

Wpływ różnych leków stymulujących erytropoezę na stabilność stężenia hemoglobiny u chorych leczonych hemodializami

Fluktuacje stężenia hemoglobiny u chorych dializowanych prowadzące do zmian jej stężeń poza docelowy przedział mogą przyczyniać się do wysokiej śmiertelności sercowo-naczyniowej u tych pacjentów. Jednym z czynników wpływających na wielkość tych fluktuacji wydaje się być wybór rodzaju leku stymulującego erytropoezę (Erythropoietin Stimulating Agents - ESA). Celem badania było stwierdzenie, czy stosowanie różnych preparatów ESA (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta i darbepoetyna alfa) może wpływać na stabilność stężenia hemoglobiny u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami. Analizą objęto wyniki 53 stabilnych chorych, leczonych hemodializami przez okres od 16 do 218 miesięcy, w tym 35 M i 19 K w wieku od 23 do 85 lat (średnio 57,25) leczonych z powodu niedokrwistości nerkopochodnej preparatami ESA (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta lub darbepoetyna alfa) przez okres minimum 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. W okresie poprzedzającym badanie chorzy zostali losowo przyporządkowani do grupy leczonej glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta (35 pacjentów) i darbepoetyną alfa (18 pacjentów). Podczas 12 miesięcy obserwacji, w odstępach miesięcznych, rejestrowano stężenie hemoglobiny, saturację transferyny oraz dawkę ESA. Dawkę ESA dobierano tak, aby uzyskać stężenie hemoglobiny pomiędzy 10 a 12 g/dl. W analizie uwzględniono tylko wyniki pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczną obserwację (populacja per protocol). Na początku badania stężenie hemoglobiny wynosiło odpowiednio 10,65 vs. 11,21 g/dl, po 12 miesiącach obserwacji odpowiednio 10,61 vs. 11,6 g/dl, a różnice były nieznamienne statystycznie. Średnia saturacja transferyny wynosiła odpowiednio 43,9 vs. 44,1% i również nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami. W trakcie obserwacji w grupie leczonej glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta stwierdzono 26,67% oznaczeń stężenia hemoglobiny poza docelowym kanałem (tzn. <10 lub >12 g/dl). W grupie leczonej darbepoetyną alfa odsetek takich oznaczeń wyniósł 45,92% a różnica była znamienna statystycznie $\chi^2=12,4$ $p<0,004$. Podczas badania chorzy leczeni glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta wymagali średnio 3,58 zmiany dawki leku, natomiast leczeni darbepoetyną alfa 5,18 zmiany dawki leku w ciągu 12-miesięcznej obserwacji, jednak różnica nie była znamienna statystycznie. Wnioski: W badanej grupie pacjentów leczenie glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta zapewniało większą stabilność stężenia hemoglobiny uzyskaną mniejszą ilością zmian dawek leku.

(NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 209-212)

The influence of different erythropoietin stimulating agents on stability of hemoglobin levels in patients on maintenance hemodialysis

Fluctuations of hemoglobin (Hb) level in patients on maintenance hemodialysis leading to changes its concentration outside target range (10 to 12 g/dl) may contribute high cardiovascular mortality. One of the factor affecting these fluctuations might be the choice of erythropoietin stimulating agents (ESA). The aim of the study was to find out if using different ESA (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and darbepoetin alfa) may affect the stability of Hb level in hemodialysed patients. A group of 53 (35 M and 18 F) stable patients on maintenance hemodialysis was analyzed. Patients' age was between 23 to 85 years, mean 57.25 years. Dialysis time was between 16 to 218 months and all of the patients were treated with ESA at least 12 months before beginning of the study. At the start of the study patients were randomly assigned to group treated with methoxy PEG-epoetin beta (n=35) and group treated with darbepoetin alfa (n=18). During next 12 months of observation Hb level, trans-

