

9° ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

Φάρμακα στις Νεφρικές Παθήσεις
Αναιμία και Ερυθροποιητικοί Παράγοντες

30 & 31 Μαρτίου 2012

Τοξικότητα υψηλών δόσεων ερυθροποιητίνης

Αικατερίνη Παπαγιάννη

Επίκουρος Καθηγήτρια Νεφρολογίας

Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ.,

Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο"

Τοξικότητα υψηλών δόσεων ερυθροποιητίνης

- **Διερεύνηση της επίδρασης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και όχι της δόσης ερυθροποιητίνης στην κλινική έκβαση των ασθενών**
- **Μη σημαντικό κλινικό όφελος και αυξημένος κίνδυνος για κακή έκβαση εάν τα επίπεδα Hb στα φυσιολογικά όρια σε σύγκριση με μέτρια αναιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγαλύτερους από 60 χρονών και με σημαντική συν-νοσηρότητα**

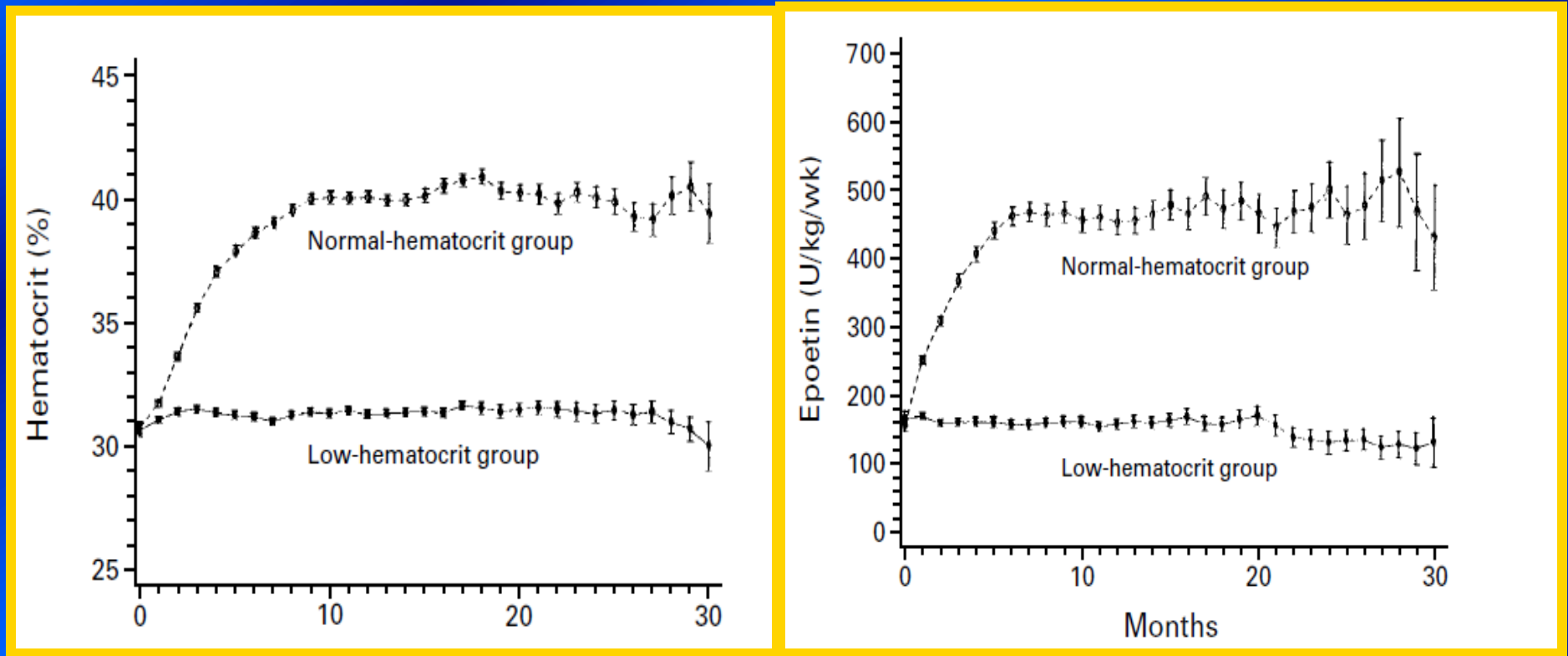
Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες ερυθροποιητικής σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

- **US Normal Hematocrit Trial-USNH**
- **Canadian European Normalization of Hemoglobin-CENH**
- **Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta-CREATE**
- **Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency-CHOIR**
- **Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy-TREAT**

US Normal Hematocrit Trial

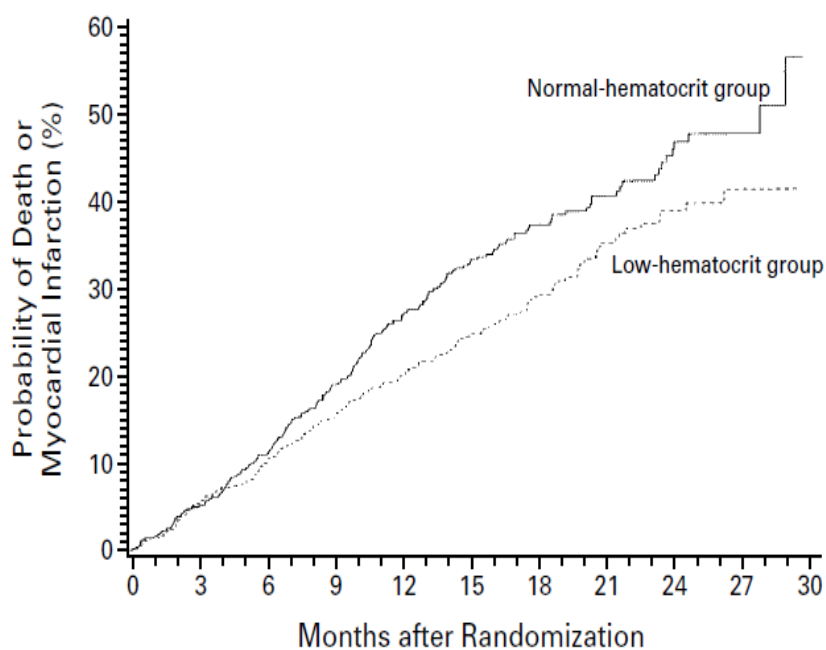
- 1233 χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με κλινικές ενδείξεις CHF ή CAD
- Αρχικά Hct 27-33% με εποετινή α και τυχαιοποίηση σε Hct 42% vs 30%
- Πρωταρχικό τελικό σημείο θάνατος ή μη θανατηφόρο MI
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία CHF ή στηθαγχικό επεισόδιο με νοσηλεία, αγγειοπλαστική ή bypass στεφανιαίων, νοσηλεία, μεταβολή στην καρδιαγγειακή φαρμακευτική αγωγή, μετάγγιση και QOL
- Διάρκεια παρακολούθησης 3 χρόνια μετά τη συμπλήρωση της ένταξης ασθενών αλλά διακοπή μελέτης από Data Monitoring Committee μετά από 29 μήνες

US Normal Hematocrit Trial



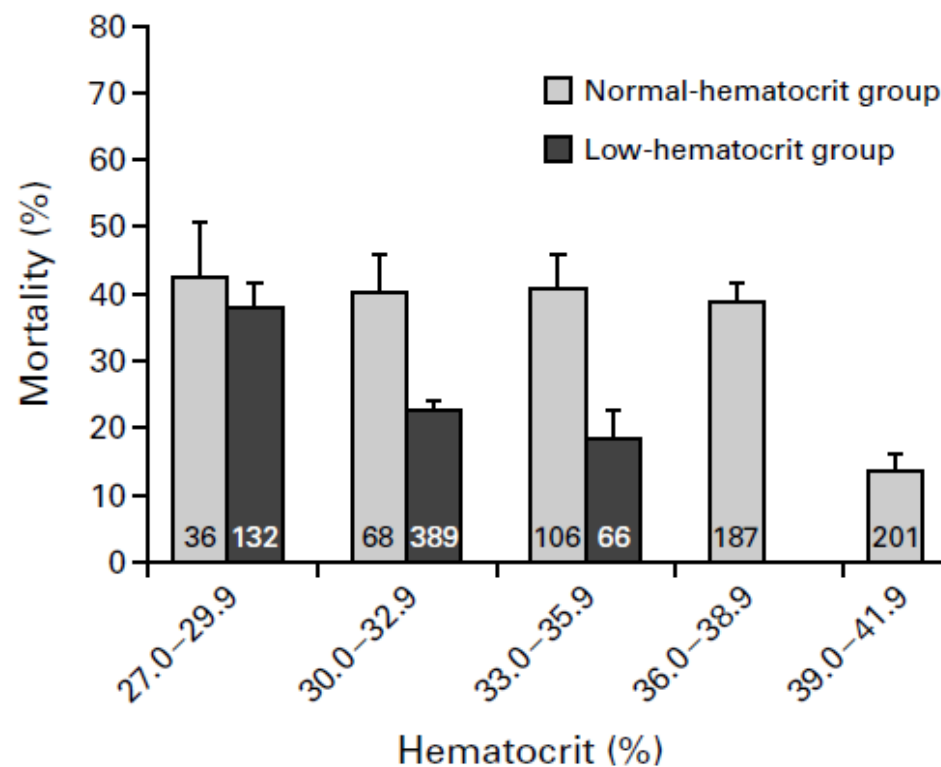
Besarab A et al. N Engl J Med 339: 584, 1998

US Normal Hematocrit Trial



No. AT RISK

Normal hematocrit	618	540	476	415	353	259	186	124	69	26
Low hematocrit	615	537	485	434	391	292	216	131	80	20



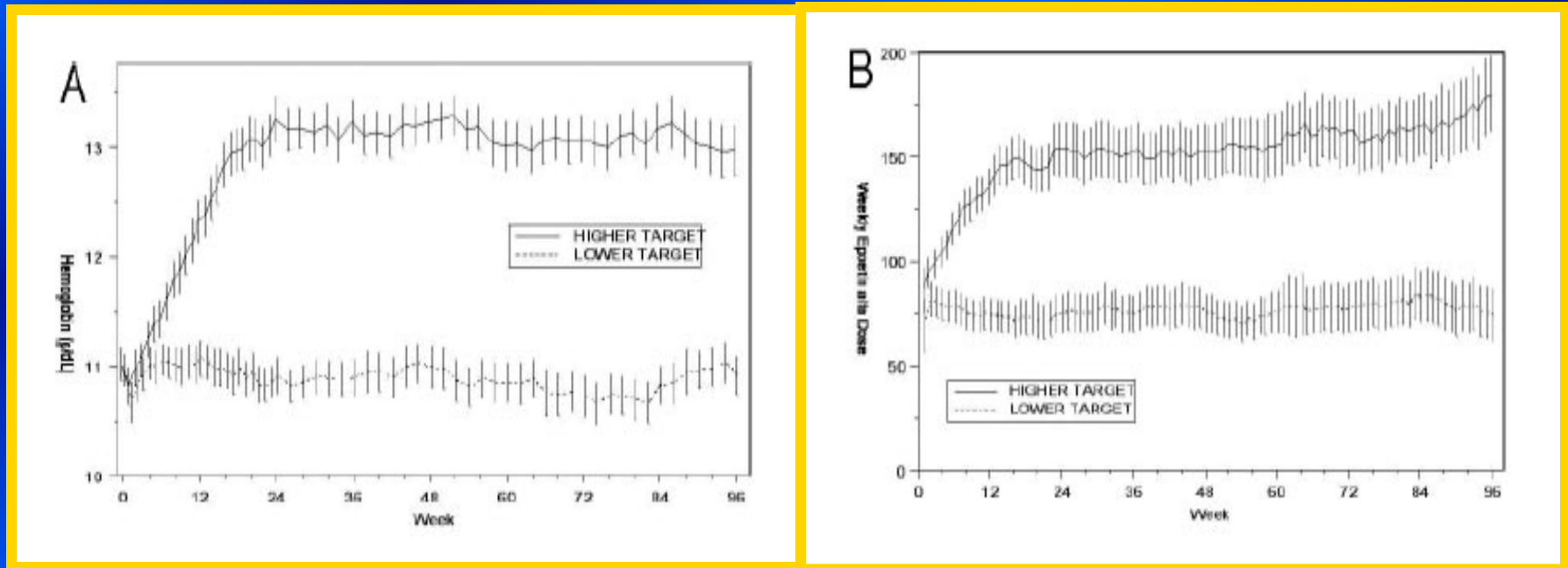
Μεγαλύτερη συχνότητα θρομβώσεων αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών και μοσχευμάτων ($p=0,001$). Μη διαφορά σε νοσηλείες και άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία

Besarab A et al. N Engl J Med 339: 584, 1998

Canadian European Study

- 596 νεοεντασσομένοι σε αιμοκάθαρση ασθενείς χωρίς συμπτωματική καρδιακή νόσο και διάταση αριστεράς κοιλίας
- Αρχικά Hb 9-12g/dl και τυχαιοποίηση σε Hb 13,5-14,5g/dl vs 9,5-11,5d/dl υπό εποετίνη α
- 24 εβδομάδες τιτλοποίηση και 72 παρακολούθηση
- Πρωταρχικό τελικό σημείο μεταβολή του LVVI
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία μεταβολή του LVMI, δοκιμασία βάρδισης 6 min, QOL και συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών

Canadian European Study



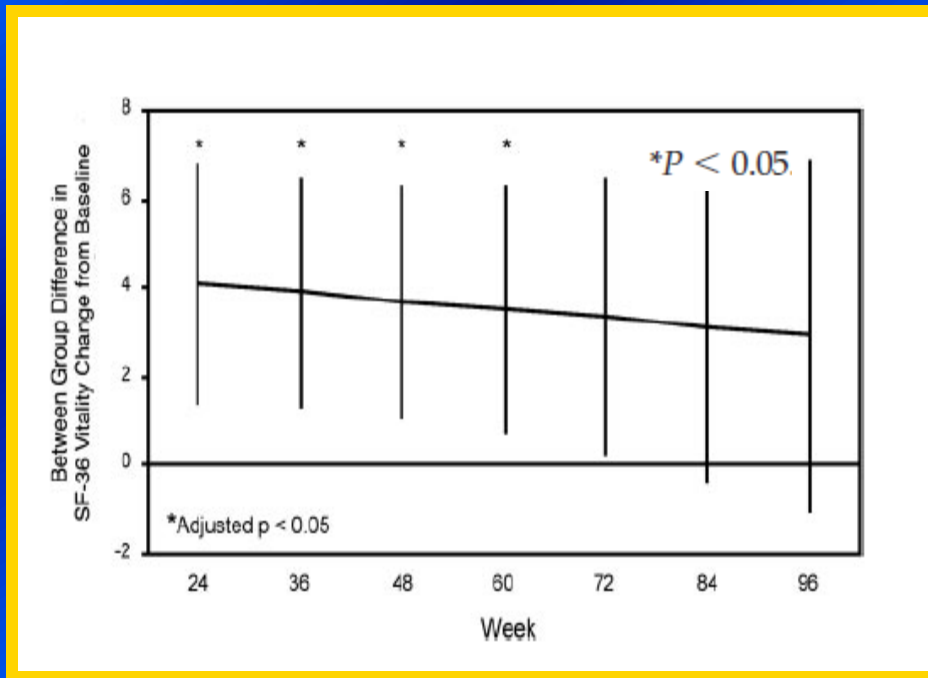
Parfrey PS et al. J Am Soc Nephrol 16: 2180, 2005

Canadian European Study

	Lower (9.5 to 11.5 g/dl)	Higher (13.5 to 14.5 g/dl)
LVVI (ml/m ² ; n [mean ± SD])		
baseline	300 (68.6 ± 21.1)	296 (68.8 ± 20.9)
week 24	254 (70.6 ± 21.7)	255 (69.4 ± 22.4)
week 48	222 (70.4 ± 25.5)	223 (67.5 ± 23.4)
week 96	169 (68.5 ± 25.2)	170 (66.7 ± 26.1)
last value	256 (69.0 ± 25.2)	264 (68.4 ± 25.7)
% change from baseline ^c (n [Est ± SE])	256 (8.3 ± 4.7)	264 (7.6 ± 4.7)
LVMi (g/m ² ; n [mean ± SD])		
baseline	300 (111.9 ± 33.2)	296 (116.6 ± 35.5)
week 24	254 (121.3 ± 37.2)	255 (121.7 ± 40.1)
week 48	222 (122.8 ± 42.5)	223 (124.2 ± 38.9)
week 96	169 (128.2 (40.3)	166 (128.4 ± 43.2)
last value	256 (126.3 ± 40.9)	260 (126.8 ± 42.4)
% change from baseline ^c (n [Est ± SE])	256 (16.8 ± 3.5)	260 (14.2 ± 3.5)
Six-min walking test (m; N [mean ± SD])		
baseline	277 (399 ± 136)	284 (385 ± 136)
week 24	233 (416 ± 133)	242 (407 ± 141)
week 48	200 (416 ± 138)	203 (416 ± 142)
week 96	143 (415 ± 144)	142 (412 ± 142)
last value	242 (416 ± 141)	254 (410 ± 144)
change from baseline ^d (n [Est ± SE])	237 (26 ± 9)	249 (32 ± 9)
Congestive heart failure (N; n [%])	300 (12 [4%])	296 (11 [4%])

Parfrey PS et al. J Am Soc Nephrol 16: 2180, 2005

Canadian European Study



Μη μεταβολή σε FACIT Fatigue Scores και KDQOL Quality of Social Interaction Scores
Στην ομάδα της χαμηλής Hb περισσότεροι ασθενείς σκελετικά άλγη ($p=0,009$), επέμβαση ($p=0,013$) και ζάλη ($p=0,001$) και στην ομάδα της υψηλής περισσότεροι ασθενείς κεφαλαλγία ($p=0,030$) και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ($p=0,045$)

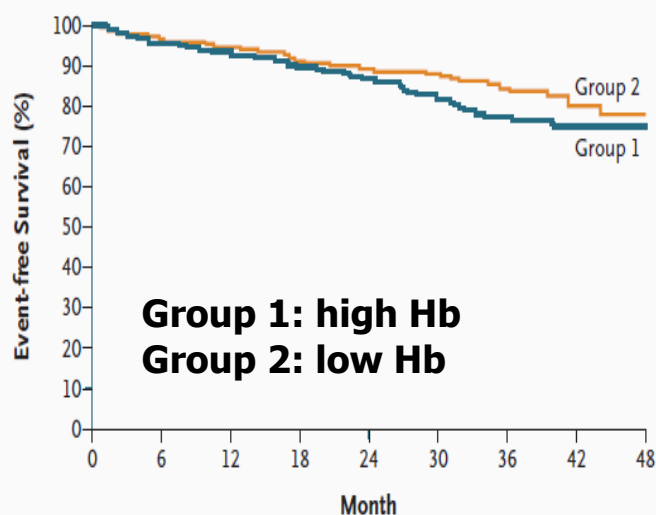
Parfrey PS et al. J Am Soc Nephrol 16: 2180, 2005

CREATE Study

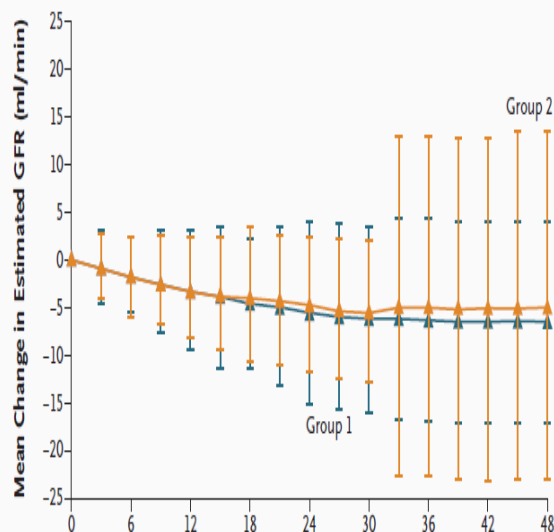
- 603 ασθενείς με eGFR 15-35 ml/min/1,73m² και Hb 11,0-12,5 g/dl
- Τυχαιοποίηση σε Hb 13,0-15,0 g/dl vs 10,5-11,5 g/dl υπό εποετινή β
- Διάρκεια παρακολούθησης 3 χρόνια
- Πρωταρχικό τελικό σημείο καρδιαγγειακά συμβάματα (αιφνίδιος θάνατος, ΜΙ, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, CVA, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, νοσηλεία για στηθαγχικό επεισόδιο ή αρρυθμία ή επιπλοκές PVD)
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία LVMI, QOL και εξέλιξη ΧΝΝ

CREATE Study

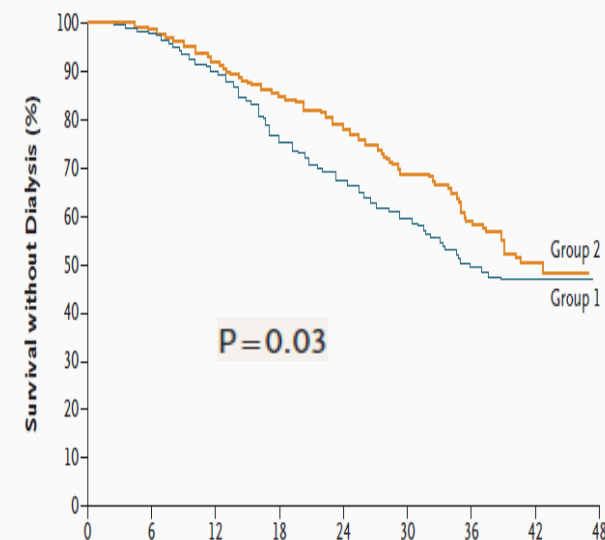
A



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Group 1	301	279	268	249	207	158	97	56	2
Group 2	302	286	272	257	223	177	121	61	2



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Group 1	299	287	287	287	287	287	287	288	289
Group 2	298	293	293	293	293	293	293	293	293

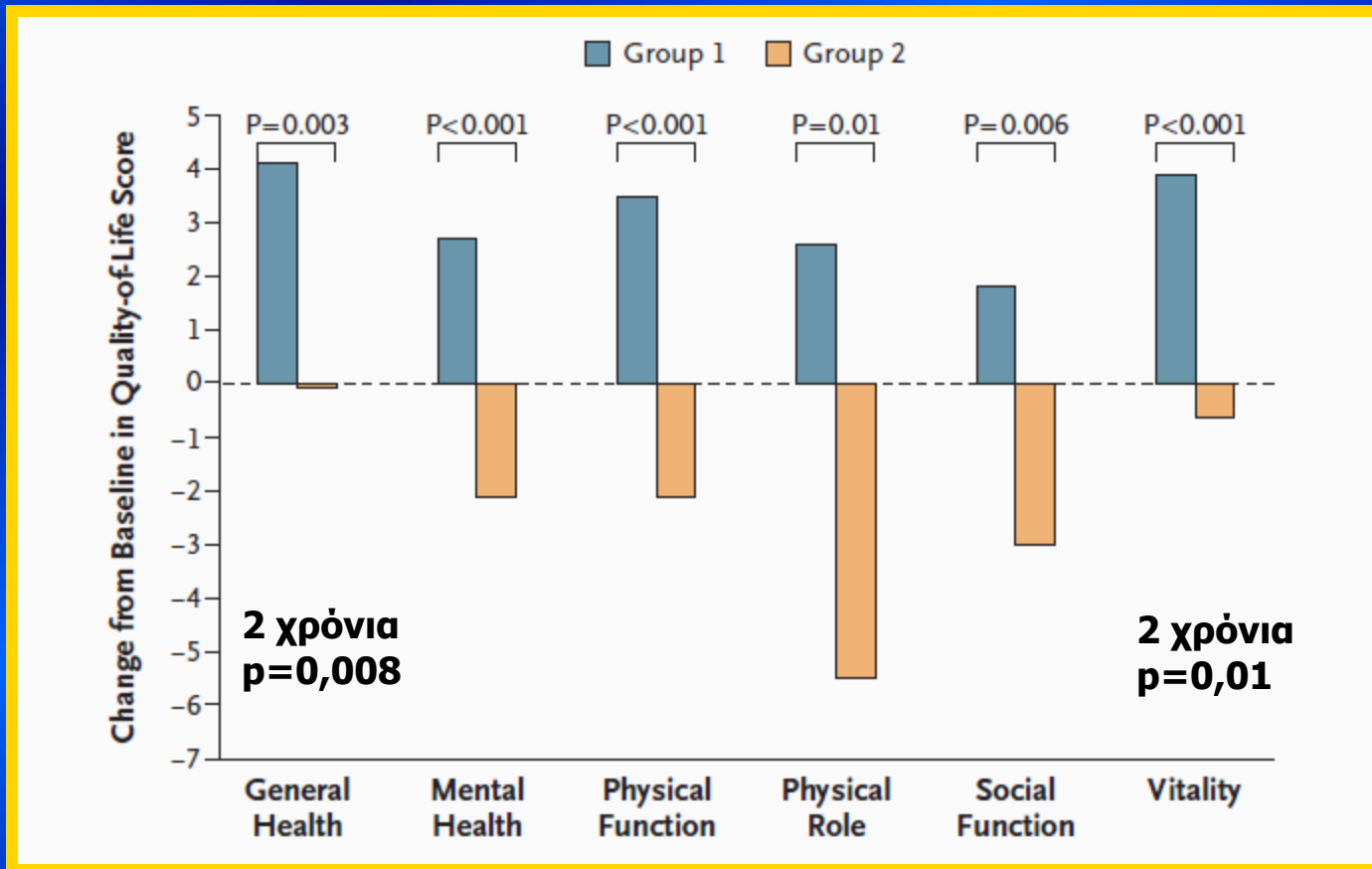


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Group 1	301	281	255	211	162	115	62	35	0
Group 2	302	293	269	243	199	138	82	33	0

Μη διαφορά σε LVMI. Μεγαλύτερη συχνότητα αγγειακών διαταραχών ($p < 0,001$) και κυρίως αρτηριακής υπέρτασης ($\Sigma\text{ΑΠ} > 160 \text{ mmHg}$) ($p = 0,005$) και κεφαλαλγίας ($p = 0,03$)

