

A renalis anaemia eritropoetinkezelésének aktuális kérdései

Zakar Gábor

A renalis anaemia kezelésére több mint húsz éve használatos a rekombináns humán eritropoetin; ismert hagyományos készítményei az epoetin- α és - β . A molekula szénhidrát részének, illetve szerkezetének módosításával az eritropoetinreceptort hosszabban stimuláló készítményeket állítottak elő (darbepoetin, CERA); ezeknek már havi egy-kétszeri adagjával is elérhetők a szérumhemoglobin-célértékek, a ritkább adagolás a betegek és az ellátás szempontjából egyaránt kedvezőbb. A rekombináns humán eritropoetint és az újabb, eritropoetinreceptort stimuláló szintetikus molekulákat együttesen erythropoesist stimuláló anyagoknak nevezzük.

Dializált betegek erythropoesist stimuláló anyagokkal való kezelésének elsődleges útja az erythropoesist stimuláló anyagokkal végzett intravénás kezelés; hatástani és gazdasági okokból a subcutan bevitel is megfontolandó. A predializált, a transzplantált és a peritonealisan dializált betegeket subcutan kezelik. Klinikai vizsgálatok folynak az inhaláció útján vagy per os is bevihető erythropoesist stimuláló molekulákkal. A jelenlegi tapasztalatok alapján az erythropoesist stimuláló anyagokkal végzett kezeléssel nem kívánatos túllépni a 12 g/dl-es szérumhemoglobin-szintet; az eddigi nagy, randomizált tanulmányok nem igazolták a magasabb szérumhemoglobin-szint cardiovascularis védőhatását. További, jól tervezett vizsgálatok szükségesek, hogy az erythropoesist stimuláló anyagokkal végzett kezelés hemoglobin-célértékeit evidenciákkal tudjuk alátámasztani. Az egyre hosszabb hatású erythropoesist stimuláló készítmények alkalmazása mellett szakmai, gazdasági és beteg-elégedettségi érvek egyaránt szólnak. Az újabb készítmények klinikai alkalmazása tovább egyszerűsítheti a renalis anaemia kezelését.

renalis anaemia, eritropoetin, erythropoesist stimuláló anyagok, cardiovascularis, vasterápia

RENAL ANAEMIA AND CURRENT ISSUES ON ERYTHROPOIETIN THERAPY

Recombinant human erythropoietin has been used for more than 20 years for the treatment of renal anaemia, with epoetin- α and - β representing the common traditional preparations. By the modification of the molecule's carbohydrate moiety or structure a longer duration of erythropoietin receptor stimulation was achieved. The administration of these new molecules (darbepoetin, C.E.R.A.) once or twice a month is also sufficient to achieve serum haemoglobin target levels, making the treatment safer and more comfortable both for the patients and the personnel. These recently developed synthetic erythropoietin receptor stimulating molecules, along with recombinant human erythropoietin, are together called "Erythropoiesis Stimulating Agents". In haemodialysed patients the intravenous route is preferred, but the subcutaneous administration can substantially reduce dose requirements. In praedialysed, transplanted or peritoneally dialysed patients, erythropoiesis stimulating agents should preferably be given subcutaneously both for economic and practical reasons. There are ongoing clinical trials with erythropoiesis stimulating molecules that can be administered by inhalation or per os. Current evidence suggests that the serum haemoglobin level should preferably not exceed 12 g/dl with the use of erythropoiesis stimulating agents. No cardiovascular protective effect of higher serum haemoglobin levels was demonstrated in two large clinical trials. Further well-designed studies are necessary to set evidence-based haemoglobin targets for erythropoiesis stimulating treatment. Arguments for a more widespread use of agents with extended duration include medical, financial and patient satisfaction reasons. The release of new erythropoiesis stimulating agents may further simplify the treatment of renal anaemia.

renal anaemia, erythropoietin, erythropoiesis stimulating agents, cardiovascular, iron treatment

dr. Zakar Gábor (levelezési cím/correspondence): B. Braun Avitum Hungary Zrt. 9. Dialízisközpont és Szent György Kórház I. Belgyógyászati Osztály, Nefrológia/ B. Braun Avitum Hungary PLC 9th Dialysis Center and St. George Hospital, 1st Medical Department, Nephrology; H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3. E-mail: gabor.zakar@bbraun.com.

Érkezett: 2007. július 12. Elfogadva: 2007. szeptember 11.

A renalis anaemia normokróm, normocitaer jelleű, a krónikus vesebetegségben már 70 ml/min GFR-érték alatt megjelenhet, a 60 ml/min alatti GFR-tartományban (a krónikus vesebetegség III. szakaszában) gyakori, a 30 ml/min alatti GFR-értékű betegeknek (a krónikus vesebetegség IV. szakaszában) pedig már a többsége anaemiás (hemoglobinszint <11 g/l) (1). Diabetese betegeken a renalis anaemia már a krónikus vesebetegség korábbi szakában (GFR ≤45 ml/min) gyakori és súlyosabb fokú (2). Okai között – a diabetese betegek körében nem ritka – gyulladáso aktiváció, az eritropoetin- (EPO-) képzést gátló anyagok indukciója, valamint a renalis interstitium ereinek és sejtjeinek progresszív, súlyos károsodása szerepelnek (3). Az eritropoetinképzés helye a vese; a renalis anaemia elsődlegesen a vese szövet pusztulása miatt elégtelenné váló eritropoetinképzés következménye, amint az tisztázódott az úttörő kutatások nyomán. A renalis anaemia mint kezelendő állapot felismerése még ma is elégtelen, az első nefrológiai észleléskor a vesebetegek 60%-a anaemiás, közülük 15% szérum-hemoglobin-értéke 10 g/dl alatti (4).

