

AGO Austria/OEGGG

## **Erythropoese-stimulierende Proteine (ESP) bei Chemotherapie und Radiochemotherapie in der gynäkologischen Onkologie einschließlich des Mammakarzinoms – ein Konsensus der AGO Austria/OEGGG**

---

Für die AGO/OEGGG:

E. Petru<sup>1</sup>, S. Braun<sup>2</sup>, W. Stummvoll<sup>4</sup>, L. Angleitner-Boubenizek<sup>4</sup>, T. Scholl<sup>5</sup>, P. Sevelda<sup>6</sup>, C. Benedicic<sup>1</sup>, P. Speiser<sup>3</sup>, M. Klein<sup>7</sup>, A. Reinthaller<sup>3</sup>

1 Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Med. Univ. Graz

2 Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Med. Univ. Innsbruck

3 Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Med. Univ. Wien

4 Abteilung für Gynäkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

5 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Wilhelminenspital Wien

6 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Hietzing

7 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus St. Pölten

### **Präambel**

In letzter Zeit wurden internationale und nationale Empfehlungen (EORTC 2006 [1]; NCCN 2007 [2]; OEGHO 2007 [3], ASCO [35]) für die Behandlung von PatientInnen mit Chemotherapie-induzierter Anämie publiziert. Aus diesem Grund hat sich eine Expertengruppe der AGO<sup>1</sup> Austria/OEGGG<sup>2</sup> etabliert, um diese Empfehlungen für die gynäkologische Onkologie einschließlich des Mammakarzinoms zu adaptieren.

### **1. Therapieziele**

- Verbesserung der Lebensqualität
- Prävention von Bluttransfusionen und deren Risiken (erhöhtes Infektionsrisiko, Gefahr immunologischer Früh- und Spätreaktionen, Eisen- und Volumenüberlastung)

bei Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter Anämie.

### **2. Indikation für ESP**

Klinisch relevante, symptomatische **Chemotherapie-induzierte Anämie** mit einem Hämoglobinwert (Hb)  $\leq 10\text{g/dl}$

Vor Therapiebeginn Ausschluss einer Anämie anderer Ursache (z.B. Blutungsanämie, Tumor-assoziierte Anämie ohne Chemotherapie,

Eisenmangel, Hämolyse, chronische Infektionen, disseminierte intravasale Gerinnung, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel)

Eine ESP-Gabe bei Patientinnen unter Radiotherapie **ohne** gleichzeitige Chemotherapie wird ausdrücklich **nicht** empfohlen.

**Cave:** Schwer symptomatische Patientinnen mit einer Hämoglobinkonzentration <8g/dl benötigen eine rasche Anhebung der Hämoglobinspiegel mittels Bluttransfusionen. Bei diesen Patientinnen ist eine alleinige Behandlung mit ESP aufgrund der längeren Dauer bis zum Ansprechen nicht indiziert, eine begleitende bzw. additive Gabe von ESP ist sehr wohl indiziert.

### **3. Kontraindikationen**

- Anamnestische und/oder bestehende arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt, ischämischer Insult)
- Anamnestische und/oder bestehende venöse Thromboembolie (Pulmonalembolie, tiefe Beckenvenen- oder Beinvenenthrombose)
- Schwere unkontrollierte arterielle Hypertonie
- Weitere Kontraindikationen siehe die aktuellen Fachinformationen

### **4. Für die Therapie der Chemotherapie-induzierten Anämie zugelassene Präparate und deren Dosierungen**

<b>Verabreichungs-Häufigkeit</b>	<b>Erythropoese-stimulierende Proteine</b>	<b>Dosierung</b>
<u>3 x pro Woche</u>	Epoetin alfa (Erypo <sup>®</sup> )	10.000U 3 x /Woche
	Epoetin beta (NeoRecormon <sup>®</sup> )	10.000U 3 x /Woche
<u>Wöchentlich</u>	Epoetin alfa (Erypo <sup>®</sup> )	40.000U 1 x/Woche
	Epoetin beta (NeoRecormon <sup>®</sup> )	30.000U 1 x/Woche
	Darbepoetin alfa (Aranesp <sup>®</sup> )	150µg 1 x /Woche
<u>Alle 3 Wochen</u>	Darbepoetin alfa (Aranesp <sup>®</sup> )	500µg 1 x/3 Wochen

Eine Dosisanpassung an das Körpergewicht bzw. die Körperoberfläche ist nicht notwendig.

