

# ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ, C.E.R.A. (ΜΕΛΕΤΗ RIVAL)



Νικόλαος Αφεντάκης MD, εκ μέρους της ομάδος ερευνητών της μελέτης RIVAL  
Νεφρολογική Κλινική Γ.Ν. Γ. Γεννηματάς

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική αναιμία είναι μία πολύ συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN). Ένας στους τρεις άνδρες και δύο στις τρεις γυναίκες με XNN, εμφανίζουν νεφρική αναιμία λόγω της μειωμένης παραγωγής ενδογενούς ερυθροποιητίνης παράλληλα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [1].

Το *methoxy-polyethylene glycol-epoetin beta* αποκαλούμενο και ως παράγοντας συνεχούς διέγερσης της ερυθροποιητίνης (Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA\*)) έχει χαμηλότερου ρυθμού σύνδεση σε επίπεδο υποδοχέα και γι' αυτό παρουσιάζει και μεγαλύτερης διάρκειας χρόνο ημίσειας ζωής.

Η κυκλικότητα της αιμοσφαιρίνης, δηλ. η μεταβολή των επιπέδων της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης στο αίμα, είναι ένα συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με νεφρική αναιμία που λαμβάνουν ερυθροποιητικό παράγοντα [2-5] και αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην προσπάθεια του νεφρολόγου για θεραπεία στην καθημερινή κλινική πράξη.

Σκοπός της συγκεκριμένης αναδρομικής, μη παρεμβατικής μελέτης ήταν η ανάλυση της εμφάνισης του φαινομένου της κυκλικότητας της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με νεφρική αναιμία τελικού και προ-τελικού σταδίου, οι οποίοι ελάμβαναν CERA, σύμφωνα με την συνήθη κλινική πρακτική.

## ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### Πρωτεύων

- Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον έναν πλήρη κύκλο στην αιμοσφαιρίνη που ορίζεται ως ένας ή περισσότεροι κύκλοι ίσοι με ή περισσότερο από 1.5g/dL κατά την διάρκεια  $\geq 8$  εβδομάδων.

### Δευτερεύων

- Η συσχέτιση των δημογραφικών και κλινικών παραγόντων με την παρουσία της κυκλικότητας της αιμοσφαιρίνης καθώς και ο αριθμός των κύκλων της αιμοσφαιρίνης κάθε ασθενή και το ποσοστό των διαβητικών με τουλάχιστον ένα κύκλο.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

### Σχεδιασμός

- Πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης διάρκειας εννέα μηνών σε ασθενείς με νεφρική αναιμία από XNN.

### Πληθυσμός

- Από τον Σεπτέμβριο 2010 μέχρι τον Αύγουστο του 2011, εντάχθηκαν 1288 ενήλικοι ασθενείς από 35 κέντρα πανελλαδικά, ηλικίας  $\geq 18$  ετών με XNN (3-5D) και νεφρική αναιμία, οι οποίοι ελάμβαναν CERA για τους προηγούμενους εννέα μήνες, βάσει της εγκεκριμένης ΠΧΠ.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

