

AMB 2003, 37, 29

Wirksamkeit von rekombinantem Erythropoietin (rhEPO) bei schwerkranken Patienten auf Intensivstationen

Wir haben uns wiederholt mit dem Stellenwert des rhEPO für die Therapie der durch Tumorerkrankungen oder deren zytostatische Behandlung ausgelösten Anämie beschäftigt und zuletzt Empfehlungen für die rationale Verordnung von rhEPO bei Tumorpatienten ausgesprochen (1). Diese Empfehlungen orientierten sich im wesentlichen an Evidenz-basierten klinischen Richtlinien, die inzwischen von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der American Society of Hematology (ASH) ausführlich publiziert wurden (2). Schwerkranke Patienten, die auf Intensivstationen behandelt werden, benötigen häufig Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (3). Da ähnliche pathophysiologische Mechanismen wie bei Tumorpatienten für das Auftreten der Anämie bei diesen Patienten verantwortlich sind, war es naheliegend - auch aus kommerzieller Sicht der Hersteller von rhEPO - die Wirksamkeit des Hormons bei Patienten mit Anämie auf Intensivstationen (ITS) zu untersuchen. Eine erste kleine Studie an 160 schwerkranken Patienten auf ITS hatte kürzlich gezeigt, daß eine zunächst tägliche, dann zweitägige Gabe von rhEPO (300 U/kg) die Transfusionshäufigkeit signifikant senkt (4). Die günstigen Ergebnisse dieser Studie wurden inzwischen in einer von Ortho Biotech finanziell unterstützten großen prospektiven, randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie überprüft, in die Patienten sowohl chirurgischer als auch internistischer ITS eingeschlossen wurden (5). Patienten, die die Einschlußkriterien für diese Studie erfüllten (d.h. Aufenthalt auf ITS mindestens 3 Tage, Alter \geq 18 Jahre, Hämatokrit $<$ 38%, schriftliches Einverständnis) wurden nach Randomisierung mit rhEPO (Epoetin alfa) oder Plazebo behandelt. Epoetin alfa (40000 U) wurde einmal wöchentlich an den Tagen 1 (entsprach Tag 3 auf der ITS), 7 und 14 verabreicht. Patienten, die an Tag 21 noch auf der ITS lagen, erhielten eine 4. Gabe am Tag 28. Parallel wurde ab Tag 1 der Studie Eisen per os oder über Magensonde bzw. bei Patienten, die auf die orale Gabe unzureichend ansprachen, auch parenteral gegeben. Die Indikation für Transfusionen wurde bei Hb-Werten $<$ 9 g/dl oder Hämatokrit $<$ 27% individuell von den behandelnden Ärzten gestellt. Primärer Endpunkt der Studie war die Unabhängigkeit von Transfusionen (Studientag 1-28); sekundäre Endpunkte waren die kumulative Zahl der Transfusionen und die Letalität, jeweils bis Studientag 28, Veränderungen des Hb-Werts und die Zeit bis zur ersten Transfusion oder bis zum

Tod. 9674 der insgesamt 33685 ausgewählten Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, von denen wiederum nur 1302 Patienten (13%) randomisiert wurden. Bei den übrigen Patienten konnte das Einverständnis für die Studienteilnahme nicht eingeholt werden oder es wurde verweigert. Wesentliche Ergebnisse dieser Studie sind in Tab. 1 zusammengefasst. Hieraus ergibt sich für Patienten, die rhEPO erhielten, eine relative Risiko-Reduktion (RRR) von 19%, eine absolute RR von 9,9% und eine "Number Needed to Treat" (NNT) von 10. Erwartungsgemäß war auch der Anstieg der Hb-Werte, ermittelt im Median nach 23 Tagen, mit 1,32 g/dl gegenüber 0,94 g/dl (Plazebo) signifikant höher. Klinisch wichtige Endpunkte, wie z.B. Letalität nach 28 Tagen (rhEPO 14% vs. Plazebo 15%), oder zusätzlich analysierte Parameter wie Morbidität, Dauer des Aufenthalts auf der ITS und Zahl der Tage mit künstlicher Beatmung konnten durch rhEPO nicht günstig beeinflusst werden. Prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf die Therapie mit rhEPO wurden bei diesem sehr heterogenen Patientenkollektiv nicht analysiert und Kosten-Nutzen-Analysen nicht durchgeführt.

Fazit: rhEPO führt bei schwerkranken Patienten, die auf Intensivstationen behandelt werden müssen, zu einer signifikanten Abnahme der Transfusionsbedürftigkeit und zu einem signifikanten Anstieg des Hämoglobins. Weniger Bluttransfusionen wären vermutlich auch durch konsequentes Beachten der Indikation für Transfusionen bei Intensivpatienten (6, 7) zu erreichen gewesen. Klinisch relevante Endpunkte (z.B. Letalität, Liegedauer auf der Intensivstation) wurden durch rhEPO nicht signifikant beeinflusst bzw. nicht systematisch analysiert (z.B. Kosten-/Nutzen-Relation). Eine generelle Injektion von rhEPO bei schwerkranken Patienten auf Intensivstationen mit Hb-Werten < 8,5 g/dl wird daher von uns derzeit nicht empfohlen.

Literatur

1. AMB 2002, **36**, 25.
2. Rizzo, J.D., et al.: Blood 2002, **100**, 2303.
3. Vincent, J.L., et al.: JAMA 2002, **288**, 1499.
4. Corwin, H.L., et al.: Crit. Care Med. 1999, **27**, 2346.
5. Corwin, H.L., et al.: JAMA 2002, **288**, 2827.
6. Hebert, P.C., et al.: N. Engl. J. Med. 1999, **340**, 409.
7. Carson, J.L.: JAMA 2002, **288**, 2884.

Tabelle 1
Kumulative Zahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate pro Patient und pro Tag am Leben

Parameter	Plazebo (n = 652)	rhEPO (n = 650)	P-Wert
Transfundierte EK Zahl/Patient			
Mittlerer Wert	3,0	2,4	n.s.
Median	2	1	< 0,001
Gesamtzahl der Tage am Leben	16235	16247	n.s.
Gesamtzahl der transfundierten EK	1963	1590	n.s.
Transfundierte EK/Patient und Überlebenstag	0,121	0,098	0,04

Abkürzungen: EK = Erythrozytenkonzentrate
n.s. = nicht signifikant