Dominik CIENIAWSKI¹

Karolina DUDEK¹

Maja KOZIARZ¹

Sylwester ŚMIAŁEK¹

Maciej DROŹDŹ²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Nefrologii UJ CM
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. W. Sułowicz

²Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. W. Sułowicz

Słowa kluczowe:

- ESA
- anemia nerkopochodna
- fluktuacje stężenia hemoglobiny

Key words:

- ESA
- renal anemia
- fluctuations of hemoglobin level

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maciej Drożdż
Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15c
e-mail: mmdrozd@cyf-kr.edu.pl

ferrin saturation and ESA dose were controlled monthly. ESA dose was adjusted so that Hb level was between 10 to 12 g/dl. Only patients, who finished a year of observation were covered in analysis (population per protocol). At the beginning of the study Hb level was accordingly: 10.65 vs 11.21 g/dl and after 12 months of observation: 10.61 vs 11.6 g/dl (no statistically significant difference). Mean transferrin saturation was 43.9 vs 44.1 and there was no significant difference between groups. During observation in group treated with methoxy PEG-epoetin beta 26.67% of Hb measurements were outside target level. In group treated with darbepoetin alfa 45.92% of them were outside target level and the difference was statistically significant ($\text{Chi}^2=12.4$; $p<0.004$). There were 3.58 changes of methoxy PEG-epoetin beta dose and 5.18 changes of darbepoetin alfa dose during observation and difference wasn't statistically significant. Conclusions: Therapy with methoxy PEG-epoetin beta provided better stability of Hb level in analyzed group and it was achieved by lower number of dose changes.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 209-212)

Wstęp

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem przewlekłej choroby nerek (PChN) i jest obecna już u pacjentów rozpoczynających dializoterapię [5, 23]. Korekcja stężenia hemoglobiny (Hb) związana jest z polepszeniem jakości życia, stanu klinicznego pacjentów i zmniejszeniem ilości hospitalizacji. Anemia nerkopochodna może być efektywnie leczona ludzką rekombinowaną erytropoetyną (rhEPO - *recombinant human erythropoetin*) lub innymi lekami stymulującymi erytropoezę (ESA). Preparaty ESA różnią się między sobą czasem półtrwania i działania, a aktualne wytyczne sugerują stosowanie w leczeniu anemii nerkopochodnej preparaty o większej stabilności działania [8, 12].

Wytyczne dotyczące docelowych stężeń Hb u chorych z PChN przyjmujących ESA ulegały istotnym zmianom na przestrzeni lat. Początkowo zalecane były coraz wyższe stężenia Hb, jednak najnowsze badania doprowadziły do ustalenia tych wartości na poziomie 10-12 g/dl [13, 18, 20]. Wykazano, iż zarówno niższe jak i wyższe wartości wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością i ryzykiem poważnych powikłań sercowo-naczynowych [9, 17].