Drueke TB et al. N Engl J Med 355: 2071, 2006

CREATE Study



Drueke TB et al. N Engl J Med 355: 2071, 2006

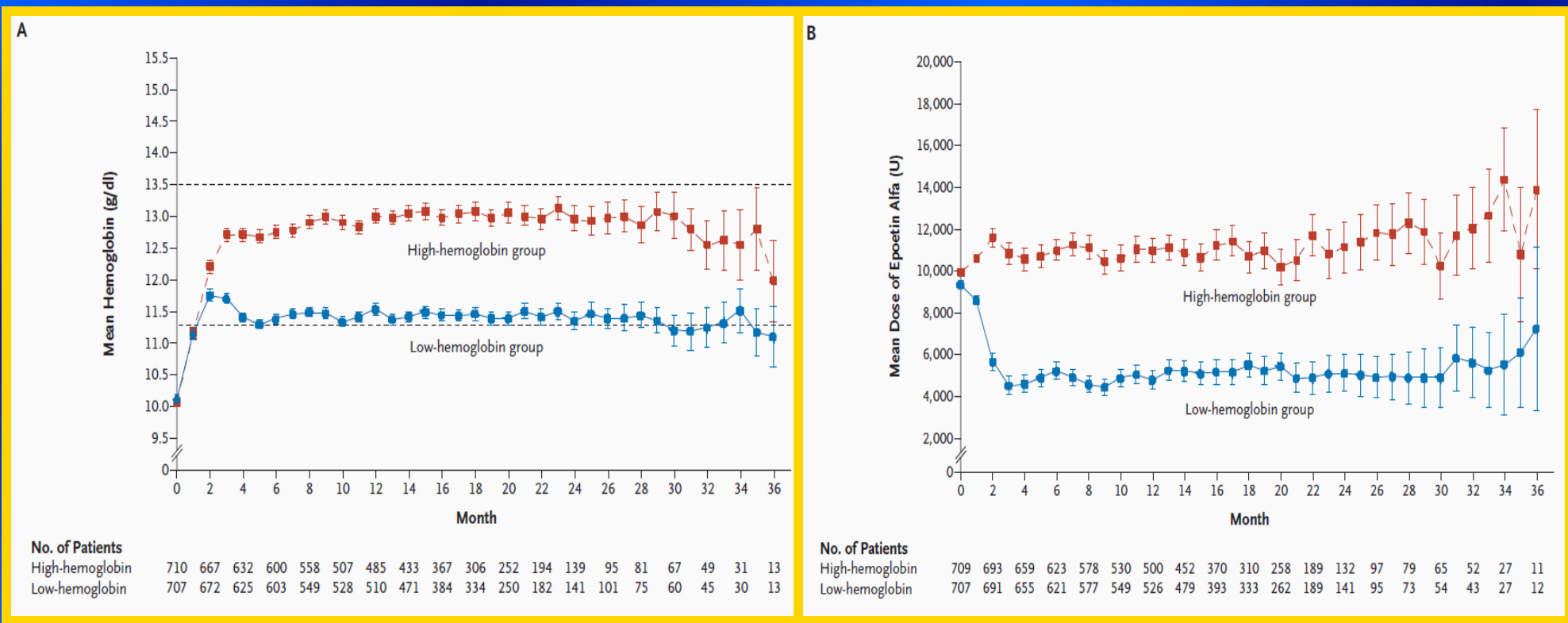
CHOIR Study

- 1432 ασθενείς με GFR 15-50 ml/min/1,73m² και Hb 11,0-12,5 g/dl
- Τυχαιοποίηση σε Hb 13,0-13,5 g/dl vs 10,5-11,0 g/dl υπό εποετινή α
- Πρωταρχικό τελικό σημείο θάνατος, ΜΙ, νοσηλεία για CHF χωρίς ένταξη σε κάθαρση ή CVA
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση, νοσηλεία για καρδιαγγειακό επεισόδιο ή άλλη αιτία και QOL
- Διάρκεια παρακολούθησης 3 χρόνια αλλά διακοπή μελέτης από Data Monitoring Committee μετά από 16 μήνες

Περιορισμοί CHOIR Study

- Παρά την τυχαιοποίηση σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών στην ομάδα της υψηλής Hb με υπέρταση, ιστορικό CABG και βαρύτερη καρδιακή ανεπάρκεια (NHANES CHF score ≥ 3)
- Στους ασθενείς δεν επιτεύχθηκε η Hb-στόχος παρά τη χορήγηση περίπου τριπλάσιας μέσης δόσης ερυθροποιητίνης
- Μη αναφορά των δεδομένων κατά την ένταξη των 800 περίπου ασθενών που συμπλήρωσαν τη μελέτη (38% διέκοψαν)

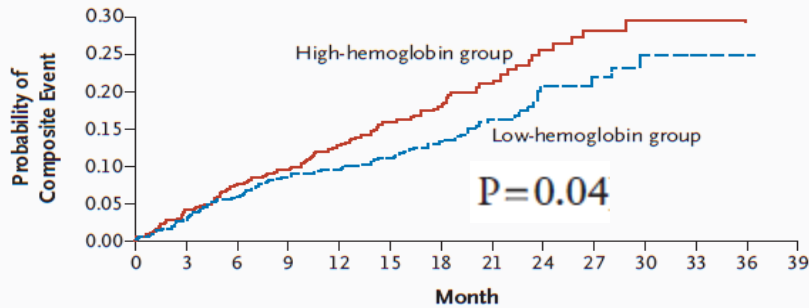
CHOIR Study



Singh AK et al. N Engl J Med 355: 2085, 2006

CHOIR Study

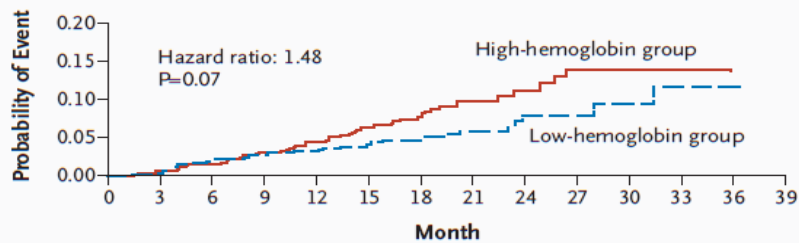
Primary Composite End Point



No. at Risk

High-hemoglobin	715	654	587	520	457	355	270	176	101	72	55	23
Low-hemoglobin	717	660	594	539	499	397	293	182	107	67	44	23

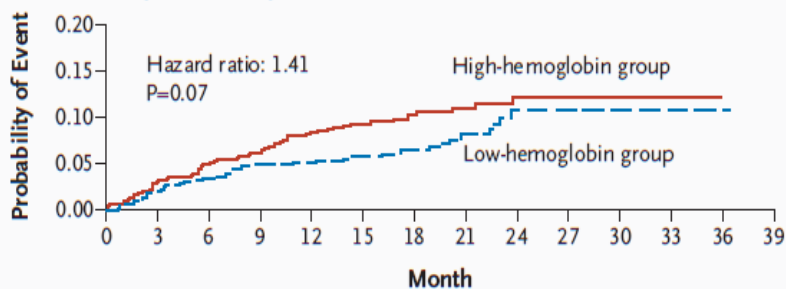
E Death



No. at Risk

High-hemoglobin	715	675	614	545	490	389	297	196	114	80	60	25
Low-hemoglobin	717	676	610	564	523	418	310	195	117	74	49	26

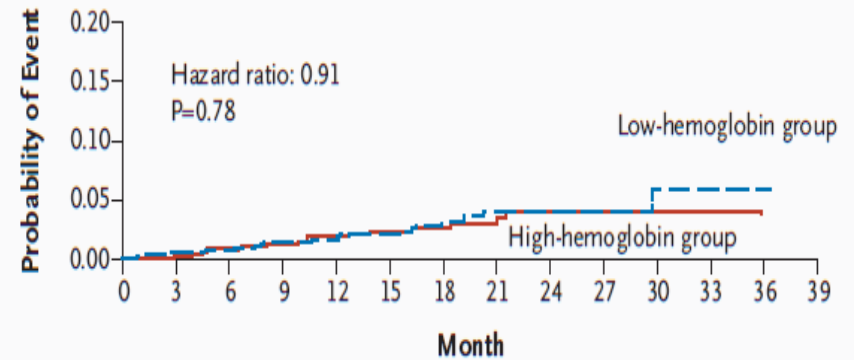
B Hospitalization for CHF (without RRT)



No. at Risk

High-hemoglobin	715	656	591	523	461	359	273	179	102	73	56	23
Low-hemoglobin	717	663	596	544	504	402	299	187	111	70	45	24

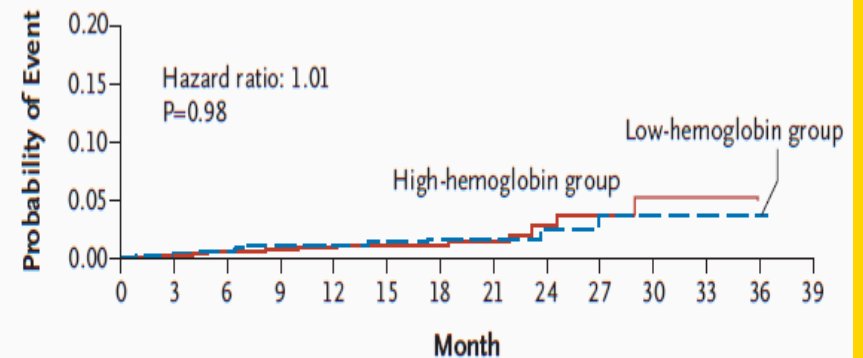
C Myocardial Infarction



No. at Risk

High-hemoglobin	715	674	612	543	487	387	295	193	113	79	59	25
Low-hemoglobin	717	672	609	560	520	415	307	192	115	73	49	26

D Stroke



No. at Risk

High-hemoglobin	715	672	611	543	487	386	295	195	113	79	59	25
Low-hemoglobin	717	675	608	559	518	414	306	193	115	72	48	25

Singh AK et al. N Engl J Med 355: 2085, 2006

CHOIR Study

- Πρωταρχικό τελικό σημείο ή ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση $p=0,007$, πρωταρχικό τελικό σημείο ή νοσηλεία για CHF με ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση $p=0,02$ και νοσηλεία για CHF $p=0,04$ για την ομάδα της υψηλής Hb
- Συνολικά περισσότερα σοβαρά ανεπιθύμητα επεισόδια στην ομάδα της υψηλής Hb ($p=0,02$) και επεισόδια CHF ($p=0,02$).
- Μη σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση
- Μη σημαντική διαφορά στην QOL που εκτιμήθηκε με LASA, KDQ και SF-36

TREAT Study

- 4038 διαβητικοί ασθενείς με eGFR 20-60 ml/min/1,73m² και Hb ≤11,0 g/dl
- Τυχαιοποίηση σε Hb 13,5 g/dl υπό δαρβεποετίνη α ή placebo εκτός εάν <Hb 9g/dl
- Πρωταρχικά τελικά σημεία θάνατος ή καρδιαγγειακό επεισόδιο (μη θανατηφόρο MI, CHF, CVA, νοσηλεία για στεφανιαία νόσο) και θάνατος ή ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία θάνατος, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, ρυθμός έκπτωσης GFR και QOL (FACT-Fatigue και 36-SF)
- Μεταβολές μετά από δημοσίευση των μελετών CREATE και CHOIR
- Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 29,1 μήνες

TREAT Study

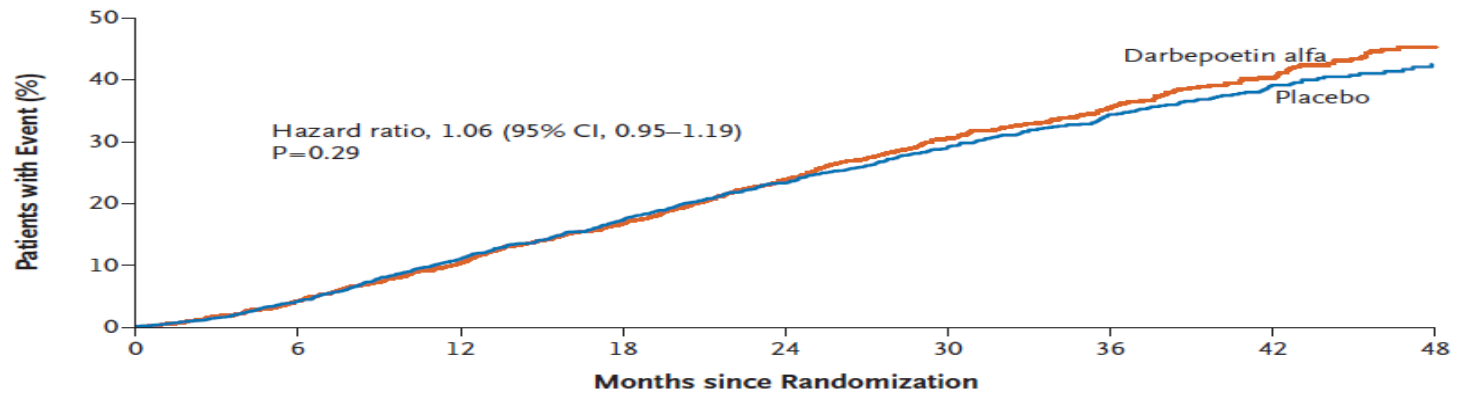
End Point	Darbepoetin Alfa (N=2012)	Placebo (N=2026)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	<i>number (percent)</i>			
Primary end points				
Cardiovascular composite end point‡	632 (31.4)	602 (29.7)	1.05 (0.94–1.17)	0.41
Death from any cause	412 (20.5)	395 (19.5)	1.05 (0.92–1.21)	0.48
Myocardial infarction§	124 (6.2)	129 (6.4)	0.96 (0.75–1.22)	0.73
Stroke§	101 (5.0)	53 (2.6)	1.92 (1.38–2.68)	<0.001
Heart failure§	205 (10.2)	229 (11.3)	0.89 (0.74–1.08)	0.24
Myocardial ischemia	41 (2.0)	49 (2.4)	0.84 (0.55–1.27)	0.40
Renal composite end point (ESRD or death)	652 (32.4)	618 (30.5)	1.06 (0.95–1.19)	0.29
ESRD	338 (16.8)	330 (16.3)	1.02 (0.87–1.18)	0.83
Additional adjudicated end points				
Death from cardiovascular causes	259 (12.9)	250 (12.3)	1.05 (0.88–1.25)	0.61
Cardiac revascularization	84 (4.2)	117 (5.8)	0.71 (0.54–0.94)	0.02

