



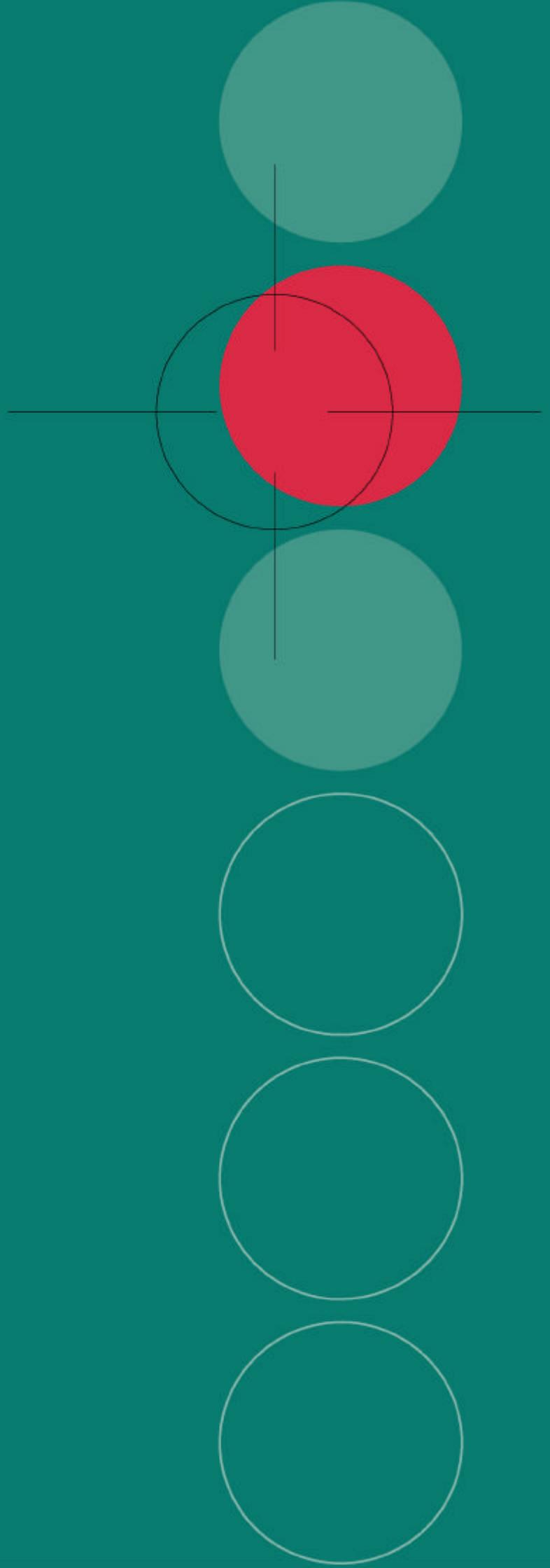
ÖSTERREICHISCHE  
AKADEMIE DER  
WISSENSCHAFTEN

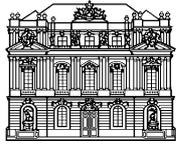


INSTITUT FÜR  
TECHNIKFOLGEN-  
ABSCHÄTZUNG

## ERYTHROPOIETIN BEI TUMORANÄMIE

EIN ASSESSMENT





# **ERYTHROPOIETIN BEI TUMORANÄMIE**

**EIN ASSESSMENT**

**INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG  
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN**

**Susanna Jonas, Dr.med.  
Claudia Wild, Dr.phil.**

**WIEN, JUNI 2000**

# Inhalt

Vorwort.....	I
Zusammenfassung .....	I
1 Einleitung .....	1
2 Erythropoietin: Technische Beschreibung.....	3
3 Registrierung von Erythropoietin.....	5
4 Anämiebestimmung .....	7
5 Stand des medizinischen Wissens: EPO bei Tumoranämie.....	9
5.1 Studienqualität.....	9
5.2 Therapieoptionen: Schwerpunkt – Transfusionen.....	11
5.3 Beurteilung der Wirksamkeit von Erythropoietin .....	11
5.4 Dosierung.....	13
5.5 Respondenz in Zusammenhang mit der Tumorart .....	13
5.6 Früherkennung von Respondenten .....	14
5.7 Lebensqualität.....	15
6 Ökonomische Aspekte.....	17
6.1 Messung von Nutzen .....	18
6.2 Kosten und Verbrauch in Österreich.....	20
7 Regulierung.....	23
7.1 Handlungsoptionen .....	23
7.2 Maßnahmen und Richtwerte .....	24
8 Literatur .....	27
Anhang.....	35
Glossar .....	35
Dokumentation der Informationsbeschaffung .....	36
Literaturbewertung.....	37

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 5.1-1: Ergebnisvergleich zwischen pharmaunterstützten (commercial) und unabhängigen (public) RCTs zu EPO .....	10
Tabelle 3-1: Erythropoietin bei Tumoranämie: Wirkstoffe, Produkte .....	5
Tabelle 5.1-1: Übersicht: EPO-Studien geordnet nach Autoren, Patienten und Studiendesign .....	10
Tabelle 6.2-1: Erythropoietin-Kosten .....	22
Tabelle A: Evidenzen wissenschaftlicher Studien – Evidenzstufen.....	37

# Vorwort

Assessments haben – zumindest in unserem Kulturraum – nicht das Ziel, das wissenschaftliche Fundament zur Rechtfertigung eines **Vorenthaltens medizinischer Maßnahmen mit unbestrittenem Nutzen** (= **Rationierung**) zu bilden, sondern zur Benennung jener **Interventionen**, die **ohne oder mit fragwürdigem Nutzen** erbracht werden (= **Rationalisierung**) beizutragen, bzw. Kriterien zur Bestimmung von gesichertem und fraglichem Nutzen aufzustellen.

Folgende Fragen sollen in diesem Health Technology Assessment beantwortet werden:

- Ist das medizinische Verfahren, die Intervention wirksam?
- Für wen?
- Wie stellt es sich im Vergleich zu Alternativen dar?
- Zu welchen Kosten?

Die zunehmende Anwendung von Erythropoietin – damit verbunden steigende Kosten – bei gleichzeitig umstrittener Wirkung war der Auslöser für das vorliegende Assessment. Die Aufgabe dieses Assessments ist es also, herauszuarbeiten, was an Wissen vorhanden ist, für welche Patienten Erythropoietin von Nutzen ist, und welche Patienten keinen oder marginalen Nutzen aus einer EPO-Gabe ziehen. Die Aufgabe ist es aber auch, zu benennen, was man *nicht* weiß, wo noch Unklarheit besteht, worüber keine Aussagen gemacht werden können.

Das **Assessment** kam auf Anregung der Argumentationsgruppe Heilmittel (Vertreter österreichischer Sozialversicherungsträger) zustande, **ist aber ausschließlich aus den Mitteln des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung finanziert**. Zeitgleich mit diesem Assessment wurde in den USA im Auftrag von AHRQ (Agency for Health Care Research and Quality) ein ebensolches durchgeführt – allerdings mit 4-fachem personellen und budgetären Aufwand: Die Resultate sind in großen Zügen dieselben. Der Aufwand und die Präzision der US-Darstellung ist weniger durch einen höheren Anspruch an wissenschaftliche Genauigkeit als durch Präzedenzfälle, dass derartige Assessments von der Pharmawirtschaft geklagt werden, zu erklären.

Bedanken möchten wir uns bei all jenen ExpertInnen, die uns für Interviews und in einem Expertengespräch ihre Zeit und Expertise widmeten. Hier bedanken wir uns insbesondere bei jenen ExpertInnen, die dieses Assessment vor Drucklegung gelesen haben und mit Anregungen zur Seite standen:

Prof. Dr. Richard Greil, LKH-Innsbruck

Prof. Dr. Renate Heinz, niedergelassene Hämatonkologin, Wien

DI Berthold Reichardt, BGKK.

Die Verantwortung für den Inhalt liegt selbstverständlich ausschließlich bei den Autorinnen.

**Assessment  
ist eine Synthese  
wissenschaftlicher  
Literatur ...**

**... und macht Aussagen  
zu gesichertem und  
fraglichem Nutzen von  
EPO bei Tumoranämie**

**Assessment ist aus  
Wissenschaftsmitteln  
finanziert**

# Zusammenfassung

**Fragestellung/Zielsetzung:** Die guten Ergebnisse der Behandlung renaler Anämien mit Erythropoietin (80-95 %ige Respondenz) lösten die Erwartung aus, dass die Ergebnisse der Behandlung anderer chronischer Anämien mit r-HuEPO ähnlich erfolgreich wären. Während allerdings Anämien bei chronischen Nierenerkrankungen durch einen Mangel an Erythropoietin bedingt sind, sind die Ursachen für Anämien bei Krebserkrankungen vielfältiger Natur. Dementsprechend sprechen nur 50-60 % der Patienten mit chronischer Anämie bei Krebserkrankung auf r-HuEpo an.

Nachdem es sich bei r-HuEPO um ein sehr kostspieliges Präparat handelt, und in Österreich wie auch in den USA r-HuEPO nicht nur in einem weitaus breiteren Indikationsrahmen als in anderen westlichen Ländern zugelassen ist, sondern auch wesentlich häufiger angewendet wird, stellten die Kostenträger den Bedarf nach Empfehlungen zum Einsatz von EPO bei Tumoranämie und zur Früherkennung jener 40 bis 50 % der Patienten, die nicht auf die r-HuEPO Gabe ansprechen, fest. Es ist das unmittelbare Ziel und die Aufgabe des Assessments, das Wissen für eine angemessene Selektion jener Patienten, die den größten Nutzen aus einer Behandlung mit r-HuEPO haben, zusammenzuführen.

**Technische Beschreibung:** Erythropoietin, ein beim gesunden Erwachsenen vor allem in den Nieren gebildetes Hormon, greift an Vorläuferzellen der Erythrozyten im Knochenmark an und fördert so die Ausbildung reifer roter Blutkörperchen. Es zählt zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Im onkologischen Bereich wird Erythropoietin bei Tumoranämie bzw. bei der durch Chemotherapie induzierten Anämie eingesetzt. Ziel ist die Anhebung des Hb-Wertes und die Vermeidung von Bluttransfusionen.

**Bewertung der Wirksamkeit** von EPO bei Tumoranämie: Ungefähr 4 Wochen nach Beginn der Erythropoietintherapie kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Hb-Werte im Vergleich zu Kontrollgruppen. Diese Patienten, die im Therapieverlauf einen Hb-Anstieg  $> 2$  g/dl erreichen, werden häufig als Responder bezeichnet. Die Responderrate liegt durchschnittlich bei 50-60 %.

Aus den vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten kann kein eindeutiger Unterschied in den Responderraten der einzelnen Tumorerkrankungen festgestellt werden. Gute Erfolgchancen einer Erythropoietinbehandlung finden sich bei Patienten mit stabilem Krankheitsbild, d. h. bei Patienten mit längerer Lebenserwartung und guten Heilungschancen.

Der große Vorteil einer Erythropoietintherapie besteht im Verzicht auf Bluttransfusionen, allerdings ist dies nicht immer möglich. 20-30 % der anämischen Patienten müssen trotz Erythropoietingabe Bluttransfusionen erhalten.

**Ökonomische Bewertung:** Über den Wert/Nutzen einer medizinischen Intervention zu entscheiden, ist keine leichte Aufgabe, zumal herkömmliche Konzeptionen fast immer den Nutzen an der lebensverlängernden Wirkung messen. Da der Maßstab der Lebensverlängerung bei der Behandlung von Tumoranämien mit Erythropoietin nicht angelegt werden kann, wird als Maßstab die Anhebung des Hämoglobin-Wertes, die Verhinderung/Reduktion von Transfusionen und daraus resultierend die gewonnene Lebensqualität angesehen.

In der ökonomischen Beurteilung stehen der Wert des Managements von Symptomen und der Wert der Lebensqualität als legitime klinische Behandlungsansätze nicht in Frage. Kontroversiell zeichnet sich aber die Frage ab, welche Patienten einen Nutzen aus der Gabe von EPO gemessen an Lebensqualitäts-

**Assessment gibt wissenschaftliche Basis für „angemessenen“ Einsatz von Erythropoietin**

**nur 50-60% der anämischen Tumorpatienten sprechen auf Erythropoietin an, ...**

**... davon müssen 20-30% weiterhin Transfusionen erhalten**

**Anämieabklärung und Früherkennung von Non-Respondern sind von großer Bedeutung**

Parametern (z. B. Hebung des Energie-Niveaus, funktionale Eigenständigkeit im Alltag) durch EPO haben. Da es sich bei EPO um eine sehr kostspielige Intervention handelt, wird eine gesteigerte Kosten-Nutzen Relation erwartet, wenn ausschließlich Patienten mit einer *langen Lebenserwartung* EPO erhalten, bei denen ein hoher Transfusionsbedarf zu erwarten ist, und eine *drastische Reduktion oder Verhinderung der Transfusionen* erreicht wird.

Der Schlüssel zur Zielgenauigkeit des Einsatzes von EPO ist die Vorhersagbarkeit von Transfusionsbedarf und von Response auf EPO. Nach Feststellung der angemessenen Indikation (Anämiebestimmung) und dem Ausschluß von Fehlindikationen hat die Früherkennung der Responder, bzw. der Non-Responder aus gesundheitsökonomischer Sicht oberste Priorität, und hier insbesondere unter jenen Patienten, die an einer der häufigen Tumorarten erkrankt sind.

**Maßnahmen zum kontrollierten Einsatz sind Zugangs- und Erfolgskontrolle, Anwendungsbeobachtung**

**Handlungsoptionen:** Die vorgeschlagenen Handlungsoptionen zu Einschränkungen von Anwendungen von Erythropoietin umfassen interne Maßnahmen der Qualitätssicherung (Auditing, Richtlinien) und externe Maßnahmen der Anwendungsüberprüfung (Controlling) und betreffen intra- wie extramurale Entscheidungsträger (Spitalerhalter und Sozialversicherungen). Eine **zweistufigen Vorgangsweise** erscheint zweckmäßig: Beschränkung der Anwendung auf zugelassene Indikationen, sowie Zugangs- und Erfolgskontrolle bei diesen Indikationen:

- Der Zugang zu EPO sollte jedenfalls auf die zugelassenen Indikationen – Tumoranämien – beschränkt sein.
- Innerhalb der Indikationsbereiche ist es notwendig, die Anämie genau abzuklären, Fehlindikationen auszuschließen, und Richtwerte für Beginn und Dauer der Behandlung, bzw. Kontrolle zur Respondenz sowie Abbruch der EPO-Gabe zu definieren.
- Eine Anwendungsbeobachtung, ob EPO in der verbesserten Tumor-Oxygenierung auch außerhalb klinischer Studien zum Einsatz kommt, ebenso wie eine Evaluierung zur Wirksamkeit in verschiedenen präoperativen Indikationsbereichen scheint notwendig.