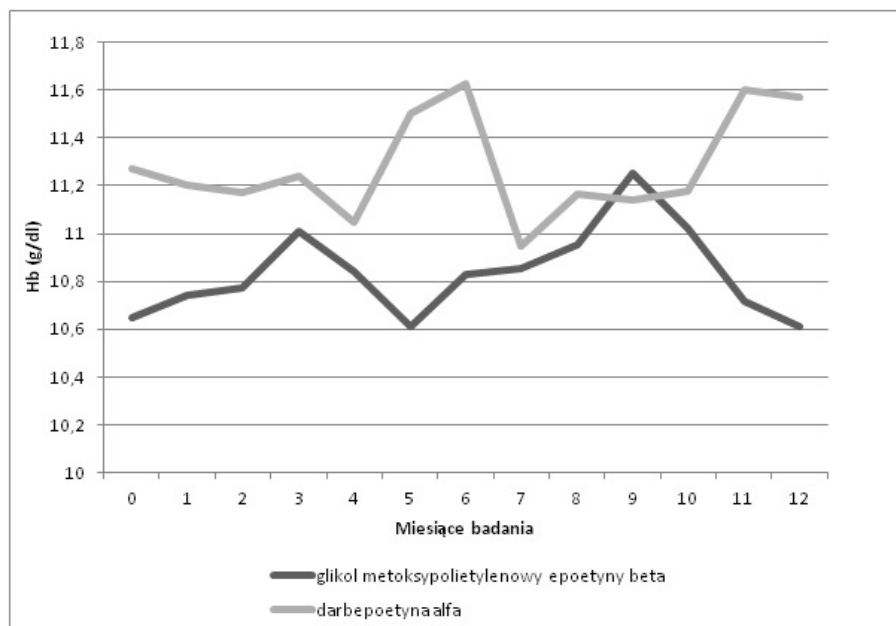
Pacjenci leczeni preparatami ESA narażeni są na okresową zmienność poziomu Hb. Fluktuacje te mogą prowadzić do wykroczenia poza docelowy przedział stężeń Hb. Jest to istotny problem, dotyczący przynajmniej raz podczas terapii około 90% chorych [1, 3]. Według najnowszych danych pacjenci doświadczający fluktuacji o wyższej amplitudzie mogą być narażeni na większą ilość powikłań i hospitalizacji [22].

Ze względu na różną farmakokinetykę dostępnych ESA wydaje się, że jednym z czynników wpływających na wielkość tych fluktuacji może być wybór konkretnego ich preparatu.

Celem badania było stwierdzenie czy stosowanie różnych preparatów ESA (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta i darbepoetyna alfa) może wpływać na stabilność stężenia Hb u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami.

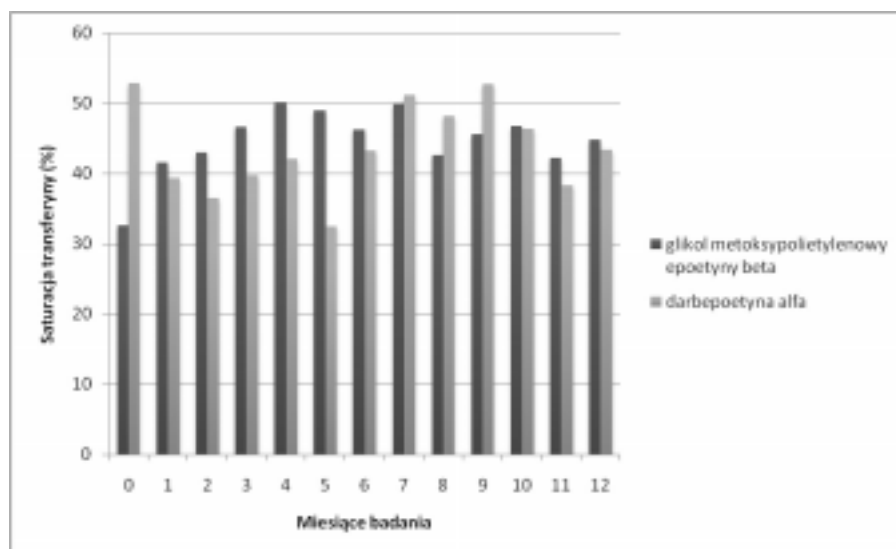
Materiały i metody

Badaną grupę stanowiło 85 pacjentów (29 K i 56 M, średnia wieku $58,04 \pm 16,06$ lat) hemodializowanych w 2010 roku w Oddziale Klinicznym Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Do obserwacji włączono tylko tych pacjen-



Rycina 1

Stężenia hemoglobiny w kolejnych miesiącach i w badanych grupach.
Hemoglobin levels in following months in both groups.



Rycina 2

Saturacja transferyny w kolejnych miesiącach i badanych grupach.
Transferrin saturation in following months in both groups.

tów, którzy przez okres co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania byli hemodializowani oraz leczeni preparatami ESA z powodu anemii

nerkopochodnej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: leczonych glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta i darbepoetyną alfa.

