

Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen

Vereinfachte Anämie-Korrektur dank flexibler Dosierungsintervalle

MAILAND – Wenn bei fortschreitender Niereninsuffizienz die Funktion der Nieren als Hormonproduzent ausfällt, treten schwerwiegende Symptome auf. Eine renale Anämie betrifft alle Organe, die Patienten leiden unter einer deutlichen Leistungseinbusse. Flexible Dosisregimes ermöglichen, die Korrektur mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen individuell angepasst vorzunehmen, wie am Weltkongress für Nephrologie (WCN) in Mailand bestätigt wurde.

Dank der Erythropoese-stimulierenden Substanzen ist die renale Anämie zu einer meist gut behandelbaren Komplikation geworden, wenn rechtzeitig daran gedacht und behandelt wird. In den internationalen Leitlinien wird ein Hämoglobin von 11 bis 12 g/dl, aber unter 13 g/dl, als Zielwert angestrebt.¹ Die Leitlinien empfehlen eine engmaschige Kontrolle und angepasste Korrektur der Anämie.

Schwankungen des Hb-Wertes und insbesondere eine Anämie (gemäss WHO: Männer <13 g/dl, Frauen <12 g/dl) haben nicht nur ungünstige Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Betroffenen, sondern fördern auch die Progredienz der Niereninsuffizienz. Je jünger ein Patient ist, wenn eine Anämie auftritt und je länger sie andauert,

umso rascher verschlechtert sich die Grunderkrankung. Die chronische Niereninsuffizienz ist ein bedeutender unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor.

Am Weltkongress für Nephrologie in Mailand diskutierten die Experten aktuelle Ergebnisse zu flexiblen Dosierungsintervallen mit Darbepoetin alfa zur Anämiebehandlung und ihre Relevanz für die tägliche Praxis.

Erleichterung der Arbeit

Die Wirksamkeit von Darbepoetin alfa bleibt auch bei flexibleren Dosierungsschemata – zum Beispiel zweiwöchentlich oder bis zu vierwöchentlich verabreicht – erhalten. Patienten mit renaler Anämie profitieren einerseits von einer Verlängerung des Dosierungsintervalls auf bis zu einem Monat und



Professor Dr. Bernard Canaud

andererseits von einem konstanten Wirkspiegel.

Professor Dr. Bernard Canaud, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, Frankreich, behandelt seine Patienten bereits seit einiger Zeit mit individuellen, zumeist verlängerten Intervallen. Je nach Hämoglobinwert könne das Dosierungsintervall von Darbepoetin alfa angepasst werden, im Einzelfall auf Intervalle von bis zu vierwöchentlich, ohne Nachteile auf das Hämoglobin und auch bei älteren Patienten, so seine Erfahrung.²

Bestätigt in seiner Vorgehensweise sieht er sich durch die aktuellen Daten aus den Studien EXTEND³ und ALTERNATE^{4,6}, die in Mailand präsentiert wurden. Die zeigten auf, dass bei einem grossen Teil

Studien mit Praxisrelevanz

Zurzeit laufen mehrere Studien, die für das Anämie-Management bei CKD praxisrelevante Auswirkungen haben werden:

EXTEND ist eine multizentrische, internationale Studie, in der bei erwachsenen Patienten mit CKD, die noch keine Dialyse brauchen, eine Umstellung auf verschiedene Dosierungsschemata (zweiwöchentlich, vierwöchentlich) von Darbepoetin alfa vorgenommen wird. Erste Ergebnisse, die auf dem WCN präsentiert wurden, zeigten, dass sowohl ein Wechsel als auch eine Ausdehnung des Dosierungsintervalls mit stabilen Hämoglobinwerten möglich ist.³

ALTERNATE untersucht bei Dialyse-Patienten den Effekt einer Umstellung auf eine zweiwöchentliche Verabreichung von Darbepoetin alfa. Beim WCN wurden erste Daten präsentiert, die bestätigen, dass auch bei Dialyse-Patienten eine Ausdehnung des Dosierungsintervalls zu einem stabilen Hämoglobin-Wert führt.^{4,6}

TREAT überprüft die Hypothese, inwieweit eine Behandlung von Patienten mit CKD und Diabetes Typ 2 durch eine Darbepoetin-Gabe und Korrektur der Anämie das kardiovaskuläre Risiko und den Progress der Erkrankung (Mortalität) senken kann. Die Ergebnisse werden für Mitte bis Ende 2009 erwartet.

der CKD-(Chronic Kidney Disease)-Patienten die Anämie auch mit verlängerten Intervallen einer Darbepoetin-Therapie wirksam und sicher behandelt werden kann. Eine Zwischenanalyse der EXTEND-Studie³ zeigte zudem, dass sowohl Erythropoetin-naive wie auch mit Erythropoetin vorbehandelte Patienten mit CKD, die noch keine Dialyse brauchten, gleich gut ansprechen und den Zielwert innerhalb von drei Monaten erreichten. Bei Hämodialyse- oder Peritonealdialyse-Patienten

kann das Dosierungsintervall ohne Probleme auf eine zweiwöchentliche Applikation ausgedehnt werden, so die präsentierten Daten aus der ALTERNATE-Studie.^{5,6}

Fazit von Prof. Canaud: Er erlebe die flexibel handhabbaren Dosierungsabstände als eine grosse Erleichterung für die praktische Arbeit. Vor allem auch da nicht vorhersehbar sei, welche Dosierungsintervalle bei einem Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt erforderlich sein werden.