Humán eritropoetin

A humán eritropoetin 165 aminosavból álló, négy szénhidrátláncot és ezekhez kötve 4–14 szíálsavmaradékot tartalmazó, 34 000 dalton molekulatömegű glikoprotein; 90%-ban a vese interstitiumának peritubularis fibroblastjaiban termelődik. Normális vérszintje 10–30 mU/ml, képzési ingere a tubulussejtekben csökkenő parciális oxigénnyomás, szöveti hypoxia, ennek hatására vérszintje akár ezerszeresre is növekedhet. Patkánykísérletekben a nagyobb szíálsavtartalmú eritropoetinhomológok nagyobb hematokritválaszt indukáltak. A 14 szíálsavas izoforma jóval lassabban tűnt el a keringésből, mint a hatos izoforma; a nagyobb hatás tartósan keringésben maradó molekulákkal volt kapcsolatos (5). Ez a farmakokinetikai megfigyelés vezetett a humán eritropoetinnél nagyobb szénhidráttartalmú, még több szíálsavláncot tartalmazó, még hosszabb hatású új rekombináns molekulák kutatásához és előállításához.

Rekombináns humán eritropoetin

Igen rövid idő telt el az eritropoetin humán génjének izolálásától (1983) a klónozáson és az állatkísérleteken át a klinikai alkalmazásig (1985). Az első hemodializált betegek kezelése az AMGen I. és II. fázisú vizsgálata keretében 1985 decemberében Seattle-ben kezdődött (6).

Egy évvel később már III. fázisú multicentrikus vizsgálat folyt az Egyesült Államokban, ennek meggyőzően pozitív első eredményeit *Eschbach* 1988-ban ismertette. Ez alapozta meg az eritropoetin széles körű alkalmazását (7). Rövid időn belül, a 90-es évek elején már két rekombináns humán eritropoetinkészítmény is rendelkezésre állt, az epoetin- α és - β ; az α -készítményt

RÖVIDÍTÉSEK

BKH: balkamra-hypertrophia.
 CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis): folyamatos ambuláns peritoneális dialízis.
 CERA (continuous erythropoietin receptor activator): folyamatos erythropoiesisreceptor-aktivátor.
 CHOIR: Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency.
 CREATE: Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia treatment with Epoetin beta.
 D- α : darbepoetin- α .
 DOPPS: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study.
 E- α : epoetin- α .
 EBPG: European Best Practice Guidelines.
 EMEA: European Medicines Agency.
 EPO: eritropoetin.
 ESA (erythropoiesis stimulating agent): erythropoiesis stimuláló ágens.
 ESAM: European Survey of Anemia Management.
 GFR: glomerularis filtrációs ráta.
 NESP (newer erythropoiesis stimulating protein): újabb erythropoiesis stimuláló fehérje.
 PRESAM: European Survey of Anemia Management in Predialysis.
 STAAR: Simplify the Treatment of Anemia with Aranesp.
 TREAT: Trial to REduce cardiovascular events with Aranesp Therapy.

főként intravénásan, a β -t főként subcutan alkalmazták. Az epoetin- α és - β viszonylag rövid (~24 órás) felezési idejével szemben a 2001 közepén elérhetővé vált darbepoetin- α (D- α) hatástartama sokkal hosszabb volt. Ezt az előállítás során a natív molekulába beépített plusz öt aminosavval és a szíálsavtartalom növelésével érték el (8).

Jelenleg a leghosszabb hatástartammal a CERA betűszóval jelölt molekula (continuous erythropoietin receptor activator) rendelkezik, ezt egy 30 kD tömegű polimerláncnak az eritropoetinhomológokhoz való integrálásával állították elő. A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a CERA felezési ideje subcutan adagolás esetén 139, míg intravénás alkalmazás során 134 órának adódott. Az eritropoetin bejuttatásának újszerű lehetőségét az EPO+IgG Fc-receptor, úgynevezett fúziós protein inhalációja. Az eljárás alapja az a megfigyelés, hogy az IgG minden sejtmembránon átjuttatható. A tubuson át inhalált anyag majmokban az intravénás eritropoetinnel egyező hemoglobinválaszt indukált.

Erythropoiesis stimuláló készítmények

A renalis anaemia kezelésére újabban a természetes humán eritropoetinhomológoktól különböző és egyes esetekben eltérő hatásmódú molekulákat állítottak elő, ezeket a rekombináns eritropoetinkészítményekkel együttesen erythropoiesis stimuláló anyagoknak (ESA) nevezzük. Az egyik ilyen molekula a hematid, ezt véletlenül generált peptid eritropoetinhomológokból állították elő.

kötődése útján találták meg. Aminosav-összetétele az eritropoetintól független, egyszeri intravénás adása 28 nap alatt 1 g/dl-rel emelte a betegek szérumhemoglobinszintjét. Az FG-2216 kísérleti anyag az eritropoetinképzést serkentő HIF (hypoxia indukálta faktor) lebontásának gátlásával hat, per os adható, nem peptidtermészetű kis molekula, az eritropoetinképzést három-öttszörösére növeli (9).