§ This category includes both fatal and nonfatal events

Pfeffer MA et al. N Engl J Med 361: 2019, 2009

TREAT Study

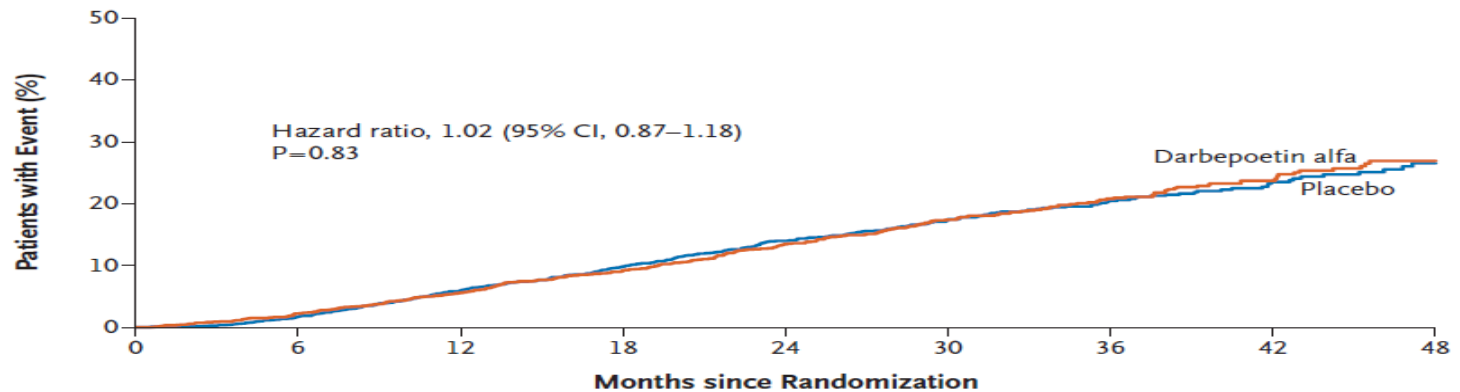
A Renal Composite (ESRD or Death)



No. at Risk

Darbepoetin alfa	2012	1910	1762	1544	1207	820	552	309	134
Placebo	2026	1915	1748	1519	1193	842	540	312	123

B ESRD



No. at Risk

Darbepoetin alfa	2012	1908	1755	1527	1187	802	535	296	129
Placebo	2026	1907	1729	1491	1162	811	513	292	115

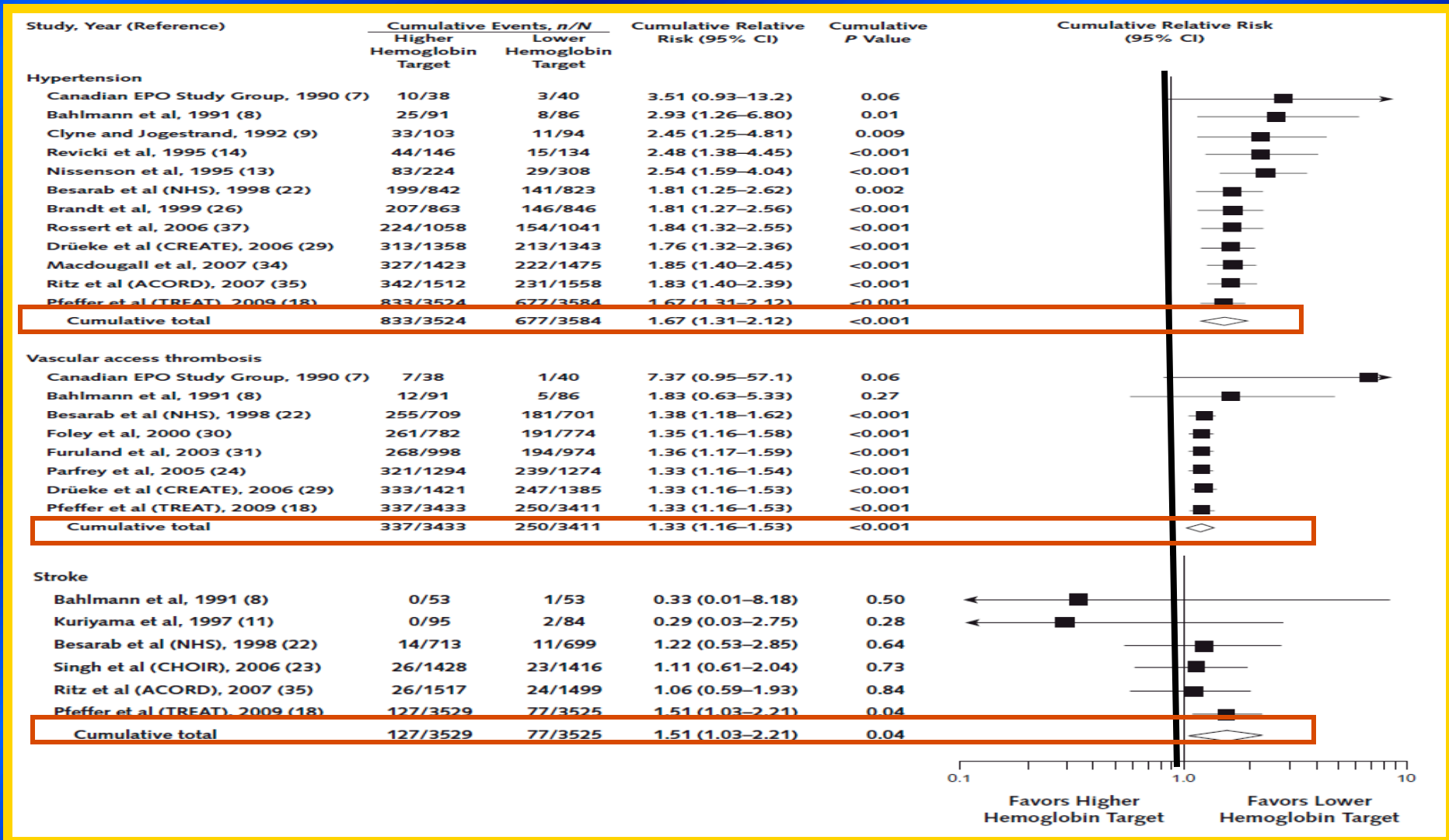
Pfeffer MA et al. N Engl J Med 361: 2019, 2009

TREAT Study

- Στις 25 εβδομάδες σημαντική αύξηση σε ≥ 3 σημεία της βαθμολογίας του FACT-Fatigue στην ομάδα της δαρβεποετίνης α σε σύγκριση με την ομάδα placebo ($p=0,002$) αλλά όχι και στο 36-SF
- Μη σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη ΣΑΠ αλλά υψηλότερη ΔΑΠ στην ομάδα της δαρβεποετίνης α ($p<0,001$)
- Συχνότερα φλεβικά ($p=0,02$) και αρτηριακά ($p=0,04$) θρομβοεμβολικά επεισόδια στην ομάδα της δαρβεποετίνης α
- Περισσότεροι ασθενείς με ιστορικό νεοπλασίας κατέληξαν από νεόπλασμα στην ομάδα της δαρβεποετίνης α ($p=0,002$)

Ερυθροποιητίνη σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μετα-ανάλυση 27 μελετών (10.452 ασθενείς)



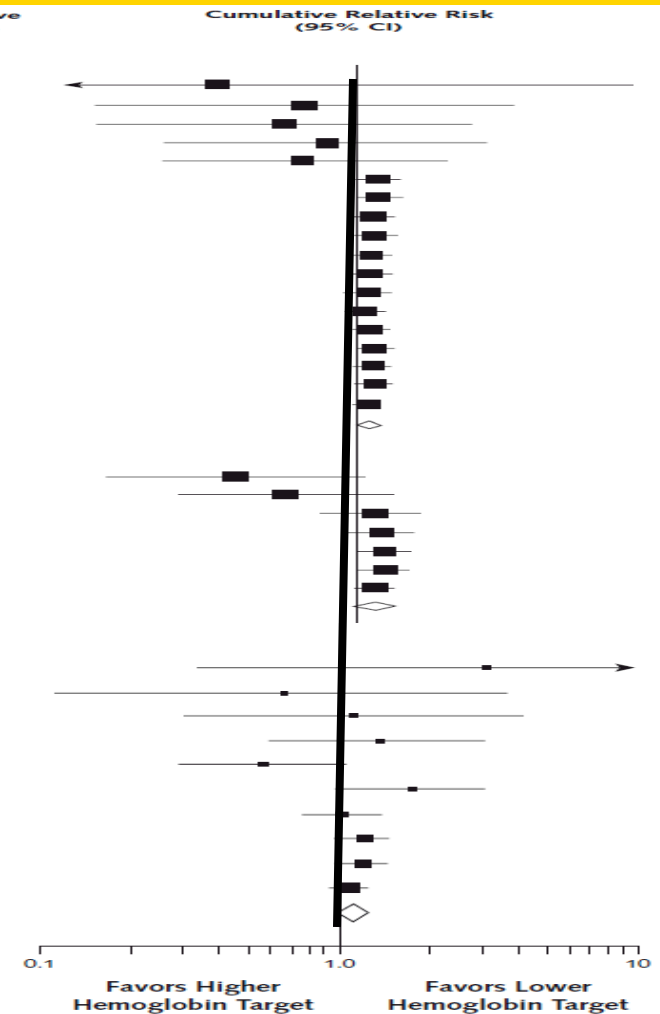
Palmer SC et al. JAMA 153: 23, 2010

Ερυθροποιητίνη σε ασθενείς με ΧΝΝ

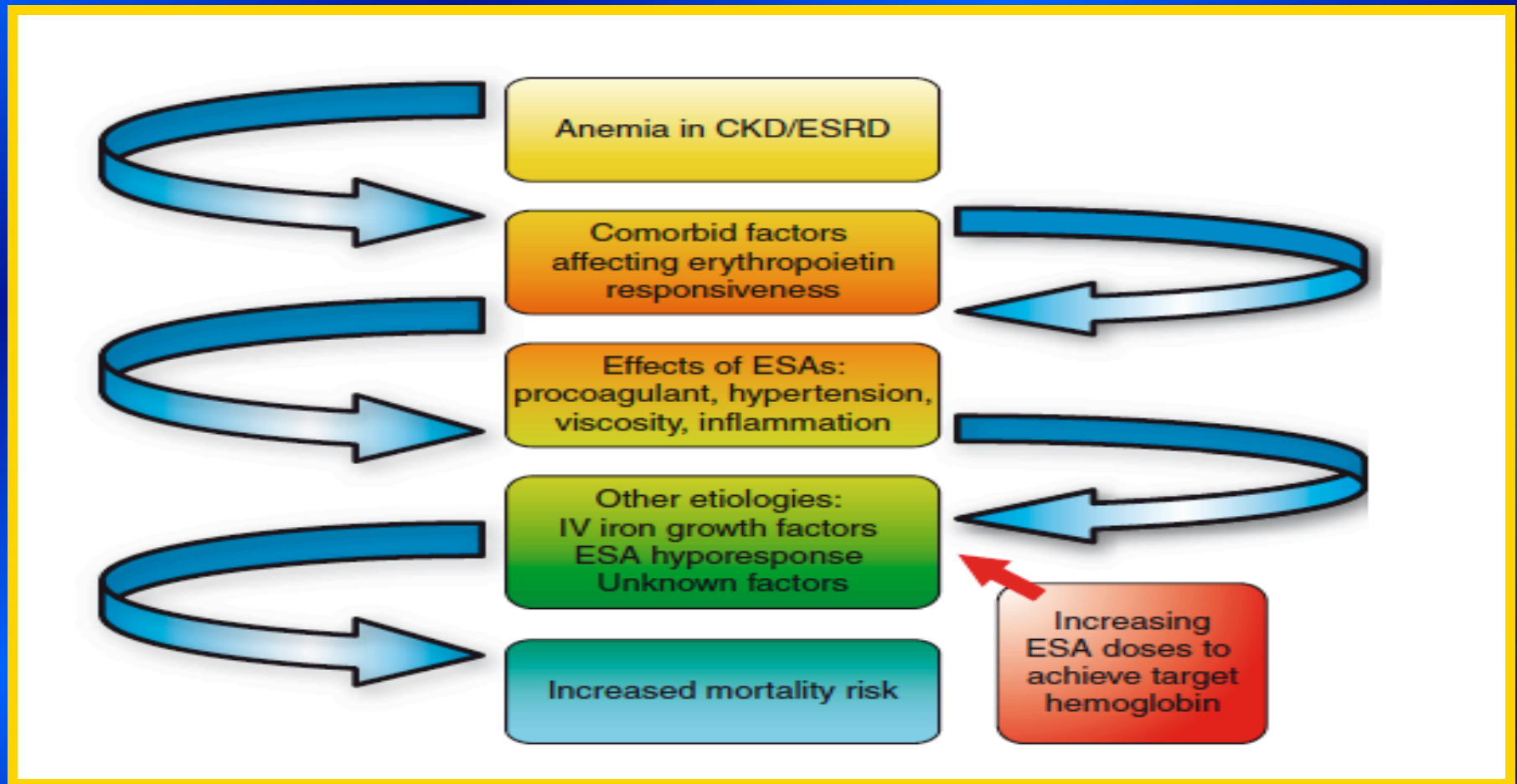
Μετα-ανάλυση 27 μελετών (10.452 ασθενείς)

