

### Korrektur der renalen Anämie mit Darbepoetin alfa

# Lässt sich die kardiovaskuläre Mortalität senken?

**BARCELONA – Die Behandlung der renalen Anämie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) wird in den Guidelines empfohlen, wobei Hb-Werte zwischen 11 und 12 g/dl angestrebt und 13 g/dl nicht überschritten werden sollten. Offen ist die Frage, ob die Korrektur der Anämie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt. Die momentan noch laufende TREAT-Studie mit rund 4000 diabetischen CKD-Patienten wird eine Antwort liefern.**

Bei einem von AMGEN unterstützten Satelliten-Symposium im Rahmen des 44. Kongresses der European Renal Association und der European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA 2007) verwies Dr. David Wheeler, London, auf das bedeutende kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), das sich

bereits in frühen Stadien abzeichnet. CKD-Patienten sind durch solche Komplikationen mehr gefährdet als durch eine Progression in die terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Die Mehrzahl der Patienten stirbt an den Folgen einer vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankung. Da die Behandlung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie

Hypertonie, Dyslipidämie oder Diabetes das Outcome bei CKD nicht verbessern konnte, gehen die aktuellen Bestrebungen in Richtung der nichttraditionellen Risikofaktoren, zu denen die renale Anämie gehört.

#### Was bringt die Korrektur der Anämie?

Eine Anämie entwickelt sich bei CKD-Patienten, wenn die Nieren infolge der fortschreitenden Funktionseinschränkung nicht mehr in der Lage sind, genügend Erythropoetin (EPO) zu produzieren. Aus Beobachtungsstudien wurde abgeleitet, dass Hb-Werte > 11 g/dl mit einem verbesserten Outcome assoziiert sind, erklärte Professor Dr. Tilman Drüeke, Paris. Er erwähnte eine retrospektive Datenanalyse von amerikanischen Hämodialysepatienten (n = 66 761), die gezeigt hatte, dass bei Hb-Werten < 11 g/dl das Mortalitäts- und Hospitalisations-Risiko deutlich ansteigt; ein nur geringer Anstieg war bei Werten > 13 g/dl zu verzeichnen<sup>1</sup>.

Daher empfehlen die KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) Anämie-Guidelines im



Professor Dr. Tilman Drüeke



Professor Dr. Robert Toto

2007 Update auch den Einsatz von ESF. ESF wie Darbepoetin alfa verfügen über ein günstiges Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil, wenn durch Dosistitration Hb-Werte zwischen 11 und 12 g/dl erzielt und aufrechterhalten werden, ohne Überschreitung des Schwellenwerts von 13 g/dl, betonte Prof. Drüeke.

#### TREAT-Studie: Senkung der kardiovaskulären Mortalität?

Die TREAT-Studie (Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® Therapy) ist nicht nur die grösste Studie mit CKD-Patienten unter einer ESF-Therapie (n=4000), sondern die grösste jemals in der Nephrologie durchgeführte Studie überhaupt<sup>3</sup>, erklärte Professor Dr. Robert Toto, Dallas.

Diese Studie besitzt eine enorme Relevanz, so der Referent, weil bisher noch keine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zum Nutzen der ESF bei CKD-Patienten mit renaler Anämie durchgeführt wurde. Die kürzlich veröffentlichten Daten basierten auf den Resultaten offener, randomisierter Studien, die jedoch keine Antwort auf die Frage geben konnten, ob die Korrektur der Anämie die kardiovaskuläre Event-Rate senken kann.

Die TREAT-Studie mit diabetischen CKD-Patienten wurde im August 2004 begonnen und wird nach etwa vier Jahren abgeschlossen sein. Dann wird sich zeigen, ob durch die Korrektur der Anämie mit Aranesp® die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesenkt wird.

