. Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *J Natl. Cancer Inst* 2006; 98(10): 708-714.
- (15) Bokemeyer C, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43(2): 258-270.
- (16) Fachinformation ferinject[®], in der jeweils gültigen Fassung.
- (17) Beshara S, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol* 2003; 120(5): 853-859.
- (18) Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject[®]): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23(1): 11-16.
- (19) Steinmetz T, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemo-therapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 2013; 24: 475-482.
- (20) Hedenus M, et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol* 2014 Dec; 31(12): 302.
- (21) Calleja JL, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 543-551.
- (22) Bernard AC, et al. Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical-Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5): 931-937.