Der Behandlungserfolg mit ESP ist unabhängig vom Alter.

### **5. Kriterien des Therapieerfolges**

#### **5.1 Hämoglobin-Zielbereich**

Hb  $\geq$ 11,0g/dl und  $\leq$ 12,0g/dl

Auch nach Erreichen des Hb-Zielbereiches sind regelmäßige Hb-Kontrollen indiziert. Die Erhaltungsdosis ist individuell durch Dosisreduktion und/oder Verlängerung des Therapieintervalls anzupassen.

## 5.2 Hämoglobin-Ansprechkriterien (Studiendaten [2, 4, 5])

- **Hämoglobin-Ansprechen:** Anstieg der Hämoglobinkonzentration um  $\geq 2\text{g/dl}$  innerhalb von 12 bis 16 Wochen
- **Hämatopoetisches Ansprechen:** Anstieg der Hämoglobinkonzentration um  $\geq 2\text{g/dl}$  und/oder Erreichen eines Hämoglobin-Zielwerts von  $12\text{g/dl}$  innerhalb von 12 bis 16 Wochen

## 5.3 Weitere Ansprechkriterien

Der zytotoxische Effekt der Chemotherapie auf die Erythropoese ohne ESP-Therapie kann in einem Zeitraum von zwölf Wochen zu einem Hb-Abfall von bis zu  $4\text{g/dl}$  führen [6-9].

Deshalb kann als ESP-Therapieerfolg unter Chemotherapie auch gewertet werden:

- Hb-Anstieg  $< 1\text{g/dl}$  in vier Wochen
- Stabilisierung des Hb-Wertes

(Diese Bewertung steht im Widerspruch zur derzeit bestehenden IND-Richtlinie des Hauptverbandes der Sozialversicherungsträger, in der ein Ansprechen als Anstieg des Hämoglobinwertes von mindestens  $1\text{g/dl}$  in vier Wochen definiert wird.)

## 6. Evaluierung des Therapieerfolges

- Lebensqualität (ev. Fragebogen)
- Anämiesymptome, Performance-Status (Anamnese und Klinik)
- Hämoglobin
  - 4 Wochen nach Therapiebeginn bei einer ESP-Gabe 3 x pro Woche (Epoetin alfa  $10.000\text{ IE}$ , Epoetin beta  $10.000\text{ IE}$ )
  - 4 Wochen nach Therapiebeginn bei einer ESP-Gabe einmal pro Woche (Epoetin alfa  $40.000\text{ IE}$ , Epoetin beta  $30.000\text{ IE}$ , Darbepoetin alfa  $150\text{ }\mu\text{g}$ )
  - 6 Wochen nach Therapiebeginn bei einer ESP-Gabe einmal alle drei Wochen (Darbepoetin alfa  $500\text{ }\mu\text{g}$ )

## 7. Dauer der ESP-Therapie

- Nach Beendigung der Chemotherapie kann die Therapie mit ESP bis zu 4 Wochen weitergeführt werden.
- Wenn die in Punkt 5 definierten Ansprechkriterien innerhalb von 8 bis 9 Wochen nach Beginn der ESP-Therapie nicht erfüllt werden, sollte diese beendet werden.

## 8. Dosissteigerung

Sie wird generell NICHT empfohlen.

(Anmerkung: Eine Dosissteigerung um bis zu 100% der Initialdosis bei Patientinnen, die innerhalb von 4 Wochen nicht auf die Therapie ansprechen, ist bei Epoetin alfa und beta prinzipiell möglich. Sie erreicht jedoch nur bei weniger als 20% der PatientInnen den gewünschten Therapieerfolg [10].)

## **9. Sicherheit**

### **9.1 Thromboserisiko**

Der Hämoglobin-Zielbereich von 11 bis 12 g/dl sollte nicht überschritten werden. Besonders Hämoglobinwerte ab 14 g/dl, ein Anstieg des Hb-Wertes über 1g/dl innerhalb von 14 Tagen und die Anwendung höherer Erythropoetinindosierungen als in der Fachinformation zugelassen sind mit einem signifikant erhöhten Thromboserisiko verknüpft (relatives Gesamtrisiko gegenüber Patienten ohne ESP 1,56 bis 1,67) [11, 24, 25, 26, 35]. Die Thromboembolie erhöht nach einer rezenten Cochrane-Übersichtsarbeit auch die Mortalität mäßig (relatives Risiko 1,10)[24].

