

PETER THON

ERFOLGREICHE ANÄMIEKONTROLLE UND UMSTELLUNG AUF DARBEPOETIN ALFA[®] BEI TERMINALER NIERENINSUFFIZIENZ INFOLGE EINER ZYSTENNIERENERKRANKUNG

EINLEITUNG

Rekombinantes Erythropoetin (r-HuEPO) ermöglicht seit über zehn Jahren die Korrektur des Hämoglobin-Wertes anämischer Patienten (1, 2). Das fehlende körpereigene Erythropoetin wurde dazu bisher in Form von Epoetin alfa oder -beta zwei- bis dreimal wöchentlich subkutan oder intravenös gespritzt. Bevor diese Möglichkeit zur Behandlung mit Erythropoetin bestand, waren bei renaler Anämie regelmäßige Bluttransfusionen erforderlich. Diese führen zwar zu einem raschen Ausgleich der Anämie, sind allerdings mit einer Reihe von Nachteilen und Gefahren verbunden: Neben einem Übertragungsrisiko mit Infektionserkrankungen (Hepatitis B und C, Zytomegalie, HIV) besteht die Gefahr der Bildung zytotoxischer Immunantikörper gegen zelluläre und plasmatische Bestandteile des Spenderblutes. Durch die Sensibilisierung des Organismus kann die Abstoßungsgefahr nach einer Nierentransplantation erhöht werden. Zusätzlich besteht das Risiko einer Eisenüberladung des Organismus. Die Gaben von r-HuEPO machen regelmäßige Bluttransfusionen überflüssig, so dass diese Nachteile entfallen (3).

Seit Juni 2001 ist eine neuartige Substanz zur Stimulierung der Erythropoese mit dem Wirkstoffnamen Darbepoetin alfa[®] zur Therapie der renalen Anämie verfügbar. Bei dieser Substanz wurde durch gezielte Änderungen am Erythropoetin-Molekül eine zwei- bis dreifache Verlängerung der Halbwertszeit, d.h. der Verfügbarkeit im Blut erreicht, so dass generell nur noch einmal wöchentlich oder sogar einmal alle 14 Tage verabreicht werden muss. Die Vorteile einer Therapie mit Darbepoetin alfa[®] im Vergleich zur bisherigen Behandlung mit r-HuEPO liegen in einem verlängerten Dosisintervall und der

Möglichkeit zur Dosisersparung insbesondere bei i.v.-Gabe zur Aufrechterhaltung stabiler Hämoglobin (Hb)-Werte (4,5).

Im nachfolgenden Fallbeispiel wird über den günstigen Therapieverlauf eines Hämodialysepatienten berichtet, bei dem unter Behandlung mit Darbepoetin alfa[®] die initial applizierte Dosis bei stabilen Hb-Werten mehrfach reduziert werden konnte und keine Transfusionen mehr nötig waren.

ANAMNESE

Bei dem 49-jährigen Patienten H.B. (Größe 184 cm, Gewicht 89,5 kg) wurden erstmals 1983 Zystennieren diagnostiziert. Aufgrund familiärer Vorbelastung wurden ab 1988 regelmäßig Sonographien zur Kontrolle der Grunderkrankung durchgeführt. In den nachfolgenden Jahren kam es mehrfach zu rezidivierenden Zysteneinblutungen mit Schmerzen und Makrohämaturie; mittels MRT wurde ein intrakraniales Aneurysmahämatom ausgeschlossen. Infolge der chronischen Niereninsuffizienz entwickelte sich 07/99 ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Seit dieser Zeit besteht eine renale Osteopathie, die mittels Vitamin D behandelt wurde. Bei Eintritt der terminalen Niereninsuffizienz erfolgte 08/00 eine Nephrektomie rechts. Seither besteht Hämodialysepflicht, die dreimal wöchentlich für 5h durchgeführt wird. Infolge weiterer Zystenblutungen und eines Zysteninfekts wurde nach 7 Monaten auch eine Nephrektomie links durchgeführt und zwei Erythrozytenkonzentrate verabreicht (03/01).

Seit 11/88 besteht eine arterielle Hypertonie (Therapie ACE-Hemmer, 01/01 Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit). Eine Refluxösophagitis ist seit 06/90 bekannt (Therapie Protonenpumpenblocker), seit 06/02 ein Restless-Legs-Syndrom

(Therapie Levodopa und Benserazid). Zusätzlich liegen zwei kleine Leberzysten vor, eine Divertikulose des Colon sigmoideum sowie eine axiale Gleithernie.