Grupę leczoną glikolem metoksyepoetylenowym epoetyny beta stanowiło 53 osoby (62,4%), 19 K i 34 M, średnia wieku $57,25 \pm 17,48$ lat. W grupie leczonej darbepoetyną alfa były 32 osoby (37,6%), 10 K i 22 M, średnia wieku $59,34 \pm 13,57$ lat. Dawkę ESA dobierano tak, aby uzyskać stężenie hemoglobiny pomiędzy 10 a 12 g/dl. Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. Raz w miesiącu w obu grupach wykonywane były pomiary następujących parametrów: stężenie Hb, stężenie żelaza i TIBC. Wykluczenie z badania następowało gdy lek został zmieniony na inny z powodów niezależnych (10 pacjentów), pacjent zakończył dializoterapię lub leczenie preparatami ESA (22 pacjentów). Badanie ukończyło 53 chorych (35 M i 18 K, średnia wieku $57,51 \pm 15,3$ lat), którzy przyjmowali jeden preparat ESA przez pełen okres obserwacji (populacja per protocol). Analizę statystyczną objęto wyniki comiesięcznych pomiarów stężenia Hb i saturacji transferryny. W poszczególnych grupach zliczono także ilość zmian dawek leków, wykonywanych w przypadku wykroczenia poza docelowy przedział stężeń Hb. W analizie statystycznej wykorzystano test χ^2 (z pakietu Statistica 5.0). Przyjęto poziom istotności $p=0,05$.

Wyniki

Pełną 12 miesięczną obserwację w grupie leczonej glikolem metoksyepoetylenowym epoetyny beta ukończyło 35 (66,04%) osób (14 K i 21 M, średnia wieku $55,31 \pm 16,15$ lat). W grupie leczonej darbepoetyną alfa kompletny okres obserwacji został osiągnięty przez 18 osób (6 K i 12 M, średnia wieku $61,78 \pm 12,84$), czyli 56,25% pacjentów.

Na początku badania średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 10,65 g/dl w grupie leczonej glikolem metoksyepoetylenowym epoetyny beta vs. 11,21 g/dl w grupie leczonej darbepoetyną alfa. Po 12 miesiącach obserwacji wartości te wynosiły odpowiednio dla grup 10,61 vs. 11,6 g/dl. Różnice między stężeniami początkowymi i końcowymi w poszczególnych grupach były nieznamiennie statystycznie (rycina 1).

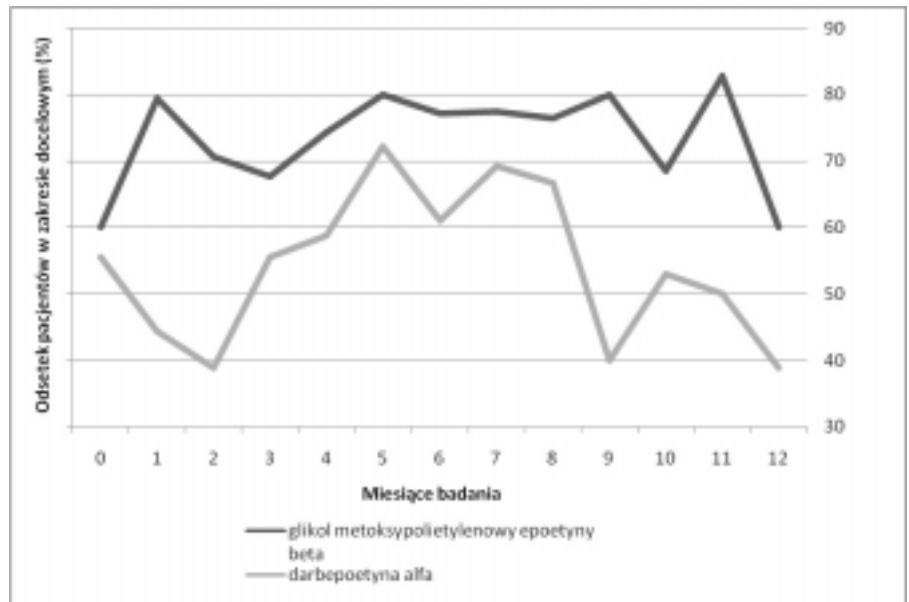
Średnia saturacja transferryny wynosiła w grupie leczonej glikolem metoksyepoetylenowym epoetyny beta 43,9% vs. 44,1% w grupie leczonej darbepoetyną alfa (rycina 2). Również w przypadku tych parametrów różnice nie były istotne statystycznie.