#### Schweizer Praxis-Survey bei Dialyse-Patienten

Dr. Johannes Trachsler präsentierte beim ERA-EDTA 2007 ein Poster<sup>2</sup> zu den Erfahrungen mit dem „extended dosing“ von Aranesp® bei Dialysepatienten. 41 Patienten wurden von der einmal wöchentlichen oder vierzehntägigen Verabreichung von Aranesp® auf ein verlängertes Dosierungsintervall umgestellt. Bei Studienbeginn erhielten 80 % der Dialysepatienten eine Injektion pro Woche, 20 % alle zwei Wochen. Am Ende des Follow-up nach 11 Monaten waren 90 % der Patienten erfolgreich konvertiert worden: 44 % auf die Gabe alle 2 Wochen und 46 % auf die monatliche Verabreichung. Mit diesem Vorgehen liessen sich anhaltend stabile Hb-Werte erzielen.

### Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

# Hausärztlich-nephrologische Betreuung der Praxis

**BARCELONA – Im Rahmen eines Interviews beim 44. Kongress der ERA-EDTA 2007 äusserte sich Professor Dr. Dominik Uehlinger, Chefarzt extrakorporelle Blutreinigungungsverfahren, Inselspital Bern, zur Betreuungspraxis von Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz in der Schweiz.**

**MT: Herr Professor Uehlinger, wie ist das Präodialyse-Stadium bei niereninsuffizienten Patienten definiert, was sind die Charakteristika?**

**Prof. Uehlinger:** Ich sehe ein grundsätzliches Problem mit Begriffen wie Präodialyse- oder präterminales Stadium. Das impliziert, dass alle Patienten an die Dialyse kommen oder – im zweiten Fall – demnächst sterben werden. Wir sprechen von fortgeschrittener Niereninsuffizienz und teilen diese in Stadien ein, wobei das Stadium V gleichbedeutend ist mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Doch die Probleme beginnen bereits deutlich früher – bevor der Nephrologe die Patienten sieht, wobei die interindividuellen Unterschiede sehr ausgeprägt sind.

**An welche Probleme denken Sie dabei?**

**Prof. Uehlinger:** Das können Probleme mit der Nebenschilddrüse oder mit der Blutdruckeinstellung sein.

**Woran merkt der Patient, dass etwas nicht stimmt?**

**Prof. Uehlinger:** Die Reservekapazität der Nieren ist sehr hoch – sonst wäre die Lebendniere spende nicht möglich, also mindestens 50 %. Wenn die Nierenleistung unter 25 % liegt, können Durchfälle, Erbrechen oder Pruritus auftreten. Allerdings können sich Komplikationen oft schon im Frühstadium anbahnen, in dem der Patient noch nichts merkt.

**Welche Rolle spielt der Hausarzt in der Betreuung solcher Patienten?**

**Prof. Uehlinger:** Er spielt sicherlich die führende Rolle und ist die wichtigste Bezugsperson, mit Ausnahme des letzten Stadiums, wo der Patient auf eine Nierenersatztherapie angewiesen ist. Trotzdem sollte der Haus-

arzt den Nephrologen möglichst frühzeitig konsiliarisch hinzuziehen, gemeinsam mit ihm die Strategie festlegen, um bei Komplikationen auf dessen Know-how zurückgreifen zu können. Allerdings ist es keine Seltenheit, dass der Nephrologe den Patienten erst zu Gesicht bekommt, wenn die Dialyse ansteht.

**Worin liegen die Vorteile der frühen Überweisung?**

**Prof. Uehlinger:** Es gibt zahlreiche Nierenerkrankungen, die in eine Niereninsuffizienz münden; daher wäre es wünschenswert, dass man den Patienten im frühen Stadium abklären und eventuell biopsieren kann – nicht erst, wenn die Nieren geschrumpft und völlig vernarbt sind. Bei Patienten, die transplantiert werden sollen, sollte man das Rezidivrisiko beurteilen und auch die Familienanamnese prüfen.