BEFUNDE

Die Laborwerte von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure lagen im Normbereich (02/02), der Wert an Parathormon war ebenfalls unauffällig (05/02: 11 pmol/l).

DIAGNOSEN

- Renale Anämie, terminale Niereninsuffizienz bei adulten Zystennieren Zustand nach beidseitiger Nephrektomie
- Renale Osteopathie bei sekundärem Hyperparathyreoidismus
- Arterielle Hypertonie

THERAPIE

Da der Patient nach der Nephrektomie anämisch war (Hb:7,6 g/dl), wurden ab 11/01 wöchentlich 2x5 ml Eisen (Eisen-[III]-gluconat) verabreicht, ab 12/01 erfolgten wöchentlich 2x10.000 IE s.c. Gaben von Epoetin beta. Nach Ausschluss von Vitamin- und Eisenmangel sowie einer akuten/okkulten Blutung wurde 04/02 die Epoetindosis im Therapieverlauf auf wöchentlich 3x8.000 IE erhöht (02/02: Ferritin 593 µg/l). Trotz der Therapie konnte keine klinische Korrektur des Blutbildes erzielt werden, und eine Erythrozyten-Transfusion war erneut (05/02) nötig.

THERAPIEVERLAUF

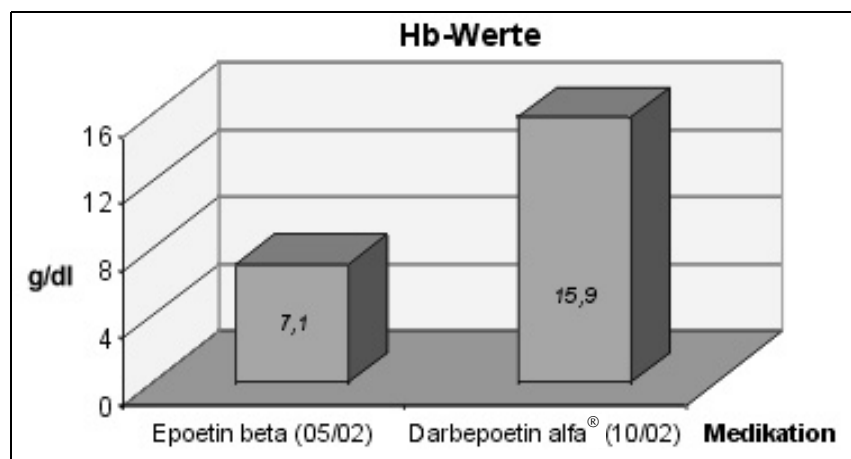
Da trotz der hochdosierten Epoetin beta-Gabe eine ausgeprägte symptomatische renale Anämie bestand (05/02: Hb 7,1 g/dl, Erys 2,08 Mill/µl), wurde die Therapie 05/02 auf Darbepoetin alfa® (2x80 µg/Woche s.c.) umgestellt, womit eine leichte Dosiserhöhung einherging. Die Eisengabe wurde auf 1x5 ml pro Woche vermindert. Nach einem Monat war für 4 Wochen eine Erhöhung der Anfangsdosis auf 3x80 µg/Woche nötig, die dann jedoch wieder schrittweise auf 1x80 µg/Woche (07/02) reduziert wurde. Ab 08/02 erfolgte die Gabe von 1x5 ml Eisen nur noch alle zwei Wochen (08/02: Ferritin 834 µg/l).

Nach drei Monaten unter der Therapie mit Darbepoetin alfa® (10/02) hatten sich stabile Blutparameter eingestellt: Der Hb-Wert lag mit 15,9 g/dl im oberen Normbereich (s. Abb. 1).

Aufgrund des Anstiegs beider Werte wurde die Erhaltungsdosis auf 1x60 µg/Woche reduziert. Eine körperliche Untersuchung sowie eine Echokardiographie einen Monat nach der erneuten Dosisreduktion (11/02) ergaben unveränderte kardiologische Parameter ohne Regression der LVH und LVD; Blutdruck 140/80 mmHg, Puls 76/min. Aufgrund anhaltend stabiler Blutwerte unter dieser Dosis erfolgte nach zwei Monaten abermals eine Reduktion der Dosis auf 1x50 µg/Woche. Seit 02/03 sind wöchentlich nur noch 1x40 µg Darbepoetin alfa® nötig. Dies entspricht 1/3 der Dosis, die vor Umstellung auf Darbepoetin alfa® eingesetzt wurde. Die Eisentherapie wurde seit dieser

ABBILDUNG 1:

Anstieg von Hämoglobin (Hb) unter Darbepoetin alfa®



Zeit abgesetzt. Die Hb-Werte bei dieser Dosis liegen zur Zeit um 12g/dl.