Study, Year (Reference)	Cumulative Events, n/N		Cumulative Relative Risk (95% CI)	Cumulative P Value
	Higher Hemoglobin Target	Lower Hemoglobin Target		
All-cause mortality				
Canadian EPO Study Group, 1990 (7)	0/38	1/40	0.35 (0.01–8.35)	0.52
Bahlmann et al, 1991 (8)	2/91	3/86	0.68 (0.13–3.52)	0.65
Revicki et al, 1995 (14)	2/134	4/126	0.58 (0.13–2.48)	0.46
Nissensohn et al, 1995 (13)	4/212	5/200	0.80 (0.23–2.77)	0.72
Kuriyama et al, 1997 (11)	5/254	7/231	0.67 (0.22–2.03)	0.48
Besarab et al (NHS), 1998 (22)	188/872	157/846	1.19 (1.00–1.43)	0.06
Foley et al, 2000 (30)	192/945	160/919	1.20 (1.00–1.43)	0.05
Furuland et al, 2003 (31)	216/1125	186/1083	1.15 (0.97–1.36)	0.11
Roger et al, 2004 (36)	216/1199	186/1161	1.15 (0.97–1.36)	0.11
Gouva et al, 2004 (32)	219/1244	190/1204	1.14 (0.97–1.35)	0.12
Levin et al, 2005 (33)	220/1318	193/1282	1.14 (0.96–1.34)	0.14
Parfrey et al, 2005 (24)	233/1614	213/1582	1.10 (0.93–1.30)	0.25
Rossert et al, 2006 (37)	234/1809	219/1777	1.09 (0.92–1.28)	0.31
Drüeke et al (CREATE), 2006 (29)	265/2110	240/2079	1.12 (0.96–1.31)	0.16
Singh et al (CHOIR), 2006 (23)	317/2825	276/2796	1.15 (1.00–1.34)	0.05
Macdougall et al, 2007 (34)	318/2890	282/2928	1.15 (0.99–1.33)	0.06
Cianciaruso et al, 2008 (27)	319/2939	282/2974	1.15 (0.99–1.33)	0.06
Pfeffer et al (TREAT), 2009 (18)	731/4951	677/5000	1.09 (0.99–1.20)	0.07
Cumulative total	731/4951	677/5000	1.09 (0.99–1.20)	0.07
Serious cardiovascular events				
Bahlmann et al, 1991 (8)	5/53	11/46	0.39 (0.14–1.07)	0.07
Foley et al, 2000 (30)	9/126	14/119	0.58 (0.25–1.33)	0.20
Rossert et al, 2006 (37)	57/321	49/314	1.14 (0.77–1.67)	0.52
Drüeke et al (CREATE), 2006 (29)	115/622	96/616	1.18 (0.90–1.57)	0.24
Singh et al (CHOIR), 2006 (23)	240/1337	193/1333	1.23 (1.00–1.51)	0.05
Ritz et al (ACORD), 2007 (35)	246/1426	198/1416	1.23 (1.00–1.51)	0.05
Pfeffer et al (TREAT), 2009 (18)	878/3438	800/3442	1.15 (0.98–1.33)	0.08
Cumulative total	878/3438	800/3442	1.15 (0.98–1.33)	0.08
End-stage kidney disease requiring renal replacement therapy				
Rossert et al, 2006 (37)	3/195	1/195	3.00 (0.31–28.6)	
Ritz et al (ACORD), 2007 (35)	2/89	3/83	0.62 (0.11–3.63)	
Cianciaruso et al, 2008 (27)	4/46	4/49	1.07 (0.28–4.01)	
Levin et al, 2005 (33)	11/78	8/74	1.30 (0.56–3.06)	
Gouva et al, 2004 (32)	10/45	18/43	0.53 (0.28–1.02)	
Roger et al, 2004 (36)	24/74	15/78	1.69 (0.96–2.96)	
Macdougall et al, 2007 (34)	30/64	63/132	0.98 (0.72–1.35)	
Singh et al (CHOIR), 2006 (23)	155/715	111/302	1.16 (0.94–1.43)	
Drüeke et al (CREATE), 2006 (29)	127/301	111/302	1.15 (0.94–1.40)	
Pfeffer et al (TREAT), 2009 (18)	338/2012	330/2026	1.03 (0.90–1.18)	
Total	704/3619	687/3699	1.08 (0.97–1.20)	

Chi-square test for heterogeneity $P = 0.35$; $I^2 = 10\%$



Παράγοντες που σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο θνητότητας των ασθενών με ΧΝΝ και αναιμία



Rosner MH, Bolton WK. Kidney Int 74: 695, 2008

Ερωτήματα

- Υψηλά επίπεδα Hb
- Ακριβής στόχος επιπέδων
- Αδυναμία επίτευξης επιπέδων-στόχων
- Απουσία αρχικής απάντησης
- Παρουσία συν-νοσηρότητας
- Υψηλές δόσεις EPO
- Κ.ά.

US Normal Hematocrit Trial-Παρακολούθηση

Group	Data Set through March 31, 1996*				Data Set through June 24, 1996†			
	Total No. of Patients	Deaths	Nonfatal Myocardial Infarction	Total Events	Total No. of Patients	Deaths	Nonfatal Myocardial Infarction	Total Events
Normal-hematocrit group	618	183	19	202	634	208	20	228
Low-hematocrit group	615	150	14	164	631	173	16	189
Risk ratio (95% CI)‡				1.30 (0.92–1.85)				1.28 (0.92–1.78)

Εντός 8 εβδομάδων από τη διακοπή της μελέτης, ο Hct στην ομάδα του φυσιολογικού Hct μειώθηκε περίπου στο 33% 1 χρόνο μετά η θνητότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα ίδια στις δύο ομάδες

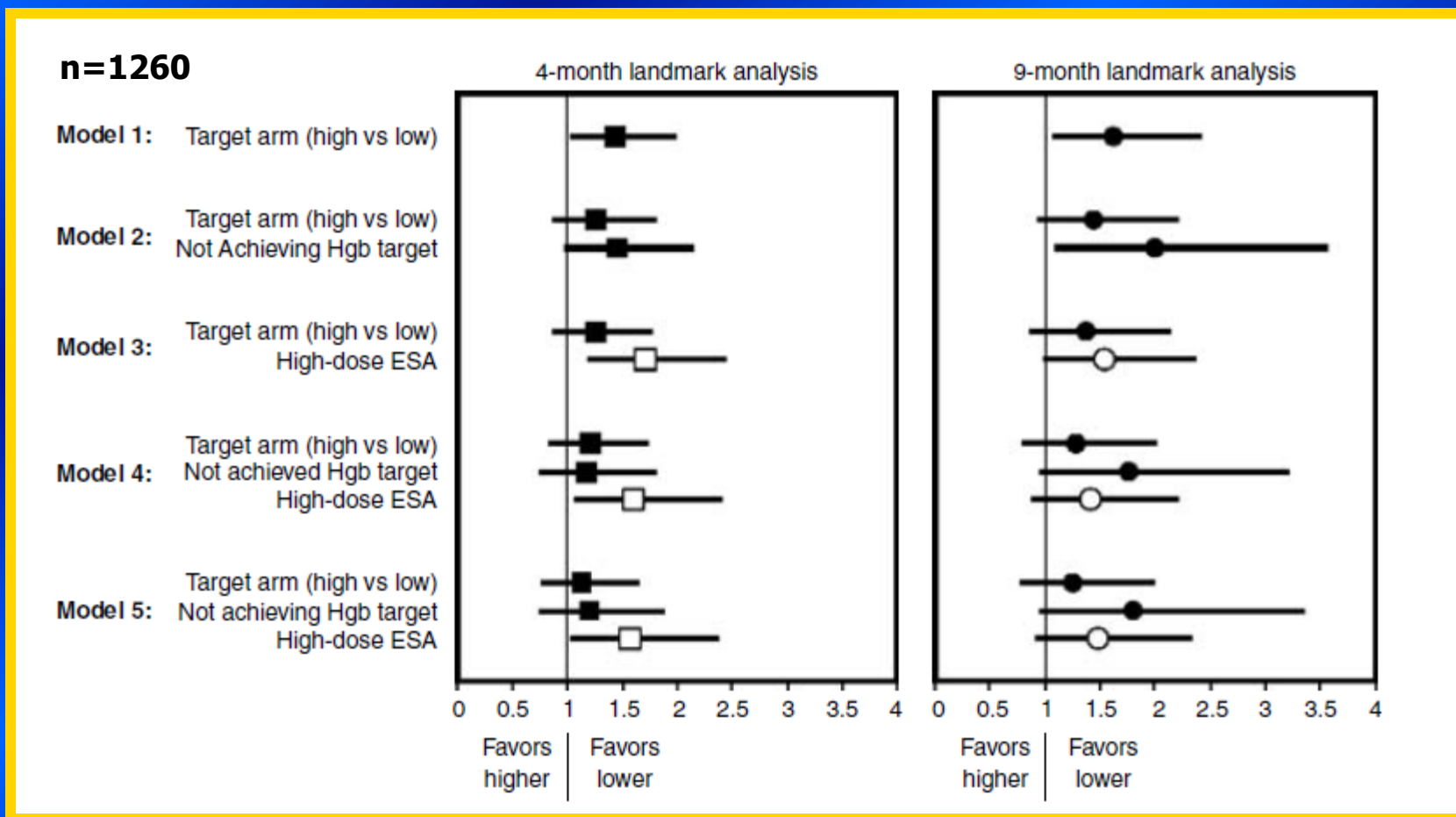
Besarab A et al. N Engl J Med 358: 433, 2008

CHOIR Study

Μη σημαντική συσχέτιση ομάδας και σύνθετων τελικών σημείων μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση και προσαρμογή για καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή μαρμαρυγή, χαμηλότερη λευκωματίνη ορού, υψηλότερο ποσοστό δικτυοερυθροκυττάρων και μεγαλύτερη ηλικία

Clinical Study Report PR00-06-014 (CHOIR). Available from: http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR004588_CSR.pdf

Δευτερογενής ανάλυση CHOIR Study



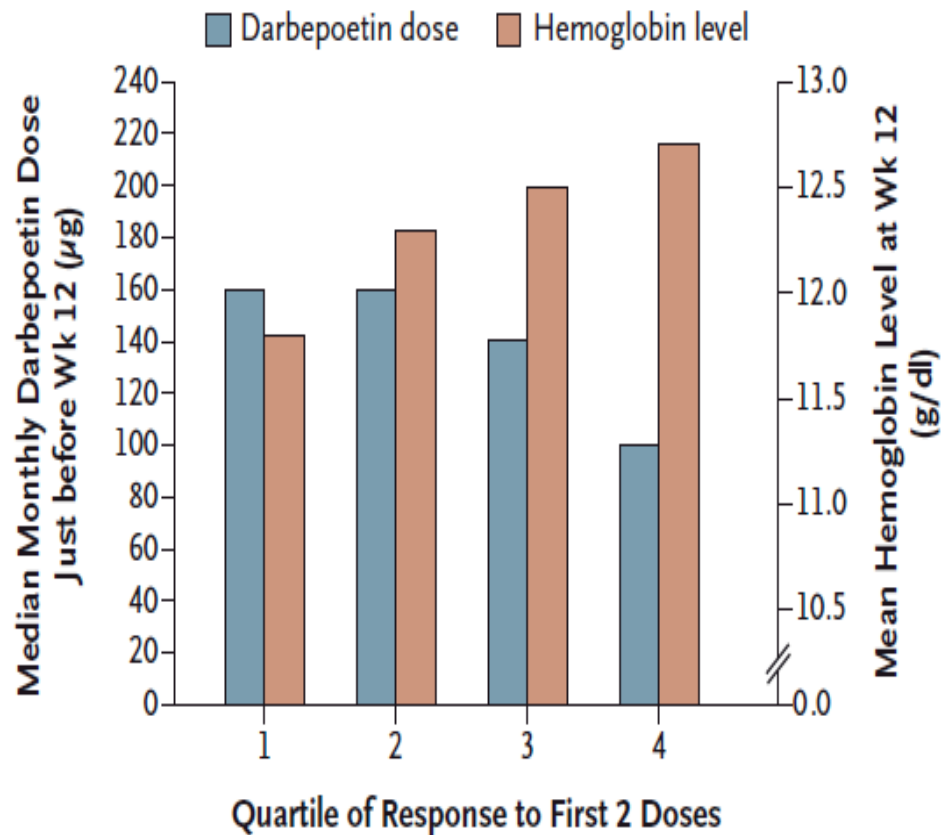
Primary composite endpoint death, MI, heart failure or stroke