W trakcie obserwacji w grupie leczonej glikolem metoksyepoetylenowym epoetyny beta stwierdzono 26,67% oznaczeń stężenia Hb poza docelowym kanałem (tzn. <10 lub >12 g/dl). W grupie leczonej darbepoetyną alfa odsetek takich pomiarów wyniósł 45,92%, a różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie: $\chi^2=12,4$; $p<0,004$ (rycina 3 i 4).

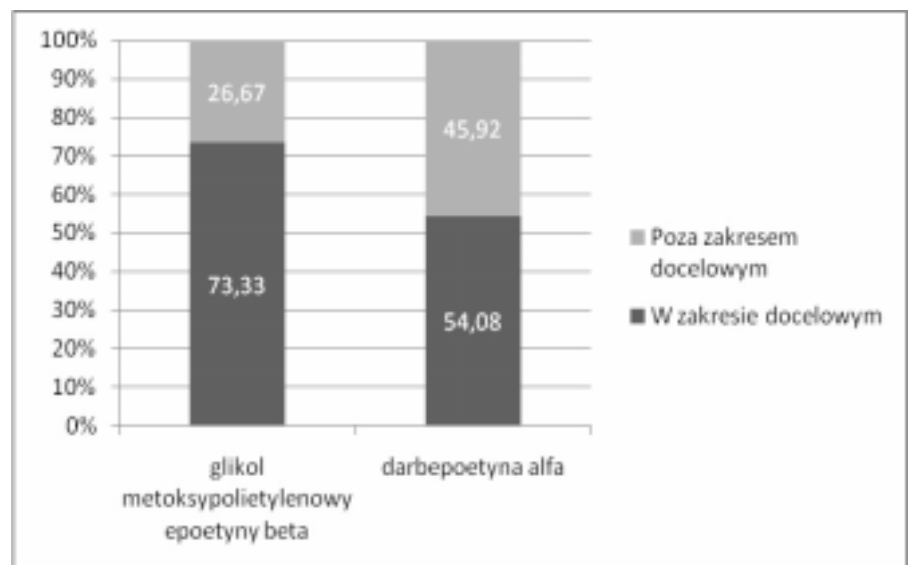
Podczas 12 miesięcy obserwacji chorzy leczeni glikolem metoksyepoetylenowym epoetyny beta wymagali średnio 3,58 zmiany dawki leku, natomiast leczeni darbepoetyną alfa 5,18 zmian dawki leku. Różnica nie była istotna statystycznie.

Omówienie

Anemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności u pacjentów z PChN. Stężenie Hb koreluje także z poziomem jakości



Rycina 3
Odsetek wyników Hb w docelowym kanale w kolejnych miesiącach i badanych grupach.
Percentage of hemoglobin levels in target range in following months in both groups.



Rycina 4
Odsetek wyników Hb w docelowym kanale podczas całej obserwacji w badanych grupach.
Percentage of hemoglobin levels in target range from the whole observation time in both groups.