Wenn wir einen Patienten erst anlässlich einer Notfalldialyse sehen, haben wir praktisch auch die Chance einer späteren Heimdialyse verspielt. Wenn sich ein Patient erst an diese Modalitäten gewöhnt hat, wird er die „Versorgungsmentalität“ nicht mehr los.

**Ist das bei Patienten anders, die vom Hausarzt und vom Nephrologen gemeinsam betreut werden?**

**Prof. Uehlinger:** Meine Erfahrung ist, dass bei über 60 % der Patienten, die der Nephrologe mitbetreut hat und kennt, eine Heimdialyse möglich ist.

Man sollte jedoch nicht vergessen, dass es unser Ziel ist und sein muss, den Patienten so zu managen, dass er gar nicht in das Stadium der Dialyse kommt.

**Welche Bedeutung hat die renale Anämie – und wann sollte die Therapie mit Erythropoetin einsetzen?**

**Prof. Uehlinger:** Ganz wichtig ist, dass man den Eisenmangel, der bei vielen Patienten vorliegt, korrigiert, bevor es zu einem EPO-Defizit kommt. Im Stadium III spielt Eisen die entscheidende Rolle. Im Stadium IV hingegen haben wir eine sehr grosse Anzahl niereninsuffizienter Patienten, die EPO benötigen. Neben dem EPO-Mangel verlieren Patienten, die urämisch sind, immer ein wenig Blut, wobei es häufig nicht gelingt, die Blutungsquelle zu identifizieren.

**Welche Vorteile bringt das längere Dosierungsintervall bei Darbepoetin-alfa?**

**Prof. Uehlinger:** Das ist ein enormer Vorteil für ambulante Patienten; bei Dialysepatienten hingegen, die wir ohnehin mehrmals pro Woche sehen, ist die Verabreichungshäufigkeit von untergeordneter Bedeutung. Gerade im fortgeschrittenen Stadium sollten wir die Patienten etwa alle vier Wochen sehen, dann passt die einmal monatliche Gabe von Darbepoetin-alfa (Aranesp®) sehr gut ins Betreuungskonzept. Ideal ist dieses Intervall natürlich auch für die Selbstbehandlung. Wir haben kaum ambulante Patienten, die wir nicht für die Selbstinjektion gewinnen können.

**Besten Dank für das interessante Gespräch!**

**Referenzen:**

<sup>1</sup> Collins, A.J. et al: Death, Hospitalisation, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2465–2473

<sup>2</sup> Trachsler, J. et al.: Extended dosing with Darbepoetin alfa administered every other week or once monthly in haemodialysis patients with CKD. Poster, ERA-EDTA 2007, Barcelona

<sup>3</sup> Mix, T.-C.H. et al. Rationale to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2005; 149: 408–412

#### IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
**Information:** Amgen Switzerland AG  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Dr. Renate Weber, Winfried Powollik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

**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 Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen. Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen und unter einer Chemotherapie. D&A Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz: Korrekturphase: Anfangsdosis s.c. oder i.v. 0,75 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal alle 2 Wochen. Erhaltungphase: Wurde der Hb-Wert mit der Dosierung einmal alle 2 Wochen erreicht, kann Aranesp® 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 Patienten, die von hohen Dosen i.v. rHuEPO umgestellt wurden, mussten auf Grund der höheren Potenz von Aranesp®, Dosisanpassungen vorgenommen werden, um eine überschüssige Hämopoese zu korrigieren. K Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, rHuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile. Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck. 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 Gefässzuganges, 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, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 300 und 500 µg Darbepoetin alfa. Aranesp® SureClick™ 20, 40, 60, 80, 100, 150, 300 und 500 µg Darbepoetin alfa. Stand der Information Juli 2007, Version 110607. Verkaufskategorie A. Amgen Switzerland AG, Zählerweg 6, 6301 Zug, Tel. 041 369 01 00. © 2007 Amgen Switzerland AG