Szczzech LA et al. Kidney Int 74: 791, 2008

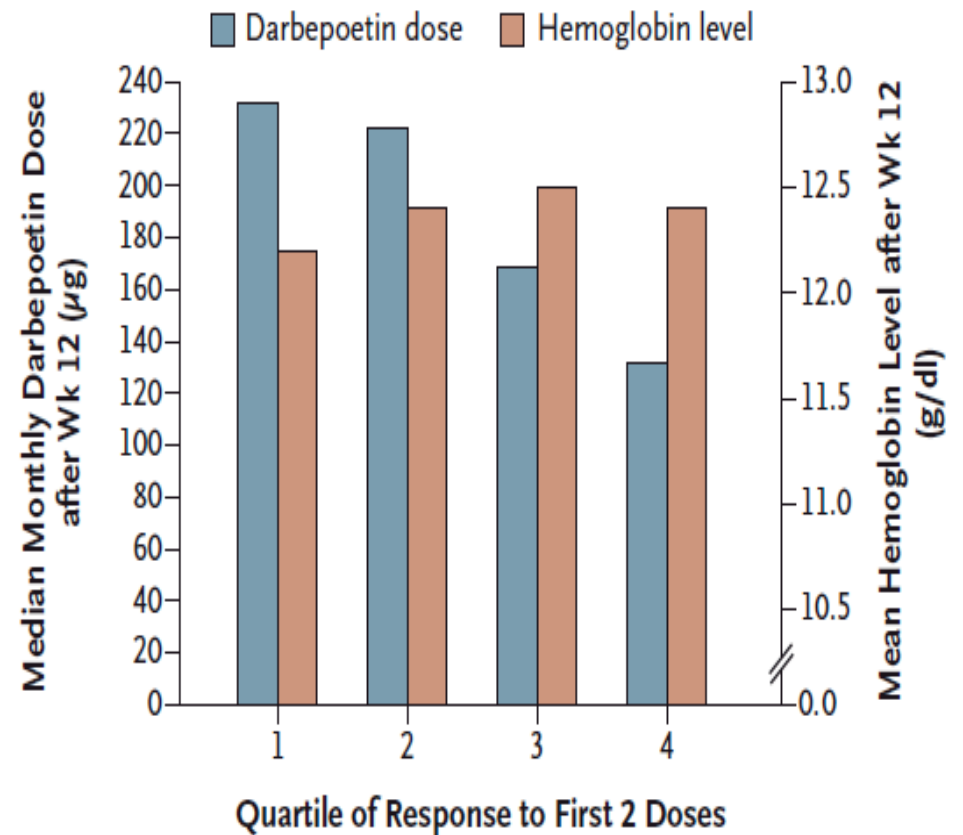
Δευτερογενής ανάλυση TREAT Study

A Early Phase

n=1872

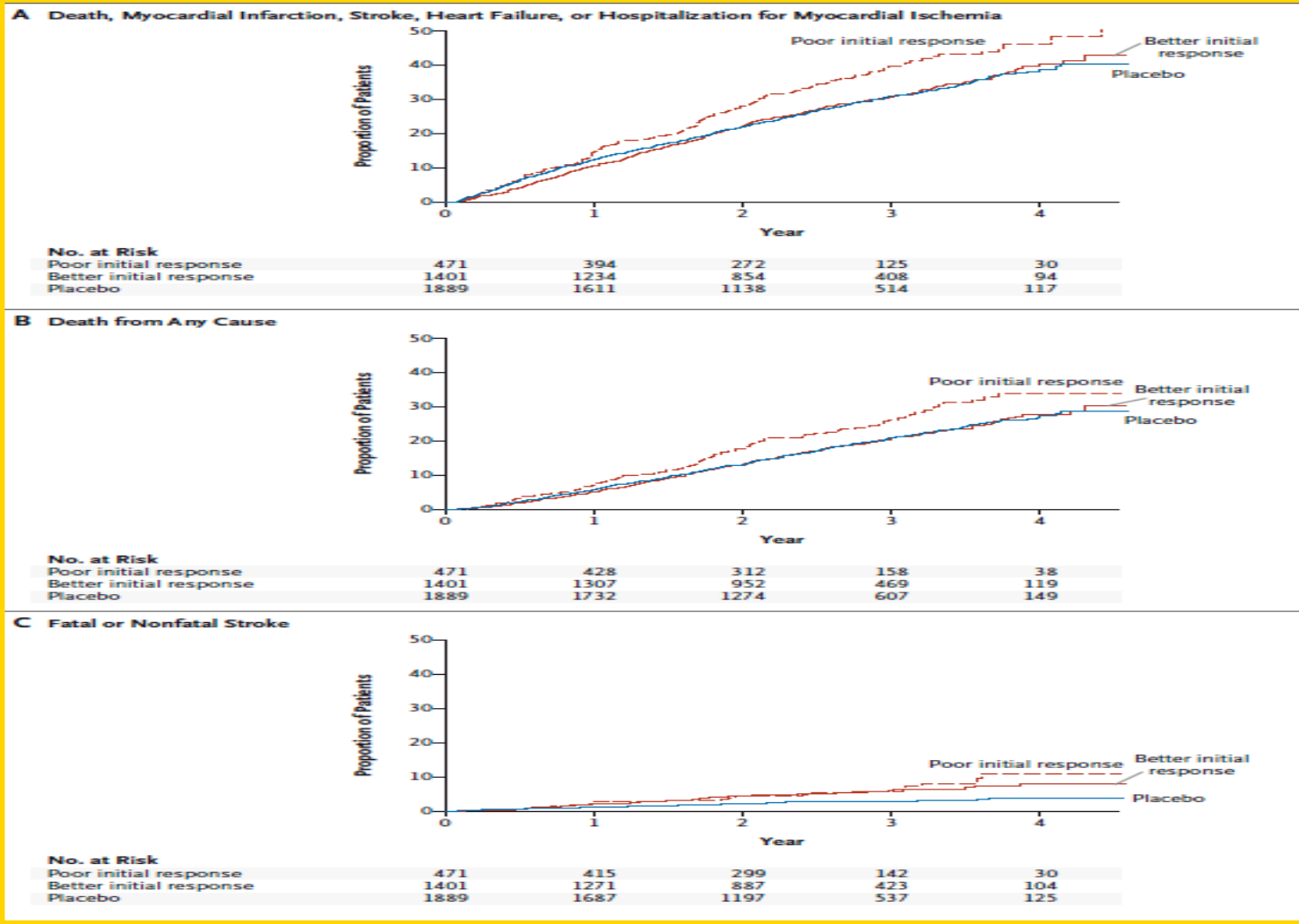


B Late Phase



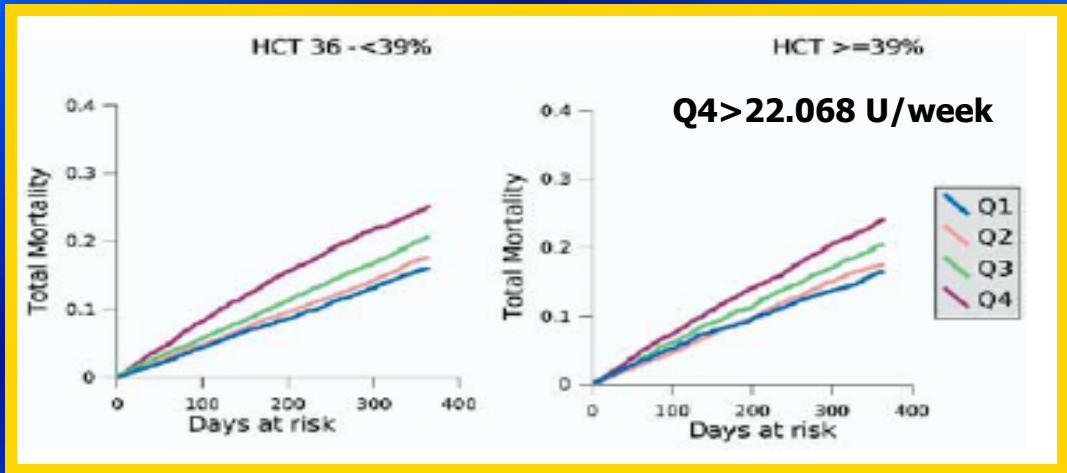
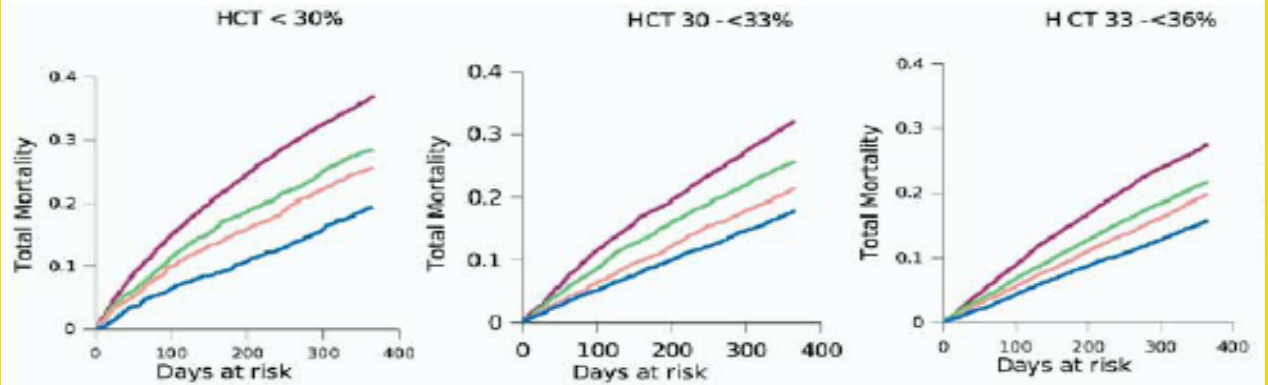
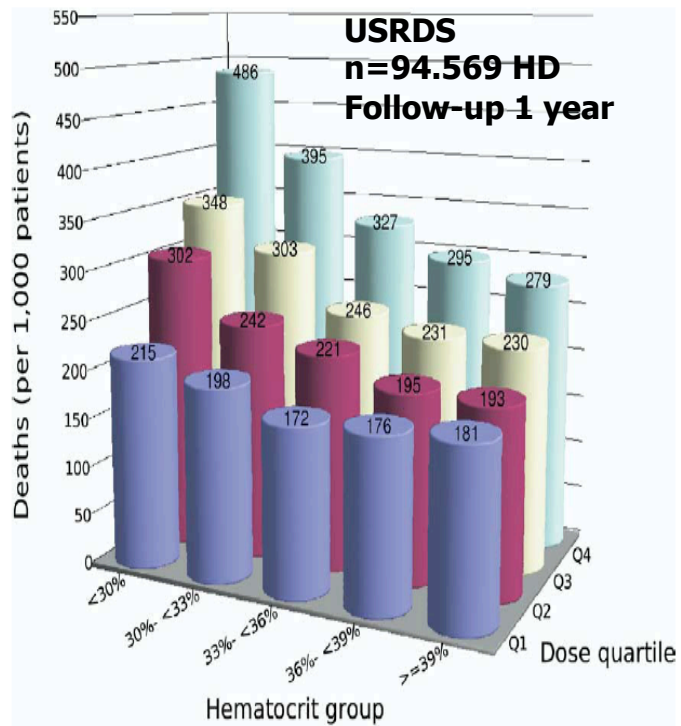
Solomon SD et al. N Engl J Med 363: 1146, 2010

