

A hemoglobinszint ciklicitása renalis anaemiában

A CERA és a hagyományos erythropoesisstimuláló szerek összehasonlítása

Reusz György, Szabó J. Attila

HAEMOGLOBIN CYCLICITY IN RENAL ANAEMIA

Az erythropoesis stimuláló anyagok glikoproteinből állnak, a peptidhez szíálsavban végződő oligoszacharidálancok glikozidos kötéssel kapcsolódnak. Minél alacsonyabb az eritropoetin szíálsavtartalma, annál nagyobb a receptoraffinitása, ugyanakkor csökken a keringésben töltött fél életideje. A biológiai hatás e tényezők egyensúlyától függ. A harmadik generációs erythropoesisstimuláló molekula, a continuous eritropoetin receptor activator (CERA) esetében szíálsav helyett nagyméretű polietilén-glikol molekula biztosítja a lassú eliminációt és a jobb biológiai hatást.

Az erythropoesisstimuláló szerekkel történő kezelés mellett a hemoglobin szintje ciklikus változást mutat. A hemoglobinciklicitás kedvezőtlen hatású, törekedni kell gyakoriságának és amplitúdójának csökkentésére. A legújabb eredmények tükrében a CERA csökkentheti a hemoglobinciklicitást.

eritropoetin, erythropoesis, anaemia, continuous erythropoietin receptor activator, hemoglobinciklicitás

Erythropoiesis stimulating agents are glycoproteins in which the oligosaccharide chains that terminate in sialic acid bind to the peptide with glycosidic bond. The lower the sialic acid content of the erythropoietin, the higher its receptor affinity, while its half-life in the circulation decreases. The biological effect depends on the balance of these factors. In the third-generation erythropoiesis stimulating molecule CERA (continuous erythropoietin receptor activator) a large polyethylene glycol molecule is substituted for sialic acid to ensure slow elimination and better biological efficiency.

During treatment with erythropoiesis stimulating agents, haemoglobin levels show cyclic fluctuation. This cyclicality is undesirable, so its frequency and amplitude should be reduced as much as possible. The most recent results suggest that CERA may reduce haemoglobin cyclicality.

erythropoietin, erythropoesis, anemia, continuous erythropoietin receptor activator, haemoglobin cycling

dr. Reusz György (levelező szerző/correspondent), dr. Szabó J. Attila: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika/Semmelweis University, 1st Department of Pediatrics; H-1083 Budapest, Bókay u. 53. E-mail: reusz@gyer1.sote.hu

Érkezett: 2007. augusztus 13.

Elfogadva: 2007. október 9.

A veseelégtelenség egyik következménye a krónikus anaemia, aminek vezető oka a vese által termelt eritropoetin hiánya. Pótlásával az anaemia korrigálható, azonban a terápia során betegeink hemoglobinszintje hosszabb-rövidebb időre eltér a kívánatos értékektől. A jelenséget az eritropoetinek farmakológiai tulajdonságai is befolyásolják.

Az eritropoetin szerkezetének megismeréséhez Miyake úttörő munkája vezetett, aki aplasticus anaemiában szenvedő betegek 2550 l vizeletét gyűjtötte

össze, hogy kinyerje belőle az eritropoetint (1). Az aminosav-, majd a génszekvencia megismerését követően kidolgozták a hormon előállításának ipari technológiáját (2, 3). Ma a renalis anaemia kezelésének alapja az eritropoetinsubsztitúció. Mára a gyakorlat túllépett az eritropoetinhány egyszerű, mechanikus pótlásán. Felismertük, hogy az anaemia cardiovascularis rizikófaktor (4), ajánlások születtek az optimális hemoglobinszintre (1. táblázat) (5). Az anaemia ellátása önmagában is javítja a betegek életminőségét, csökkenti a betegek fáradékonyságát,

1. TÁBLÁZAT

A hemoglobinszint célértékei a renalis anaemia kezelésében

Protokollok	Ország	Év	A hemoglobinszint célértékei (g/l)
National Kidney Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative (KDOQI)	Egyesült Államok	2006	110–130
British Renal Association (BRA)	Egyesült Királyság	2002	> 100
Canadian Society of Nephrology (CSN)	Kanada	1999	110–120
European Best Practice Guidelines (EBPG)	Európa	2004	> 110
Health Care and Financing Administration (HCFA)	Egyesült Államok	2000	103–120
Caring for Australians with Renal Impairment (CARI)	Ausztrália	2003	120–140
MANET-EPO	Magyarország	2005	110–140

növeli a terhelhetőséget, javítja a kognitív funkciókat (6). A figyelem ezután arra irányult, hogy a hormon adagolását ritkítani, illetve, hogy a hemoglobinszintben észlelhető ingadozásokat csökkenteni lehessen. Az első generációs eritropoetinek subcutan adása során megfigyelték, hogy nemcsak az

összdózisigény csökken mintegy 20–25%-kal az intravénás adáshoz képest, hanem az adagolási intervallumot is ritkítani lehetett. Míg intravénásan heti három, subcutan a heti egyszeri adagolás is elegendőnek bizonyult, illetve válogatott esetekben a kéthetenkénti subcutan adagolás is lehetséges (7–11).

Mindezek mellett azonban a nagy felmérések azt mutatták, hogy az uraemiás betegek nem elhanyagolható hányadának hemoglobinszintje nincs a célként kijelölt tartományban (12).

Ennek hátterében egyebek mellett vashiány, krónikus gyulladás, csontanyagcsere-zavar, továbbá az első generációs eritropoetinkészítmények rövid hatástartama áll.

Dolgozatunkban először az eritropoetinkészítmények szerkezete, biológiai hatása közötti összefüggéseket tekintjük át, majd elemezzük a biológiai hatás tartama és a hemoglobinszint stabilitása közötti kapcsolatot.