Rekombináns humán eritropoetinkezelés

Az eritropoetinkezelés előtt a renalis anaemiát a per os vaspótlás, valamint az ellentmondásos megítélésű és sikerű androgénkezelés mellett hatásosan csak az ismételt transzfúziókkal tudták korrigálni. Eritropoetin hiányában az adjuváns gyógyszeres kezelés (vas, folsav stb.) mellett ma is a transzfúzió az anaemia egyetlen hatásos kezelési módja. Az androgénkezelés (nandrolon-dekanoát) a mellékhatások miatt – hepatotoxicitás, malignoma, virilizáció, hirsutismus, torzító acnék – még az egyes betegcsoportokban (krónikus ambuláns peritoneális dialízis) leírt, anaemiát csökkentő hatása ellenére sem javasolható (10). A levocarnitin egyes közlemények szerint csak a dializált betegek eritropoetinizációját csökkentette, az anaemia kezelésére önállóan nem alkalmas, a 2004-es európai irányelv a jelenlegi tapasztalatok alapján rutinszerű alkalmazásra még az eritropoetinkezelés adjuvánsaként sem ajánlja (11).

A renalis anaemia mint krónikus hypoxiás állapot megszüntetésének, tartós korrekciójának jelentőségét a nefrológusok – az eritropoetin és veseeredetének felfedezése (1953, 1957) és klinikai alkalmazásának kezdete (1985) után is – csak fokozatosan ismerték fel. Korábban természetesnek tekintették, hogy a dializált betegek többsége állandóan anaemiás, a transzfúzió indikációját a betegenként változó, 6–8 g/dl közötti szérumhemoglobinszintnél fellépő tünetek – gyengeség, fulladás, angina – jelentették, ezt a havi egy-két alkalommal adott 300–600 ml vörsvértestmassza átmenetileg (kettő-négy hétre) is legfeljebb 10 g/l-re emelte. Intenzívebb transzfúziós kezelés a súlyos haemosiderosis veszélye és a kereszt-reagáló leukocita-antitestek fokozott képződése miatt nem volt kívánatos.

Az eritropoetinkezelés elsődleges céljának kezdetben a dializált betegek transzfúzióigényének megszüntetését tűzték ki. A magas költségek és az első mellékhatások (hypertonia, sönttrombózis, görcsrohamok, fejfájás) leírása keltette óvatosság korlátozták az alkalmazást. Az általában már tüneteket okozó transzfúzióhatárhoz szokott dializáló orvosok és betegek számára nagy haladást jelentett a tartósan 90–100 g/l között stabilizálható szérumhemoglobinszint és a korábbi anaemia okozta panaszok elmaradása.

Az eritropoetin alkalmazását az a gazdaságilag is jelentős felismeréshez vezető statisztikai adat segítette elő, amely szerint a végstádiumú veseelégtelenségben

szenvedő anaemiás betegek gyakrabban szorulnak kórházi kezelésre, halálozási arányuk is magas (12, 13). Az anaemia közismerten növeli a transzfúzióigényt, annak összes kísérő kockázatával, köztük az alloantitestképződés és a vírusátvitel lehetőségével. Utóbbi ténynek a 90-es évek elején a HIV-infekciók felismerése és terjedése különös súlyt adott az eritropoetinkezelés javára. Predializált és dializált betegek vizsgálatai egyaránt igazolták, hogy az eritropoetinkezelés és az így emelkedő hemoglobinszint javítja a betegek életminőségét, fizikai teljesítőképességüket, kognitív és szexuális funkcióikat is (14).

Az eritropoetinkezelés célértéke – ajánlások

Az eritropoetinkezeléssel kezdetben a dializált betegek transzfúzióigényét akartuk megszüntetni, ennek megfelelően az elérendő hemoglobinszint is 10 g/dl körül mozgott, a dializáló orvos, nefrológus egyéni döntése szerint. A tapasztalatok szerint 100%-ban ezt sem sikerült elérni, a veseelégtelen beteg anaemiájának egyéb okai, illetve a kísérőbetegségek miatt. A hematokrit, illetve hemoglobin normalizálásától a vérnyomás-emelkedés, a vérszkozitás növekedése, a szívelégtelenség és a thromboticus szövődmények vélt vagy valós veszélye miatt mindenki tartózkodott. 1994-ben az eritropoetinkezelés hemoglobin-célértékei Kanadában, Ausztráliában 9–10 g/dl, Európában 8,5–10,4 g/dl között mozgott, Japánban és az Egyesült Államokban a célértéket a hematokrit alapján 28–30% közé, illetve 30,7%-ra definiálták.