Δευτερογενής ανάλυση TREAT Study



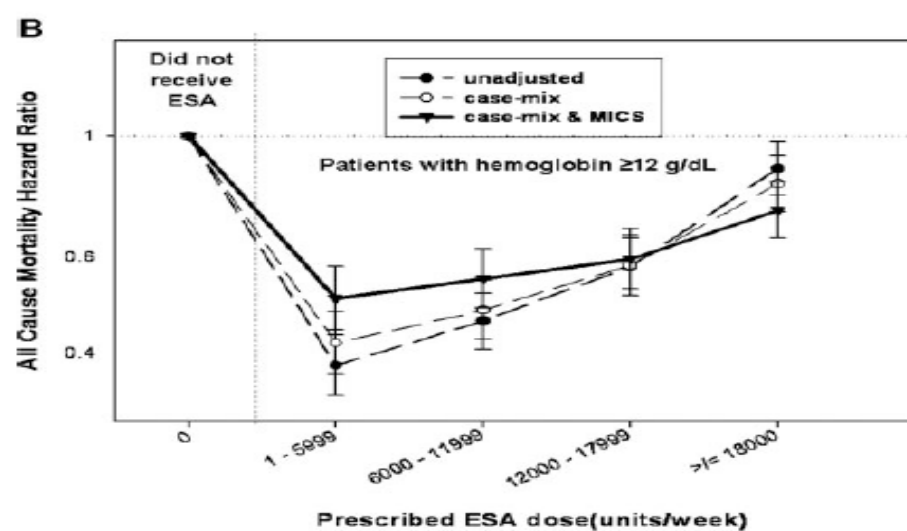
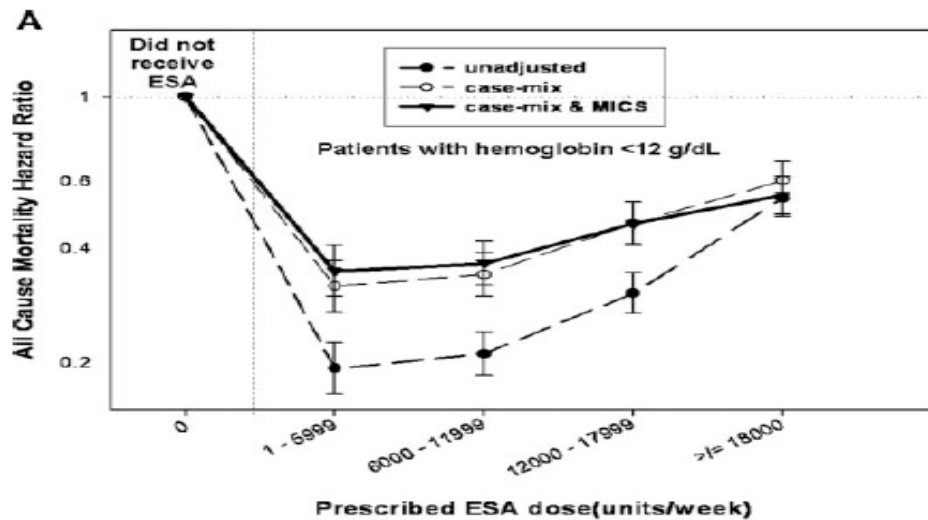
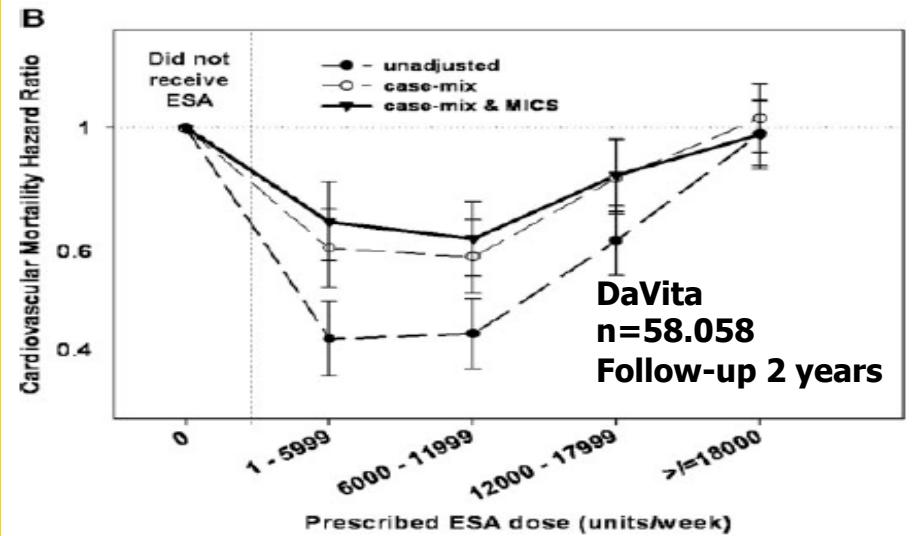
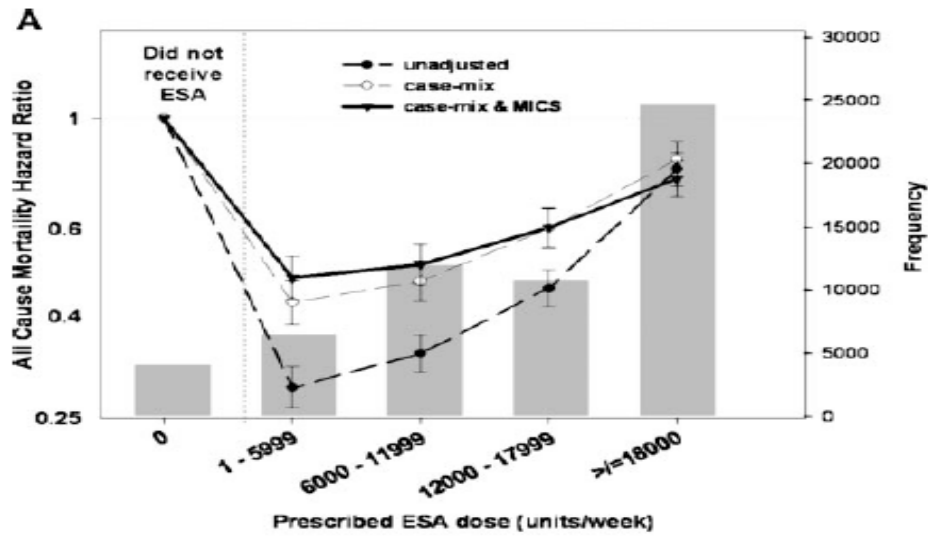
Solomon SD et al. N Engl J Med 363: 1146, 2010

Δόσεις ερυθροποιητίνης και θνητότητα



Zhang Y et al. Am J Kidney Dis 44: 866, 2004

Δόσεις ερυθροποιητίνης και θνητότητα



Δόσεις ερυθροποιητίνης και θνητότητα

Model (with parameters included)	No. of Patients	HR	95% CI
Baseline			
Log EPO	22,955	1.31	1.26-1.36
Log EPO + baseline characteristics*	18,895	1.21	1.15-1.28
Time dependent†			
1-mo lag‡			
Log EPO	22,337	0.97	0.96-0.99
Log EPO + baseline characteristics*	18,535	0.95	0.94-0.97
Log EPO + Hb + baseline characteristics*	18,512	0.93	0.92-0.95
2-mo lag§			
Log EPO	22,328	1.07	1.04-1.09
Log EPO + baseline characteristics*	18,528	1.04	1.02-1.07
Log EPO + Hb + baseline characteristics*	18,518	1.01	0.99-1.03

Abbreviations: EPO, epoetin alfa; Hb, hemoglobin; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

*Includes age, sex, race, body mass index, region, diabetes status, dialysis vintage, urea reduction ratio, systolic and diastolic blood pressure, albumin level, calcium level, ferritin level, Hb level, phosphorus level, parathyroid hormone level, transferrin saturation, number of hospitalizations, number of hospitalization days, number of unexcused missed dialysis visits, number of EPO dose changes, and percentage of time with Hb level less than 11 g/dL (<110 g/L).

†EPO dose and Hb level assessed as time-dependent measures.

‡One-month lag of log EPO and 2-month lag of Hb.

§Two-month lag of log EPO and 3-month lag of Hb.

Bradbury BD et al. Am J Kidney Dis 51: 62, 2008

Ερυθροποιητίνη και θνητότητα

- Διαχωρισμός επίδρασης δράσης δοσολογίας EPO και επιπέδου Hb
- USRDS δεδομένα από 269.717 νεοεντασσομένους σε αιμοκάθαρση ασθενείς
- Διάρκεια παρακολούθησης 1 χρόνος
- Αντίστροφη συσχέτιση δόσης EPO και επιπέδων Hct
- Αύξηση θνητότητας με μείωση του Hct
- Μετά από προσαρμογή, καλύτερη επιβίωση με υψηλές δόσεις EPO εάν Hct <30%, αλλά εάν Hct \geq 33% χειρότερη
- Καλύτερη επιβίωση με συχνότερη χορήγηση Fe εάν Hct <30%, αλλά χειρότερη εάν Hct \geq 36%

Brookhart MA et al. JAMA 303: 857, 2010

Πλειοτροπικές δράσεις ερυθροποιητίνης

- Παρουσία υποδοχέων EPO σε ποικίλα μη-ερυθροποιητικά κύτταρα και ιστούς
- Ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών είναι υπεύθυνη για τις ποικίλες δράσεις της EPO μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η αγγειογενετική, αντι-αποπτωτική, αγγειορυθμιστική, αιμοστατική
- Οι δράσεις αυτές συμμετέχουν σε ποικίλες διεργασίες όπως στην επούλωση τραυμάτων, απάντηση σε κάκωση και αγγειογένεση και είναι προστατευτικές σε φυσιολογικά επίπεδα αλλά ενδεχόμενα επιβλαβείς σε υψηλά
- Η αντίσταση στην ερυθροποιητική δράση της EPO δε συνεπάγεται απαραίτητα αντίσταση και στις άλλες δράσεις της

Ερυθροποιητίνη και αρτηριακή πίεση

- Η χορήγηση EPO αυξάνει τη ΔΑΠ εντός ολίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της θεραπείας συνήθως παράλληλα με την αύξηση του αιματοκρίτη και της μάζας των ερυθροκυττάρων
- Ανεξάρτητη από την ερυθροποιητική της δράση
- Αύξηση κυτταροπλασματικού Ca^{2+} στα VSMCs
- Αύξηση ET-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα
- Αύξηση mRNA ρενίνης και αγγειοτενσινογόνου και υποδοχέα αγγειοτενσίνης στα VSMCs
- Αύξηση PGF2 και θρομβοξάνης και μείωση προστακυκλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Αύξηση ADMA, μείωση παραγωγής NO, μείωση έκφρασης συνθετάσης NO και αύξηση παραγωγής ROS στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- **Αρτηριακή υπέρταση και αγγειακή βλάβη**

Ερυθροποιητίνη και αιμοπετάλια

- Αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων ανεξάρτητα από τη δράση της στον αιματοκρίτη μέσω επίτασης της δράσης της θρομβοποιητίνης
- Αυξάνει τη δραστικότητα των αιμοπεταλίων μέσω αύξησης των ενδοκυττάρων αποθηκών Ca
- Διέγερση παραγωγής E- και P-σελεκτίνης, vWF, και PAI-1 και ενεργοποίησης παραγωγής ιστικού παράγοντα
- Προαγωγή θρόμβωσης

Δράσεις ερυθροποιητίνης στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην απόπτωση

- **Δοσοεξαρτημένα προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών και VSMCs, προάγει την αγγειογένεση και την κινητοποίηση από το μυελό των οστών ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και αυξάνει την έκφραση του VEGF**
- **Προάγει την επιβίωση και αναστέλλει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, καρδιομυοκυττάρων και νευρικών κυττάρων σε βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ή τοξικές**

Ερυθροποιητίνη και καρκίνος

- Σε μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών (13.933 ασθενείς με καρκίνο σε 53 μελέτες) η θεραπεία με ερυθροποιητίνη (εποετίνη α ή β ή δαρβεποετίνη) σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα στη διάρκεια της μελέτης και με μικρότερη συνολική επιβίωση με μικρή ετερογένεια μεταξύ των μελετών
- Σε 10.441 ασθενείς υπό χημειοθεραπεία σε 38 μελέτες παρόμοια ευρήματα

Bohlius J et al. Lancet 373: 1532, 2009

Ερυθροποιητίνη και νεφρική βλάβη

- Προστατευτική δράση σε οξεία νεφρική βλάβη
- Χαμηλές δόσεις EPO μείωση ρυθμού εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής βλάβης
- Υψηλές δόσεις φαίνεται ότι επιταχύνουν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης

Ερυθροποιητίνη και μικροαγγειακές επιπλοκές διαβήτη

Association results from the Utah T2D cohort for SNPs in 11 candidate genes of angiogenesis

Gene	SNP	P	Function	MAF cases	MAF controls
ANGPT2	rs2916702	0.339	Intron 9	0.43	0.37
ANGPT2	rs2922881	0.182	Intron 9	0.20	0.28
EPO	rs1617640	0.036*	Promoter	0.37	0.46
FGF1	rs11747068	0.721	Intron 1	0.20	0.17
FGF1	rs7708257	0.646	Intron 1	0.25	0.30
FGF2	rs12640514	0.299	Intron 1	0.38	0.29
FGF2	rs17006255	0.682	Intron 2	0.18	0.18
FLT1	rs7993418	0.135	Y1213Y	0.29	0.23
FLT1	rs9513095	0.631	Intron 12	0.30	0.32
IGF1	rs17796225	0.675	Intron 2	0.24	0.26
IGF1	rs5742667	0.516	Intron 2	0.26	0.32
KDR	rs13109660	0.249	Intron 13	0.36	0.33
KDR	rs1870378	0.119	Intron 15	0.30	0.20
ROBO4	rs12278566	0.609	Intron 7	0.17	0.13
PEDF	rs4274475	0.887	Intron 4	0.26	0.29
SLIT2	rs10516357	0.688	Intron 26	0.34	0.37
SLIT2	rs6828150	0.514	Intron 4	0.31	0.28
TGFB1	rs2241715	0.488	Intron 1	0.15	0.25
TGFB1	rs8179181	0.442	Intron 5	0.24	0.19

MAF, minor allele frequency.