# 1 Einleitung

Die Ergebnisse der Behandlung renaler Anämien mit r-HuEPO (gentechnologisch hergestelltes Erythropoietin) lösten – aufgrund der guten Ergebnisse mit 80 bis 95 %iger Respondenz – die Erwartung aus, dass die Ergebnisse der Behandlung anderer chronischer Anämien mit Erythropoietin ähnlich erfolgreich wären. Während allerdings Anämien bei chronischen Nierenerkrankungen durch einen Mangel an Erythropoietin, d. h. monokausal, bedingt sind, sind die Ursachen für Anämien bei Krebserkrankungen vielfältiger Natur. Dementsprechend sprechen nur 50 bis 60 % der Patienten mit chronischer Anämie bei Krebserkrankung auf r-HuEpo an.

Nachdem es sich bei r-HuEPO um ein sehr kostspieliges Präparat handelt, und in Österreich wie auch in den USA r-HuEPO nicht nur in einem weitaus breiteren Indikationsrahmen als in anderen westlichen Ländern zugelassen ist, sondern auch wesentlich häufiger angewendet wird, stellen die Kostenträger zunehmend den Bedarf nach Richtlinien zum Einsatz von EPO und zur Früherkennung jener 40-50 % der Patienten, die nicht auf die r-HuEPO Gabe ansprechen, fest.

R-HuEPO wurde in Österreich in einer lokalen Registrierung – damals noch nicht EU-Mitglied – Anfang der 90er Jahre, als einem der ersten Länder weltweit, für Tumoranämien zugelassen. Entsprechend den Vorschriften für gentechnologisch hergestellte Pharmaprodukte ist eine zentrale Registrierung bei der 1994 ins Leben gerufenen EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) notwendig. Die EMEA schränkte bislang die weitgefaßte Indikation der Tumoranämien auf Anämien bei platin-hältiger Chemotherapie ein, ließ aber im Juni 2000 EPO nun auch für den breiteren Indikationsbereich Chemotherapie-induzierte Anämie zu. Dieser Schritt ist durch die historische Entwicklung, nicht durch die klinischen Ergebnisse zu erklären.

Es ist das unmittelbare Ziel und die Aufgabe des Assessments, das Wissen für eine angemessene Selektion jener Patienten, die den größten Nutzen aus einer Behandlung mit r-HuEPO haben, zusammenzuführen. Eine Balance zwischen dem persönlichen Nutzen von Patienten durch EPO und einem verantwortungsvollen Einsatz von (limitierten) Ressourcen der Gesundheitsversorgung ist die übergeordnete Zielsetzung dieser wie anderer Evaluationen medizinischer Interventionen. Das Assessment soll die Basis für entsprechende Empfehlungen bilden, kann/will diese aber nicht formulieren, da in Richtlinien neben wissenschaftlicher Rationalität und Bewertung auch politische Werturteilsfragen zum Tragen kommen.

**die Ergebnisse der  
Behandlung Tumor-  
induzierter Anämien  
mit EPO sind teilweise  
unbefriedigend**

**Anwendungsrichtlinien  
sind gefragt**

## 2 Erythropoietin: Technische Beschreibung

Erythropoietin, ein beim gesunden Erwachsenen vor allem in den Nieren gebildetes Hormon, greift an Vorläuferzellen der Erythrozyten im Knochenmark an und fördert so die Ausbildung reifer roter Blutkörperchen. Es zählt zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Die Konzentration von Erythropoietin kann im Blutplasma bestimmt werden. Die Normalwerte liegen bei 10 bis 25 Units/l (Eckardt 1998).

**EPO stimuliert die Produktion roter Blutkörperchen**

Rekombinantes humanes Erythropoietin alfa bzw. beta wird gentechnologisch hergestellt und in Österreich von zwei pharmazeutischen Firmen vertrieben.

Bei chronischen Nierenerkrankungen kommt es auf Grund eines Erythropoietinmangels zur Ausbildung einer renalen Anämie. Der Einsatz von gentechnologisch hergestelltem Erythropoietin ist bei chronischer Niereninsuffizienz etabliert. Weiters wird Erythropoietin bei Frühgeborenen, HIV-Patienten und der Eigenblutvorsorge eingesetzt. Bei Leistungssportlern wird Erythropoietin – mißbräuchlich – als Dopingmittel verwendet.

Im onkologischen Bereich wird Erythropoietin bei Tumoranämie bzw. bei der durch Chemotherapie induzierten Anämie eingesetzt. Ziel ist die Anhebung des Hb-Wertes und die Vermeidung von Bluttransfusionen. Der Erfolg einer Erythropoietintherapie kann durch den Anstieg des Hb- bzw. Hk-Wertes und der Erythrozytenanzahl nachgewiesen werden.

**das Ziel ist die Therapie von Blutarmut**

Zu den Nebenwirkungen zählen Erhöhung des Blutdrucks und gehäuftes Vorkommen von Thrombosen. Speziell im onkologischen Bereich ist mit wenig Nebenwirkungen zu rechnen.

### 3 Registrierung von Erythropoietin

Eine Therapie mit rekombinantem humanen Erythropoietin (r-HuEPO) wurde zunächst zur Korrektur von Anämien bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eingesetzt. In Österreich<sup>1</sup> ist Epoetin alfa (Erypo, Janssen-Cilag) und Epoetin beta (NeoRecormon, Roche) für folgende Indikationen zugelassen (Austria Kodex 1998):

- Renale Anämie und Anämie bei Kindern unter Hämodialyse,
- Frühgeborenenanämie,
- Autologe Blutgewinnung,
- **Tumorinduzierte Anämie bzw. Anämie, die durch Chemotherapie bösartiger Tumoren und Bluterkrankungen hervorgerufen wird,**
- HIV und/oder AZT induzierte Anämie.

Das seit 1994 bestehende zentrale EU-Zulassungsverfahren bei der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), das für neue ethische (u. a. gentechnologisch hergestellte) Arzneimittel zuständig zeichnet, ließ Epoetin alfa und Epoetin beta für folgende Indikationen zu (CPMP/910/96):

- Renale Anämie bei Patienten in und vor Dialyse,
- Frühgeborenenanämie,
- Autologe Blutgewinnung,
- **Prävention und Behandlung von Anämien bei Erwachsenen mit soliden Tumoren und einer Behandlung mit platin-hältiger Chemotherapie (cisplatin; carboplatin).**

Die unterschiedliche Zulassung von Indikationen – platinhaltige Chemotherapien bzw. alle Chemotherapien – ist *nicht* durch die Ergebnisse der klinischen Studien zu erklären (vgl. Kap. 5), sondern durch die Entwicklung der Anwendungsgebiete des Präparates: Der (erfolgreiche) Einsatz von Erythropoietin in der Nephrologie war für die EMEA-Zulassung ausschlaggebend, die Zulassung auch bei nephrotoxisch-wirkenden (platin-hältigen) Chemotherapien zu gestatten. **Im Juni 2000 ließ die EMEA Erythropoietin nun ebenfalls für die breite Indikationsstellung – Chemotherapie-induzierte Anämie – in allen EU-Ländern zu.**

Dass die Breite der Zulassung einen Einfluß auf den Verbrauch hat, ist selbstredend: Ebenso wie in *Österreich* ließ die FDA (Food & Drug Administration) für die *USA* Erythropoietin in einem weiteren Indikationsrahmen (alle Chemotherapie-induzierten Tumoranämien) zu. Der Verbrauch von EPO liegt in diesen beiden Ländern *weit* über jenem in den EU-Ländern.

**EPO war bislang in Österreich (und den USA) für breiteren Indikationsbereich zugelassen als in anderen EU-Ländern**

**EPO-Verbrauch liegt in Österreich über jenem anderer EU-Länder**

Tabelle 3-1: Erythropoietin bei Tumoranämie: Wirkstoffe, Produkte

Land	Epoetin alfa	beta
USA	Procrit	n. z.
Österreich & Deutschland	Erypo	NeoRecormon
Rest-EU	Eprex	NeoRecormon

<sup>1</sup> Weil Österreich zu diesem Zeitpunkt noch nicht EU-Mitglied war, war eine nationale Zulassung von Erythropoietin notwendig.

Erypo befindet sich in Österreich (bis 2004) noch unter Grundpatentschutz; ein Antrag auf eine Verlängerung der Schutzfrist (Schutzzertifikat) für weitere fünf Jahre ist – wie bei allen umsatzträchtigen Präparaten – absehbar. Generika, die eine *durchschnittliche* Preisreduktion von 30 % mit sich bringen würden, sind also noch in weiter Ferne.

**EPO hat zahlreiche  
weitere  
Anwendungsgebiete:  
verbesserte  
Oxygenierung ...**

Ein Anwendungsgebiet, das in diesem Assessment explizit ausgeschlossen wurde, ist in der Verbesserung der *Oxygenierung* (verbesserte Organdurchblutung vor Strahlentherapie) absehbar. Erste Ergebnisse (Deutsche Ärztezeitung 99-00) zeigen gute Erfolge insbesondere in bezug auf Überlebenschancen. In den letzten beiden Jahren wurden auf zahlreichen Ärzteveranstaltungen die Ergebnisse präsentiert. Eine breite Anwendung in der Oxygenierung ist voraussehbar.

**... prächirurgische  
Indikationen**

Die Kostenträger vermuten – aufgrund der schlechten Datenlage kaum überprüfbar –, dass EPO weit auch über den schon breiten Indikationsrahmen hinaus zum Einsatz kommt: Für etwa allgemeine Müdigkeit oder Abgeschlagenheit ist EPO nicht zugelassen. Auch extensive prächirurgische Anwendungen, etwa in der Kieferchirurgie, wären zu evaluieren.

Jedenfalls ist zu betonen, dass Erythropoietin ein weites Anwendungsgebiet hat: Auch bei zielgerichteten Einschränkungen von EPO bei Tumoranämien, sind die Anwendungen vor dem Hintergrund der kritisch evaluierten klinischen Ergebnisse in der – noch experimentellen – Oxygenierung und vor chirurgischen Eingriffen *genau* zu beobachten.

## 4 Anämiebestimmung

Anämie ist eine häufige Komplikation im Rahmen von Tumorerkrankungen. Die Anämie kann mild (Hb 10.0-12.0 g/dl bei Frauen bzw. 10.0-14.0 g/dl bei Männern; NCI), mäßig (Hb 8.0-10.0 g/dl; NCI) oder schwer (Hb 6.5-7.9 g/dl; NCI) je nach Ausmaß der Grunderkrankung und der jeweiligen Chemotherapie ausgeprägt sein (Nowrouzian et al. 1996, Groopman & Itri 1999).

Die **Symptome** sind:

- Schwäche, Müdigkeit, Leistungsminderung
- Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel
- Blässe von Haut und Schleimhäuten, Nagelbett, Konjunktiven
- Dyspnoe, Tachykardie, Palpitationen.

Während Erythropoietinmangel die entscheidende Ursache für die renale Anämie darstellt (Eckardt 1998), sind die **Ursachen** der „cancer related anemia“ multifaktoriell, sie sind durch die Krebserkrankung selbst und durch Chemo- und Strahlentherapie bedingt:

- Blutverlust
- Mangelernährung, Resorptionsstörungen
- Infekte
- Medikamentös induziert (Chemotherapie!)
- Strahlungseinwirkung (Bestrahlung!)
- Knochenmarksinfiltration
- Freisetzung von Interleukin 1, TNF und Interferon-gamma führen zu Lebenszeitverkürzung der Erythrozyten und Störung der Erythropoese (Störung der Eisennutzung, Unterdrückung der erythroiden Progenitorzellen, inadäquate Erythropoietinproduktion).

Klinisch werden die Anämien in hypochrome (z. B. Eisenmangel), hyperchrome (z. B. Vitamin B 12-Mangel) und normochrome (z. B.: hämolytische und aplastische) Anämien eingeteilt. Die Tumoranämie zählt zu den Anämien der chronischen Erkrankungen und ist eine hyporegenerative, meist normozytäre, normochrome Anämie, charakterisiert durch reduziertes Serumeisen, reduzierte Eisensättigung und erhöhte bzw. normale Ferritinwerte (Berger et al. 1997).

**Nur eine korrekte Anämieabklärung ist die Voraussetzung für einen gezielten und effektiven Erythropoietineinsatz.**

### Literaturzitate

#### *Anämiehäufigkeit*

Von 2821 Patienten mit soliden Tumoren waren vor Beginn der Chemotherapie 17 % anämisch (Hb < 11 g/dl), beim 6. Chemotherapiezyklus 35 %, insgesamt erhielten 33 % der Patienten Bluttransfusionen. Bis zum 6. Chemotherapiezyklus entwickelten beim Lungenkarzinom 51 % der Patienten eine Anämie (davon erhielten 41 % mindestens eine Blutkonserve), beim Ovarialkarzinom hatten 49 % der Patientinnen ein Hb < 11 g/dl (Dalton et al. 1998).

Von 251 Mammakarzinom-Patientinnen unter adjuvanter Chemotherapie (prospektive Beobachtungsstudie, 1.10.1999-15.4.2000, 47 österreichische Zentren, vorläufige Ergebnisse) entwickelten 58.2 % eine Anämie (Hb < 12 g/dl), 19 % hatten ein Hb < 10 g/dl (Sevelda 2000).

Bei ca. 50 % von „early breast cancer“-Patientinnen entwickelte sich während 6 Chemotherapiezyklen eine Anämie (Hb < 10 g/dl) (Del Mastro et al. 1997).

**Anämie kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und ...**

**... unterschiedliche Ursachen haben**

**Anämiesymptome sind Müdigkeit und geringe Energie**

**eine Anämieabklärung ist vor EPO-Therapie unerlässlich**

# 5 Stand des medizinischen Wissens: EPO bei Tumoranämie

## 5.1 Studienqualität

Folgende Punkte erschweren den Vergleich und die Beurteilung der Interpretation der vorliegenden Erythropoietinstudien:

- Unterschiedliche Evidenzniveaus<sup>2</sup>
- Oft geringe Patientenzahl: Wenig große Studien (Patientenzahl) mit hohem Evidenzniveau
- Unterschiede bei Einschlusskriterien: Unterschiedliche Hb- bzw. Hk-Konzentrationen, unterschiedliche Anämieklassifikationen
- Nichtbeachtung von physiologisch unterschiedlichen Hb-Normalwerten bei Mann und Frau
- Kombination unterschiedlicher Tumorarten, unterschiedlicher Chemotherapien
- Erythropoietingabe: Dosisangabe in Unit/kgKG, unterschiedliche Dosierung, unterschiedliche Verabreichungs- und Beobachtungszeiträume
- Ergebnisse: Unterschiedliche Definitionen der zu erwartenden Ergebnisse (Hb-Anstieg, absoluter Hb-Wert, entweder nur Angabe von Hb- oder Hk-Werten, Voll- bzw. Teilresponder)
- Studienfinanzierung durch Pharmaindustrie: Der Einfluß der Finanzierung von klinischen Studien ist dieser Tage vielerorts, u. a. in renommierten medizinischen Zeitschriften (NEJM) Gegenstand kritischer Untersuchungen: Bodenheimer (2000, ebd.) trug verschiedene Nachweise zusammen: Während nur 5 % von Pharmafirmen gesponserte Studien für das untersuchte Produkt zu unliebsamen Ergebnissen kommen, erzielen 38 % der unabhängigen Studien „unfavorable“ Schlußfolgerungen (Friedberg in Bodenheimer). Allerdings ist zugunsten einer Forschungsfinanzierung durch die Pharmaindustrie zu betonen, dass zum einen kaum (finanzielle) Alternativen bestehen, und dass zum anderen dadurch auch frühe Anwendungen effektiver Präparate möglich werden.