A renalis anaemia kezeléséről 1997-ben jelent meg az első, az addigi evidenciákon – balkamra-hypertrophia, túlélés, az életminőség összefüggése az anaemia fokával – alapuló, egyben nemzetközi elfogadásra találó ajánlás (NKF-DOQI). Ez a korábbiaknál magasabb, lényegében a ma is érvényes 11 g/dl alatti értéket jelölte meg – az egyéb okok kizárása és a vashiány korrekciója után – az eritropoetinkezelés indítási határának, s javasolta, hogy az eritropoetinkezelt betegek legalább 80%-a maradjon ezen érték felett (15). Az elérendő felső értéket 12 g/dl-ben szabta meg, nyomatékosan előírva a kellő mértékű intravénás vaspótlást. A javaslatot a Magyar Nefrológiai Társaság is adaptálta, az első tematikus ajánlás 1998-ban jelent meg (16), ezt 2001-ben, majd 2005-ben módosították (17, 18). A renalis anaemia kezelésének európai ajánlása 1999-ben egyéni megfontolás alapján megengedte a 12 g/dl-es hemoglobinszint átlépését, nem javasolta azonban ezt diabeteses és szívelégtelen betegeken. Az NKF második módszertani ajánlása 2001-ben az elérendő hemoglobintartarték 13 g/dl-ben húzta meg, ennek korrekciója – a CHOIR és CREATE vizsgálatok tapasztalatai alapján – éppen jelenleg folyik, s várhatóan ismét vissza térnek a 12 g/dl-es felső határhoz. Az elérendő (cél-) hemoglobintartományt a 2004-ben kiadott euró-

A renalis anaemia mint kezelendő állapot felismerése még ma is elégtelen.

pai ajánlás (11) alapján a hazai szakmai irányelvek 11–12 g/dl között rögzítik (18).

Valamennyi renalis anaemiával kapcsolatos ajánlás súlyponti témája a vashiány diagnosztikája és korrekciója. A krónikus vesebetegek jelentős hányada már első észlelésekor vashiányos, ezt nem jelzi megbízhatóan sem a szérumvas-, sem a ferritinszint (pozitív akutfázis-fehérje). A ferritin emelkedett lehet gyulladáshoz kapcsolódóan, valamint tumoros és sorvadó (wasting) betegekben is, erre a CRP egyidejű emelkedése utalhat. A transferrinszaturáció (Tsat) 20% alatti értéke jó tállati aránnyal jelzi a funkcionális vashiányt, s a vaske-

zelés követésére is alkalmas. Nem mindenütt hozzáférhető a pontosabb módszerek (vashiányt jelez a >10% hipokróm vörösvértestarány, a reticulocytia 29 pg alatti hemoglobintartalom). A krónikus vesebetegség IV. szakaszában (GFR \leq 30 ml/min) elégtelen a vaskészítmény, a vashiányos betegek korrekciójára csak a parenterális bevitel alkalmas; a per os vaskészítmények al-

ternatív alkalmazását (az evidenciák alapján preferálandó iv. készítményekkel szemben) a 2004-es európai irányelv (11) csak „gyakorlati okokból” engedi meg, például: megfelelő perifériás vénák hiánya, parenterális vaskészítmény-intolerancia. A vas-glukonát (ferrum gluconicum, hazai készítmény: Ferrlecit injekció) ambuláns ellátásban is biztonságosan alkalmazható, heti egyszeri intravénás beadásával a súlyos vashiány 6–12 hét alatt korrigálható. Ez nemritkán önmagában elegendő az anaemia korrekciójára. Eritropoetinnel kezelt dializált betegek kellő adagú (heti 62,5–125 mg) vaskezelése csökkenti az eritropoetinigényt, javítja az eritropoetinhasznosulást.

Az ajánlások hatását a renalis anaemia kezelésének gyakorlatára az elmúlt években több nagy felmérés is vizsgálta, hazai részvétellel az ESAM, illetve PRESAM vizsgálatok zajlottak. Az ESAM adatai szerint a nyugat-európai országokban 1997–1999 között a betegek 11%-ánál kezdtek csak a predialízis stádiumában az eritropoetinkezelést. Magyarországon 2000-ben vált lehetővé a predializált betegek eritropoetinkezelése, ennek ellenére részarányuk 2002-ben az összes eritropoetinkezelt vesebetegnek még csupán 7%-a volt. A többnyire későn (csak a dialízis szakában) kezdett eritropoetinkezelés okai között a régi, rossz szakmai beidéződések, hiányos ismeretek, a mellékhatástól való félelem, illetve a megbízható vizsgálatok hiánya és a gazdasági-jogi feltételek hiánya egyaránt szerepeltek (19). Az elmúlt években javult a helyzet, a predializált betegek hazai eritropoetinkezelése megnyugtatóan szabályozottá vált, növekedett a predializált betegek aránya.

A jelenleg érvényes szakmai szabályok szerint a krónikus vesebetegek ellenőrzését, gondozását 60 ml/perc/1,73 m² GFR-érték alatt ajánlottan, 30 ml/perc/1,73 m² GFR-érték alatt pedig kötelezően nefrológus szakorvosnak kell végeznie. A betegek eritropoetinkezelése akkor indokolt, ha a szérumhemoglobin-érték

különböző ok hiányában ismételt 11 g/dl alatti, GFR-értékük (az MDRD-képletet alkalmazva) progresszíven 60 ml/perc/1,73 m² alá csökken. A krónikus vesebetegek eritropoetinkezelésének indikációja és alkalmazása nefrológushoz kötött, ezeket a betegeket tehát bárhol (az alapellátásból, a társszakrendelésekről) automatikusan nefrológiai szakrendelésre kell irányítani. Az eritropoetinkészítmény igénylése-elszámolása szigorú adminisztrációs rend és labor diagnosztikai kritériumok szerint zajlik. A nefrológus receptet ír, de a betegnek nem kell gyógyszerárba mennie: az eritropoetint a jelenlegi gyakorlat szerint a jogosultak közvetlenül a nefrológiai szakellátó helyen – maximum egy hónapra – kapják meg.