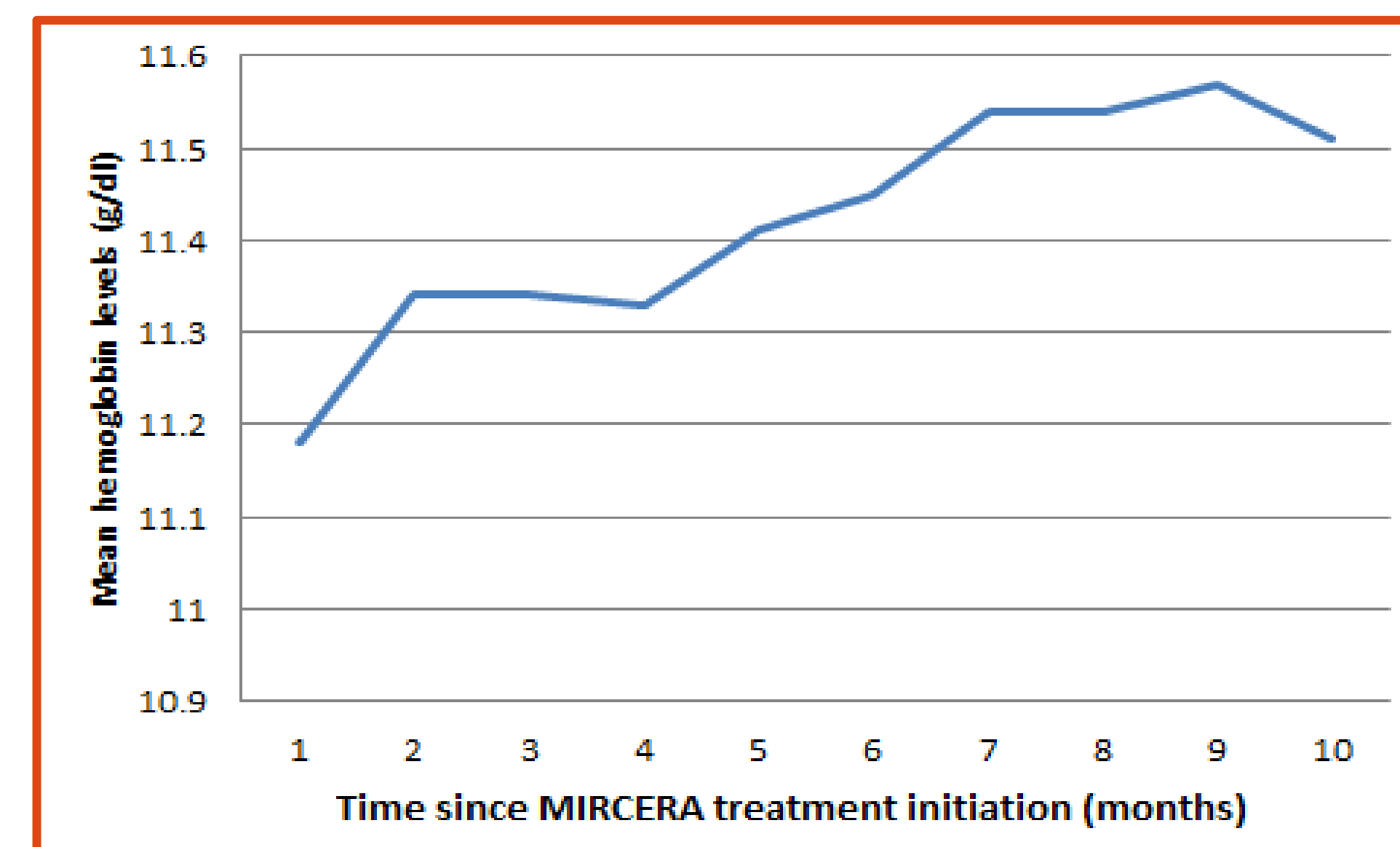
- Η ανάλυση συμπεριέλαβε 1027 ασθενείς, με επαρκή στοιχεία παρακολούθησης, από το σύνολο των 1288 (Πίνακας 1).

## Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Φύλλο, %	Άνδρες:Γυναίκες	56:44
Ηλικία, χρόνια	Median (min-max)	69 (19-97)
BMI (Body Mass Index)	Median (min-max)	24.9 (14.7-51)
Αιτιολογία XNN (%)		
Υπέρταση		21
Διαβήτης		23
Υπέρταση και Διαβήτης		6
Σπειραματονεφρίτιδα		11
Ιδιοπαθής Νεφροπάθεια		9
Άλλο		26
Αιμοκάθαρση, %		54