Eine im Rahmen des US-amerikanischen Erythropoietin Assessments durchgeführte Analyse aller publizierten randomisierten EPO-Studien (n = 46) hatte eigentlich die Beurteilung der Qualität der RCTs sowie deren Ergebnisse zum Inhalt. Das (*noch unveröffentlichte* und daher nicht in allen Details bekannte) Ergebnis (Djulbegovic et.al. 2000<sup>3</sup>) zeigt, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen jenen RCTs besteht, die von der Pharmawirtschaft unterstützt und jenen, die unabhängig durchgeführt wurden. Die Studie kommt zu dem Schluß, dass in kommerziell finanzierten RCTs ein *Bias* („*violation of the uncertainty principle*“) zugunsten der innovativen Behandlung (EPO) gegenüber der traditionellen (Transfusionen) besteht, der *nicht* auf eine mangelnde Qualität der Studien zurückgeführt werden kann.

**die klinischen Studien haben oft unterschiedliche Zugangs- und Erfolgsbewertungskriterien**

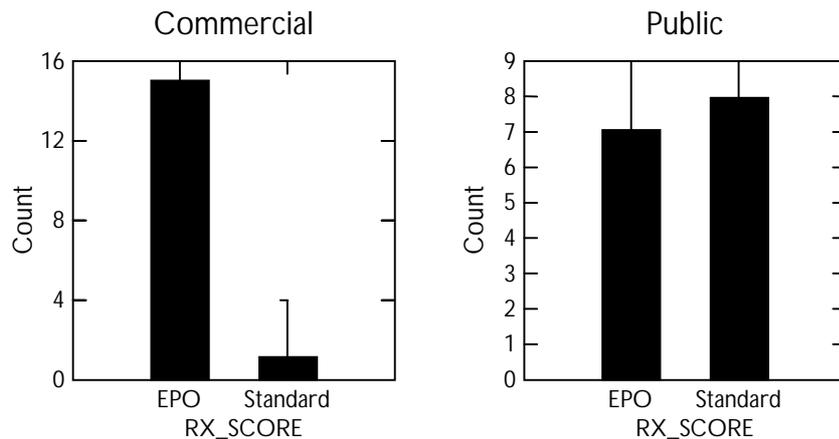
**Studienfinanzierung durch Pharmawirtschaft beeinflusst (oft) die Studienergebnisse**

**unveröffentlichte USA-Studie scheint Finanzierungsbias zu beweisen**

---

<sup>2</sup> Vgl. dazu im Anhang: Literaturbewertung.

<sup>3</sup> Die Studie ist bei Lancet eingereicht und daher nur zu kleinen Teilen öffentlich. Der Erstautor ist Herausgeber der Zeitschrift Evidence-Based Oncology.



Quelle: Djulbegovic et al. 2000

Abbildung 5.1-1: Ergebnisvergleich zwischen pharmaunterstützten (commercial) und unabhängigen (public) RCTs zu EPO

Studien *ohne* Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie sind selten. Als Unterstützung gelten sowohl Studienfinanzierung als auch zur-Verfügung-Stellen des Präparates.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über wichtige, ausgewählte und auch in diesem Assessment analysierte Erythropoietin-Studien.

**zahlreiche Studien wurden einem „critical appraisal“ unterzogen und trugen zu den Ergebnissen bei**

Tabelle 5.1-1: Übersicht: EPO-Studien geordnet nach Autoren, Patienten und Studiendesign

Autoren	Patientenzahl	Studiendesign
1. Glaspy et al. 1997	2.342	community-based
Demetri et al. 1998	2.370	community-based
Dalton et al. 1998	2.821	Datenerhebung
2. Abels 1993; bzw. Henry/Abels 1994	413	RCT
Littlewood et al. 1999, bzw. Littlewood et al. 2000	375	RCT
Gabrilove et al. 1999b	302	Controlled Trial
Cascinu et al. 1994	211	RCT
3. Cazolla et al. 1995	146	RCT
Garton et al. 1995	25	RCT
Del Mastro et al. 1997	90	RCT
Kurz et al. 1997	35	RCT
Tsukuda & Yuyama 1998	22	Controlled Trial

1. Diese großen Studien sind *prospektiv, multizentrisch* („community based“) und einarmig, sie zeigen ein realitätsnahes Bild.
2. Einige Studien mit mittleren Patientenzahlen wurden und werden für die Erythropoietin-Zulassung im onkologischen Bereich verwendet (aktuell im Juni 2000 von EMEA: Littlewood et al.). Sie sind *randomisiert, doppelblind* und *plazebokontrolliert*.
3. Bei diesen kleinen Studien stehen oft *einzelne Tumorarten* oder andere *interessante Einzelaspekte* im Blickfeld.

## 5.2 Therapieoptionen: Schwerpunkt – Transfusionen

Folgende Therapiemöglichkeiten einer Anämie stehen zur Auswahl:

- Tolerieren milder bis mäßiger Anämieformen
- Korrektur bestehender Defizite (z. B.: Eisensubstitution)
- Bluttransfusionen
- Erythropoietingabe.

Die Transfusionsindikation richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Sie liegt bei hämatoonkologischen Patienten bei einem Hb-Wert < 8.0 g/dl. Jedoch werden bei chronischen Anämien zum Teil deutlich geringere Hb-Werte toleriert. Bei Patienten mit Zusatzerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Gefahr der zerebralen Perfusionsstörung) kann schon bei einem Hb-Wert um 10 g/dl eine Transfusionsindikation bestehen.

Der Transfusionserfolg wird mit einem Hb-Anstieg um 1-2 g/dl bzw. einem Hk-Anstieg um 3-5 % pro Erythrozytenkonzentrat erwartet (Berger et al. 1997).

Durch Bluttransfusionen kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen, Infektionen und immunsuppressiven Effekten, kommen (Koeller 1998). Das Infektionsrisiko nimmt mit der Verringerung von Bluttransfusionen prozentuell ab.

**abhängig von Tumortyp  
und Chemotherapie  
benötigen bis zu ein  
Drittel der  
Tumorpatienten  
Transfusionen**

### Literaturzitate

Abhängig vom Tumortyp benötigen 13-34 % der Patienten während der „first line“-Chemotherapie Bluttransfusionen (Del Mastro et al. 1997).

Von 820 Ovariakarzinompatientinnen erhielten während platinhaltiger Chemotherapie 28 % bzw. 36 % Bluttransfusionen. Als signifikante Transfusionsvorhersageparameter wurden der Ausgangshämoglobinwert, das Lebensalter und speziell cisplatinhaltige Chemotherapie identifiziert (Heddens et al. 1998).

In den USA werden jährlich um die 12 Millionen Blutkonserven verabreicht, davon entfällt ca. 1 Million auf Krebspatienten (Crawford & Gabrilove 2000). In Großbritannien werden jährlich 17.800 chemotherapienahe Bluttransfusionen durchgeführt (Dalton et al. 1998).

## 5.3 Beurteilung der Wirksamkeit von Erythropoietin

Erythropoietin kann **therapeutisch** zur Korrektur von symptomatischen Anämien, aber auch **prophylaktisch** (z. B. vor Chemotherapie) eingesetzt werden.

Der große Vorteil einer **Erythropoietintherapie** besteht im Verzicht auf Bluttransfusionen, allerdings ist dies nicht immer möglich. Die in den klinischen Studien angeführten Responderraten bedeuten nicht unbedingt, dass diese Patienten im Studienverlauf keine Blutkonserven erhalten haben. 20-29 % der anämischen Patienten erhalten trotz Erythropoietingabe Bluttransfusionen (Del Mastro et al. 1997).

**Ziel der EPO-Therapie  
ist Verzicht, bzw.  
Reduktion von  
Bluttransfusionen**

**50-60% der Tumorpatienten (dazu werden auch „Teil-Respondenten“ gezählt) sprechen auf EPO an; davon müssen 20-30% weiterhin Transfusionen erhalten**

Ungefähr 4 Wochen nach Beginn der Erythropoietintherapie kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Hb-Werte im Vergleich zu Kontrollgruppen. Patienten, die im Therapieverlauf einen Hb-Anstieg  $> 2$  g/dl erreichen, werden häufig als Responder bezeichnet. **Unterschiedliche Responsekriterien**, die sich auf Hb- bzw Hk-Anstieg, absolute Hb- bzw. Hk-Werte, Dosierung, Beobachtungszeitraum, und Verabreichung von Bluttransfusionen beziehen, sind zu beachten! Die Responderrate liegt durchschnittlich bei 50-60 % und bedeutet eine Zusammenfassung von Respondenten mit unterschiedlich positiven Antworten auf die Erythropoietintherapie. Beim Tumoranämiepatienten ist die Nonresponse als limitierender Faktor für die Erythropoietintherapie anzusehen.

Die Wirksamkeit kann durch Infektionen und funktionellen Eisenmangel herabgesetzt werden.

Zusammenfassend stellt sich die wichtige Frage: *Wann* soll Erythropoietin therapeutisch eingesetzt werden? – „The question is when to use it, than whether to use it“. Dies wird nach genauen Analysen bei einem Hb-Wert um 10 g/dl angesetzt (Seidenfeld 2000).

## Literaturzitate

### *Metaanalysen*

Erythropoietin führt unabhängig vom Ausgangshämoglobinwert bei einem Teil der Patienten zu einem Hb-Anstieg. Erythropoietin reduziert bei Tumorpatienten das Transfusionsrisiko, wenn der Ausgangshämoglobinwert kleiner oder gleich 10 g/dl ist (Seidenfeld et al. 2000).

Erythropoietin führt zu einer relativen Verminderung von 36 % im Anteil der Patienten unter Chemotherapie, die Bluttransfusionen benötigen (Quirt et al. 1997).

### *Responderraten*

Bei den Studien mit größeren Patientenzahlen werden Responderraten von 53.4 % (Glaspy et al. 1997, Hb-Anstieg  $> 2$  g/dl ohne Transfusionen) bzw. 61 % (Demetri et al. 1998, „eposensitive“ = Hb-Anstieg  $> 2$  g/dl und/oder Hb  $> 12$  g/dl) angegeben.

In Abels 1993 liegen die Responderraten bei 31.7 % (ohne CT)/58.2 % (+CT)/48.4 % (CT+Cisplatin).

### *Transfusionsverhalten*

Bei Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Malignomen unter Chemotherapie (ohne Platin) wurden in der Erythropoietintherapiegruppe 24.7 %, in der Kontrollgruppe 39.5 % transfundiert (Littlewood et al. 1999).

### *Prävention*

Bei präventivem Einsatz von Erythropoietin bei „early stage breast cancer“-Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie entwickelten in der Kontrollgruppe 52 % eine Anämie (Hb  $< 10$  g/dl), in der Erythropoietintherapiegruppe 0 %. Allerdings mußten nur ca. 6,9 % der anämischen Patientinnen transfundiert werden (Del Mastro et al. 1997).

## 5.4 Dosierung

Die in Studien oft verwendete Dosierung im onkologischen Bereich ist 150 IE/kgKG 3 x wöchentlich s.c. verabreicht. Dies entspricht im klinischen Alltag 3 x 10.000 IE s.c. pro Woche und entspricht auch den Empfehlungen der pharmazeutischen Industrie.

Bei Gabrilove et al. (1999b) wird die Option einer einmal wöchentlichen Verabreichung, allerdings in der Dosierung 1 x 40.000 IE s.c., als erfolgreich beschrieben. Dies bedeutet im Vergleich zur Standarddosierung eine Dosiserhöhung und somit einen Kostenanstieg!

Wenn nach 4 Wochen der Hb-Anstieg  $< 1$  g/dl ist, wird eine Verdoppelung der Dosis für weitere 4 Wochen empfohlen. Wenn es danach zu keinem Hb-Anstieg  $> 1$  g/dl kommt, ist die Erythropoietintherapie abzubrechen (Produktbeschreibung).

Im Expertengespräch wurde darauf hingewiesen, dass eine Verdoppelung der Dosis in der Praxis nicht immer durchgeführt wird. In klinischen Studien wird der bedeutende Mehrwert einer Dosisverdoppelung nicht aufgezeigt.

Das Therapieziel ist die Erreichung eines Hb-Wertes in Nähe des Normbereiches bzw. eines Hb-Wertes, bei dem *keine* Bluttransfusionen benötigt werden.

Dosisreduktion bzw. Therapiestop sollen bei zu raschem Hb-Anstieg bzw. bei Erreichen von Hb-Werten von 12-13 g/dl im Auge behalten werden.

**eine Dosierung von  
3 x 10.000 IE/kgKG wird  
empfohlen ...**

**... ein Hb-Anstieg von  
mind. 1 g/dl innerhalb  
von 4 Wochen gilt als  
Response**

## 5.5 Responsenz in Zusammenhang mit der Tumorart

Die Responderrate im onkologischen Bereich beträgt 50-60 % und ist auch, wie bereits erwähnt, abhängig von der Definition der Responsekriterien (!): Es bedeutet aber auch, dass Patienten, die nicht allen Responsekriterien entsprechen (Teil-Respondenten), in den Studien als Respondenten bezeichnet werden.

Aus den vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten kann kein eindeutiger Unterschied in den Responderraten der einzelnen Tumorerkrankungen festgestellt werden. In kleinen Studien wurden verschiedene Tendenzen beobachtet.

Gute Erfolgchancen einer Erythropoietinbehandlung finden sich bei Patienten mit stabilem Krankheitsbild (Vrabl 1993).

**gute Chancen auf  
Responsenz haben  
Patienten mit stabilem  
Krankheitsbild**

### Literaturzitate

Die besten Ansprechraten sind bei HNO-Tumoren (70-90 %, Ludwig & Fritz 1998b) zu erwarten. Hohe Ansprechraten werden auch bei Lungenkarzinomen (60-80 %, Demetri et al. 1998, Ludwig et al. 1995) und beim Multiplen Myelom (55-60 %, Garton et al. 1995, Cazzola et al. 1995) erreicht. Bei Kolorektalen- bzw. Mammakarzinomen geben Ludwig & Fritz (1998b) Responderraten von 50 % bzw. 45 % an.

Bei einer der großen „community based“ Erythropoietinstudien verhielten sich die Responderraten verschiedener Tumorarten hingegen ähnlich (Lungenkarzinom 60 %, Mammakarzinom 66 %, Gynäkologische Tumore 67 %, Hämatologische Malignome 61 %). Beim Vergleich cisplatinhaltige Chemotherapie/ Chemotherapie ohne Cisplatin wurden Responderraten von 61 % bzw. 62 % gefunden (Demetri et al. 1998).