Interview mit Prof. Rudolf Wüthrich Und Ihr Fazit für die Praxis?

ZÜRICH – Bei der renalen Anämie kann bei Werten <11 g/dl mit einer Korrektur durch eine Erythropoetin-Gabe begonnen werden. Flexible Dosierungsschemata mit Intervallen bis zu vier Wochen erleichtern die Epo-Therapie, wie Professor Dr. Rudolf Wüthrich von der Klinik für Nephrologie am Universitätsspital Zürich im Interview bestätigte.

Während in der Prä-Dialyse die monatliche Applikation weltweit einheitlich zugelassen ist, erwähnte Prof. Canaud, Frankreich, dass die Schweiz das einzige Land sei, in dem bei Dialysepatienten die Epo-Therapie mit Aranesp® nach vorgängiger zweiwöchentlicher Anwendung mit einem vierwöchentlichen Dosisregime bei gewissen Dialysepatienten durchgeführt werden kann. Warum ist das nur in der Schweiz so zugelassen?

Prof. Wüthrich: Wie es zu dieser Zulassung gekommen ist, kann ich nicht genau sagen. Die Swissmed-Zulassung beruht auf einem Dossier mit allen Studiendaten und die waren wohl so überzeugend, dass die vierwöchige Applikation eine Zulassung bekommen

hat. Die Pharmakokinetik von Darbepoetin erlaubt das.

Prof. Canaud schilderte, dass er sicherheitshalber mit einer Darbepoetin-Dosierung von einmal die Woche beginnt, dann zweiwöchentlich und dreiwöchentlich behandelt, bis schliesslich nach ca. drei Monaten das individuell passende Dosierungsintervall gefunden ist. Wie machen Sie es in der Praxis?

Prof. Wüthrich: Wir geben natürlich auch nicht Darbepoetin und warten dann einen Monat und beobachten, wie sich die Anämie entwickelt. Je nach Ausgangslage des Patienten beginnen auch wir mit einer wöchentlichen Dosierung, manchmal auch zweiwöchentlich, bei Dialyse-Patienten ist das im Rahmen der Dialyse i.v. gut möglich. Wenn es später sinn-



Professor Dr. Rudolf Wüthrich

voll erscheint, das Intervall weiter zu erhöhen, machen wir das auch.

Ist bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium III oder IV, die eine Anämie entwickeln, die vierwöchentliche Darbepoetin-Gabe eine Option? Was hat das in der Praxis draussen für eine Bedeutung?

Prof. Wüthrich: Bei Patienten, die von Hausärzten oder niedergelassenen Nephrologen behandelt werden, ist es sicher von Vorteil, das Dosierungsintervall ausdehnen zu können. Eine Ausdehnung über zwei Wochen hinaus bedarf einer individuellen Einschätzung der Patientensituation. Die Pharmakokinetik von Darbepoetin erlaubt das, aber ich bevorzuge die zweiwöchentliche Gabe. Die Dosierungsintervalle flexibel wählen zu können, erlaubt uns

in der Praxis, die Therapie ganz individuell zu gestalten.

Wie hoch ist das Anämierisiko bei noch nicht dialysepflichtigen Patienten?

Prof. Wüthrich: In der WHO-Definition spricht man von Anämie bei einem Hb-Wert von <13 g/dl bei Männern und <12 g/dl bei Frauen. Nimmt man diesen Wert, so haben rund ein Drittel der Patienten im CKD Stadium III und rund 50 % der Patienten im CKD Stadium IV eine Anämie. Häufig besteht dann aber nicht nur ein Epo-Mangel, sondern auch ein Eisenmangel. Dies sollte man nicht vergessen, wenn man eine Epo-Behandlung anfangen will.

In welchen Intervallen sollte man bei CKD auf Anämie untersuchen?

Prof. Wüthrich: In der Praxis ist es eine Routineuntersuchung, den Hb-Wert zu untersuchen, das kann bei jeder Kontrolle erfolgen. Alle drei bis sechs Monate sollte man den Patienten sehen, es hängt vom Fortschreiten der CKD ab.

Wann sollte man das Eisen, das Ferritin anschauen?