Tabela I

Charakterystyka analizowanych grup pacjentów.
The characteristics of analyzed groups of patients.

	glikol metoksyepoetylenowy epoetyny beta	darbepoetyna alfa
Liczba osób włączonych do badania	53 (100%)	32 (100%)
K/M	19/34	10/22
Średnia wieku grupy [lata]	$57,25 \pm 17,48$	$59,34 \pm 13,57$
Liczba osób, która ukończyła badanie	35 (66,04%)	18 (56,25%)
K/M	14/21	6/12
Średnia wieku grupy [lata]	$55,31 \pm 16,15$	$61,78 \pm 12,84$

życia pacjentów hemodializowanych [11, 21]. W związku z częstym występowaniem niedokrwistości wśród chorych dializowanych bardzo ważne jest znalezienie jak najlepszych metod jej leczenia. Przez długi okres czasu niedokrwistość nerkopochodną leczono jedynie za pomocą przetoczeń krwi oraz uzupełnianiem niedoborów żela-

za i kwasu foliowego. Terapia ta wiązała się jednak z ryzykiem ciężkich powikłań, co zmusiło środowisko lekarskie do poszukiwania innych metod leczenia. Przełomowym momentem było wprowadzenie do praktyki klinicznej rhEPO, która znacznie ułatwiła uzyskanie wyższych stężeń Hb [16]. Lek ten istotnie poprawił również jakość życia pa-

cjentów dializowanych. Dalsze badania doprowadziły do powstania dłuższej działającej analogów erytropoetyny. Idealny preparat stymulujący erytropoezę powinien zapewnić łagodną korekcję i utrzymanie w docelowym przedziale stężenia Hb przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości dawkowania [15]. Ze względu na dłuższy okres półtrwania i przedłużone działanie nowe preparaty ESA mają istotną przewagę nad rhuEPO. Pośród preparatów ESA najdłuższym czasem działania charakteryzuje się glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta, co wynika z jego wyjątkowych właściwości farmakokinetycznych. Są to: zredukowane powinowactwo do receptora erytropoetynowego, wolniejsze wiązanie z receptorem, szybka dysocjacja, możliwość ponownego wiązania z kolejnym receptorem oraz wydłużony okres półtrwania (zarówno przy podawaniu dożylnym, jak i podskórnym) [4,7]. Dzięki tym właściwościom lek ten może być stosowane rzadziej, a zatem chory narażony jest na mniejszą ilość iniekcji. Poprawia to jego jakość życia i jednocześnie ułatwia terapię [14].

W przeprowadzonym badaniu porównywano skuteczność działania glikolu metoksy-polietylenowego epoetyny beta i darbepoetyny alfa. Oba preparaty zapewniały efektywne leczenie anemii o czym świadczą, znajdujące się docelowym kanale, średnie wartości Hb przez cały okres obserwacji (rycyna 1). W związku z powszechnie występującym zjawiskiem fluktuacji poziomu Hb w populacji chorych dializowanych, przeanalizowano odsetek pomiarów wykraczających poza zalecane wartości stężeń w poszczególnych grupach. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano istotne różnice między preparatami. W grupie leczonej glikolem metoksy-polietylenowym epoetyny beta odsetek pomiarów znajdujących się poza docelowym kanałem był znamienne niższy (26,67%). Natomiast w grupie leczonej darbepoetyną alfa odsetek ten wyniósł aż 45,92%. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami obecność stężeń Hb poza rekomendowanym przedziałem związana jest z wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, ilością hospitalizacji i śmiertelnością u chorych dializowanych [9,17,22]. W związku z tymi zagrożeniami istotne jest utrzymanie odpowiednich wartości Hb, co łatwiej osiągnąć jest dzięki leczeniu glikolem metoksy-polietylenowym epoetyny beta - w badaniu własnym prawie 3 pomiarów w zalecanym przedziale. Uzyskane przez nas wyniki są potwierdzeniem rezultatów wieloośrodkowych badań klinicznych [2,10,19]. Autorzy tych badań zwracają uwagę na fakt, że podawanie glikolu metoksy-polietylenowego epoetyny beta raz na cztery tygodnie jest wystarczające do utrzymania

stabilnego stężenia Hb w docelowym kanale. Tak prowadzona terapia jest skuteczniejsza i mniej uciążliwa, zarówno dla pacjenta, jak i personelu medycznego, niż leczenie podawaną raz na dwa tygodnie darbepoetyną alfa.