**nur in kleinen  
Studien zeigen sich  
Response-Tendenzen bei  
bestimmten Tumorarten**

## 5.6 Früherkennung von Respondenten

**vor EPO-Therapiebeginn gilt der Ausgangs-EPO-Spiegel sowie die o/p-ratio**

Die **Vorhersage**, ob ein Patient auf die Erythropoietingabe ansprechen wird, beruht entweder auf dem Grad der Erythropoietinantwort auf die bestehenden Anämiebedingungen oder auf Indikatoren während der frühen Behandlungsphase (Ludwig & Fritz 1998b).

Zu den Basisvorhersageparametern zählen der Ausgangserythropoietinspiegel sowie die „Observed to Predicted Ratio“.

Die wichtigsten Vorhersagefaktoren nach Therapiebeginn sind frühe Veränderungen des Hb-Wertes, der Retikulozytenzahl sowie des Transferrinrezeptorproteins (Adamson & Ludwig 1999).

### Vorhersagemodelle

#### Ausgangserythropoietinkonzentration

Erythropoietinspiegel < 100 U/l sprechen für wahrscheinliche Responder. Bei Erythropoietinspiegel zwischen 100-500 U/l ist wahrscheinlich eine höhere Dosierung notwendig. Bei Erythropoietinspiegeln > 500 U/l bringt eine Therapie wahrscheinlich keinen Nutzen (Ludwig et al. 1995).

Es gibt allerdings auch Studien, die der Erythropoietinkonzentration zu Beginn keine signifikante Aussagekraft beimessen (z. B. Garton et al. 1995, Glaspy et al. 1997, Demetri et al. 1998).

Zwei Faktoren *kombiniert*, die für einen Therapieerfolg sprechen, sind suboptimale Erythropoietinspiegel (< 100 U/ml) und ein Hb-Anstieg > 0.5 g/dl 2 Wochen nach Therapiebeginn (Littlewood et al. 1999).

#### Voraussage-Algorithmus (Ludwig et al. 1995):

Bei transfusionsunabhängigen Patienten, 2 Wochen nach Therapiebeginn

- (EPO) < 100 U/l, Hb-Anstieg > 0.5 g/dl – Patient ist Responder mit 95 % Voraussagekraft
- (EPO) > 100 U/l, Hb-Anstieg < 0.3 g/dl – Patient ist Non-Responder mit 93 % Voraussagekraft.

#### „Observed to Predicted Ratio“

Die Erythropoietinspiegel bei „cancer related anemia“ sind oft niedriger, als sie im Vergleich zur Eisenmangelanämie zu erwarten wären (Miller et al. 1990). Eine o/p-ratio < 1 bedeutet eine gestörte Erythropoietinproduktion.

Eine o/p-ratio < 0.9 wird mit einer höheren Responderate assoziiert (Beguin 1998). Auch Cazolla et al. 1995 und Ten Bokkel 1998 bewerten die o/p-ratio als Vorhersageparameter.

**kein Modell ist wissenschaftlich anerkannt**

Bisher liegt kein wissenschaftlich anerkanntes Vorhersagemodell vor. Es gibt in den vorliegenden klinischen Studien **kontroversielle Aussagen** bezüglich bestimmter Vorhersageparameter.

In einer *Produktbeschreibung* wird die Erythropoietingabe bei einem Hb-Abfall > 1 g/dl während des 1. Chemotherapiezyklus – trotz Erythropoietintherapie – als möglicherweise nicht wirksam erwähnt.

**die Beobachtung des Hb-Wertes hat sich aber als praktikabel gezeigt**

Im **klinischen Alltag** wird 4 Wochen nach Erythropoietintherapiebeginn der Hb-Wert bestimmt und so ein eventueller Therapieerfolg nachgewiesen. Der Hb-Anstieg sollte 1 g/dl betragen. Die routinemäßige Bestimmung des Erythropoietinspiegels hat sich als in der Praxis nicht relevant gezeigt.

## 5.7 Lebensqualität

Die Verbesserung der Lebensqualität korreliert in klinischen Studien mit dem Anstieg des Hb-Wertes.

**Fatigue** ist das Kardinalsymptom der Anämie (Cella 1998). Fatigue umfaßt körperliche Schwäche, Müdigkeit, geringere Energie, Konzentrationsschwierigkeiten, und hat Einfluß auf unterschiedliche Lebensbereiche (körperliche, funktionelle, emotionale, soziale und spirituelle). Wird Fatigue aber wirklich nur durch das Vorliegen einer Anämie bedingt (Stone et al. 1999)?

Wichtig ist der Einfluß der Anämiesymptome auf die Lebensqualität der Tumorpatienten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist multidimensional. Sie ist individuell, subjektiv, dynamisch und auch kulturell unterschiedlich (Thomas 1998).

Aus all diesen Gründen ist es schwierig die Lebensqualität zu messen, obwohl normierte Fragebögen (z. B.: FACT-G, -An, -Fat; LASA-energy, activity, overall QOL, EORTC QLQ-C30) vorliegen. Das Ideal der Multidimensionalität muß aus praktischen Gründen (Zeitraumen, Fragenanzahl) eingeschränkt werden (Meran 1998). Der Allgemeinzustand von Tumorpatienten kann in Graden von „performance status scales“ angegeben werden (Karnofsky, WHO, ECOG, ...). Dies entsprach lange Zeit dem Goldstandard, ist aber eindimensional und wird nur vom Arzt ausgefüllt.

Die Frage nach der signifikanten Lebensqualitätssteigerung in Korrelation zum Hb-Anstieg kann nach wissenschaftlichen Kriterien für Patienten in Studien mit niedrigen Ausgangshämoglobinwerten positiv beantwortet werden (Seidenfeld et al. 2000). Viele der vorliegenden „QoL-Studien“ entsprechen *nicht* den neuen Studiendurchführungsrichtlinien (Seidenfeld 2000, Langer 1997).

Durch die Erythropoietingabe wird bei Respondern ein gleichbleibender Hb-Spiegel erzielt. Dies hat auch positive Auswirkungen auf die Lebensqualität.

### Literaturzitate

80-100 % der onkologischen Patienten unter Chemotherapie empfinden Fatigue als beeinträchtigendsten Faktor ihrer Lebensqualität (Groopman & Itri 1999).

Bei einer Umfrage unter 1.171 Krebspatienten (nach Chemotherapie) und HIV-Patienten (5:1) wird Fatigue als häufigstes Symptom (von 75 %) gefolgt von Schmerz, Angst und Traurigkeit (von je 60 %) und Nausea (von 30 %) angegeben (Cella 1998).

Bei Littlewood (et al. 1999) konnte bei Tumorpatienten unter Erythropoietin- und Chemotherapie eine signifikante Lebensqualitätssteigerung *nur in einigen* Teilbereichen beobachtet werden.

Bei Patienten mit progressiver Tumorerkrankung konnte unter Erythropoietintherapie bei signifikantem Hb-Anstieg auch eine signifikante Lebensqualitätsverbesserung (im Teilbereich Energie) retrospektiv festgestellt werden (Glaspy et al. 1997).

Die Zunahme der Lebensqualität wurde für Erythropoietin sensitive Patienten (Hb-Anstieg > 2 g/dl u./o. Hb > 12 g/dl) unabhängig von der Tumorantwort auf die Chemotherapie prospektiv bei Demetri (et al. 1998) nachgewiesen.

**erwiesen ist, dass ein gesteigerter Hb-Wert Einfluß auf die Lebensqualität anämischer Tumorpatienten hat**

**Lebensqualität/QoL ist schwierig zu messen**

**Fatigue ist das häufigste Symptom von Anämie**

**EPO hat bei Respondern Einfluß auf die QoL, ...**

**... allerdings nicht immer in allen QoL-Bereichen**

## 6 Ökonomische Aspekte

Seit der kommerziellen Einführung von rekombinanten Zytokinen wie G-CSF, GM-CSF und EPO Anfang der 90er Jahre hat sich das Einsatzgebiet enorm ausgeweitet. Die Einsatzbereiche hämatopoetischer Stimulierung zur Produktion roter Blutkörperchen reicht von Anwendungen bei durch EPO-Mangel hervorgerufenen Anämien (renale Anämie), über die Gabe vor autologer Blutgewinnung, zum Einsatz bei Medikamenten-induzierter Anämie (AZT, cisplatin-hältige Zytostatikakombinationen) bis zur Tumoranämie mit dem Fatigue-syndrom. Es ist abzusehen, dass die Einsatzgebiete der Zytokine sich auch in Zukunft noch ausweiten werden, sodass – aufgrund der Kostspieligkeit der Präparate – weitere Evaluationen zum Nutzen und vor allem zur Zielgenauigkeit folgen werden müssen.

Die ambivalente Bedeutung der Pharmawirtschaft in der Finanzierung klinischer Forschung wurde unter 5.1 beschrieben. Verschiedene Marketing-Strategien zur Markterweiterung und deren Wirkung werden im Folgenden dargestellt.

- Die Präferenzen und die Erwartungen der Patienten bestimmen zunehmend die Nachfrage nach bestimmten medizinischen Interventionen. Das haben nicht nur organisierte Patienteninitiativen erkannt, die Patienten mit Information unterstützen („empowern“) wollen, sondern auch die Pharmawirtschaft. Marketingstrategien setzen in den USA, weniger häufig aber zunehmend auch in Europa auf „direct-to-consumer“ (Hollon 1999) Werbeinserate. Die Folge ist eine Steigerung der Nachfrage nach bestimmten beworbenen Produkten, abseits der medizinischen Evidenz zur tatsächlichen Wirksamkeit der Präparate. In den USA wird EPO in TV-Werbespots als „Muntermacher“ beworben.
- Vor Auslaufen des Patentschutzes eines (innovativen) Präparates ist es das Ziel der Pharmaunternehmen, das Präparat für möglichst viele Indikationen zugelassen zu bekommen. Im Fall von EPO läuft der Patentschutz 2004 ab, nach einer ev. weiteren Schutzfrist wird der Preis des Generikums ein Bruchteil des heutigen sein.
- Es ist wohlbekannt, dass die Industrie in klinischen Studien eng mit Ärzten kooperiert, ebenso wie Fortbildungsveranstaltungen finanziert werden. Die Effekte dieser promotionalen Aktivitäten der Pharmawirtschaft auf professionelles Handeln der Ärzte sind vielfältig, aber eindeutig und nachweisbar (Wazana 2000): Die Arzt-Industrie Interaktion korreliert hoch mit Verschreibungen des entsprechenden Pharma-Herstellers.

Nachdem Zytokine, hier insbesondere Erythropoietin, sehr kostspielige Maßnahmen der Therapieunterstützung sind, stehen Ärzte wie Kostenträger vor dem Dilemma, Entscheidungen über eine „angemessene“ Nutzung zu treffen. Über den Wert/Nutzen dieser medizinischen Therapieunterstützung zu entscheiden, ist dabei keine leichte Aufgabe, zumal herkömmliche Konzeptionen fast immer den Nutzen an der lebensverlängernden Wirkung einer Intervention messen. Da der Maßstab der Lebensverlängerung<sup>4</sup> bei der Behandlung von Tumoranämien mit Erythropoietin nicht angelegt werden kann, wird als **Maßstab** (Demetri 1999, Cremieux et al. 1999, Barosi & Liberato 1996)

- die Anhebung des Hämoglobin-Wertes,
  - die Verhinderung/Reduktion von Transfusionen und daraus resultierend
  - die gewonnene Lebensqualität<sup>5</sup>
- angesehen.

**das Einsatzgebiet der – sehr kostspieligen – Zytokine ist breit und wird sich in Zukunft noch ausweiten**

**die Strategien der Pharmawirtschaft zur Markterweiterung sind breitgefächert**

**Überlegungen über „angemessenen“ Einsatz kostspieliger Präparate sind notwendig; der Nutzen von EPO ist nicht durch Lebensverlängerung, sondern Lebensqualität definiert**

<sup>4</sup> Auch bei G-CSF nahm man lange Zeit an, dass die Verringerung der Infektrate zu einer Lebensverlängerung führen müsse. Diese Annahme konnte nicht belegt werden.

<sup>5</sup> Über die Problematik Lebensqualität zu messen und deren unterschiedliche Formen ist im Abschnitt „Lebensqualität“ nachzulesen.

## 6.1 Messung von Nutzen

**Müdigkeit hat einen bedeutenden Einfluß auf die erlebte Lebensqualität anämischer Tumorpatienten**

Seitdem „Lebensqualität“, gemessen an physiologischen, sozialen und psychologischen Variablen, als eigenständiger Wert in der Ergebnisbeurteilung von Therapien anerkannt wird, sprechen sich Ärzte wie Patienten vermehrt zugunsten einer Beseitigung/Linderung der Tumoranämie mittels Erythropoietin aus. Die Beurteilung des *Fatigue-Symptoms* für die Lebensqualität von Krebspatienten<sup>6</sup> erfährt zunehmende Aufmerksamkeit, ist aber durchaus unterschiedlich:

In einer Befragung zum Impact von Müdigkeit betonten 41 % der Patienten die Bedeutung der Behandlung von Müdigkeit, dagegen 94 % der Onkologen die Behandlung von Schmerz als wichtiger (Vogelzang et al. 1997). In derselben Studie betrachteten 74 % der Patienten die Müdigkeit als „zu ertragen“. In einer jüngeren Studie, die ebenfalls die Beurteilung von Müdigkeit zur Aufgabe hatte, hatten Krebspatienten die am meisten belastenden Nebenwirkungen von Chemotherapie zu beurteilen: Während der Chemotherapie berichteten 34 % von Übelkeit, 18 % von Müdigkeit. Nach der Beendigung der Chemotherapie-Zyklen kehrte sich die Bewertung um: 25 % klagten über Müdigkeit, 13 % über Übelkeit. In einer Studie zur allgemeinen Beurteilung der QoL von Krebspatienten zeigt sich, dass diese zu Therapiebeginn nur etwa 52 % der best-möglichen Lebensqualitäts-Bewertung abgeben (Case et al. 1993 in Barosi & Liberato 1996) und dass eine Verbesserung der Anämie, bzw. ein Reduktion von Transfusionen auf einer Skala von 0-100 nur einen Beitrag von 5 Punkten leistet.

Die Perspektive der Betrachtung von Anämie-bedingter Müdigkeit ist also nicht unerheblich für deren Beurteilung: Zusammengefaßt ist das Fatigue-Symptom *eine* unter verschiedenen Nebenwirkungen von Chemotherapien bei Krebspatienten, die im allgemeinen eine geringere Lebensqualität haben. Der Behandlung von Anämien wird aber insofern zunehmende Bedeutung zuerkannt, als ein höheres Energieniveau zwar nicht unbedingt mit längerer Lebenserwartung, aber gesteigerter Eigendynamik zugunsten einer Heilung gepaart ist.