- Το 31.84% των ασθενών παρουσίασε το φαινόμενο της κυκλικότητας της αιμοσφαιρίνης.
- 29.83% των διαβητικών εμφάνισαν τουλάχιστον έναν πλήρη κύκλο στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τους, κατά την διάρκεια των εννέα μηνών
- Ο μέσος αριθμός κύκλων της αιμοσφαιρίνης ανά ασθενή ήταν 0.38 ( $\pm 0.61$ ).
- Η ανάλυση με την χρήση της μονοπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης (*Univariate Logistic Regression*) έδειξε στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις:
  - Για κάθε αύξηση στην ηλικία των ασθενών κατά ένα έτος, η πιθανότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός κύκλου στην αιμοσφαιρίνη αυξανόταν κατά 2% ( $OR=1.02$ , 95%  $CI$ : 1.01-1.03)
  - Η αιτία της XNN καθώς και το στάδιο συσχετίστηκαν σημαντικά με την κυκλικότητα της αιμοσφαιρίνης ( $p= 0.04$  και  $p<0.001$  αντίστοιχα).
  - Η μέση δόση του CERA (mean dose) ήταν 157,10 $\mu$ g ( $OR = 0.99$ , 95%  $CI$ : 0.995, 0.998).
  - Οι ασθενείς σταδίου 4 και 5 XNN, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς σε στάδιο 3 είχαν μειωμένες πιθανότητες κυκλικότητας της αιμοσφαιρίνης τους ( $OR = 0.35$ , 95%  $CI$ : 0.21, 0.58 και  $OR = 0.14$ , 95%  $CI$ : 0.09, 0.21, αντίστοιχα).
- Στο τελικό μοντέλο της πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης (*Multivariate Regression*) μόνο το στάδιο της νόσου παρέμεινε στατιστικώς σημαντικά συσχετιζόμενο με την κυκλικότητα της αιμοσφαιρίνης ( $p < 0.001$ ).
- Η μέση μεταβολή των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης κατά την διάρκεια της μελέτης με τη χορήγηση CERA παρουσιάζεται στο σχεδιάγραμμα 1.

## Σχεδιάγραμμα 1.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών (31.84%) παρουσίασε τουλάχιστον ένα κύκλο στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης του κατά την διάρκεια της περιόδου παρατήρησης των εννέα μηνών
- Η ηλικία, η αιτιολογία, το στάδιο της XNN και η δόση του CERA συσχετίστηκαν σημαντικά με την κυκλικότητα της αιμοσφαιρίνης, ωστόσο στο τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης, μόνο το στάδιο της νόσου παρέμεινε στατιστικώς σημαντικά συσχετιζόμενο.
- Το φαινόμενο της κυκλικότητας της αιμοσφαιρίνης επηρεάζεται και οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στη θεραπεία της νεφρικής αναιμίας στους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο.

\*CERA is marketed under the trade name MIRCERA® (methoxy polyethylene glycol epoetin beta), which is a registered trademark of F. Hoffman-La Roche Ltd.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, and Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002; 162:1401-8.
- Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005; 68: 1337-43.
- Boudville NC, Djurdjev O, Macdougall IC, de Francisco ALM, Deray G, Berasab A, Stevens PE, Walker RG, Ureña P, Iñigo P, Minutolo R, Haviv YS, Yeates K, Aguera ML, MacRae JM, Levin A. Hemoglobin variability in nondialysis chronic kidney disease: examining the association with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1176-82.
- Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 133-8.
- Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN and Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1205-10.

## Ομάδα Ερευνητών μελέτης RIVAL

Αφεντάκης Ν., Αλεξανδρή Σ., Αλιβάνης Π., Μπλέτα Α., Χριστίδου Φ., Δαφνής Ε., Δερβενιώτης Β., Δούκας Σ., Φελέσκουρας Α., Γενναδίου Μ., Γρέκας Δ., Hilal K., Καραθανάσης Δ., Κατωπόδης Κ., Καβαδίας Δ., Κορώνης Χ., Λιάμος Ο., Μουτάφης Σ., Παπαδάκης Γ., Παπαδάκης Ι., Πατσίδης Ε., Ψαριανός Α., Σαρρής Ε., Σκουτέλης Γ. Σταματέλου Κ., Σταυγιανουδάκης Γ., Στεφανίδης Ι., Στεφανοπούλου Ε., Συργκάνης Χ., Τρίγκας Κ., Τσακίρης Δ., Τσερκέζης Γ., Βακιάνης Π., Βλαχάκος Δ.