### **9.2 Weitere mögliche Nebenwirkungen**

- Arterielle Hypertonie
- Schmerzen bzw. Rötung an der Injektionsstelle (sehr selten)
- Bildung von Antikörpern gegen ESP (in der Onkologie selten)

### **9.3 Tumorwachstum und Überleben**

Auf vielen Tumoren wurden Erythropoetinrezeptoren nachgewiesen [siehe z.B. 28]. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Bindung von ESP an diese Rezeptoren und einem möglichen Proliferationsreiz von Malignomen ist nicht nachgewiesen worden. Ein solcher scheint aber auch nicht ausgeschlossen.

Studien, die den Zusammenhang zwischen der Gabe von ESP und dem Überleben untersucht haben, haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die publizierten Studien zum Überleben samt deren klinischen Eckdaten.

Konklusive Aussagen zu Tumorwachstum und Überleben im Zusammenhang mit einer ESP-Therapie können derzeit wegen widersprüchlicher Studienergebnisse nicht gemacht werden [11-18, 22-23, 24, 26-34, 36]. Diese unsichere Datenlage ist einer der Gründe für den angegebenen Hb-Zielbereich (Punkt 5.1).

## **10. Eisensupplementation unter ESP-Gabe**

Eine intravenöse Eisensupplementation (Fe-Gluconat, Fe-Succinat) kann bei funktionellem Eisenmangel, definiert mittels

- Transferinsättigung unter 20%
- normaler oder reduzierter Serum-Eisenspiegel
- normales oder erhöhtes Ferritin
- Anteil hypochromer Erythrozyten > 5%

- normaler mittlerer Erythrozyten-Hämoglobingehalt

zum schnelleren Erreichen des Therapieziels einer ESP-Gabe durchgeführt werden [19-21].

Die Transferrinsättigung sollte regelmäßig kontrolliert werden und 50% nicht überschreiten.

Eine perorale Eisensupplementation ist wegen fehlenden Ansprechens während einer Therapie mit ESP nicht indiziert [20].

## **11. Therapiealgorithmus bei Chemotherapie-induzierter Anämie**

*Abbildung 1*

**Fußnoten:**

- 1 AGO = „Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie“
- 2 OEGGG = „Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“

**Danksagung**

Die OEGGG/AGO dankt Herrn Dr. med. Norbert Hasenöhr, Medizinjournalist, für seine Hilfestellung bei der Erstellung dieser Leitlinie.

**Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie:**

1.4. 2008

**12. Literatur**

1. 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.
2. Rodgers GM et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Treatment-Related Anemia (V.3.2007). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf). Zuletzt aufgerufen am 2.11.2007.
3. Ludwig H et al.: Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Proteinen bei Chemotherapie-induzierter Anämie. Publikation in Vorbereitung
4. Ludwig H et al.: Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84(4):1056-1063.
5. Repetto L et al.: European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment. *Cancer Treat Rev* 2006;32 Suppl 2:S5-9.
6. Groopman JE and Itri LM: Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1616-1634.
7. Littlewood TJ et al.: Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-2874.
8. Dranitsaris G et al.: Chemotherapy-induced anaemia during adjuvant treatment for breast cancer: development of a prediction model. *Lancet Oncol* 2005;6(11):856-863.
9. Pirker R et al., A phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled study of patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer (SCLC) treated with platinum plus etoposide chemotherapy with or without darbepoetin alfa. *J Thorac Surgery* 2007; 2 (Suppl 4): S433-S434
10. Reed N et al.: Impact of epoetin beta on the survival of anemic patients with ovarian cancer receiving platinum-based chemotherapy. ASCO Annual Meeting 2005. Abstract #5102. <http://tinyurl.com/36cko8>. Zuletzt aufgerufen am 2.11.2007.
11. 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.