**EPO bringt aber nur 50-60% dieser Patienten einen Nutzen gemessen an gesteigerter Lebensqualität**

In der ökonomischen Beurteilung stehen also der Wert des Managements von Symptomen und der Wert der Lebensqualität als legitime Behandlungsansätze nicht in Frage. Kontroversiell zeichnet sich aber die Frage ab, *welche* Patienten einen Nutzen aus der Gabe von EPO gemessen an Lebensqualität-Parametern (z. B. Hebung des Energie-Niveaus, funktionale Eigenständigkeit im Alltag) durch EPO haben. Die großen prospektiven (Phase III und IV) Studien zeigen, dass dieser Nutzen unabhängig von der Antwort des Patienten auf die Chemotherapie ist, aber abhängig von der Schwere und Dauer der Krankheit (Demetri 1999, et al. 1998). Dieselben Studien zeigen aber auch, dass nur etwa 50-60 % der Patienten auf EPO ansprechen, also einen Nutzen daraus ziehen.

Abseits von der Früherkennung von Non-Respondern zeichnen sich folgende **kontroversielle Aspekte** ab:

**es ist fragwürdig, ob Patienten, die weiterhin Transfusionen erhalten müssen und/oder nur moderat auf EPO ansprechen, eine gesteigerte Lebensqualität erleben**

- Bluttransfusionen werden von Patienten eher abgelehnt, da diese nicht nur als risikoreich, sondern auch als unangenehm und Zeit-konsumierend erlebt werden. Keine der großen klinischen Studien erfaßt in der Messung der Lebensqualität den Aspekt, dass Transfusionen entlang der Anämie-therapie mit EPO oft nicht verhindert, sondern nur reduziert werden. Dieser Aspekt der Lebensqualität – unangenehme und zeit-konsumierende Transfusionen trotz EPO – bleibt in der Literatur unanalysiert und unerwähnt.

<sup>6</sup> 60-96 % der mit Chemotherapie behandelten Krebspatienten erfahren Anämie-bedingte Müdigkeit.

- In Annäherung an eine ökonomische Beurteilung wird davon ausgegangen, dass Transfusionen verhindert werden und auch die damit verbundenen Risiken und Komplikationen wegfallen. Etwa 20-30 % der Patienten bedürfen aber weiterer Transfusionen.
- Als vollständiger Response auf EPO-Gaben wird in den analysierten Studien oft ein Hämatokrit von mindestens 38 % (oder Hb-Wert 13-14 g/dl), ein Teil-Response als Zunahme von 6 % Hk (oder mindestens ein Hb-Anstieg von 2 g/dl) angegeben. In den wenigen Studien, die sich mit einer Kosten-Nutzen Evaluation beschäftigen, zeigt sich, dass die Zunahme des Hämoglobin-Wertes *durchschnittlich* bei 2 g/dl liegt. Unter jenen 50-60 % als Respondenten erfassten Patienten erzielt also keineswegs jeder einen vollständigen Response.

Einer der Erstautoren einer großen klinischen Studie (Phase IV) schließt seine Reflexionen mit: „A key item to note is that the value of EPO to cancer patients remains controversial, as does the cost-effectiveness of this agent in oncology. ... The value is probably less to patients who experience only modest increases in energy or activity levels, or may even be negative for the subset of patients who continue to require blood transfusions despite EPO“ (Demetri 1999, 263).

Koeller (1998, 167) artikuliert die Behandlung von Tumoranämie folgendermaßen „*treatment of cancer related anemia remains more an art than a science*“.

Ein (eigenständiger) Vergleich der Kosten zwischen EPO und Transfusionen wurde nicht durchgeführt: Zum einen besteht scheinbar Konsens, dass sofern der Tumorpatient auf EPO *anspricht* und Transfusionen *verhindert* werden können, EPO auch bei vergleichsweise höheren Kosten – aus den Gründen der Riskovermeidung und Lebensqualität – zu bevorzugen ist. Zum anderen kann – nach groben Schätzungen – davon ausgegangen werden, dass aufgrund der zunehmend strengen Kontrollen von Blut, die Kosten auch für Blutkonserven wachsen.

### Literaturzitate

Studien, die den Nutzen von EPO für Tumorpatienten zu quantifizieren versuchen, sind spärlich und oft für unseren Kulturbereich kaum übersetzbar. Die Annäherungen – als Denkansätze gedacht – an Kosten-Nutzen Berechnungen und Schlußfolgerungen sollen dennoch diskutiert werden:

Der Ansatz „willingness to pay“ beruht auf der Annahme, dass Patienten selbst beurteilen können, was ihnen die Vermeidung von Transfusionen wert ist. Eine kanadische Studie (Ortega et al. 1998) arbeitete mit dieser These: Die Patienten waren bereit etwa 1/5 der tatsächlichen Kosten für EPO selbst zu begleichen. Die Autoren schließen daraus, dass die Bewertung nicht zugunsten von EPO getroffen werden kann.

Von Sheffield (et al. 1997) wurde die Effektivität von EPO vs. jener der Standardtherapie (Transfusionen) verglichen: Während Transfusionen als 100 % effektiv – gemessen an der Hebung des Hämoglobinwertes – erachtet werden, wird EPO als nur 64 % effektiv berechnet, da 36 % der Patienten auch weiterhin zumindest einer Transfusion bedürfen. Kritik an diesem Ansatz übt Cremieux (et al. 1999), weil Unterschiede im Nutzen durch Lebensqualität nicht verglichen wurden und auch der relative Hämoglobin-Wert nicht beurteilt wurde.

Zentral für eine gesundheitsökonomische Beurteilung sind folgende zwei Studien: Cremieux et al. (1999) und Barosi & Liberato (1996).

**gesundheitsökonomische Studien kommen zu dem Schluß, dass EPO-Therapie eine außergewöhnlich teure supportive Therapie ist**

Cremieux et al. 1999<sup>7</sup> konzentrierten sich auf die Veränderungen im Hämoglobinwert *und* in der Lebensqualität. Die Studie schließt, dass wengleich die Kosten-Ratio 5,3:1 zugunsten von Transfusionen ausfällt, gemessen an der (kumulierten) Zunahme des Hämoglobin-Wertes und der Lebensqualität die EPO-Therapie (20-25 %) kosteneffektiver zu beurteilen ist. Nicht diskutiert wird in dieser Studie die Frage der QoL für jene, die weiterhin Transfusionen erhalten müssen.

**Früherkennung von Respondern ist der Schlüssel zu „angemessener“ Anwendung**

Eine weitere Kosten-Nutzen Abschätzung (Barosi & Liberato 1996) stellt die Kosten für EPO jenen für Transfusionen und Transfusions-bedingten Wirkungen (Infektionen) gegenüber. Die Autoren kommen zu dem Schluß, dass es sich bei EPO um eine – im Vergleich zu anderen Interventionen – außerordentlich teure (*extraordinarily expensive*) supportive Therapie handelt: mehr als \$ 100.000 per QALY.<sup>8</sup> Sie kommen zu dem Schluß, dass eine gesteigerte Kosten-Nutzen Relation nur erreicht werden kann, wenn ausschließlich Patienten – mit einer langen Lebenserwartung – EPO erhalten, bei denen ein hoher Transfusionsbedarf zu erwarten ist, und eine drastische Reduktion der Transfusionen erreicht wird. Der Schlüssel zur Zielgenauigkeit ist die Vorhersagbarkeit von Transfusionsbedarf und Response auf EPO.

## 6.2 Kosten und Verbrauch in Österreich

**die EPO-Verbrauchsdaten sind für eine Anwendungsbeurteilung, sowie Kontrolle und Planung, zu wenig differenziert**

Die Datenlage zum tatsächlichen EPO-Verbrauch in Österreich ist für eine Anwendungsbeurteilung, wie auch für Kontrolle und Planung, äußerst *unbefriedigend*:

Die zentralen Kostenträger, die Krankenkassen, verfügen nur über Daten über die Anzahl der Verordnungen und die Gesamtkosten. Obwohl Erythropoietin chefarztpflichtig ist, gibt es keine Daten über Diagnosestellung (Schweregrad der Anämie und Tumorart), Erfolgskontrolle und Dauer der Behandlung. Ein indikations-bezogenes Controlling ist damit nahezu unmöglich. Die Krankenanstalten haben über die Spitalsapotheken – Einkaufs- und Verbrauchsdaten – (mehr oder weniger stark differenzierten) Einblick in den EPO-Verbrauch auf verschiedenen Stationen. Leit- oder Richtlinien, wann Erythropoietin bei Tumoranämie verschrieben werden kann/soll, existieren für die bewilligenden SV-Chefärzte gar nicht, spitalsintern nur selten, jedenfalls aber nur auf Basis individueller Initiativen. Das gilt nicht nur für Österreich, sondern international. In Österreich und den USA ist diese Fragestellung in den letzten Jahren aufgrund von Verbrauchssteigerungen<sup>9</sup> von 10 bis 20 % jährlich akut geworden.

**EPO gehört zu den wachstumsstärksten Arzneimittelgruppen: der Verbrauch hat enorm zugenommen**

Der österreichische EPO-Markt (für onkologische Indikationen) wird auf 700-900 Mio ATS grob geschätzt. Österreichs EPO-Gesamtverbrauch hat im Vergleich zu allen anderen EU-Ländern stark zugenommen: EPO zählte 1998 bereits zu den wachstumsstärksten Arzneimittelgruppen in Österreich: nach Lipidsenkern, Ulkustherapeutika und Antidepressiva folgt Erythropoietin bereits an 4. Stelle (Clement & Kolb 2000).

<sup>7</sup> Unterstützt durch OrthoBiotech.

<sup>8</sup> Kanadische und US-amerikanische GesundheitsökonomInnen arbeiten mit einem Richtgrenzwert von \$ 50.000 per QALY, als noch rechtfertigbare Größe für Kosten-Nutzen Relationen medizinischer Interventionen.

<sup>9</sup> Vgl. Kap. 3 zur Registrierung: nach der breiten Zulassung für EPO in allen EU-Ländern, ist eine Verbrauchsteigerung und damit der Druck nach einer Begrenzung auch dort voraussagbar.

Wenngleich die folgenden Daten aufgrund der Art der Aufstellungen schwer vergleichbar sind, können zwei Schlußfolgerungen gezogen werden:

- Es kam in den letzten Jahren zu enormen EPO-Verbrauchszuwächsen,
- Neben den nephrologischen Indikationen (mit guten Ergebnissen) und onkologischen Indikationen – derzeit zugelassen für Tumoranämie – (nur mittelmäßige Ergebnisse), kommt EPO offensichtlich auch in anderen Bereichen verstärkt zum Einsatz.

Im Detail: Im Wiener Krankenanstaltenverbund (KAV) ist zwischen 1994 und 1999 der Gesamtverbrauch (onkologische, nephrologische und andere Einsatzbereiche) von Erythropoietin von 67 Mio auf 91 Mio ATS (+36 %) gestiegen, wovon 1999 ca. 20 Mio ATS (22 %) an den onkologischen Stationen<sup>10</sup> verbraucht wurde. In der Steirischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes<sup>11</sup>) stieg der Verbrauch von Erythropoietin zwischen 1997 und 1999 von 61,7 Mio ATS auf 74 Mio ATS (+20 %), wovon 1999 EPO um 29 Mio ATS (39 %<sup>12</sup>) in den onkologischen Stationen, weitere 24,7 Mio ATS in nicht-nephrologischen Behandlungsstationen, verbraucht wurden.

Die Sozialversicherungen verzeichneten zwischen 1998 und 1999 ebenfalls zweistellige Zuwachsraten: Die StGKK (deren Daten sich zum Teil mit den KAGes-Daten überlappen) gab für nicht-Dialyse Verordnungen 1997: 25,7 Mio ATS, 1998: 35,6 ATS, 1999: 42,9 Mio ATS aus. Sie verzeichnete also allein mit EPO innerhalb von 2 Jahren eine 66 %ige Steigerung der Ausgaben! Die WGKK gab zwischen 1998 und 1999 nur für Erypo 62,4 Mio ATS für nicht-Dialyse Indikationen aus, was einer Steigerung zum Vorjahr von 13,6 % entspricht.

Im intra- wie extramuralen Bereich vertrauen derzeit die Kostenträger ausschließlich auf das Wissen entsprechender Ärzte um eine *angemessene* Indikationsstellung. Während die Erst-Verschreibung durch einen Hämatonkologen erfolgen sollte – aber in der Praxis auf nahezu allen Stationen erfolgt –, rezeptiert der Hausarzt die Folgemedikation.

Entsprechend der Aussagen in Expertengesprächen wird Erythropoietin bei Tumoranämie (Anämiebestimmung erfolgt individuell) verschrieben, die Dosis aber nicht immer – wie in den Produktbeschreibungen (Erypo und NeoReccormon) vorgeschlagen – bei Non-Respondern nach vier Wochen verdoppelt. Über die Dauer der EPO-Gabe gibt es wenig Aussagen: Auch sie wird individuell bestimmt. Anscheinend wird aber EPO – anstatt einer Dosisverdopplung – lange gegeben. Eine Erfolgskontrolle findet auf individueller Basis statt.

**Sozialversicherungen  
und Krankenanstalten  
verzeichnen zwei-stufige  
Zuwachsraten**

**die EPO-  
Verschreibungspraxis ist  
individuell bestimmt**

<sup>10</sup> Onkologische Patienten werden aber auch an anderen Stationen versorgt und gepflegt.

<sup>11</sup> In der Steiermark hatte Janssen-Cilag mit Erypo 1997-98 eine 36,6 %ige Zuwachsrate, 1998-99 nochmals 16,1 %!

<sup>12</sup> Der beträchtliche Unterschied zwischen dem KAV und der KAGes ist zu erklären, dass der KAV nur die von ihm getragenen Kosten in diese Daten einbezog, während die KAGes auch die durch Verordnung verursachten Kosten, die mit (u. a.) der StGKK verrechnet wurden, einbezieht. Der KAV hat 9.500 Betten, die KAGes 7.500 Betten.

Tabelle 6.2-1: Erythropoietin-Kosten

Fertigspritze (10.000 IE) 1 Packung zu 6 Stück
Krankenkasse ca. 12.050.-/Packung (Privat +20 %)
Krankenanstalten ca. 10.260.-/Packung (Fabriksabgabepreis abz. Rabatte)
Dosierung: 3 x 10.000 IE/Woche
d. h 1 Monat 24.000.- ATS
bei einer ev. Verdoppelung der Dosis 48.000.-/Monat
bei durchschnittlich 8-12 Wochen 72.000.- ATS
<b>jeder 2. ist Non-Responder</b>

**Anämieabklärung und  
Früherkennung haben  
oberste Priorität**

Nach Feststellung der angemessenen Indikation (Anämiebestimmung) und dem Ausschluß von Fehlindikationen hat die Früherkennung der Responder, bzw. der Non-Responder aus gesundheitsökonomischer Sicht oberste Priorität, und hier insbesondere unter jenen Patienten, die an einer der häufigen Tumorarten (wie z. B.: Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Kolorektales Karzinom) erkrankt sind.