Az eritropoetinek szerkezete

Az eritropoetin glikoprotein, amelyet egy 165 aminosavból álló peptid és a hozzá N-, illetve O-glikozidos kötással kapcsolódó, szíálsavban végződő oligoszacharidálancok alkotnak. A szénhidrátok az össztömeg 40%-át is kitehetik. A szénhidrátálancok különbségéből adódóan akár több száz endogén eritropoetin-izofорма is létezhet (13). Minél alacsonyabb egy eritropoetin szíálsavtartalma, annál na-

gyobb a receptoraffinitása, ugyanakkor csökken a keringésben töltött fél életideje. A biológiai hatás tényezőik egyensúlyától függ. A második generációs NESP (novel erythropoiesis stimulating protein, darbepoetin) esetében az aminosav-szekvencia módosításával a kapcsolódó szénhidrát tartalmat 52%-ra sikerült növelni, ami maximálisan 22 szíálsav hordozását jelenti. A harmadik generációs CERA (continuous erythropoietin receptor activator) pedig szíálsav helyett nagyméretű polietilén-glikol molekulát tartalmaz, ez biztosítja a lassú eliminálást a keringésből.

A molekulaszervezet fenti sajátosságait az 1. ábra mutatja (14, 15).

Biológiai hatás

Receptorstimulálás

Az eritropoetin hatását részben a vörösvérsejtképzés szabályozásán keresztül, részben a fiatal vörösvérsejtek túlélésének biztosításával fejti ki. Emellett számos szervben, illetve szövetben igazolták úgynevezett pleiotrop hatását, ami a hypoxia elleni védelmet és a regenerációs készség növelését jelenti (16).

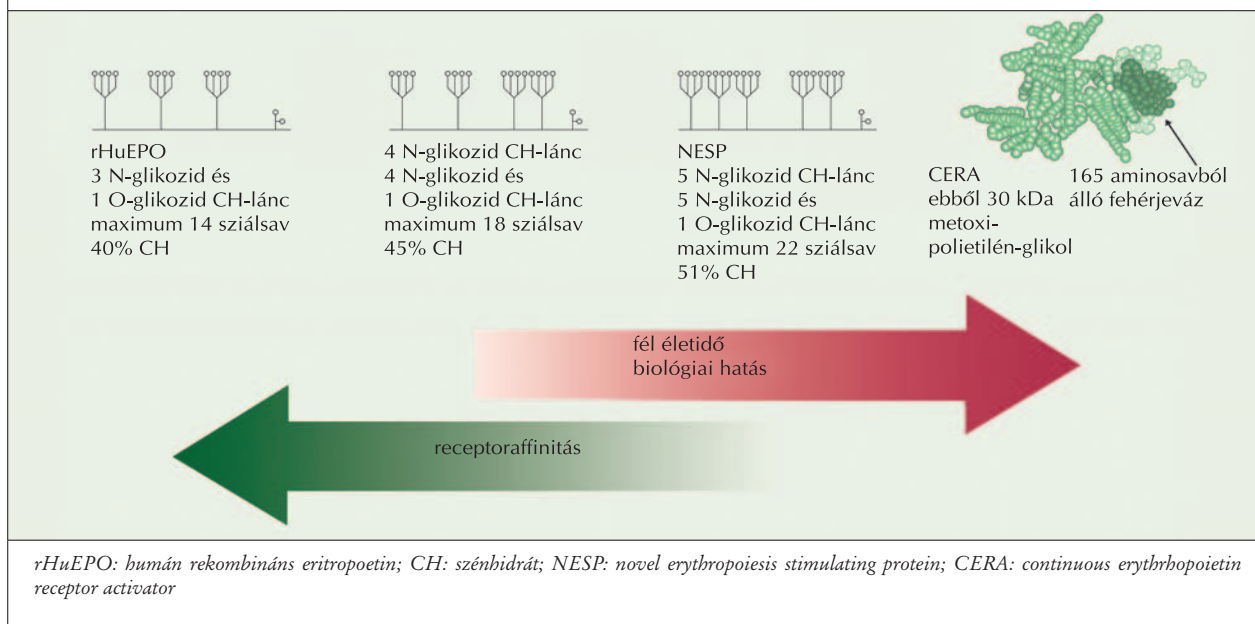
Az eritropoetin elsődleges hatását a csontvelő erythroid progenitor sejtjeinek eritropoetinreceptorain keresztül fejti ki, ahol az apoptózis gátlását, a sejt differenciálódást és -proliferációt segíti elő. Beadását követően öt-hét nappal jelentős reticulocytosis alakul ki (2. ábra).

Újabb felismerés, hogy az eritropoetin nélkülözhetetlen a keringésbe került fiatal vörösvérsejtek (neocyták) túléléséhez is. A neocyták érése a reticuloendothelialis rendszerrel (RES) szoros kapcsolatban fejeződik be. Eritropoetin hiányában a reticuloendothelialis rendszer a neocytákat kiszűri és eliminálja. Ezt neocytolysisnek nevezzük. A folyamatban feltehetően a neocyták sejtmembránján levő adhéziós molekuláknak van szerepe, amelyek az

Az eritropoetin biológiai hatása a receptor-affinitás és a keringésben töltött fél életidő egyensúlyától függ.

1. ÁBRA

Az erythropoesist stimuláló szerek sémás szerkezete és néhány biokémiai tulajdonsága (14, 15)

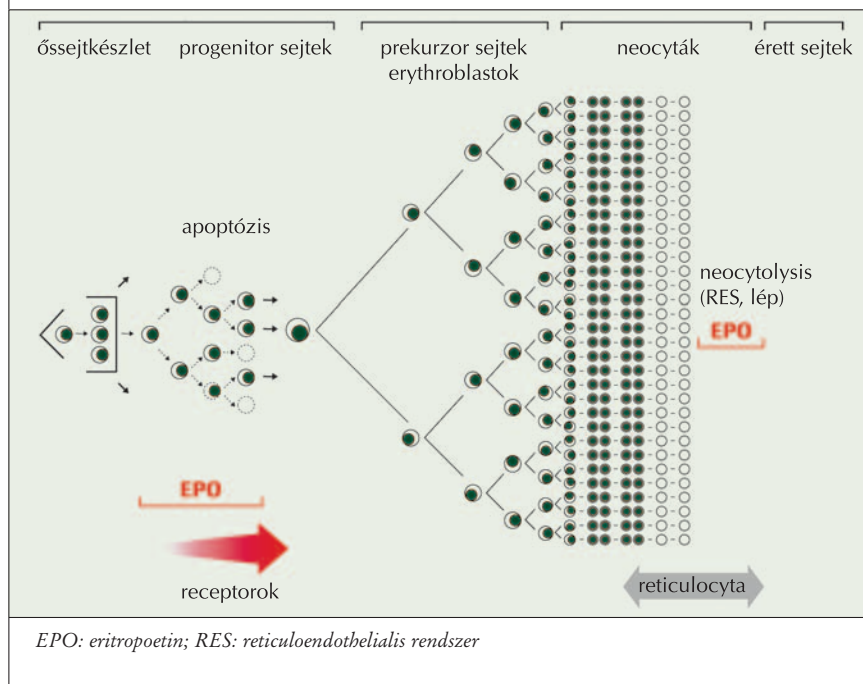


idősebb sejtek felületén már nem találhatók meg. Ez a mechanizmus a vörösvérsejttömeg finom hangolásának eszköze (17–19). Fiziológiásan akkor alakul ki, ha az eritropoetinelválasztást stimuláló szöveti hypoxia megszűnik és ezáltal az eritropoetinszint csökken, például nagy magassághoz való alkalmazkodás után, a leereszkedést követően. Ez a gyors adaptáció arra az esetre, ha a vörösvérsejttömeg túl nagy az új környezet igényeihez képest. A neocytolysis megelőzhető kis dózisu exogén eritropoetin adásával (20–30 mU/ml szérum szint) (2. ábra).

A folyamat mindennapi klinikai jelentősége azonban ennél sokkal nagyobb. A renális anaemia kezelése során az eritropoetin szintje a beadást követően igen magas koncentrációt ér el, maximálisan stimulálja a csontvelőt, majd idővel csökken, és az eritropoetin már nem gátolja meg a neocytolysist. Részben ez magyarázza, hogy a rövid hatású eritropoetin dózisának emelésével nem nyújtható arányosan az adagolási intervallum. Ugyancsak ez a magyarázata annak, hogy azonos hatás eléréséhez heti három alkalommal intravénásan mintegy 20–25%-kal többet kell adnunk az eritropoetinból, mint heti egyszer subcutan adva, annak ellenére, hogy az

2. ÁBRA

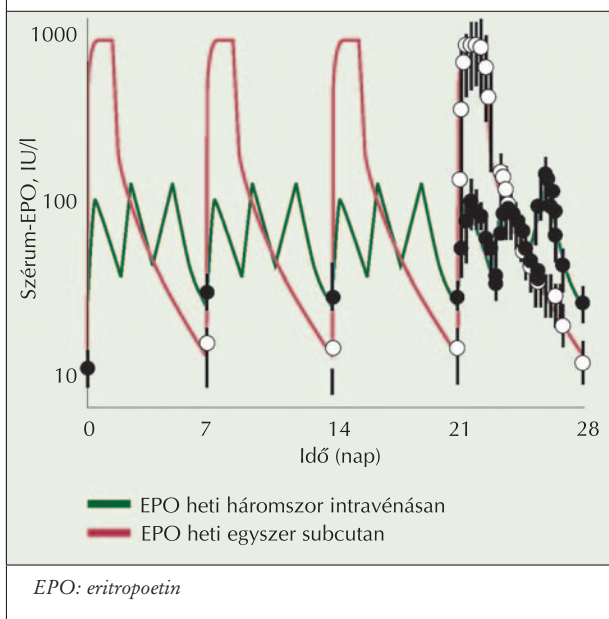
Az erythropoesis folyamata. Az eritropoetin hatása az erythroid progenitor sejtekre, valamint a neocytákra



így adott eritropoetin biohasznosulása (az eritropoetinszint görbéje alatti terület) csak mintegy 23–42%-a a vénásan adottnak. Az intravénásan bejuttatott hagyományos eritropoetin ugyanis egyszeri magas csúcshoz gyors elérését követően hamar kiürül az érpályából, míg subcutan adva a maximális szint sokkal alacsonyabb ugyan, de az eritropoetin hosszabb ideig van jelen a keringésben. Ennek előnyét számos klinikai vizsgálat igazolta (7, 8).

3. ÁBRA

Az eritropoetin-szérumszint alakulása heti egyszeri subcutan (üres körök), illetve heti háromszori intravénás (kitöltött körök) adagolás esetén (8)



A kétféle adagolás farmakokinetikáját a 3. ábra mutatja (8).

Az eritropoetin sorsa a szervezetben

Az erythropoesist stimuláló szer (ESS) erythropoeticus hatása a receptoraffinitástól és az elimináció idejétől függ. Az ESS receptoraffinitását a fehérjelánc, míg keringésben való időzésének tartamát a szénhidrát-tartalom, CERA esetében a polietilén-glikol oldallánc (PEG) határozza meg. Bár a magasabb sztiálsav-, illetve PEG-tartalom csökkenti a receptoraffinitást, az erythropoesisre kifejtett hatás és annak tartama in vivo döntően az eritropoetin keringésben eltöltött idejétől függ, azaz a hosszabb fél életidejű izoformák biológiai hatása kifejezettebb, mivel

tartósabban képesek a progenitor sejteket stimulálni, illetve a neocytolysist gátolni (14, 20, 21).

Sokáig nem volt tisztázott az eritropoetin szervezetből való eliminálásának útja. Feltételezzük, hogy a hepaticus, illetve a renalis elimináció nem játszik lényeges szerepet, az eritropoetin lebontása döntően a receptorhoz való kötődést és internalizációt követő degradáció útján következik be (22).

Az erythropoesis tartós stimulálása

Az eritropoetinkezelés gyakorlata során igény jelentett tartósabb hatású, ritkább adagolást megengedő

2. TÁBLÁZAT

Az erythropoesist stimuláló szerek fél életideje. A subcutan és intravénás hatástartam aránya (22–25)

Hatóanyagok	Fél életidő		
	Intravénás adás (óra)	Arány	Subcutan adás (óra)
Epoetin-alfa*	6,8	1:3	19,4
Epoetin-béta*	8,8	1:3	24,2
Darbepoetin-alfa*	25,3	1:3	73,6
CERA**	134	1:1	139

*Egészséges önkéntesek.
**Peritonealis dialízisben részesült betegek.

készítmények iránt. A hagyományos eritropoetinek esetében már a subcutan adagolásra való áttérés is lehetővé tette az adagolási intervallum bizonyos mérvű nyújtását, amennyiben a heti egyszeri, illetve válogatott esetekben a kéthetenkénti adagolás is lehetővé vált (10). További fejlődés azonban a molekuláris szerkezet módosítása nélkül nem volt lehetséges. A strukturális módosítások az adagolási intervallum jelentős nyújtását eredményezték. Az egyes készítmények fél életidejét subcutan és intravénás alkalmazáskor a 2. táblázat mutatja (23–26). A legújabb készítmény, a CERA keringésben töltött fél életideje nem függ a beadás módjától. A CERA farmakokinetikáját mutatja be a 4. ábra a subcutan és az intravénás alkalmazás során (25).

Az évtizedes tapasztalat és az új készítmények megjelenése új távlatokat nyitott az anaemia kezelésében, azonban csak a nagyszámú beteg bevonásával végzett vizsgálatok adhatnak választ arra a kérdésre, hogy az egyes kezelési módok mennyiben javítják a túlélést, előzik meg az anaemia okozta szervkárosodást, javítják az életminőséget, és mindezekben túl vajon van-e az új kezelési sémáknak gazdaságossági vonzata?

A következőkben ezekre a kérdésekre keresünk választ.

A hemoglobinciklicitást befolyásoló tényezők

Az uraemiás betegek eritropoetinnel történő kezelése már az anaemia részleges korrekciójával is csökkenti a mortalitást (27), javítja az életminőséget (28). A terápia sikere ellenére számos problémával kell szembenéznünk. Az anaemia korrekciójának hatására létrejövő változások részben eltérnek a normális biológiai erythropoesis folyamatától. A kezelés során intermittáló eritropoetinszintek és hatások alakulnak ki. Ezek mind időbeli lefolyásukban, mind a hatás mértékében eltérhetnek a fizioológiástól. Így az egyes protokollokban (1. táblázat) előírt hemoglobin-céltartományoktól betegeink hemoglobinszintje hosszabb-rövidebb időre eltér. Az utóbbi évek vizsgálatai igazolták, hogy a hemoglobinszintnek ez a változékonysága időben vissza-

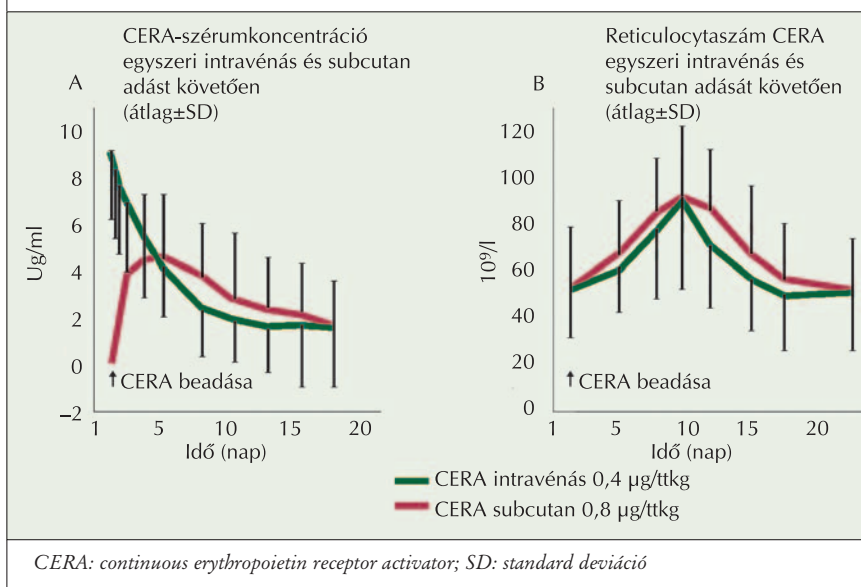
térő. Ezt a folyamatot nevezték el hemoglobinciklicitásnak (29). Az utóbbi két évben a jelenséget többen is leírták. A hemoglobinszint változásában szabályosság figyelhető meg, és egy ciklus jól jellemezhető a kitérés amplitúdójával és idejével (5. ábra).

Fishbane és *Berns* vizsgálatában (29) 281, 1998–2003 között epoetin-alfával kezelt beteg adatait dolgozták fel, és megállapították, hogy betegeik több mint 90%-a mutatott hemoglobinciklicitást. Egyéves periódusban a betegeknek átlagban 3,1 hemoglobinciklusuk volt, 25 g/l átlagos amplitúdóval. Az első közlést követően *Macdougall* és munkatársai is beszámoltak hasonló ciklicitásról (30). Összesen 154 hemodializált, epoetin-béta- vagy darbepoetin-béta-kezelésben részesülő beteget vizsgáltak egyéves periódusban. Az éves hemoglobinciklusok száma 3,2 volt. A betegek 73%-ának a hemoglobin-céltartományon (110–125 g/l) kívüli ciklusai voltak, és 43%-uk esetében a hemoglobinszint egy év alatt legalább kétszer 103 g/l alatt volt. *Ebben* és munkatársai 152 846 hemodializált beteg adatait elemezték (31). A betegeket hemoglobinszintjük alapján három csoportba osztották, (<110 g/l, 110–125 g/l és >125 g/l), majd hat hónapon át követték őket. A vizsgált fél évben a betegek mindössze 10,3%-a maradt mindvégig abban a hemoglobintartományban, amelyben induláskor volt. A betegek 39,5%-ának hemoglobinszintje mindhárom tartományban megtalálható volt, vagyis a páciensek jelentős részének hemoglobinszintje nagy amplitúdóval változott. Az észak-amerikai *Fresenius Medical Care* adatbázisa alapján nagyszámú (31 267) beteg hemoglobinszintjeit elemezve megállapítható volt, hogy hat hónapos periódusban a betegek mindössze 5%-a maradt a 110–120 g/l-es céltartományban (32).

A vizsgálatok egy része megpróbált arra is választ keresni, hogy mi állhat a fenti jelenség hátterében. Számos faktor szerepét sikerült igazolni, így azt mondhatjuk, hogy a hemoglobinciklicitás multifaktoriális. Vizsgáljuk meg, hogy melyek azok és milyen mértékű a hatásuk a ciklicitás kialakulására!

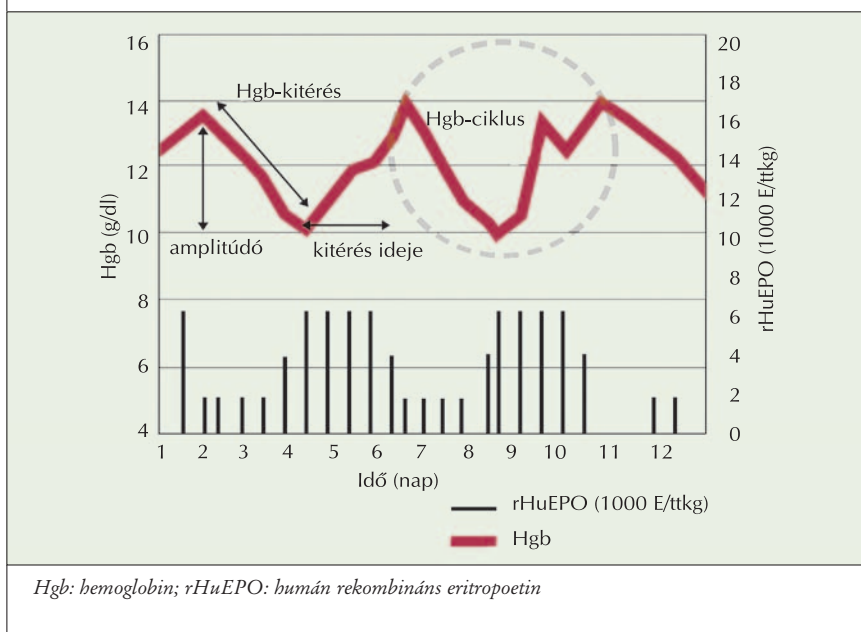
4. ÁBRA

A CERA farmakokinetikája subcutan és intravénás alkalmazás során (24)



5. ÁBRA

A hemoglobinciklicitás paramétereit



A terápiás dózis beállításának nehézsége

A hemoglobinciklicitás hátterében álló legfontosabb faktor az eritropoetin vagy ESS dózisének változtatása lehet. *Fishbane* és *Berns* vizsgálatában (29) a hemoglobinszint-emelkedés hátterében 84%-ban az eritropoetin dózisének emelése, a hemoglobinszint csökkenésének hátterében pedig 62%-ban az eritropoetin dózisének csökkentése állt. A vizsgálatban az előírt protokollnak megfelelő, 110–120 g/l közötti hemoglobinszint eléréséhez évi több mint hat dóziséváltásra volt szükség, ami stabilizálás helyett fluktuációt eredményezett. A protokollokban a hemoglobin-céltartomány

krónikus és végállapotú vesebetegeknél igen szűk, ezért a hemoglobinszint gyakran a céltartományon kívül lehet, ami a klinikust gyakori dóziszváltásokra kényszerítheti. Egy közel 1000 főt vizsgáló munkában igazolták, hogy rövid távon (egy hónapon belül) a hemoglobinszint változása nagyobb, mint hosszabb periódusra (hat hónap) vetítve. A klinikus a

A hosszabb ideig fennálló erythropoeticus hatás a gyors változások ellen dolgozik.

mindenkori hemoglobinértékre reagálva állítja be a kezelést, holott az előző időszak (például hat hónap) átlagát figyelembe véve elkerülhető lenne a hirtelen dóziszváltás és az ezzel párhuzamosan jelentkező hemoglobinszint-változás (33). További probléma, hogy a meglévő protokollok nem veszik és nem is vehetik figyelembe az egyes betegek individuális eritropoetinerzékenységét és válasz-képességét, amely nagy egyéni eltérést mutathat (29). Egyes páciensekben a <110 g/l alatti hemoglobinszint esetén történő 25%-os eritropoetindózis-növelés hirtelen hemoglobinszint-emelkedést, míg másokban szinte semmilyen változást nem okoz. A szenzitív betegeknél a hemoglobinciklicitás frekvenciáját nagyobbban írták le (29). Összességében így ésszerűbbnek látszik az eritropoetin vagy ESS dózisének beállítása nem egy egyszeri mérésre, hanem inkább a hemoglobinszint változásának vizsgálatára alapozva.

Infekciók és vérzések

Az interkurrens betegségek gyakori gondot jelentenek krónikus és végállapotú vesebetegeknél. A legtöbb betegség során a szervezetben gyulladás alakul ki, amely negatív hatással van az erythropoesisre. *Fishbane* és *Berns* elemzésében (29) a hemoglobinszint csökkenése az esetek 14%-ában a hospitalizációval és interkurrens betegség jelenlétével volt összefüggésbe hozható. A

A többszöri relatív hypoxiás periódus az egyes szövetek, szervek károsodását okozhatja.

kezelést követően 36%-ban kifejezett hemoglobinszint-emelkedés volt megfigyelhető. A kórházi kezelés során az infekciók, a gyulladásos mechanizmusok és a vérzések hatnak a hemoglobinciklicitásra és az erythropoesisre. Mindezt kiegészíti, hogy az érpálya kátéterezése, illetve a kátéter- vagy fistulainfekciók időszakos eritropoetinszenzitívciát okoznak (34). A fentiek mellett a kórházban történő eritropoetin vagy ESS dózisének módosítása,

a sebészeti és egyéb invazív beavatkozások következtében történő vérvesztés és a gyakori, nagyobb mennyiségű vérvétel is hozzájárulhat a hemoglobinszint csökkenéséhez. Mindezek alapján igen fontos az okok mielőbbi tisztázása, a gyulladás és infekció helyének feltárása, illetve a vérzésforrás megtalálása. A gyors diagnózis és az adekvát kezelés segíthet a hemoglobinszint stabilan tartásában.

A folyadékterek változásai dializált betegeknél

A hemodializált betegeknél bekövetkező interdialitikus súly- és folyadékgyensúly változásai szintén a hemoglobinciklicitás kialakulásához vezethetnek. Először a közvetlenül a dialízis előtt mért hemoglobinérték mutathat igen nagy variabilitást kezeléssel szemben, arra ösztönözve a klinikust, hogy változtasson az eritropoetin vagy ESS dózisének. Igazolni lehet, hogy dialíziskezelés alatt az intradialitikus ultrafiltráció hatására a kezelés végén akár 10–30 g/l-es hemoglobinszint-emelkedés is mérhető az interdialitikus értékekhez képest. Az ajánlások figyelembevételével a hét második napja után történő vérvétel tekinthető ideálisnak, amely a hétvégi fokozott hiperhidrációt kiküszöböli.

A vasanyagcsere jelentősége a renalis anaemiában

Jól ismert a vasháztartás hatása az erythropoesisre. Így nem meglepő, hogy a vashomeosztázisban bekövetkező változások befolyásolják a hemoglobin szintjét, és hatással vannak a hemoglobinciklicitásra is. A már többször említett vizsgálatban (29) a vasterápiában bekövetkező változás, illetve intravénás vaskezelés az esetek 27%-ában volt felelős a hemoglobinszint emelkedéséért. A statisztikai elemzések azt is igazolták, hogy ez a hatás minden egyéb faktortól független. Megfelelő vasterápia hatására bekövetkező változások a hemoglobinszint emelkedése mellett a hemoglobinciklicitás csökkenését eredményezik. A vasterápiára vonatkozóan az anaemia kezelési protokolljai pontos eljárást adnak.

A terápiás szerek adagolásának módja és gyakorisága

A korábbiakban a farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságok kifejtésénél leírtuk, hogy a hagyományos eritropoetinkészítmények gyorsan bekövetkező erythropoesist okoznak, amely hatás gyorsan le is cseng. Befolyásolja ezt a beadás módja is. Intravénás kezelést követően gyorsan lecsengő válasz figyelhető meg, így a készítmény heti többszöri (háromszori) adására kényszerülhetünk. Ilyen gyakori adás és gyorsan változó szintek mellett a hemoglobinciklicitás is kifejezettebb. Ronthatja a helyzetet, hogy a gyakori adagolás mellett a klinikus többször kényszerül dóziszváltásra. A subcutan történő adagolás lehetővé teszi a kevésbé gyakori heti egyszeri, kéthetenkénti és egyes esetekben akár a havi adagolást, ami a fenti mechanizmusokat figyelembe véve csökkentheti a hemoglobin szintjének gyors változásait. Meg kell azonban jegyezni, hogy a dózis-intervallum nyújtásának határt szab az ESS-ek felezési ideje. Rövid felezési idejű szerekkel és hosszabb dózisintervallumokkal az eritropoetinszintézis stimulálása nem optimális. Javíthat a helyzeten az

újabb ESS-ek alkalmazása. Amennyiben az adagolás gyakorisága csökken és a hemoglobinszint így is stabil marad, a hemoglobinciklicitásért felelős egyik legfontosabb faktor, a gyakori dóziszváltoztatás lehetősége csökken. A hosszabb ideig fennálló erythropoeticus hatás is a gyors változások ellen dolgozik.

A CERA eredményessége a stabil hemoglobinszint fenntartásában

A klinikumba nemrégiben bevezetett CERA-kezelés szerepéről a hemoglobinszint stabil fenntartásában publikált adatokkal rendelkezünk. *Locatelli* és munkatársai (35) II. fázisú vizsgálatban kimutatták, hogy a dializált betegekben a CERA-kezelés mind heti, mind háromheti, mind négyheti adagolással hatékony a renalis anaemia kezelésében. Egyéves megfigyelési ciklus alatt a betegek hemoglobinértéke mindhárom adagolási intervallum mellett a céltartományban volt tartható (hemoglobin: 113 vs. 112 vs. 112 g/l). További elemzés igazolta, hogy az egy év alatt történt dóziszváltás átlagban 2,7, 3,2 és 2,3/év voltak, amely jelentősen kevesebb, mint a korábbi vizsgálatban (29) (6,3/év rHuEPO kezelés mellett). *Locatelli* és munkatársai a vizsgálat és eddigi ismereteink alapján feltételezik, hogy a CERA az eddig alkalmazott szereknél – a ritkább adagolás mellett is – alkalmasabb a stabil hemoglobinszint fenntartására. *Besarab* és munkatársainak az Egyesült Államokban végzett II. fázisú vizsgálata a fentieket megerősítette (36).

A predializált betegeknek is megtörtént a CERA-kezelés vizsgálata, és hasonlóan jó eredményeket mutatott (37). A betegek hemoglobinszintje mind a heti, mind a kétheti adagolás mellett stabilan a céltartományban maradt. A kiterjesztett vizsgálatban a CERA és a darbepoetin-alfa hatását hasonlították össze, és megállapították, hogy mind a kéthetente adott CERA, mind a heti egy alkalommal adott darbepoetin-alfa hatékonyan kezeli a renalis anaemiát, és hosszú távon is stabil hemoglobinszintet eredményez (38). A betegek egy csoportjánál a négyhetenkénti CERA-kezelés szintén stabil, céltartományban lévő hemoglobinszinteket eredményezett. A hemoglobinszint a CERA-val kezelt esetekben kisebb százalékban lépte át felfelé a céltartományt, mint a darbepoetinnel kezelt esetekben, míg a céltartomány alatti értékeket a betegek hasonló százaléknál észlelték.

Imbasciati és munkatársai a MAXIMA és a PROTOS tanulmányokban igazolták, hogy a hemodializált betegek négyhetes intervallummal történő CERA-kezelése a kiindulási C-reaktív protein és albumin értékétől, valamint a dialízis hatékonyságától függetlenül képes korrigálni és stabilan tartani a hemoglobinszintet.

Az új kezelési lehetőségek, köztük a CERA, segíthetnek a hemoglobinszintek céltartományban tartásában, és javíthatják a renalis anaemia kezelésének minőségét.

A hemoglobinciklicitás klinikai következményei

Miért fontos a hemoglobinciklicitás a klinikus számára, és milyen veszélyekkel járhat a gyakran változó és céltartományon kívül lévő hemoglobinszint a krónikus és végállapotú vesebetegeknél?

Egészséges embereknél normális körülmények között a stabil hemoglobinszint biztosítja a szövetek és szervek egyenletes és adekvát oxigénellátását. A hemoglobin szintjének rendszeres változása mellett a szövetek oxigénellátása változhat és többszöri relatív hypoxiás periódushoz vezethet, amely az egyes szövetek vagy szervek károsodását okozhatja (39, 40). Különösen veszélyes ez a szív esetében, ahol az időszakos hypoxia indukálhatja egyes növekedési faktorok expresszióját, amely fibrosisához, balkamra-hypertrophiához és dilatációhoz vezet. Ez a mechanizmus más szervek esetében is működhet. Klinikai vizsgálatok további analízise során (31, 41) kimutatták, hogy egyéb tényezők kizárása után a hemoglobinciklicitás önmagában 30-45%-os mortalitásnövekedést okozott a dializált betegek körében. Ezek a megfigyelések az elsők, amelyek igazolják, hogy a kifejezett hemoglobinciklicitás krónikus és végállapotú vesebetegeknél a morbiditás és a mortalitás növekedésével jár.

A változó hemoglobinszintek befolyásolják a vas homeosztázisát és a szöveti vasraktározást, amely szintén nemkívánatos hatásokat indíthat el (42). A ciklicitás során észlelhető magas hemoglobinszint pedig thromboemboliás és cardiovascularis szövődmények okozója lehet.

A fentiek alapján az új erythropoesist stimuláló szerekkel történő kezelés közvetlenül és közvetve is (morbiditás, mortalitás csökkentése) költséghatékonyabb lehet az eddigi terápiáknál.

Összegzés

Röviden áttekintettük az erythropoesist stimuláló szerek struktúrája és biológiai hatásossága közötti összefüggéseket, és megállapítottuk, hogy a vizsgálatok alapján az erythropoesist stimuláló hatás nemcsak az eritropoetinreceptorhoz való affinitástól függ, hanem attól is, hogy az ESS mennyi ideig tartózkodik a keringésben, képes stimulálni a receptort, gátolni a neocytolysist. Az első és második generációs ESS esetében a subcutan adagolás tartósabb hatást és ezáltal az adagolási intervallum nyújtását teszi lehetővé. A legújabb ESS, a CERA farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságai alapján akár négyhetes dózisintervallum is lehetővé válik oly módon, hogy nincs különbség az intravénás, illetve subcutan adagolás hatékonysága között.

A renalis anaemia kezelésében új szempont a hemoglobinciklicitás, amely elsősorban a kezelési stratégiától és az alkalmazott szertől függ. A hemoglobinciklicitás klinikai konzekvenciái miatt is kiemelt

A CERA farmakológiai tulajdonságai miatt akár a négyhetes adagolási intervallum is lehetővé válik.

jelentőségű, hiszen emeli a krónikus és végállapotú betegek morbiditását és mortalitását. A hemoglobinciklicitás gyakoriságának csökkentésében segíthet a jól megválasztott, nem túl keskeny céltartomány, az egyéni eritropoetinérzékenység és a hemoglobinszint-változások hosszabb távú tendenciáinak figyelembevétele az ESS dózisának módosításakor. További segítség le-

het az új ESS-k alkalmazása, amelyek között a CERA fontos szerepet tölthet be.

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA-T046155-F048842-F042563 és az ETT 435/2006 pályázatok támogatásával készült. Szabó J. Attila Bolyai-ösztöndíjas.

IRODALOM

- Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252:5558-64.
- Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313:806-10.
- Inoue N, Takeuchi M, Ohashi H, Suzuki T. The production of recombinant human erythropoietin. *Biotechnol Annu Rev* 1995;1:297-313.
- Appel LJ. Beyond (or back to) traditional risk factors: preventing cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:60-61.
- Szegedi J. Az erythropoietin-terápia aktuális kérdései – új lehetőségek a renalis anaemia kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2005;9:181-8.
- Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless leg syndrome in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;19:210-16.
- Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:439-46.
- Krzyzanski W, Jusko WJ, Wacholtz MC, Minton N, Cheung WK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after multiple subcutaneous doses in healthy subjects. *Eur J Pharm Sci* 2005;26:295-306.
- Kiss I, Kulcsár I, Akócsi K, Borbás B, Fazakas L, Ferenczi S, et al. A szubkután és intravénás erythropoietin-kezelés hatásának összehasonlítása krónikusan hemodializált vesebetegekben (Magyarországi SCIV EPO vizsgálat). *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8:171-9.
- Mircescu G, Gârneată L, Ciocâlțu A, Golea O, Gherman-Căprioară M, Capsa D, et al. Once-every-2-weeks and once-weekly epoetin beta regimens: equivalency in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2006;48:445-55.
- Carrera F, Disney A, Molina M. Extended dosing intervals with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl4):iv19-iv30.
- Mátyus J. Az anaemia korrekciója predialízisben, az irányelvek és a jelenlegi gyakorlat összevetése, az anaemia szerepe a veseelégtelenség progressziójában. *Hypertonia és Nephrologia* 2002;6(S3):67-77.
- Storring PL, Tiplady RJ, Gaines-Das RE, Rafferty B, Mistry YG. Lectin-binding assays for the isoforms of human erythropoietin: comparison of urinary and four recombinant erythropoietins. *J Endocrinol* 1996;150:401-12.
- Egrie JC, Strickland TW, Lane J, Aoki K, Cohen AM, Smalling R, et al. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986;172:213-24.
- Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006;368(9539):947-53.
- Pfeilschifter J, Huwiler A. Erythropoietin is more than just a promoter of erythropoiesis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2240-41.
- Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, Whitley CE, Hachey DL, Suki W. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:59-62.
- Alfrey CP, Rice L, Udden MM, Driscoll TB. Neocytolysis: physiological down-regulator of red-cell mass. *Lancet* 1997;349:1389-90.
- Trial J, Rice L. Erythropoietin withdrawal leads to the destruction of young red cells at the endothelial-macrophage interface. *Curr Pharm Des* 2004;10:183-90.
- Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84(S1):3-10.
- Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Internal Medicine* 2004;43:649-59.
- Jelkmann W. The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (Epo) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rhEpo and NESP. *Eur J Haematol* 2002;69:265-74.
- Halstenon CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991;6:702-12.
- Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2392-5.
- Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, Liogier X, Pannier A, Jordan P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *CJASN ePress* 2006. 10.2215/CJN.00730306
- Macdougall IC, Padhi D, Jan G. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl4):iv2-iv9 doi:10.1093/ndt/gfm160
- Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000;20:345-9.
- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111:992-1000.
- Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005;68:1337-43.
- Macdougall IC, Wilson P, Roche A. Impact of haemoglobin variability in haemodialysis patients receiving erythropoiesis-stimulating agents for the management of renal anaemia. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:899A.
- Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:205-210.
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(Suppl1):S182-S238.
- Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fischbane S, Meisels IS, DeOreo PB. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:1514-21.
- Roberts TL, Obrador GT, St Peter WL, Pereira BJ, Collins AJ. Relationship among catheter insertions, vascular access infections, and anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2429-36.
- Locatelli F, Villa G, de Francisco ALM, Albertazzi A, Adrgue HJ, Dougherty FC, et al. Effect of a continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) on stable haemoglobin in patients with CKD on dialysis: once monthly administration. *Current Medical Research and Opinion* 2007;23(5):969-79.
- Besarab A, Salifu MO, Lunde NM, Bansal V, Fishbane S, Dougherty FC, et al. Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: A 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic renal disease. *Clinical Therapeutics* 2007;29(4):626-39.
- Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC. Subcutaneous CERA (continuous erythropoietin receptor activator) maintains hemoglobin levels with administration intervals up to 3 weeks in chronic kidney disease patients not on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:760A.
- MacDougall C, Walker R, Provenzano R. CERA administered at extended intervals corrects anemia and maintains stable Hgb levels in patients with CKD not on dialysis. Presented at the American Society of Nephrology Annual Meeting and Scientific Exposition. *San Diego: CA: November 14-19, 2006.*
- Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977;42:228-34.
- Fishbane S. Recombinant human erythropoietin: has treatment reached its full potential? *Semin Dial* 2006;19:1-4.
- Collins AJ, Brenner RM, Olman JJ, Chi EM, Stuccio-White N, Krishnan M, et al. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005;46:481-8.
- Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2129-32.