12. Henke M et al.: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-1260.
13. Leyland-Jones B et al.: Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-5972.
14. Wright JR et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1027-1032.
15. Overgaard J: Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4066-4074.
16. Smith RE, Aapro M, Ludwig H et al: 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* 2008; 26: 1040-1050
17. Aapro MS and Vaupel P: Erythropoietin: effects on life expectancy in patients with cancer-related anaemia. *Curr Med Res Opin* 2006;22(Suppl. 4):S5-S13.
18. Ross SD et al.: Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006;28(6):801-831.
19. Auerbach M 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.
20. Henry DH et al.: Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007;12(2):231-242.
21. Candelaria M et al.: Anemia in cervical cancer patients: implications for iron supplementation therapy. *Med Oncol* 2005;22(2):161-168.
22. Smith R et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy and radiotherapy: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1040-1050
23. Aapro M et al.: Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: Results of the Breast cancer - anemia and the value of erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 592-598
24. Bennett C et al.: Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. *J Am Med Ass* 2008; 299: 914-924



25. Volgger B, Petru E, Angleitner-Boubenizek L, Sevela P, Reinthaller A, Salzer H, Stempfl A, Gamper C, Deibl M, Marth C.: Higher rate of thrombosis in erythropoietin  $\beta$  twice weekly versus standard therapy in patients with gynecologic malignancy: An Austrian AGO trial. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 62
26. Glaspy J, Österborg A, Ludwig H et al.: Evaluation of the association between hemoglobin events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy-induced anemia (CIA): an integrated analysis of patient level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin alpha. *Eur J Cancer Suppl* 5 (2007) 147-148
27. Martin SC et al.: Cost-utility analysis of survival with epoetin-alfa versus placebo in stage IV breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 1153-1169
28. Larsson A et al.: Erythropoietin receptor expression in breast cancer and correlation to tamoxifen response. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1) 17-18
29. Overgaard J et al.: Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein aranesp for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck - The Danish head and neck cancer group DAHANCA 10 randomized trial. *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5: 7
30. Vansteenkiste J et al.: Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoietin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *JNCI* 2002; 94: 1211-1220
31. Hedenus M et al.: Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: Disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6941-6948
32. Grote T et al.: Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9377-9386
33. Crawford J et al.: A randomized trial comparing immediate versus delayed treatment of anemia with once-weekly epoetin alfa in patients with non-small lung cancer scheduled to receive first-line chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 210-220
34. Blohmer JU et al. Results with sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer: Results of a prospective, randomized, open and controlled AGO- and NOGGO-intergroup study. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 3) iii 128
35. Rizzo D et al.: Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 26: 132-149
36. Thomas G et al.: Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic in anemic patients

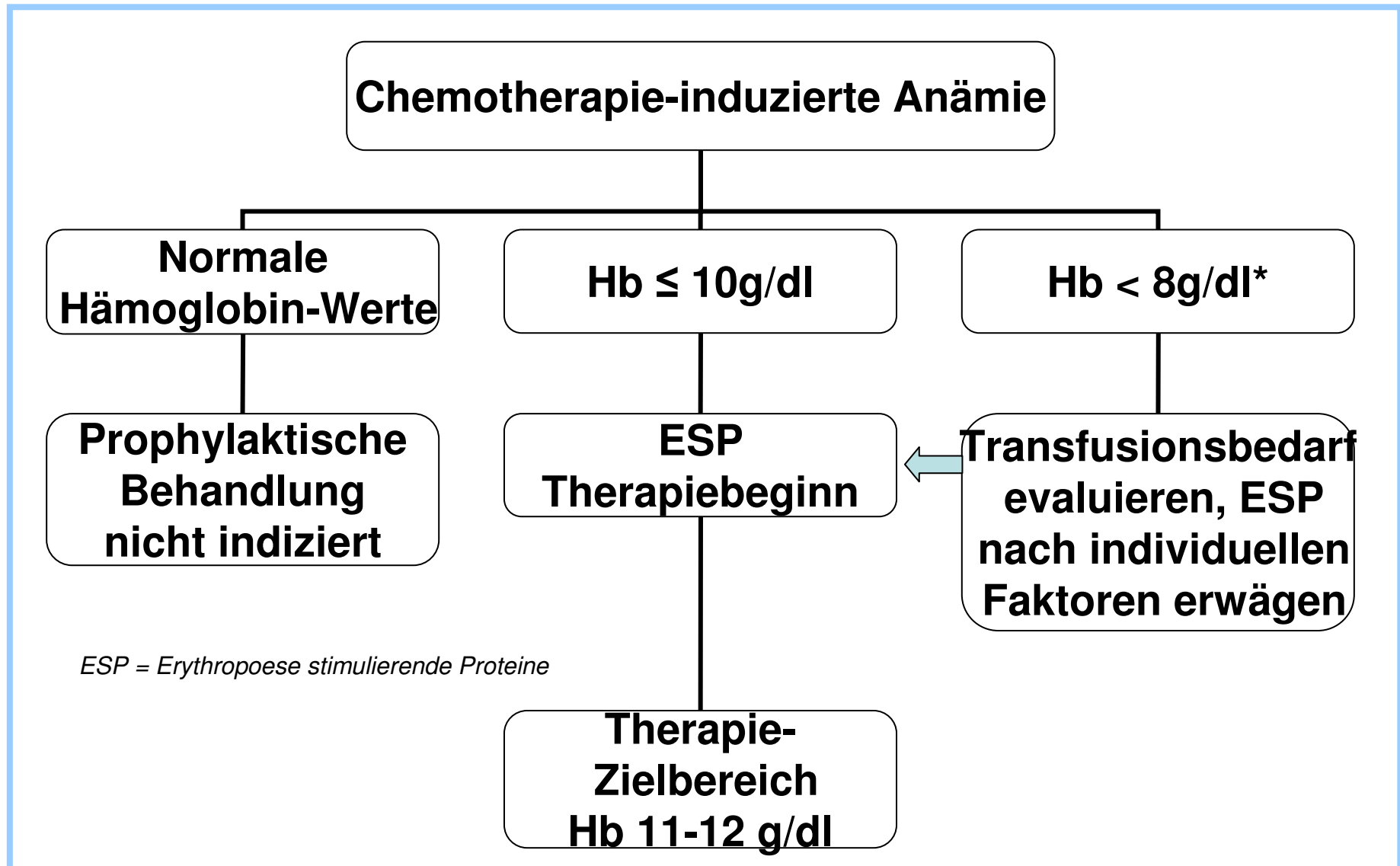
receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer.  
Gynecol Oncol 2008; 108: 317-325