## 7 Regulierung

Es wird derzeit an verschiedentlichen Stellen an klinischen Richtlinien<sup>13</sup> zum „angemessenen“ Einsatz von Erythropoietin gearbeitet. Richtlinien allein sind aber ein schwaches Instrument, sofern sie nicht an Initiativen interner Qualitätssicherung mit entsprechendem Monitoring gekoppelt sind oder – von seiten der Kostenträger – mit Maßnahmen der Zugangs- und Erfolgskontrolle assoziiert sind.

**an verschiedene Steuerungsinstrumente ist zu denken**

### Exkurs Richtlinien

Zahlreiche Literaturstellen zu Richtlinien und ihrem Impact auf Verhaltensänderungen zeigen, dass Richtlinien, sofern sie unverbindlich und nicht gemeinsam mit einem anderen Instrument (Refundierung, oder Kontrolle) eingesetzt werden, ein schwaches Steuerungsinstrument sind. Belegt wird das Wissen u. a. durch ein kürzlich durchgeführtes Monitoring von Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie/ASCO (Bennett et al. 1999) zur Anwendung von G-CSF: Die 1994 herausgegebenen evidence-based Praxis-Richtlinien – versandt an alle ASCO Mitglieder – benannten zahlreiche Möglichkeiten, den Verbrauch von G-CSF – ohne Verlust an klinischer Qualität – zu verringern. 1997 zeigte sich, dass wenig Veränderung im Gebrauch von G-CSF stattgefunden hat. Die Autoren schließen daraus, dass Richtlinien nur in Anbindung an Qualitätssicherungs-Initiativen oder Controlling-Instrumente Veränderungen zeigen.

**Richtlinien allein sind ein schwaches Instrument**

### 7.1 Handlungsoptionen

Der Verbrauch von Erythropoietin hat in den letzten beiden Jahren in Österreich enorm zugenommen: EPO zählt zu jenen Arzneimittelgruppen, die die stärksten Zuwachsraten verzeichneten. Der raschen Zunahme stehen im Anwendungsgebiet EPO in der Behandlung von Tumoranämien keineswegs nur überzeugende Ergebnisse gegenüber.

**ein kontrollierter Einsatz von EPO kommt zum Vorschlag**

Nachdem es sich um ein kostspieliges Präparat handelt, erscheint ein kontrollierter Einsatz – in Form einer **zweistufigen Vorgangsweise** – zweckmäßig:

1. Beschränkung der Anwendung auf zugelassene Indikationen;
2. Zugangs- und Erfolgskontrolle innerhalb der Indikationen.

- Beobachtet man die Entwicklungen in den USA, so zeigt Erythropoietin Tendenzen, sich auch außerhalb der zugelassenen Indikationen zu etablieren. „Direct-to-Consumer“ Werbeinserate versprechen Rückgang von chronischer Müdigkeit und Zunahme von Lebensenergie und Wohlergehen. Die starke Zunahme des Verbrauchs von EPO läßt Raum für Mutmaßungen über das Anwendungsspektrum hierzulande. **Der Zugang zu EPO sollte jedenfalls auf die zugelassenen Indikationen – alle Tumoranämien – beschränkt sein.**

**Beschränkung auf zugelassene Indikationen**

---

<sup>13</sup> Publierte Richtlinien finden sich bei Cazolla 1998 und Quirt et al. 1997. Von ASCO und ASH sind ebensolche in Planung.

- Zugangs- und Erfolgskontrolle innerhalb dieser Indikationen**
- Die Ergebnisse der klinischen Studien zu EPO bei Tumoranämie sind ambivalent: Nur jeder zweite Patient spricht auf Erythropoietin an, selbst jene, die als Respondenten gelten, müssen zu 20-30 % weiter transfundiert werden. Die Zunahme der QoL von jenen Patienten, die EPO *und* Transfusionen erhalten, ist zu hinterfragen. **Innerhalb der Indikationsbereiche ist es notwendig, die Anämie genau abzuklären, Fehlindikationen auszuschließen, und Richtwerte für Beginn und Dauer der Behandlung, bzw. Kontrolle zur Respondenz sowie Abbruch der EPO-Gabe zu definieren.**
- Anwendungsbeobachtung anderer Einsatzbereiche**
- Ein weiteres Anwendungsgebiet, die verbesserte Tumor-Oxygenierung, befindet sich zwar noch im experimentellen Stadium, wird aber in zahlreichen Ärzteveranstaltungen mit guten Ergebnissen präsentiert. Eine Verbreitung der Anwendung noch vor einer Zulassung scheint wahrscheinlich. **Eine Anwendungsbeobachtung und Evaluierung, ob EPO in der Oxygenierung auch außerhalb klinischer Studien zum Einsatz kommt, scheint notwendig.**
- Oxygenierung, präoperative Indikationen**
- Die Verwendung von Erythropoietin in nahezu allen Bereichen der Krankenanstalten – abseits von nephrologischen und onkologischen Stationen – läßt auch auf eine breite Anwendung, insb. in prächirurgischen Indikationsbereichen schließen. **Daher erscheint eine Evaluierung – ähnlich der vorliegenden – zu einem Nachweis klinischer Wirksamkeit verschiedener präoperativer Indikationsbereiche und (additiven) Transfusionshäufigkeiten etc. notwendig.**
- Maßnahmen betreffen Sozialversicherungen wie Krankenhausträger**
- Die bislang vorgeschlagenen Handlungsoptionen zu Einschränkungen von Anwendungen von Erythropoietin umfassen interne Maßnahmen der Qualitätssicherung (Auditing, Richtlinien) und externe Maßnahmen der Anwendungsüberprüfung (Controlling) und betreffen intra- wie extramurale Entscheidungsträger (**Spitalserhalter und Sozialversicherungen**).
- Im Folgenden kommen – basierend auf der Analyse der klinischen Literatur Ansätze für Einzelmaßnahmen zum Vorschlag.

## 7.2 Maßnahmen und Richtwerte

Es ist die unmittelbare Aufgabe dieses Assessments, das Wissen für eine angemessene Selektion jener Patienten, die den größten Nutzen aus einer Behandlung mit r-HuEPO bei Tumoranämie haben, zusammenzuführen. Eine Balance zwischen dem persönlichen Nutzen von Patienten durch EPO und einem verantwortungsvollen Einsatz von (limitierten) Ressourcen der Gesundheitsversorgung ist die übergeordnete Zielsetzung. Das Assessment soll die Basis für entsprechende medizinische Richtlinien bilden, kann/will diese aber nicht formulieren, da in Richtlinien neben wissenschaftlicher Rationalität und Bewertung auch politische Werturteilsfragen zum Tragen kommen.

- Zugangs- und Erfolgskontrolle im Detail**
- Anämieabklärung**
- Die wesentlichen Ansatzpunkte in der Einschränkung des EPO-Verbrauchs bei Tumoranämie sind: **Zugangskontrolle und Erfolgskontrolle**. Im Folgenden werden jene Kriterien, die bei der Formulierung der Richtlinien bedeutsam sind, dargelegt.
- Richtige Diagnose – Anämieabklärung: Um eine Fehlindikation auszuschließen, ist eine exakte Diagnose der vorliegenden Anämie notwendig. Vor allem der Eisenstoffwechsel bedarf großer Beachtung.
  - Erythropoietin-Therapiebeginn um Hb 10 g/dl: Nachdem es erst etwa 4 Wochen nach Beginn der EPO-Gabe zu einem relevanten Hb-Anstieg kommt,
- Hb-Werte um 10 g/dl**

kann der Beginn nicht wie bei Transfusionen bei Hb < 8.0 g/dl angesetzt werden. Ein Hb-Wert von 10-12 g/dl gilt dagegen als milde Anämie und erscheint tolerabel.

- Wissen um Tumorart und zu erwartende Ansprechrate auf EPO: Die vorhandenen klinischen Studien geben *nicht* ausreichend Evidenz, bez. eindeutiger Unterschiede zwischen verschiedenen Neoplasien. Aus gesundheitsökonomischer Sicht hat die Früherkennung der Responder, bzw. der Non-Responder oberste Priorität, und hier insbesondere unter jenen Patienten, die an einer der häufigen Tumorarten (z. B. Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Kolorektales Karzinom) erkrankt sind. Die Tumorart allein kann aber nicht als Ausschlußkriterium dienen.
- Transfusionshäufigkeit und Lebensqualität: Die Zunahme der Lebensqualität aufgrund von EPO ist für jene Patienten am größten, bei denen Transfusionen ganz verhindert werden können. Unbeantwortet und zu hinterfragen ist, ob der Zuwachs an Lebensqualität von jenen Patienten nennenswert ist, die viele Blutkonserven erhalten müssen, EPO also nur die Transfusionshäufigkeit senkt.
- Anwendung eines Non-Responder-Entdeckungsmodelles: Die Vorhersage, ob ein Patient auf EPO ansprechen wird, beruht entweder auf dem Grad der Erythropoietinantwort (Erythropoietinausgangsspiegel, o/p-ratio) auf die bestehende Anämie oder auf Indikatoren während der frühen Behandlungsphase mit Erythropoietin (Veränderungen des Hb-Wertes, der Retikulozytenanzahl sowie des Transferrinrezeptorproteins).
- Erfolgskontrolle: Nach 4 Wochen ist eine Blutbildkontrolle, aus der ersichtlich wird, ob der Patient auf EPO anspricht, notwendig. Bei keiner Veränderung des Hb-Wertes ist entweder ein Therapieabbruch oder eine weitere Verlängerung der Therapie auf 4 Wochen zu überlegen.
- Dauer der Therapie und Zielwerte festsetzen: Die QoL-Studien zeigen, dass die Zunahme der Lebensqualität am stärksten zu Beginn der Wirkung der Behandlung erlebt wird und dann abflacht. Eine lange, über den definierten Zielwert hinaus reichende Behandlungsdauer ist nicht zielführend. Als Zielwert kann ein Hb-Spiegel >12-13 g/dl gelten, aber auch Sistieren klinischer Anämiesymptome sowie Transfusionsverzicht sind mögliche, anzupeilende Zieloptionen.

Folgende organisatorische Maßnahmen werden vorgeschlagen:

- Chefarztrichtlinien: Erythropoietin ist bereits heute chefarztpflichtig. Den Chefarzt unterstützende Richtlinien bez. Zugangs- und Erfolgsanforderungen sind notwendig.
- Schriftliche Kurzdokumentation (Hb, EPO-Dosis, ...): Eine Studie im nephrologischen Bereich zeigt, dass allein die Notwendigkeit zur Dokumentation zu Dosisreduktionen führt (Patterson & Allon 1998).
- Konzentrierung der Verschreibung: Es wäre zu überlegen, ob die Verschreibung von EPO ausschließlich durch Hämatonkologen und Internisten erfolgen sollte. Daraus sollte sich kein Mehraufwand für Patienten ergeben, da diese regelmäßig in einer klinischen oder ambulanten Umgebung in chemotherapeutischer Behandlung sind.
- Kostentransparenz durch Meldepflicht: Die Bedeutung des Wissens um die Kosten von Behandlungen bei Arzt, Pflegepersonal und Patienten wird von Gesundheitsökonomien vielerorts betont. Sie scheint tatsächlich auch in europäischen Gesundheitssystemen – in der Bedeutung, die Präparaten in Relation zum Effekt zuerkannt wird – nicht unterzubewerten zu sein. Eine verpflichtende Meldepflicht der Indikationsstellung würde die notwendige Aufmerksamkeit wecken.

**kein eindeutiger Unterschied zwischen Tumorarten, aber gebotene Aufmerksamkeit bei häufigen Tumoren**

**Transfusionsbedarf: Ziel ist Verhinderung**

**Augenmerk auf Früherkennung: Hb-Anstieg innerhalb von 4 Wochen**

**Therapie-Abbruch bei Hb 12-13 g/dl**

**Richtlinien für verschreibende und bewilligende Ärzte**

**Lenkung der Aufmerksamkeit auf Kosten**

<p><b>2 Optionen</b></p> <p><b>enger Zugang, rascher Abbruch bei Non-Response</b></p> <p><b>oder ...</b></p> <p><b>... breiter Zugang, verzögerter Abbruch</b></p> <p><b>Handlungsbedarf besteht für Fachgesellschaft und Kostenträger</b></p>	<p>Zusammenfassend lassen sich als Kriterien der <i>Zugangskontrolle</i> <b>zwei Optionen</b> herausarbeiten; eine <i>Erfolgskontrolle</i> ist in jedem Fall notwendig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Option A: Enge Zugangsparameter</b> – strenge Anämiediagnostik, Hb-Ausgangswert (um Hb 10 g/dl), ev. Ausgangserythropoietinspiegel, Beachtung der Transfusionsdauer und –intensität, Krankheitsbild und Stadium (lange Lebenserwartung und Heilungschancen) und Erfolgskontrolle (Kontrolle nach 4 Wochen) – Hb-Anstieg mind. 1 g/dl, sonst Abbruch der Behandlung, bei Hb &gt; 12-13 g/dl, Abbruch der Behandlung;</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Option B: Breitere Zugangsparameter</b> – strenge Anämiediagnostik, Hb-Ausgangswert (um Hb 10 g/dl), und Erfolgskontrolle (wie oben: (Kontrolle nach 4 Wochen) – Hb-Anstieg mind. 1 g/dl, Verlängerung auf weitere 4 Wochen zu überlegen; Erfolgskontrolle; bei Hb &gt; 12-13 g/dl, Abbruch der Behandlung.</li> </ul> <p>Folgende <b>Steuerungsinstrumente</b> werden vorgeschlagen:</p> <p><i>Medizinische Fachgesellschaft</i> (Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie): Entwicklung von Richtlinien zur Anwendung von Erythropoietin bei Tumoranämie.</p> <p><i>Sozialversicherungen</i>: Richtlinien für die bewilligende Chefärzte zu Anämiebestimmung und zu Zugangs- und Erfolgskontroll-Richtwerten, ev. Einschränkung der Verschreibung auf Fachärzte (Hämatonkologen, Internisten).</p> <p><i>Krankenanstaltenträger</i>: Monitoring des Verbrauchs, Adaption der Fachgesellschaftsrichtlinien zur Anwendung von Erythropoietin bei Tumoranämie, Anwendungsbeobachtung ev. durch Meldepflicht.</p>
--	--

## 8 Literatur

- ABELS, R. I. (1992): Use of Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Anemia in Patients who have Cancer, *Sem in Oncology*, June 19(3), 29-35.
- ABELS, R. (1993): Erythropoietin for Anaemia in Cancer Patients, *Eur J Cancer* 29A(2), 2-8.
- ADAMSON, J. W. (1998): EPO alfa: into the new millenium, *Sem in Oncology* 25(3, Suppl.7), 76-79.
- ADAMSON, J. W., LUDWIG, H. (1999): Predicting the hematopoietic response to recombinant human erythropoietin (Epoetin alfa) in the treatment of the anemia of cancer, *Oncology* 56(1), 46-53.
- ÄRZTEWOCHE /1999): Krebs und Anämie: Auch Tumore brauchen Sauerstoff.
- ASCO (1996): Outcomes of Cancer Treatment for Technology Assessment and Cancer Treatment Guidelines, *J Clin Oncol* 14(2), 671-679.
- ASCO (2000): Outcome for Technology Assessments and Guideline Development, Asco-online, <http://www.asco.org>.
- ASCO (2000): Suggestions on How to use Outcomes for Technology Assessments and Guideline Development, Asco-online, <http://www.asco.org>.
- AUDET, A. M., Goodnough, L. T., et al. (1992): Practice Strategies for Elective Red Blood Cell Transfusion, *Ann Int Med* 116(5), 403-406.
- AUSTRIA-KODEX (1998): Erypo.
- AUSTRIA-KODEX (1998): Recormon, Neorecormon.
- BAROSI, G., LIBERATO, N. (1996): The Cost-Effectiveness of rhEPO Use in Anemia of Cancer, in: Smyth, J. F., Boogaerts, M. (Hg.): *rhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*, New York: Marcel Dekker Inc.
- BAROSI, G., MARCHETTI, M., et al. (1998): Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anaemia, *Br J Cancer* 78(6), 781-7.
- BEGUIN, Y. (1998): Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin, *Sem in Oncology* 25(3, Suppl. 7), 27-34.
- BENETT, C. L., WEEKS, J. A., et al. (1999): Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology Surveys Regarding ASCO Clinical Practice Guidelines, *J Clin Oncol* 17, 3.676-3.681.
- BERGER, ENGELHARDT, MERTELSMANN (1997): *Das rote Buch 1997/1998: Hämatologie und internistische Onkologie*, Landsberg/Lech: ecomed.
- BODENHEIMER, T. (2000): Uneasy alliance – clinical investigators and the pharmaceutical industry, *N E J Med* 342(20), 1.539-1.544.
- BRUNSON, M., ALEXANDER, J. W. (1990): Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression, *Transfusion* 30(7), 651-658.
- CASCINU, S., FEDELI, A., et al. (1994): Recombinant Human Erythropoietin Treatment in Cisplatin-Associated Anemia: A Randomized, Double-Blind Trial with Placebo, *J Clin Oncol* 12(5), 1.058-1.062.