Bisher traten unter der Therapie mit Darbe-poetin alfa® keine Nebenwirkungen auf, was zu einer sehr guten Patientenzufriedenheit und Compliance führte. Der Patient fühlt sich viel leistungsfähiger, arbeitet selbst nach der Arbeit in Haus und Garten und geht wieder Hobbys nach. Er ist zur Nierentransplantation angemeldet.

DISKUSSION

Die Normalisierung bzw. Anhebung der Hämoglobinspiegel hat generell eine gesteigerte Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Dialysepatienten zur Folge (6,7). Weitere positive Effekte der Anämitherapie beinhalten die Senkung des Morbiditätsrisikos und der Mortalitätsrate sowie eine Reduktion kardialer Komplikationen. Die Wirkung der einmal wöchentlichen Darbe-poetin alfa®-Gabe ist dabei zum Erreichen eines definierten Zielhämoglobins der Wirkung der dreimal wöchentlichen Gabe von r-HuEPO mindestens gleichzusetzen (8). Für die Patienten bedeutet dies eine enorme Reduktion der Zahl an Injektionen. So wurde in einer Multizenterstudie durch Umstellung auf Darbe-poetin alfa® eine Reduktion der Injektionen um 78 % erreicht (4). In dieser Studie wurden 250 Hämodialysepatienten, die zuvor mit einer stabilen r-HuEPO-Dosis behandelt wurden, auf Darbe-poetin alfa® umgestellt. 200 Patienten wurden von zwei- bis dreimal pro Woche r-HuEPO auf einmal pro Woche Darbe-poetin alfa® umgestellt, 50 Patienten von einmal wöchentlich r-HuEPO auf einmal alle zwei Wochen Darbe-poetin alfa®, wobei die Applikationsform (i.v. oder s.c) jeweils beibehalten wurde. Die Dosis von Darbe-poetin alfa® wurde so eingestellt, dass der Hb-Spiegel während der gesamten Studiendauer zwischen 10 und 13 g/dl erhalten blieb. Es zeigte sich keine klinisch relevante Änderung des mittleren Hb-Spiegels zwischen Studienbeginn und der Evaluierungsperiode. Die mittlere erforderliche Dosis von Darbe-poetin alfa® sank um 13 %, wobei die Dosisverringerung bei Patienten mit intravenöser Verabreichung der Substanz stärker ausgeprägt war (18,4 %) als bei subkutaner Applikation (6,4 %).

Bei dem vorgestellten Patienten konnte die renale Anämie trotz hoher Dosen an Epoetin beta nicht kompensiert werden, außerdem waren Bluttransfusionen erforderlich. Eine effektive Therapie gelang erst nach Umstellung auf Darbe-poetin alfa®, welches bis zum Zeitpunkt der Berichterstattung zur Dauersubstitution eingesetzt wird. Der Patient zeigte nach Umstellung auf die Substanz über die Zeit einen deutlich verringerten Dosisbedarf: Die Dosierung konnte mehrfach reduziert werden, sodass schließlich nur noch 1/3 der Dosis, die vor Umstellung auf Aranesp® eingesetzt wurde, zur Aufrechterhaltung stabiler Hb-Werte nötig war. Bluttransfusionen waren keine mehr erforderlich.

Darbe-poetin alfa®: Handelsname Aranesp® / Firma AMGEN GmbH

LITERATUR

1. Winearls CG et al. (1986) Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 2 (8517): 1175-1178
2. Eschbach JW et al. (1987) Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *New Engl J Med* 316 (2): 73-78
3. Corwin HL et al. (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288 (22): 2884-2886
4. Hörl WH et al. (2002) Behandlung der renalen Anämie mit Darbe-poetin alfa – Ergebnisse einer österreichischen Multicenter-Studie. *Wien Klin Wochenschr* 114/23-24: 967-971
5. Nissenson AR et al. (2002) Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40 (1): 110-118
6. Moreno F et al. (2000) Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11 (2): 335-342
7. McMahon LP et al. (2000) Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1425-1430
8. Vanrenterghem Y et al. (2002) Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 62: 2167-2175

DR. PETER THON
Am Wendeburg 2
D-36251 Bad Hersfeld