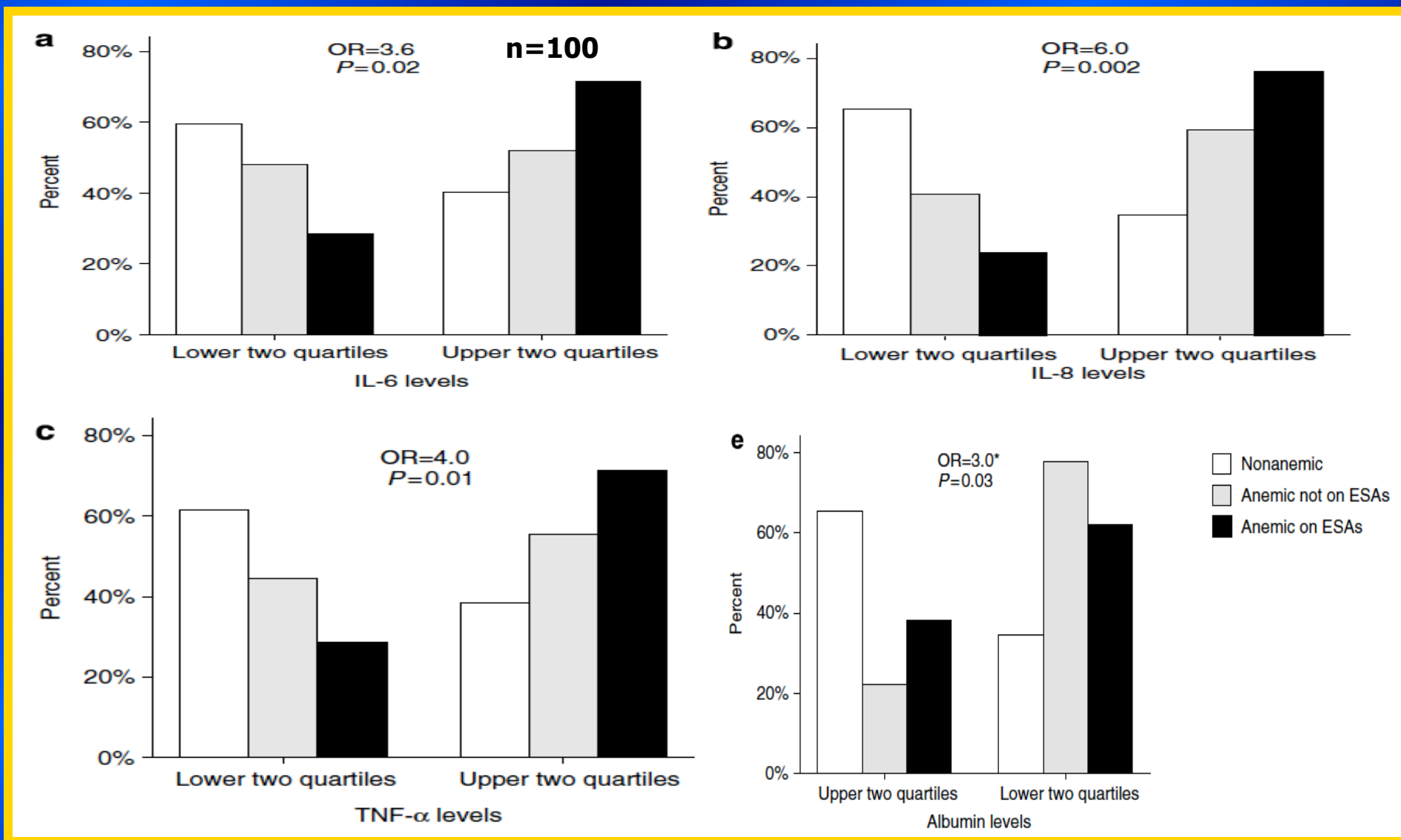
*P value corrected for multiple testing.

Tong Z et al. Proc Natl Acad Sci USA 105: 6998, 2008

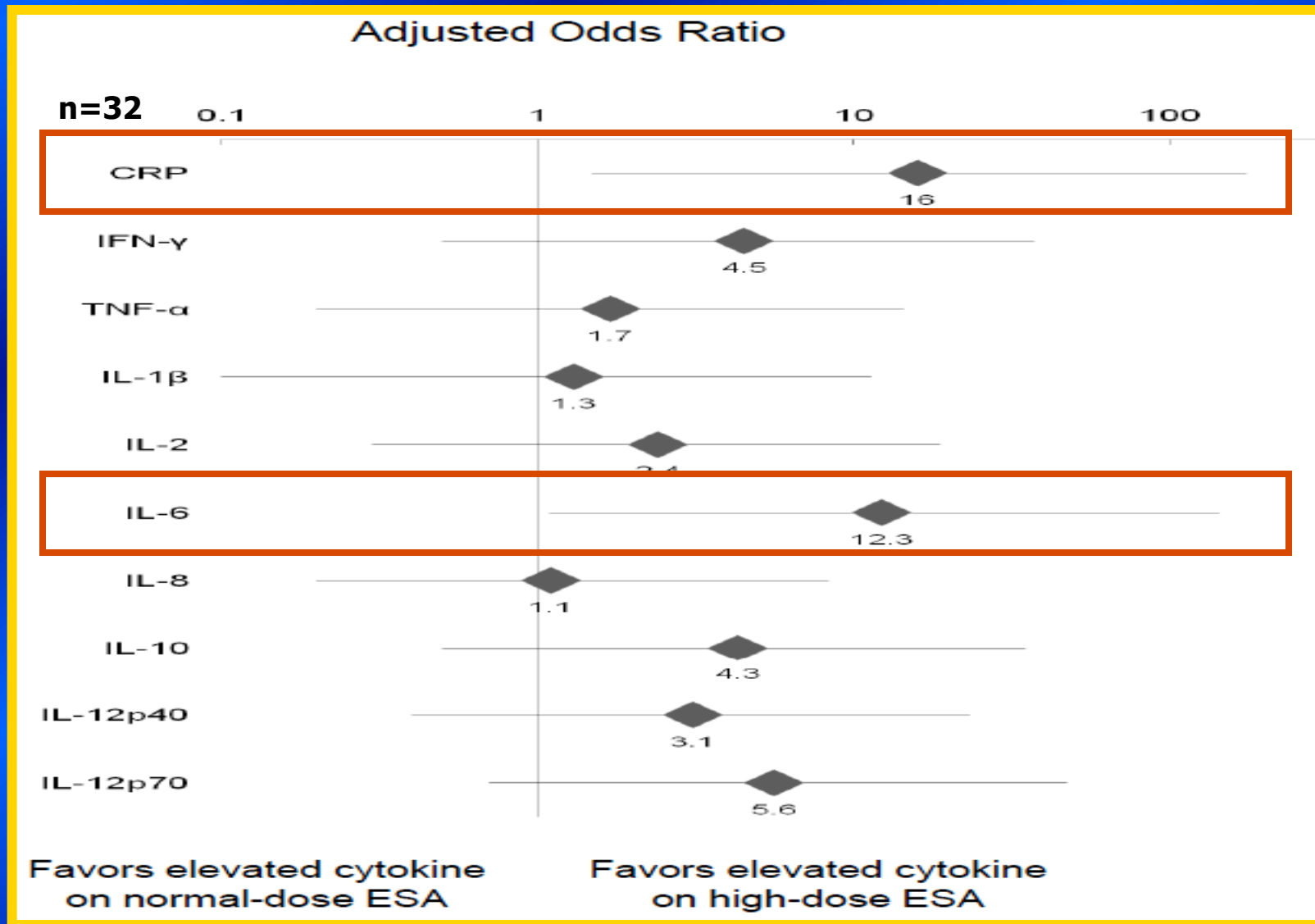
Ερυθροποιητίνη και φλεγμονή

**Ενεργοποίηση NF-κB και παραγωγή
αυξητικών και σκληρογόνων παραγόντων
και κυτταροκινών με αποτέλεσμα την
προαγωγή της ιστικής αναδιαμόρφωσης
και της φλεγμονής**

Ερυθροποιητίνη και φλεγμονή σε ΧΝΝ



Ερυθροποιητίνη και φλεγμονή σε ΧΝΝ



Inrig JK et al. BMC Nephrology 12: 67, 2011

Ενδογενής ερυθροποιητίνη και φλεγμονή σε ΧΝΝ

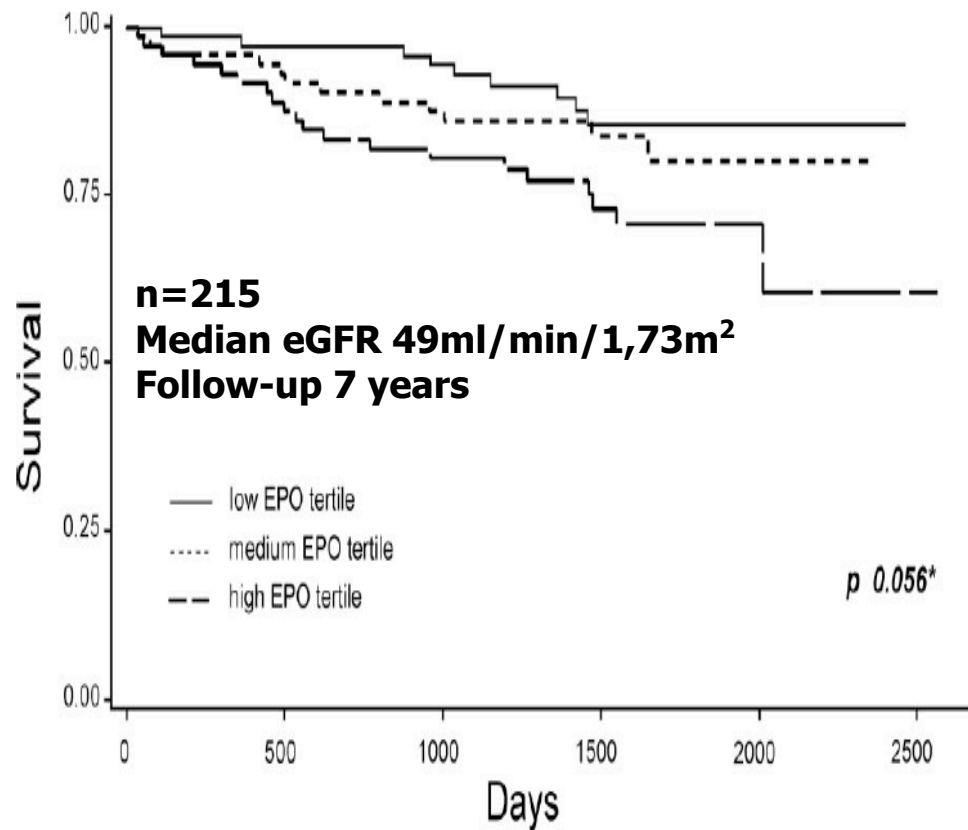


Table 3. Risk factors for mortality and Cox proportional hazards model

	Univariate ^a		Multivariate ^b	
	HR	95% CI	HR	95% CI
EPO (units/ml)	1.04	1.02 to 1.07	1.04	1.01 to 1.08
Age (10 years)	2.05	1.42 to 2.96	1.62	1.06 to 2.48
History of CVD ³	4.70	2.43 to 9.09	3.23	1.53 to 6.80
Hypertension	1.21	0.47 to 3.08	—	—
GFR (ml/min per 1.73 m ²)	0.97	0.95 to 0.98	0.99	0.97 to 1.01
CRP (log mg/L)	1.52	1.17 to 1.98	1.15	0.85 to 1.54
Albumin (g/dl)	0.41	0.26 to 0.52	0.38	0.20 to 0.74
Hemoglobin (g/L)	0.80	0.68 to 0.94	1.02	0.85 to 1.23
Ferritin (μg/L)	0.99	0.99 to 1.01	—	—

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; EPO, endogenous erythropoietin; CVD, cardiovascular disease; CRP, C-reactive protein.

^aVariables associated with EPO in linear regression analyses were tested in univariate Cox models.

^bVariables significant ($P < 0.05$) in univariate models were included in the multivariate model.

Συμπεράσματα

- **Μελέτες υποδηλώνουν την ενδεχόμενη τοξικότητα των υψηλών δόσεων ερυθροποιητίνης**
- **Αναμένει διερεύνηση ο διαχωρισμός της ερυθροποιητικής δράσης των ESAs από τις δυνητικές εκτός-στόχου δράσεις τους και ο καθορισμός της μέγιστης δόσης ESA και του επιπέδου-στόχου της αιμοσφαιρίνης προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη σχέση κινδύνου-ωφέλους σε ασθενείς με διάφορο βαθμό απαντητικότητας στη θεραπεία**

**«.....too much of a good thing (ESAs)
may be harmful....»**