Kolejną przewagą glikolu metoksy-polietylenowego epoetyny beta jest mniejsza ilość zmian dawek leku w celu uzyskania stabilnych stężeń Hb [15]. Również w naszej analizie pacjenci leczeni glikolem metoksy-polietylenowym epoetyny beta wymagali mniejszej ilości zmian dawek leku (3,58 vs 5,18), lecz różnica nie była znamieną statystycznie. Nie można także pominąć istotnych korzyści ekonomicznych wynikających z rzadszego podawania leku [6]. Podsumowując, glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta wydaje się być lekiem zarówno skuteczniejszym jak i wygodniejszym w stosowaniu niż darbepoetyna alfa.

Wnioski

W badanej grupie pacjentów leczenie glikolem metoksy-polietylenowym epoetyny beta zapewniało większą stabilność stężenia hemoglobiny. Uzyskiwana ona było u tych pacjentów mniejszą ilością zmian dawek leku. Stosowanie nowych preparatów ESA niesie za sobą korzyści terapeutyczne, ekonomiczne, a także poprawia jakość życia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Brunelli S.M., Lynch K.E., Ankers E.D. et al.: Association of hemoglobin variability and mortality among contemporary incident hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 1733.
2. Carrera F., Charmaine E.L., De Francisco A. et al.: Maintenance treatment of renal anaemia in hemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial. Transplant.* 2010, 25, 4009.
3. Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N. et al.: Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 133.
4. Haselbeck A., Reigner B., Jordan P.: Pre-clinical and phase I pharmacokinetic and mode-of-action studies of CERA (continuous erythropoiesis receptor activator), an innovative erythropoietic agent with an extended serum half-life. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003, 22, 748 (Abstr. 3006).
5. Hörl W.H., Macdougall I.C., Rossert J. et al.: Predialysis survey on anemia management: patient referral. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 49.
6. Janda K., Sułowicz W.: MIRCERA - innowacyjny lek w terapii niedokrwistości chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 95.
7. Jarsch M., Brandt M., Lanzendörfer M. et al.: Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-β determined by surface Plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008, 81, 63.
8. KDOQI: KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic

kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 471.

9. KDOQI: National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47(Suppl. 3), S11.
10. Klinger M., Arias M., Vargemezis V. et al.: Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with Epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: A randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 989.
11. Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K. et al.: Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006, 69, 560.
12. Locatelli F., Aljama P., Barany P. et al.: Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19(Suppl. 2), 1.
13. Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M. et al.: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007, 369, 381.
14. Roger S.D.: Extended administration of erythropoiesis-stimulating agents for optimising the management of renal anemia: what is the evidence? *Int. J. Clin. Pract.* 2008, 62, 1413.
15. Roger S.D., Locatelli F., Woitas R.P. et al.: C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011, 26, 3980.
16. Rutkowski B.: Aktualne problem dotyczące rozpoznawania i terapii niedokrwistości nerko-pochodne. *Forum Nefrologiczne* 2010, 3, 291.
17. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.: CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Eng. J. Med.* 2006, 355, 2085.
18. Stompór T.: Wahania stężenia hemoglobiny - czy mają wpływ na rokowanie chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych erytropoetyną?. *Przew. Lek.* 2007, 10, 10.
19. Sułowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. et al.: Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 637.
20. US Food and Drug Administration and Center for Drug Evaluation and Research: Information for Healthcare Professionals: Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA). Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>. accessed February 25, 2008.
21. Walker A.M., Schneider G., Yeaw J. et al.: Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 2293.
22. Yang W., Israni R.K., Brunelli S.M. et al.: Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 3164.
23. Xue J.L., St. Peter W.L., Ebben J.P. et al.: Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1153.