- CASE, D. C. (1993): EPO therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy, *J Nat Cancer Inst* 93, 88-90.
- CASE, D. C., Bukowski, R. M., et al. (1993): Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy, *J Natl Cancer Inst* 85, 801-806.
- CAZZOLA, M., MESSINGER, D., et al. (1995): Recombinant Human Erythropoietin in the Anemia Associated with Multiple Myeloma or Non-Hodgkin's Lymphoma: Dose Finding and Identification of Predictors of Response, *Blood* 86(12), 4.446-4.453.
- CAZZOLA, M. (1998): Guidelines for the use of rHuEpo in anaemia of malignancy, *Med Oncol* 15(1), 50.
- CELLA, D. (1998): Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue, *Semin Oncology* 25(3, Suppl. 7), 43-46.
- CLEELAND, C., DEMETRI, G. D., et al. (1999): Identifying hemoglobin level for optimal quality of life: Results of an incremental analysis, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- CLEMENT, W., KOLB, W. (2000): Die Entwicklung des Arzneimittelsektors am Apothekenmarkt Österreichs im internationalen Vergleich 1989-1998, Wien: Industrewissenschaftliches Institut.
- CRAWFORD, J., GABRILOVE, J. (2000): Therapeutic options for anemia and fatigue, *Medscape oncology-online*.
- CREMIEUX, P., FINKELSTEIN, S., et al. (1999): Cost effectiveness, quality adjusted life years and supportive care, *Pharmacoeconomics* 16, 459-472.
- CSÁKI, C., FERENCZ, T., et al (1998): Recombinant Human Erythropoietin in the Prevention of Chemotherapy-induced Anaemia in Children with Malignant Solid Tumours, *Eur J of Cancer* 34(3), 364-367.
- CURT, G. A., BREITBART, W., et al. (1999): Impact of Cancer-related Fatigue on the Lives of Patients, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- DALTON, J. D., BAILEY, N. P., et al. (1998): Multicenter UK audit of anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- De CAMPOS, E., RADFORD, J. A., STEWARD, W. P. (1994): Effects of recombinant human erythropoietin in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer, *Br J Cancer* 69, 10.
- Del MASTRO, L., VENTURINI, M., et al. (1995): Erythropoietin in the prevention of chemotherapy induced anemia: results from a randomized trial in early breast cancer patients., *Proc Annual Meet (ASCO)* 14 (March).
- Del MASTRO, L., VENTURINI, M., et al. (1997): Randomized Phase III Trial Evaluating the Role of Erythropoietin in the Prevention of Chemotherapy-induced Anemia, *J Clin Oncol* 15(7), 2.715-2.721.
- Del MASTRO, L., VENTURINI, M. (1998): Strategies for the Use of Epoetin Alfa in Breast Cancer Patients, *The Oncologist* (3), 314-318.
- DEMETRI, G. (1998): Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with EPO alfa is independent of disease response or tumor type: results from a rpsospective community oncology study, *J Clin Oncol* 16, 3.412-3.425.

- DEMETRI, G. (1999): How Should Blood Growth Factors Be Used in the Supportive Care of Cancer Patients? Framing the Issues With the Use of Recombinant Human Erythropoietin in Oncology, Asco 1999 Educational Book.
- DEUTSCHE ÄRZTEZEITUNG (1999-2000): Betrifft: Erythropoietin.
- DJULBEGOVIC, B., BENNETT, C. L. (2000): Violation of the Uncertainty Principle in Conducted of Randomized Controlled Trials of Erythropoietin, New Orleans, ASH-online, <http://www.hematology.org>.
- DUNPHY, F. R., DUNLEAVY, T., HARRISON, B. R. (1997): EPO reduces anemia and transfusions after chemotherapy with paclitaxel and carboplatin, *Cancer* 79(8), 1.623-1.628.
- DUSENBERY, K. E., MCGUIRE, W. A., et al. (1994): EPO increases Hb during radiation therapy for cervical cancer, *Int J Radiat Oncol* 29(5), 1.079-1.084.
- ECKHARDT, K. U. (1998): Erythropoietin: Karriere eines Hormons, *Deutsches Ärzteblatt* 95(6), 285-290.
- EMEA (1997): NeoRecormon, CPMP Nr. 910/96.
- ESTRIN, J. T., SCHOCKET, L., et al. (1999): A Retrospective Review of Blood Transfusions in Cancer Patients with Anemia, *The Oncologist* 4(4), 318-324.
- FACHINFO (1999): NeoRecormon.
- FEIN, D. A., LEE, R., et al. (1995): Pretreatment Hb-level influences local control and survival of T1-T2 Squamous cell carcinomas of the glottic larynx, *J Clin Oncol* 13(8), 2077-2083.
- GABRILOVE, J., CURT, G., KUMAR, P., et al. (1999a): Anemia Y2K Symp., Dec. 3, New Orleans, La.: Where are we now; were are we going?, Clinical Consequences & Treatment Benefits.
- GABRILOVE, J. L., EINHORN, L. H., et al. (1999b): Once weekly dosing of Epoetin Alfa is similar to three times weekly dosing in increasing hemoglobin and quality of life, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- GARTON, J. P., GERTZ, M. A., et al. (1995): Epoetin Alfa for the Treatment of the Anemia of Multiple Myeloma, *Arch Intern Med* 155(Oct 23), 2.069-2.074.
- GLASER, W., MILLESI, S., et al. (1998): R-Huerythropoietin supply increases efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1.532, 397a
- GLASPY, J. (1995): Economic outcomes associated with the use of hematopoietic growth factors, *Oncology* 9(11), 93-105.
- GLASPY, J., BUKOWSKI, R., et al. (1997): Impact of therapy with EPO alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice, *J Clin Oncol* 15(3), 1218-1234.
- GLIMELIUS, B., LINNE, T., HOFFMANN, K. (1998): EPO beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer, *J Clin Oncol* 16(2), 434-440.
- GOLD, M. R., SIEGEL, J. E., et al. (1996): Cost-effectiveness in health and medicine, hg. v. Oxford University Press, NY.

- GOODNOUGH, L., MONK, T., ANDRIOLE, G. (1997): Erythropoietin Therapy, *N E J Med* (current concepts) 336(13), 933-938.
- GRIGGS, J., MUSHLIN, A.. (1998): Economic analysis of expensive technologies, *Cancer* 83(12), 2.427-2.429.
- GROOPMAN, J., ITRI, L. M., et al. (1999): Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment, *J Nat Cancer Inst* 91(19), 1.616-1.634.
- HALBRITTER, W., KRIEGER, O. (2000): Krebs und Anämie, *Ärzteweche* 2, 1-4.
- HEDDENS, D. K., ALBERTS, D. S., et al. (1998): Factors associated with platinum-induced anemia in ovarian cancer patients in southwest oncology group studies., *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- HENRY, D., KELLER, A., et al. (1990): Treatment of anemia in cancer patients on cisplatin chemotherapy with recombinant human EPO, *Asco-abstract*.
- HENRY, D. (1993): Recombinant human erythropoetin in the treatment of the anemia associated with solid tumors; in Reihe: Erythropoietin, hg. v. Bauer, C., Koch, K., et al., USA, N.Y.: Marcel Dekker Inc.
- HENRY, D., ABELS, R. I. (1994): EPO in the treatment of cancer and chemotherapy-induced anemia: Results of double-blind and open-label follow-up studies, *Sem in Oncology* 21(2, Suppl 3), 21-28.
- HENRY, D. (1998): Epoetin-Alfa and high-dose therapy, *Sem in Oncology* 25(3, Suppl. 7), 54-57.
- HÖCKEL, M., VORNDRAN, B., SCHLENGER, K. (1993): Tumor Oxygenation: A New Predictive Parameter in Locally Advanced Cancer of Uterine Cervix, *Gyn Oncol* 51, 141-149.
- HÖCKEL, M., SCHLENGER, K., et al. (1996): Hypoxia and Radiation Response in Human Tumors, *Sem in Radiat Oncol* 6(1), 3-9.
- HOLLON, M. F. (1999): Direct to consumer marketing of prescription drugs, *JAMA* 281(4), 382-384.
- JANSSEN-CILAG, o. J., Erypo-Therapiepass.
- KAUFMANN, J., REA, D., et al. (1998): Subcutaneous compared with intravenous Epoetin in patients receiving hemodialysis, *N Engl J Med* 339(9), 578-627.
- KOELLER, J. M. (1998): Clinical Guidelines for the Treatment of Cancer-Related Anemia, *Pharmacotherapy* 18(1), 156-169.
- KUMAR, P. (2000): Adverse Effects of Anemia on Radiation Therapy Quality of Life, *Medscape-online*.
- KUMAR, P. (2000): Oncology Treatment Updates: Adverse Effects of Anemia on Radiation Therapy Quality of Life, *Medscape Oncology Treatment updates*.
- KURZ, C., MARTH, C., et al. (1997): Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective, randomized double-blind placebo-controlled multicenter study, *Gyn Oncol* 65, 461-466.
- LACOMBE, C., SILVA, J. D., et al. (1991): Erythropoietin: Sites of Synthesis and Regulation of Secretion, *Amer J Kidney Dis* XVIII(4 Suppl. 1), 14-19.

- LACOMBE, C. (1996): Resistance to EPO, *N Engl J Med* 334(10), 660-661.
- LACOMBE, C., MAYEUX, P. (1999): The molecular biology of Erythropoietin, *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 14, 22-28.
- LAKHANI, A., SAMUEL, J., et al. (1998): Epoetin Alfa therapy improves quality of life and Hemoglobin level in cancer patients with anemia on myelosuppressive chemotherapy, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- LANGER, C. J. (1997): Anaemia, fatigue and quality of life in advanced malignancy: potential therapeutic role for epoetin, *Erythropoiesis: New Dimensions in the Treatment of Anaemia* 8, 63-73.
- LAVEY, R. S., Dempsey, W. H. (1993): EPO increases Hb in cancer patients during radiation therapy, *Int J Radiat Oncol* 27(5), 1.147-1.152.
- LEE, S. J., LILJAS, B., CHURCHILL, W. H. (1998): Perceptions and preferences of autologous blood donors, *Transfusion* 38, 757-763.
- LEITGEB, C., PECHERSTORFER, M. (1994): Quality of Life in Chronic Anemia of Cancer during Treatment with Recombinant Human Erythropoietin, *Cancer* 73(10), 2.535-2.542.
- LEITGEB, C. (1998): Lebensqualität und Zytokine in der onkologischen Therapie, *Themenheft: Ethische und Klinische Aspekte der Lebensqualitätsforschung* 18, 424-426.
- LINKESCH, W. M. (1998): Focus on EPO: Key findings of mini-sessions, *Sem in Oncology* 25(3), 69-75.
- LITTLEWOOD, T., Bajetta, E. (1999): Efficacy and quality of life outcomes of epoetin alfa in a double-blind multicenter study of cancer patients receiving non-platinum, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- LITTLEWOOD, T. J., Rapoport, B., et al. (2000): Possible relationship of hemoglobin levels with survival in anemia cancer patients receiving chemotherapy, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- LUDWIG, H., FRITZ, E., et al. (1990): EPO treatment of anemia associated with multiple Myeloma, *N Engl J Med* 322, 1.693-1.699.
- LUDWIG, H., FRITZ, E., et al. (1993a): EPO treatment of chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors, *Ann Oncol* 4, 161-167
- LUDWIG, H., LEITGEB, C., et al. (1993b): Erythropoietin Treatment of Chronic Anaemia of Cancer, *Eur J Cancer* 29A(Suppl 2), 8-12.
- LUDWIG, H., Fritz, E., et al. (1994): Prediction of response to Erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer, *Blood* 84(4), 1.056-1.063.
- LUDWIG, H., SUNDAL, E., PECHERSTORFER, M. (1995): Recombinant Human Erythropoietin for the Correction of Cancer Associated Anemia with or without Concomitant Cytotoxic Chemotherapy, *Cancer* 76(11), 2.319-2.329.
- LUDWIG, H., FRITZ, E. (1998a): Anemia in cancer patients, *Sem in Oncology* 25(3, Suppl 7), 2-6.
- LUDWIG, H., FRITZ, E. (1998b): Anemia of cancer patients: Patient selection and patient stratification for epoetin treatment, *Sem on Oncology* 25(3, Suppl. 7), 35-38.
- LUDWIG, H. (1999): EPOETIN in cancer related anaemia, *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl. 2), 85-92.