Prof. Wüthrich: Nehmen wir einen Patienten der neu mit einer Anämie diagnostiziert wird, ein CKD Stadium

III hat, ein Kreatinin von 160 µmol/Liter. Bei dem würde ich zuerst den Hb-Wert und die Indizes der Anämie bestimmen. Bei Vorliegen einer Mikrozytose sollte man weiter untersuchen. Eine Epo-Therapie ohne Eisenstatus würde ich nicht empfehlen.

Referenzen:

- 1 http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_anemia/index.htm, zuletzt aufgerufen am 10. Juli 2009
- 2 Silver MR et al., Effect of darbepoetin alfa administered once monthly on maintaining hemoglobin levels in older patients with chronic kidney disease. Am J Geriatr Pharmacother 2008; 6: 49–60
- 3 Claes K et al., Efficacy of darbepoetin alfa in a population of patients with chronic kidney disease not undergoing dialysis: EXTENDED dosing intervals (Q2W or QM) in patients on previous erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and patients with no previous ESA treatment. World Congress of Nephrology, Meiland 2009. Abstract # M299
- 4 Trachler J et al., Parameters for successful monthly extended dosing of darbepoetin-alpha in patients undergoing hemodialysis. Clin Nephrol. 2009; 71:697-702
- 5 McMahon L et al., Conversion to darbepoetin alfa administered once every two weeks in haemodialysis patients: results of the ALTERNATE study. World Congress of Nephrology, Meiland 2009. Abstract # M581
- 6 Feriani M et al., Efficacy of darbepoetin alfa administered once every two weeks for twelve months in peritoneal dialysis patients. World Congress of Nephrology, Meiland 2009. Abstract # M485

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4020 Basel
Information: Amgen Switzerland AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. Susanne Schelosky, Winfried Powollik, Dr. pharm. Chantal Schlatter
Layout: Michael Köb
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

Abgekürzte Fachinformation Aranesp®: Vor einer Verschreibung von Aranesp® konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation. Aranesp® (Darbepoetin alfa) ist ein hyperglykosyliertes, die Erythropoese stimulierendes Protein zur Injektion. I Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr. Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen und unter einer Chemotherapie. D&A Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz: Aranesp® sollte entweder subkutan oder intravenös verabreicht werden (die vorgefüllten Pens eignen sich nicht zur i.v. Verabreichung), um den Hämoglobinwert auf höchstens 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Eine spezielle Anleitung bezüglich der Hämoglobin-Korrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1–10 Jahren ist nicht verfügbar. Korrekturphase: Anfangsdosis s.c. oder i.v. 0,75 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal alle 2 Wochen. Erhaltungsdosis: Wurde der Hb-Wert mit der Dosierung einmal alle 2 Wochen erreicht, kann Aranesp® bei nicht dialysepflichtigen Patienten und gewissen Dialysepatienten einmal pro Monat angewendet werden, und zwar mit der doppelten Dosis, die alle 2 Wochen verabreicht wurde. Zwischen der i.v. und der s.c. Injektionsart wurde kein Unterschied bezüglich der zu verabreichenden durchschnittlichen wöchentlichen Dosis beobachtet. Therapieumstellung von rHuEPO: Die Aranesp® Anfangsdosis (µg/Woche) wird bestimmt durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von rHuEPO (IE/Woche) durch 200 bei erwachsenen und durch 240 bei pädiatrischen Patienten. Bei Patienten, die von hohen Dosen i.v. rHuEPO umgestellt wurden, mussten auf Grund der höheren Potenz von Aranesp®, Dosisanpassungen vorgenommen werden, um eine überschüssige Hämatoopoese zu korrigieren. K Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, rHuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile. Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Erhaltungskonzentration den oberen Grenzwert der Hämoglobinzielkonzentration, wie er im Abschnitt "D&A" empfohlen ist, nicht übersteigen. In klinischen Studien wurden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, wenn Erythropoese stimulierende Substanzen (ESA) mit dem Ziel verabreicht wurden, einen Hämoglobinwert von über 13 g/dl (8,1 mmol/l) zu erreichen. V Eisenstatus vor und während der Behandlung bestimmen. Bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie unverzüglich nach den ursächlichen Faktoren suchen. Blutdruck überwachen. UW Die in klinischen Studien am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Thrombose des Gefässzuges, Herzinsuffizienz und Arrhythmien. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen Patienten, die Aranesp® oder ein anderes rHuEPO erhielten. P Aranesp® Fertigspritzen mit 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 und 500 µg Darbepoetin alfa. Aranesp® SureClick™ 20, 40, 60, 80, 100, 150, 300 und 500 µg Darbepoetin alfa. Stand der Information Dezember 2008, Version 051208. Verkaufskategorie A. Amgen Switzerland AG, Zählerweg 6, 6301 Zug, Tel. 041 369 01 00. © 2009 Amgen Switzerland AG