Tabelle 1: Gabe von Erythropoese-stimulierenden Proteinen (ESP) und Überleben von Patienten mit Malignomen – Übersicht über die klinischen Eckdaten der wichtigsten klinischen Studien

Autoren	Primärtumor(en)	Anzahl von Patienten	Art der tumorspezifischen Therapie	Verwendetes ESP	Hb-Grenzwert als Indikation zur ESP-Therapie	Hb-Zielwert	Überleben als Studienziel	Effekt auf das Überleben in Gruppe mit ESP
Moebus et al. 2007	<b>Mammakarzinom</b> , adjuvante Hochrisikosituation	1284	<b>Chemotherapie</b> 4x EC gefolgt von 4x Paclitaxel	Erythropoetin Beta 150 IE/kg 3x / Woche	Prophylaktische Applikation	Keine Angabe	ja	Kein Unterschied (p= 0,89)
Leyland-Jones 2005	Metastasiertes Mammakarzinom	939	Erstlinien- <b>Chemotherapie</b>	Erythropoetin Alpha 40.000 IE 1x / Woche	≤ 13,0 g/dl	12,0 bis 14,0 g/dl	ja	Signifikant ungünstig (p= 0,02)
Aapro et al. 2008	Metastasiertes Mammakarzinom	463	Erstlinien- <b>Chemotherapie</b> anthrazyklin- oder taxanhaltig	Erythropoetin Beta 30.000 IE 1x / Woche	≤ 12,9 g/dl	13,0 bis 15,0 g/dl	ja	Kein Unterschied (p=0,52)
Martin et al. 2003	Metastasiertes Mammakarzinom	55	<b>Chemotherapie</b> nicht-platinhaltig	Erythropoetin Alpha	Keine Angabe	Keine Angabe	nein	Günstiger Trend (p= 0,12)
Blohmer et al. 2003	<b>Zervixkarzinom</b> , adjuvante Hochrisikosituation	229	<b>Chemotherapie</b> gefolgt von <b>Radiotherapie</b>	Erythropoetin Alpha 10.000 IE 3x / Woche	≤ 12,9 g/dl	≥ 13,0 g/dl	ja	Signifikant günstigeres rezidivfreies Überleben (p= 0,03), günstiger Trend beim Gesamtüberleben (p= 0,20)
Thomas et al. 2008	<b>Zervixkarzinom</b> , FIGO IIb-IVa	109	<b>Radiochemotherapie</b> (Cisplatin)	Erythropoetin Alpha 40.000 IE 1x / Woche	≤ 13,9 g/dl	13,0 bis 14,0 g/dl	Ja	Ungünstiger Trend beim rezidivfreien Überleben (p= 0,65), ungünstiger Trend beim Gesamtüberleben (p= ?)
Marinaccio M et al. 2003	<b>Ovarialkarzinom</b> , FIGO Stadium Ic-IV	22	4-6 Wochen vor der Primärchirurgie	Erythropoetin Beta 150 IE/kg 3x / Woche	≤ 11,9 g/dl	Keine Angabe	Ja	Günstiger Trend (p= 0,14)
Pirker et al. 2007	Kleinzelliges <b>Bronchuskarzinom</b>	597	Platin + Etoposid- <b>Chemotherapie</b>	Darbepoetin 300 µg 1x / Woche	≤ 13,0 g/dl	13,0-14,0 g/dl	ja	Günstiger Trend (p= 0,43)