- MARKHAM, A., BRYSON, H. M. (1995): Epoetin Alfa – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonreal applications, *Drugs* 49(2), 232-254.
- MEADOWCROFT, A. M., GILBERT, C. J., et al. (1998): Cost of managing anemia with and without prophylactic epoetin alfa therapy in breast cancer patients receiving combination chemotherapy, *Am J Health Syst Pharm* 55, 1.898-1.902.
- MERAN, J. G. (1998): Inwieweit ist Lebensqualität als normative, wertende Größe in die wissenschaftliche Medizin integrierbar, *Wiener Med Wochenschr* 148(18), 414-416.
- MILLER, C., JONES, R., PIANTADOSI, S. (1990): Decreased EPO response in patients with the anemia of cancer, *N Engl J Med* 322(24), 1.689-1.692.
- MILLER, C., MILLS, S. (1993): Anemia associated with Cisplatin chemotherapy; in Reihe: Erythropoietin, hg. v. Bauer, C., Koch, K., Scigilla, P., NY: Marcel Dekker Inc.
- MOHANDAS, K., ALEDORT, L. (1995): Transfusion requirements, risks, and costs for patients with malignancy, *Transfusion* 35(5), 427-430.
- MÜLLER, M. (2000): Fortschritte bei der Konzeption klinischer Arzneimittelprüfungen. Universität Wien: Klinische Pharmakologie.
- NORDSMARK, M., OVERGAARD, M., OVERGAARD, J. (1996): Pretreatment oxygenation predicts radiation response and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Radiol and Oncol* 41, 31-39.
- NOWROUSIAN, M., KASPER, C., et al. (1996): Pathophysiology of cancer related anemia, in: Boogaerts, J. F., Ehmer, B. (Hg.): *rhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*: Marcel Dekker.
- OATES, J. A., WOOD, A. (1991): Drug Therapy, *N Engl J Med* 324(19), 1.339-1.344.
- OBERHOFF, C. (1998): EPO and the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized controlled study, *Ann Oncol* 9(3), 255-260.
- OBERHOFF, C., NERI, B., et al. (1998): Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: A randomized controlled study, *Ann Oncol* 9, 255-260.
- OBERMAIR, A., HANDISURYA, et al. (1998): The Relationship of Pretreatment Serum Hemoglobin Level to the Survival of Epithelial Ovarian Carcinoma Patients, *Cancer*, Aug. 15 83(4), 726-731.
- ONAT, H., INANC, S. E., et al. (1993): Effect of Cisplatin on Erythropoietin and Iron Changes, *Eur J Cancer* 29A(5), 777.
- ORTEGA, A., DRANITSARIS, G., PUODZIUNAS, A. (1998): What are Cancer Patients Willing to Pay for Prophylactic Epoetin Alfa?, 10th Int. Symposium for Supportive Care in Cancer, March 14-17, San Antonio, Texas.
- PATTERSON, P., ALLON, M. (1998): Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment (abstract), *Amer J Clin Nutr* 68(4), 899-917.
- PERLETH, M., ANTES, G. (1998): *Evidenz-basierte Medizin – Wissenschaft im Praxisalltag*, München: MMV Medizin Verlag.

- PORTENOY, R. K., ITRI, L. M. (1999): Cancer-related Fatigue: Guidelines for Evaluation and Management, *The Oncologist* 4(1), 1-10.
- PORZSOLT, F., GAUS, W. (1993): Wirksamkeit und Nutzen medizinischer Maßnahmen, *Kliniker* 12(22), 522-527.
- PORZSOLT, F. (1996): Rationalisierung und Rationierung im Gesundheitssystem, *Münchener medizinische Wochenschrift* 138(37), 608.
- QUIRT, I., MICUCCI, S., et al. (1997): Erythropoietin in the management of patients with nonhematologic cancer receiving chemotherapy.. „Canadian Guidelines“ *Cancer Prevention & Control* 1(3), 241-248.
- QUIRT, I., KOVACS, M., et al. (1999): Epoetin alfa reduces transfusion requirements, increases hemoglobin and improves quality of life. *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org>.
- RICH, I. N. (1991): Erythropoietin production: A personal view, *Exp Hematol* 19, 985-990.
- ROBERTSON, D. (2000): First round to Amgen in EPO battle, *Nature Biotechnology* 18, 483.
- ROCHE, o. J., Das kleinzellige Lungenzellkarzinom-NeoRecormon.
- ROCHE, o. J., Gynäkologische Tumore-NeoRecormon.
- ROCHE, o. J., Recormon, Produktinformation.
- SEIDENFELD, J. (2000): Persönliche Kommunikation.
- SEIDENFELD, J., PIPER, M. A., et al. (2000): Systematic review and meta-analysis of outcomes from controlled trials of epoetin in patients undergoing therapy for malignancy: a preliminary report, *Asco-abstract online*, <http://www.asco.org> (Virtual Meeting 2000).
- SEVELDA, P., KURZ, C., et al. (1996): Prospective randomized placebo controlled trial of Erythropoietin (Erypo) in patients with chronic tumor anemia and gynecological cancer., *Proc Ann Meet, Am Soc Clin Oncol* 15(March), 7.
- SEVELDA, P., KORMEK, G., HAWLICZEK, R. (1999): Welche Bedeutung hat der Hämoglobinwert im Rahmen eines modernen Therapiemanagements? *Onkologie*, (Sonderdruck) 2, 2-7.
- SEVELDA, P. (2000): Inzidenz der Anämie am Beispiel des Mammakarzinoms, *Haematoonkologische Frühjahrstagung*, Wien.
- SHEFFIELD, R., SULLIVAN, S., et al. (1997): Cost comparison of recombinant human erythropoietin and blood transfusion in cancer chemotherapy-induced anemia, *Ann Pharmacotherapy* 31, 15-22.
- SINGH, A., ECKHARDT, K. U., et al. (1993): Increased Plasma Viscosity as a Reason for Inappropriate Erythropoietin Formation, *J Clin Invest* 91, 251-256.
- SKILLINGS, J. R., SRIDAR, F. G., et al. (1993): The Frequency of Red Cell Transfusion for Anemia in Patients Receiving Chemotherapy, *Amer J Clin Oncol* 16(1), 22-25.
- SPIVAK, J. (1998): The biology and clinical applications of recombinant EPO, *Semin Oncology* 25(3, Suppl.7), 7-11.
- SPRINGER-VERL (1998): Die Bedeutung erhöhter Hämoglobinspiegel für Tumoroxygenierung, Radiotherapie und Prognose, *Der Onkologe (Beilage)* 4(3), 2-12.

- SPRINGER-VERL (1999): Erythropoietin in der Tumorthherapie, *Der Onkologe*, Beilage 5(2), 2-12.
- STONE, P., HARDY, J., et al. (1999): Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study, *Br J Cancer* 79(9/10), 1.479-1.486.
- TEN BOKKEL HUININK, W., SWART, C. D., et al. (1998): Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin in anemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy, *Med Oncol* 15, 174-182.
- THATCHER, N. (1998): Management of chemotherapy-induced anemia in solid tumors, *Sem in Oncology* 25(3, Suppl.7), 23-26.
- THATCHER, N., CAMPOS, D., et al. (1999): Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer, *Br J Cancer* 80(3/4), 396-402.
- THOMAS, M. L. (1998): Impact of anemia and fatigue on quality of life in cancer patients: a brief review, *Med Oncology* 15(Suppl.1), 3-7.
- TSUKUDA, M., YUYAMA, S. (1998): Effectiveness of weekly s.c. EPO administration for chemotherapy-induced anemia., *Biotherapy* 11(1), 21-25.
- VAN-ACHT, M. J., HERMANS, J., et al. (1992): The prognostic value of Hb and a decrease in Hb during radiotherapy in laryngeal carcinoma, *Radiotherapy and Oncology* 23, 229-235.
- VARET, B., CASADEVALL, N., et al. (1990): Erythropoietin: Physiology and Clinical Experience, *Sem in Hematol* 27(3 Suppl.), 25-31.
- VAUPEL, P., THEWS, O., HÖCKEL, M. (1997): Durchblutung, Oxygenierung, pH-Verteilung und bioenergetischer Status maligner Tumoren, *Arzneimitteltherapie* 10, 319-327.
- VOGELZANG, N., BREITBART, W., et al. (1997): Patient, caregiver and oncologist perceptions of cancer related fatigue: Result of a tripart assessment survey, *Sem in Hematology* 34(3), 4-12.
- VRABL, J. (1993): Rekombinantes humanes Erythropoietin (r-HuEPO), *Forum Dr. Med (Supplement)* 12, 2-7.
- WAZANA, A. (2000): Physicians and the pharmaceutical Industry. Is a gift ever just a gift?, *JAMA* 283(3), 373-380.
- WIDE, L., BENGTSSON, C., BIRGEGARD, G. (1989): Circadian rhythm of erythropoietin in human serum, *Br J Haematol* 72, 85-90.
- WURNIG, C., WINDHAGER, R., et al. (1996): Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind, randomized, Phase III study), *Transfusion* Vol. 36(2), 155-159.

# Anhang

## **Glossar**

AHRQ.....	Agency for Health Care Research and Quality, Washington, DC
AKH.....	Allgemeines Krankenhaus
ASCO.....	American Society of Clinical Oncology
ASH.....	American Society of Hematology
ATS.....	Austrian Shillings
AZT.....	Azidodesoxythymidin
BCBS.....	Blue Cross Blue Shield Association, Technology Evaluation Center, Chicago, IL
BGKK.....	Burgenländische Gebietskrankenkasse
DARE.....	Database of Abstracts of Reviews on Effectiveness
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
EED.....	Economic Evaluation Database
EMA.....	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EORTC.....	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPO.....	Erythropoietin
FACT-G, -An, -Fat.....	Functional Assessment of Cancer Treatment
FDA.....	Food and Drug Administration
G-CSF.....	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF.....	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
Hb.....	Hämoglobin
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
Hk.....	Hämatokrit
HTA.....	Health Technology Assessment
INAHTA.....	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ISTAHC.....	International Society of Technology Assessment in Health Care
KG.....	Körpergewicht
LASA.....	Linear Analog Scale Assessment
LKH.....	Landeskrankenhaus
NCI.....	National Cancer Institute
NEJM.....	New England Journal of Medicine
O/p-ratio.....	Oberserved to Predicted Ratio
QALY.....	Quality Adjusted Life Years
QoL.....	Quality of Life
RCT.....	Randomized Clinical Trial, randomisierte klinische Versuchsanordnung
r-HuEPO.....	rekombinantes humanes Erythropoietin
TNF.....	Tumornekrosefaktor
WHO.....	World Health Organisation

## **Dokumentation der Informationsbeschaffung**

### **Literatur und Informationen**

wurden in folgenden Datenbanken gesucht und gefunden:

- Medline
- Healthstar
- Cochrane Library (CD-Rom)
- INAHTA/HTA-Database
- DARE
- EED
- ISTAHC-Database
- Cancerlit
- ASCO-online
- Medscape Oncology

### **Kooperation und Informationsaustausch**

Persönliche Gespräche (USA-Besuch im April 2000) und Austausch von zahlreichen e-mails fanden (nach Fertigstellung, aber vor Freigabe des US-Assessments) statt mit:

- Dr. Jerome Seidenfeld, Technology Evaluation Center, Blue Cross Blue Shield Association, Chicago, IL
- Dr. Martin Erlichman, Agency for Health Care Research and Quality, Department of Health and Human Services, Washington, DC

### **Experteninterviews**

Im Frühjahr 2000 wurden mit folgenden Fachleuten (zumeist Hämatonkologen) Experteninterviews geführt:

- Prof. Dr. F. Ambrosch, Impfzentrum Wien-Nord
- Dr. E. Brand, Krankenhaus Rudolfstiftung Wien, HNO-Abt.
- Dr. D. Borrow, KH Rudolfstiftung, 1. Med. Abt. – Onkologie
- Prof. Dr. K. Geissler, AKH Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie
- Dr. W. Gerold, Krankenanstaltenverbund Wien, Generaldirektion, Stabstelle Medizinökonomie
- Prof. DDr. W. Graninger, AKH Wien, Univ. Klinik für Innere Med. I, Infektiologie
- Prof. Dr. R. Greil, LKH Innsbruck, Univ. Klinik für Innere Medizin – Onkologie
- Dr. U. Hahn-Zeleny, KH Rudolfstiftung, 1. Med. Abt. – Onkologie
- Prim. Dr. H. Hausmaninger, LKH Salzburg, Int. Abt. – Onkologie
- Prof. Dr. R. Heinz, Internistin, Schwerpunkt Hämatonkologie, Wien
- Prof. Dr. W. Hinterberger, SMZ-Ost Wien, 2. Med. Abt. – Onkologie
- Prof. Dr. G. Kornek, AKH Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Onkologie
- Dr. E. Krexner, KH Rudolfstiftung, 1. Med. Abt. – Onkologie
- Prof. Dr. M. Lahousen, LKH Graz, Univ. Frauenklinik

- Prof. Dr. H. Ludwig, Wilhelminenspital Wien, 1. Med. Abt. – Onkologie
- Dr. M. Mittlböck, Fa. Janssen-Cilag
- Dr. B. Möller, Wiener Gebietskrankenkasse, Abteilung Behandlungsökonomie
- Dr. M. Motamen, KH Rudolfstiftung Wien, 3. Med. Abt. – Nephrologie
- Prof. Dr. M. Müller, AKH Wien, Klinische Pharmakologie
- Dipl. Ing. B. Reichardt, Burgenländische Gebietskrankenkasse
- OA Dr. J. Schüller, KH Rudolfstiftung Wien, 1. Med. Abt. – Onkologie
- Mag. Dr. R. Terkula, Krankenhausapotheke Rudolfstiftung, Wien
- Dr. C. Tueni, Fa. Janssen-Cilag
- OÄ Dr. M. Wirth, KH Rudolfstiftung Wien, 1. Med. Abt. – Onkologie
- Prof. Dr. C. Zielinski, AKH Wien, Univ. Klinik für Innere Med. I, Onkologie
- Doz. Dr. A. Zoubek, St. Anna Kinderspital Wien

### **Expertengespräch**

Die 3-stündige Expertenrunde hatte die kritische Diskussion der gesammelten und präsentierten Ergebnisse zum Inhalt und fand am 30. Mai 2000 statt.

*TeilnehmerInnen* waren:

Prof. Dr. R. Greil, LKH Innsbruck

Prof. Dr. R. Heinz, niedergelassene Hämatonkologin

Prof. Dr. G. Kornek, AKH Wien

Dr. W. Gerold, Wr. KAV

Dipl. Ing. B. Reichardt, BGKK

*Moderatorinnen:*

Dr. S. Jonas, Abt. HTA: Institut für Technikfolgenabschätzung

Dr. C. Wild, Abt. HTA: Institut für Technikfolgenabschätzung

### **Literaturbewertung**

Die Literatur wurde nach der Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz bewertet:

*Tabelle A: Evidenzen wissenschaftlicher Studien – Evidenzstufen*

I	<i>Stärkste Evidenz:</i> Wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien (RCTs)
II	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
III	methodisch hochwertige Studien ohne Randomisierung bzw. nicht prospektiv (Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien)
IV	mehr als eine methodisch hochwertige nicht-experimentelle Studie
V	<i>schwächste Evidenz:</i> Meinungen und Überzeugungen von Autoritäten und Expertenkommissionen (ohne transparente Belege), beschreibende Studien

*Quelle: Perleth & Antes 1998*