Klinikai alkalmazás

A rekombináns humán eritropoetint kezdetben csak vénásan alkalmazták. A kellően hatásos heti adagot a dóziskereső vizsgálatokkal intravénásan adott heti 3×50–70 U/ttkg-ra titrálták, nagyobb kezdő és kisebb fenntartó adagot alkalmazva. Ezzel a dózissal elkerülhető volt az anaemia túl gyors korrekciója, valamint nem jelentkeztek a túl magas eritropoetin-vér-szintek okozta mellékhatások (20). A később végzett összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatok a subcutan adott eritropoetin jobb biohasznosulására utaltak. Intravénás beadás után a rekombináns humán eritropoetin koncentrációja 2–12 óra közötti felezési idővel csökkent. Subcutan beadás után a csúcskoncentrációt 18 óra után mérték, ez csupán 5–10%-a az intravénás adás után mérhetőnek. A biohasznosulás azonban 20–30%-os volt, a beadás után még négy nappal is volt kimutatható szérumszint, szemben az intravénás bevitellel, ahol az eritropoetin koncentrációja két-három nap után már alapszintre csökkent (21). A kutatások során talált kedvezőbb subcutan biohasznosulási profil magyarázza azt a klinikai tapasztalatot, amely szerint az epoetin- α és - β subcutan beadásával jelentős, 30% körüli dózismegtakarítás érhető el az intravénás bevitelhez képest.

A heti háromszori intravénás rekombináns humán eritropoetininjekció illeszkedett a hemodializált betegek kezelési módjához, a nem dializált (predialízis-szak) vagy krónikus ambuláns peritoneális dialízissal (CAPD) kezelt anaemiás betegek számára azonban – a rendszeres tűszúrások és az orvosi/nővéri ellátás gyakori igénybevételének kényszere miatt – kényelmetlen volt. Heti egyszeri eritropoetinkezelésről már az 1990-es évek elején jelentek meg néhány beteget érintő (főként CAPD-vel kezelt betegekről szóló) kohorsz beszámolók, ezekben egyenértékűnek találták a heti egyszeri és többszöri subcutan epoetin- α - (E- α -) adagolást (22, 23). Ausztriában 123 predializált beteg heti 1×10 000 E subcutan eritropoetinkezelése bizonyult hatásosnak (24). Az eritropoetin- β subcutan hatását két randomizált vizsgálatban értékelték: a heti egyszeri, két-háromszori subcutan beadást hasonlították össze. A heti egyszeri subcutan eritropoetin- β -kezelés a

**Az első
nefrológiai
vizsgálatnál
a vesebetegek
60%-a már
anaemiás.**

többszöri bevitellel egyenértékű hemoglobinválaszt indukált. A 24 hetes vizsgálat végén csupán néhány beteg heti eritropoetin- β -adagját kellett emelni (25). Az ezt követően törzskönyvezési céllal végzett klinikai vizsgálat (BA16108) eredménye alapján pedig 2003-ban az EMEA a heti egyszeri subcutan adagolással stabil hemoglobinszintet mutató betegek esetében a kéthetente egyszeri subcutan eritropoetin- β -beadást is engedélyezte (26).

Az eritropoetinkészítmények tömeges alkalmazása során a renalis anaemia korrekciójának közvetlen szakmai kérdései mellett (milyen célérték milyen bevittel és adaggal érhető el) előtérbe kerültek az életminőség és a finanszírozás szempontjai is. Ritkább adagolás esetén kevesebb az injekciós trauma, a betegnek nem kell olyan gyakran orvoshoz mennie vagy kevesebb házi ápolásra van szüksége. Érthető érdeklődés fogadta tehát a heti-kétheti adagolásra szánt darbepoetin- α (D- α) készítményt, amelynek vérszintje beadás után 96 órával is a terápiás tartományban mozog. Bevezetése óta több tucat kis létszámú kohorsz és retrospektív vizsgálatban elemezték a szer hatását. Módszertani okokból ezek eredményei nem tekinthetők bizonyító értékűnek.

A randomizált, nagyobb betegcsoport adatait feldolgozó tanulmányok közül kiemelhető *Nissenon* és munkatársainak közleménye, akik a heti intravénás D- α hatását az előzetesen heti kétszeri intravénás E- α -val kezelt betegeken vizsgálták. A kezdeti 201,1-es konverzióval (azaz 201,1 egység E- α -ekvivalens 1 μ g D- α -val) a korábbi stabil hemoglobinszinteket fenn tudták tartani (mindkét csoportban átlagosan 11,2 g/dl), a vizsgálat befejezésekor a konverzióarány 251,7 volt, relatíve csökkenő D- α -igényt jelezve (54,18 μ g/hét) (27). Ezekkel a vizsgálatokkal ellentétben az ESAM vizsgálatban 12 ország több mint 8000 dializált beteg renalis anaemiájának kezelési adatait felmérve, az intravénás epoetin- α -ról, illetve - β -ről intravénás darbepoetinre való átállítással kapcsolatban 176:1 értékben adták meg a konverziós arányt (28). A STAAR vizsgálat alcsoportjaként *Hertel* és munkatársai 524 predializált beteget állítottak át heti egyszeri E- α -ról kétheti D- α -ra, a megelőző heti E- α -dózis nagyságától függő konverziós faktort alkalmazva. Az átlagosan 11,2 g/dl-es szérumbemoglobin-szintet $48,9 \pm 35,5$ μ g/hét adaggal 52 héten át fenn tudták tartani (29). *Locatelli* és munkatársai 341 dializált beteg heti egy- vagy kétszeri E- α - vagy - β -kezelését váltották heti vagy kétheti D- α -kezelésre, a korábbi subcutan vagy intravénás adagolást fenntartva. Az intravénásan kezelt csoportban (76 beteg) a D- α -konverzió után a hemoglobinszintek átlagosan 0,58 g/dl-rel nőttek (95%-os konfidenciaintervallum 0,33–0,82), a subcutan kezelt csoportban (267 beteg) nem változtak. Az átlagosan 11,3 (intravénás) és 11,2 (subcutan) g/dl-es hemoglobinszintet a vizsgálat 24. hetére intravénás adagolás esetén 17,3%-kal mérsékelt D- α -adaggal tudták fenntartani (heti átlagosan 25,2 μ g-ról 21,5 μ g-ra, $p=0,004$), míg subcutan alkalmazáskor az adag mérsékelt növelése vált szükségessé ($p=0,014$) (30).

Ezek a vizsgálatok a D- α készítménynek a korábbinál ritkább adagolás melletti egyenértékű és biztonságos alkalmazhatóságát igazolták. A D- α -kezelés költségeiről ellentmondó adatok találhatók. Több közlemény is a kevesebb injekció = számított dializáló nővéri munkaórák csökkenése alapján megtakarításról szól; egy kanadai adat szerint az E- α /D- α konverzió után a nagy eritropoetinigényű (>60000 U/hó) betegeken évi 8-9000 dolláros megtakarítást értek el (31). *Morreale* és munkatársai ugyanakkor a 2000–2002 között végzett D- α -val kapcsolatos tanulmányok utólagos kalkulációjával a D- α -kezelés gyógyszerköltségét az E- α -nál magasabbnak találták (32).

Eltérően a renalis anaemia kezelésére vonatkozó 2004-es európai útmutatóban foglaltaktól (11), jelenleg ismét valamennyi eritropoetinkészítmény adható intravénásan és subcutan is. Az eritropoetinantitest-képződés, a valódi vörösvértest-aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) veszélye miatt az E- α 2004-ben még ellenjavallt subcutan adását az EMEA ez évben ismét engedélyezte. A különböző erythropoesist stimuláló anyagok beadására vonatkozó 2004-es európai ajánlás szakmai, betegelégedettségi és gazdasági szempontokat egyaránt figyelembe vesz. Hemodializált betegek számára a tűszúrás nélküli intravénás bevitelt javasolja elsőként, felhívja azonban a figyelmet, hogy subcutan alkalmazás esetén az erythropoesist stimuláló anyagokból azonos hatáshoz kisebb adag is elegendő. Predializált, transzplantált és peritonealisan dializált betegek számára az erythropoesiststimuláló anyagok subcutan bevétele javasolt, gyakorlati és gazdasági okokból egyaránt. Az útmutató az erythropoesist stimuláló anyagok intraperitonealis adagolását – az elégtelen biohasznosulás miatt – nem ajánlja. A D- α intravénás vagy subcutan alkalmazásának dózisa azonos, a beadás módját gyakorlati és betegszempontok – otthoni vagy intézeti beadás lehetősége, betegpreferencia – szabják meg.

Cardiorenalis anaemia

Az anaemia okozta balkamra-hypertrophia és más szövdmények megelőzésére az anaemia eritropoetinnel végzett korrekcióját célként először az első európai eritropoetinszimpozium cardiovascularis munkacsoportja fogalmazta meg Sevillában, 1994-ben (33). Az eltelt évtized klinikai vizsgálatai többszörösen igazolták a kitűzött cél helyességét, predializált és dializált betegeken egyaránt (34–37).

A DOPPS I és DOPPS II vizsgálatban az anaemiás (hemoglobinszint <10 g/dl) hemodializált betegek halálzási kockázatát 51%-kal, kórházi kezelésének esélyét 55%-kal, mortalitását 26%-kal találták magasabbnak a nem anaemiásokhoz (hemoglobinszint 11–11,99 g/dl) képest (36, 37). A dializált betegek

Eritropoetin-kezelés akkor indokolt, ha a szérumbemoglobin-érték egyéb ok hiányában ismételten 11 g/dl alatti, és a GFR-érték progresszíven 60 ml/perc alá csökken.

anaemiája fokozott halálozási kockázattal, balkamratágulattal, de novo vagy súlyosbodó pangásos szívelégtelenséggel társul. Kiderült azonban, hogy a pangásos szívelégtelenség önmagában is anaemiát okoz, s az anaemia és a pangásos szívelégtelenség együttesen gyorsítja a krónikus vesebetegség progresszióját, a kóroki logika szerint mintegy bezárva a három tényező (veseelégtelenség-szívelégtelenség-anaemia) körét. A felismerés nyomán 2002-ben *Silverberg* és munkatársai vezették be a cardiorenalis anaemia fogalmát az önmagát rontó kóroki kör jellemzésére (38).

A renalis anaemia és a fokozott cardiovascularis kockázat evidenciaszintű összefüggése ellenére az eritropoetinkezeléssel elért hemoglobinszint-emelés balkamra-hypertrophiát megelőző vagy korrigáló, a cardiovascularis morbiditást és mortalitást csökkentő hatását még nem sikerült meggyőző erejű randomizált kontrollált vizsgálatban bizonyítani, sőt, a nemrég lezárult két nagy tanulmány tapasztalatai kedvezőtlenek voltak.

Dializált betegek vizsgálatát *Besarab* és munkatársai az úgynevezett „Normal Hematocrit Study”-ban végezték (1233 hemodializált betegen, 29 hónapig), ezt a harmadik interim analízis adatai alapján a független értékelő bizottság befejezni javasolta, mivel a hipotézissel ellentétben a normalizált hematokritú (42%) csoportban a cardiovascularis kockázat a kis hematokritértékű (30%) csoporthoz képest 30%-kal nagyobbak bizonyult (39).

Az eritropoetinkezeléssel elérhető magas és átlagos hemoglobinszint hatását a predializált betegek cardiovascularis állapotára az elmúlt években két nagy randomizált kontrollált tanulmány is vizsgálta. A CHOIR vizsgálatba (Egyesült Államok) 1432 beteget randomizáltak, közülük 16 hónap után végül 700 értékelhető beteg maradt, amikor a vizsgálatot interim értékelés alapján idő előtt befejezték a magasabb hemoglobinágon várt kedvező hatás elmaradása miatt. A 16 hónap alatt a magas hemoglobinnértékű (12,8 g/dl) csoportban 35%-kal több primer összetett végpontot – halál, szívinfarktus, pangásos szívelégtelenség és stroke miatti kórházi kezelés – regisztráltak, mint a kisebb hemoglobin-célérték (11,3 g/dl) esetén. Szokatlan módon a magas hemoglobinnértékű csoportban nem voltak jobbák az életminőség mutatói (40).

A CREATE vizsgálatba 22 országból 605 beteget vettek be, többségük (476) adatait értékelni tudták. A magas és kis hemoglobinnértékű csoportok összetétele nem tért el statisztikailag jelentősen. A heti átlag 5000 U E- β -val elért hemoglobinszintek mediánja (13,5/11,5 g/dl) értékelhetően különbözött. Ennek ellenére nem mutatkozott értékelhető különbség a két csoport között a kombinált primer végpont (cardiovascularis események) elérése és a balkamraizomtömeg-indexek tekintetében. Több beteg került dialízisre a magasabb hemoglobinnú csoportból. Ez azonban a GFR-csökkenés azonos üteme ismeretében nem értékelhető kedvezőtlen hatásként. Kifejezetten javult a magasabb hemoglobinnértékű csoportban lévő betegek életminősége (41).

A kiinduló hipotézissel kapcsolatban – az eritropoetin hatására növekvő hemoglobinszinttel arányosan csökkennek majd a cardiovascularis események – mindkét vizsgálat statisztikailag negatív eredménnyel zárult. A vizsgálatok közelmúltban publikált elemzései azonban az értékelést megkérdőjelező módszertani hiányosságokat tártak fel, ezért a predializált betegek eritropoetinkezelésének cardiovascularis hatása, a célérték kérdése változatlanul nyitottnak tekinthető (42, 43).

Összegzés

Az elmúlt húsz évben jelentős előrelépés történt a renalis anaemiában szenvedő betegek kezelésében. Míg kezdetben a dializált betegek transzfúzióinak kiváltására használták az eritropoetint, később a felhasználás során megfigyelt tapasztalatok alapján egyre inkább a betegek életminőségének javítására (kognitív, szexuális funkciók, teljesítőképesség javulása, szabadidős tevékenység, munkahelyi és társadalmi visszailleszkedés lehetősége) kezdték alkalmazni, meghaladva a kezdeti szerény, 10 g/dl-es szérumhemoglobin-célértéket, amit azután az ajánlásokban is érvényesítettek. Javította a kezelés elfogadását, csökkentette az injekciós terhelést és a használt adagok csökkentésének irányában hatott a heti egyszer subcutan adagolt eritropoetin sikeres alkalmazása. A magasabb hemoglobin-célérték objektívizálására a kemény végpontok látszólag adóttak voltak, hiszen a negatív összefüggés (súlyosabb anaemia – több cardiovascularis esemény és halálozás) mind a dializált, mind a predializált betegek esetében közismert volt; ellentétét azonban a számtalan pozitív klinikai megfigyeléssel szemben az eddigi randomizált vizsgálatokban nem sikerült bizonyítani. A kezelt vesebeteg-populáció többségében (>80%) elérendő célhemoglobinszintnél magasabb értékek cardiovascularis hatásait pedig kemény végpontú vizsgálatokban fontos tisztázni, mivel az eritropoetin hatására növekvő hemoglobinnértékek normális eloszlása következtében a betegek jelentős részének 12-13 g/dl közötti a hemoglobinszintje.

Az évek során fejlődött a rekombináns eritropoetinnmolekula, bővültek az eritropoetinnmolekulával, receptorával, az eritropoetinképzés és -hatás molekuláris mechanizmusával kapcsolatos ismeretek. A molekula szénhidrát tartalmának növelése – illetve a CERA esetében egy új hatásmechanizmust eredményező, nagy tömegű glikoproteinlánc csatolása az EPO- β -hoz – tartósabbá tette a hatást, ami további gazdasági (dózis) és életminőség-előnyökkel (még ritkább adagolás) járt. Az eritropoetint receptor klónozása és az eritropoetint indukció molekuláris mechanizmusának megismerése tette lehetővé az újabb erythropoesist stimuláló anyagok előállítását. Ezek klinikai bevezetése az adagolást tovább könnyítheti (injekciók kiiktatása), és esetleg a költségek is tovább csökkenhetnek. Számos kérdés vár azonban válaszra a jelenlegi és közeljövőben piacra kerülő készítmények alkalmazásával kapcsolatban is, amelyeket az újabb, jól tervezett, kellő statisztikai erejű randomizált vizsgálatoktól várhatjuk.

IRODALOM

- Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Schaefer RM. OPTA-therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(S3):iii2-iii6.
- Bosman DR, Winker AS, Marsden JT, MacDougall IC, Watkins PJ. Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002;24:495-9.
- Thomas MC, Mac Isaac, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes. a cross sectional survey. *Diabetes Care* 2003;26:1164-9.
- Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):803-81.
- Egrie JC, Grant JR, Gillies DK, Aoki KH, Strickland TW. The role of carbohydrate on the biologic activity of erythropoietin. *Glyco-conjugate J* 1993;10:263.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Result of the Phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
- Eschbach JW, Adamson JW. Correction of the anemia of hemodialysis (HD) patients with recombinant human erythropoietin (rHuEpo): Results of a multicenter study. *Kidney Int* 1988;33:189(A).
- Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(S3):3-13.
- Rastogi A, Nissenson AR. New approaches to the management of anemia of chronic kidney disease: Beyond Epogen and Infed. *Kidney Int* 2006;70:S14-S16.
- Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Randomised prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int* 2002;61:1537-44.
- Locatelli F et al. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(S2):ii1-ii47.
- Ma J, Ebben J, Xia H, Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-9.
- Xia H, Ebben J, Ma J, Collins A. Hematocrit levels and hospitalization risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1309-16.
- Valderrabano F, Joffre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:443-64.
- Eschbach JW, DeOreo P, Adamson J, et al. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anaemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30(S4):192-240.
- Magyar Nephrologiai Társaság MNT-ADU98. Renalis anaemia vizsgálata és kezelése. *Hypertonia és Nephrologia* 1998;4(S2):187-93.
- A renális anémia terápiaja. In: Nefrológiai Útmutató 2003. Klinikai irányelvek kézikönyve. Budapest: Medition Kiadó; 2003.
- Magyar Nephrologiai Társaság. A renális anémia kezelése (módszertani levél). *Hypertonia és Nephrologia* 2005;S3:25-36.
- Mátyus J. Az anemia korrekciója predialízisben, az irányelvek és a jelenlegi gyakorlat összevetése, az anemia szerepe a veseelégtelenség progressziójában. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;6(S3):68-71.
- Bommer J, Alexiou C, Müller-Brühl U, Eifert J, Ritz E. Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients-dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:238-42.
- Macdougall IC, Roberts DE, Coles GA, Williams JD. Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *Clin Pharmacokinet* 1993;20:99-113.
- Saleh A, Krane NK, Caballero M. Once weekly subcutaneous erythropoietin is an effective therapy in the treatment of anemia of end stage renal disease patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1991;7:288-91.
- Lui SF, Law CB, Ting SM, et al. Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1992;8:440-3.
- Austrian Multicenter Study Group in Predialysis Patients. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Nephron* 1992;61:399-403.
- Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, et al. Once weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beat: results from a randomised multicenter, therapeutic equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002;40:119-25.
- EMEA honlap. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Neorecormon/091096en6.pdf>
- Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, et al. Randomised controlled trial of darbepoetin α for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Amer J Kid Dis* 2002;40:110-8.
- Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(S3):iii3-iii24.
- Hertel J, Locay H, Scarlata D, et al. Darbepoetin α administered every other week maintains hemoglobin levels over 52 weeks in patients with chronic kidney disease converting from once-weekly recombinant human erythropoietin: results from Symplify the Treatment of Anemia with Aranesp (STAAR). *Am J Nephrol* 2006;26:149-56.
- Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, et al. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin α at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:362-9.
- 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(S4):iv19-iv30.
- Morreale A, Plowman B, DeLattre M, et al. Clinical and economic comparison of epoetin α and darbepoetin α . *Curr Med Res Opin* 2004;20:381-95.
- Mann JFE. Chairman's workshop report. Hypertension and cardiovascular effects-long term safety and potential long-term benefits of rHuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(S2):80-4.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:86-192.
- Vlagopoulos PT, Tighiouart H, et al. Anemia is a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3403-10.
- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:94-111.
- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anemia in hemodialysis patients in five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:121-32.
- Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The cardio-renal anaemia syndrome: Does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(S8):viii7-viii12.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
- Singh A, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin α in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2058-98.
- Drueke T, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalisation of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
- Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:309-12.
- Reddan D, Lappin DW, Tierney M, Szczech L. Hemoglobin normalization studies. *Perit Dial Int* 2007;27:395-9.