Grote et al. 2005	Kleinzelliges Bronchuskarzinom	224	<b>Chemotherapie</b>	Erythropoetin Alpha 150 IE/kg 3x / Woche	≤ 14,5 g/dl	14,0 bis 16,0 g/dl	ja	Kein Unterschied (p= 0,26)
Crawford et al. 2007	Nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom	216	Erstlinien- <b>Chemotherapie</b>	Erythropoetin Alpha 40.000 IE 1x / Woche	≤ 11,0 g/dl	11,0 bis 15,0 g/dl	nein	Kein Unterschied
Wright et al. 2007	Nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom	70	Palliative <b>Radiotherapie</b> oder keine tumorspezifische Therapie	Erythropoetin Alpha 40.000 IE 1x / Woche	≤ 12,1 g/dl	12,1 bis 14,0 g/dl	nein	Signifikant ungünstig (p= 0,04)
Vansteenkiste et al. 2002	Bronchuskarzinom	320	<b>Chemotherapie</b>	Darbepoetin 300 µg 1x / Woche	≤ 11,0 g/dl	13,0 bis 14,0 g/dl (Frauen), 13,0 bis 15,0 g/dl (Männer)	ja	Kein Unterschied
Hedenus et al. 2005	<b>Bronchuskarzinom, lymphoproliferative Malignome</b>	658	<b>Chemotherapie</b>	Darbepoetin 300 µg 1x / Woche	< 11,0 g/dl	12,0 bis 13,0 g/dl	ja	Kein Unterschied (p= 0,92)
Littlewood et al. 2001	Solide oder nicht-myeloische Malignome	375	<b>Chemotherapie</b>	Erythropoetin Alpha 150-300 IE/kg 3x/Woche	≤ 10,5 g/dl	12,0 bis 15,0 g/dl	nein	Günstiger Trend (p= 0,13)
Henke et al. 2003	<b>HNO-Tumoren</b>	351	<b>Radiotherapie</b> (primär definitiv oder adjuvant)	Erythropoetin Beta 300 IE/kg 3x / Woche	≤ 12,0 g/dl (Frauen), ≤ 13,0 g/dl (Männer),	12,0 bis 14,0 g/dl (Frauen), 13,0 bis 15,0 g/dl (Männer)	ja	Signifikant ungünstigeres lokalrezidivfreies Überleben (p= 0,0008) und Gesamtüberleben (p= 0,02)
Overgaard et al. 2007	HNO-Tumoren	522	<b>Radiotherapie</b>	Darbepoetin 150 µg 1x / Woche	≤ 14,0 g/dl (Frauen), ≤ 13,0 g/dl (Männer),	14,0 bis 15,5 g/dl	ja	Signifikant ungünstigeres lokalrezidivfreies Überleben (p= 0,02) und tumorfreies Überleben (p= 0,004), ungünstiger Trend für Gesamtüberleben (p= 0,08)
Smith et al.	Verschiedenste solide Tumoren,	989	<b>Keine</b>	Darbepoetin	≤ 11,0 g/dl	12,0 bis	ja	Signifikant ungünstig

2008	u.a. Bronchus-, Mamma-, Prostata-, Nieren-, Zervix-, und Ovarialkarzinom		<b>tumorspezifische Therapie</b>	6,75 µg alle 4 Wochen		13,0 g/dl		(p= 0,02)
------	--	--	----------------------------------	-----------------------	--	-----------	--	-----------



**ABB. 1**

Algorithmus zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie