

ISTRAŽIVANJE OPATIJA: PROMATRANJE HEMODIJALIZIRANIH BOLESNIKA I TITRIRANJE DOZE LIJEKA CERA NA KOJI SU BOLESNICI PREBAČENI S DRUGIH LIJEKOVA KOJI STIMULIRAJU ERITROPOEZU

ITA JELIĆ, VESNA LOVČIĆ¹, IVANA KURTOVIĆ¹, MARIJA JOSIPOVIĆ²,
ŽANA HAVRANEK², LANA KOSTIĆ² i SANJIN RAČKI

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka, i ¹Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar i ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Anemija, posljedica kronične bubrežne bolesti, čija učestalost raste napredovanjem bubrežnog zatajenja, u završnom je stupnju kronične bubrežne bolesti zastupljena u čak do 95% bolesnika. Lijekovi izbora u liječenju bubrežne anemije su pripravci eritropoetina iz skupine lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE). Veliki napredak u liječenju je uporaba metokspolietilenglikol-epoetina beta, kontinuiranog aktivatora receptora za eritropoetin (CERA). Cilj studije OPATIJA je usporediti postizanje ciljnih vrijednosti hemoglobina (Hb) kao i njegovu varijabilnost uz učinkovitost i sigurnost uporabe u dvije usporedne skupine bolesnika. U jednoj je skupini bolesnika učinjena konverzija s kratkodjelujućih stimulatora eritropoeze na doze CERA navedene na samom proizvodu, dok je druga skupina liječena alternativnim dozama prema individualnim potrebama bolesnika. U ispitivanju je sudjelovalo 79 bolesnika. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije usporedne skupine ranije liječene kratkodjelujućim LSE, od kojih je 36 bolesnika bilo u skupini koja je izravno konvertirana na CERA prema preporučenom doziranju navedenom na samom proizvodu. Drugu su skupinu činila 43 bolesnika koji su konvertirani prema dozama prilagođenima prethodnom doziranju kratkodjelujućih LSE. Tijekom osamnaestomjesečnog razdoblja svakom bolesniku u razmacima od najdulje dva mjeseca evidentirani su laboratorijski parametri anemije – razine hemoglobina te parametara statusa željeza (serumsko željezo, TSAT, feritin). Prema navedenim vrijednostima, u slučaju potrebe, prilagođavana je doza CERA te primjenjivana supstitucijska terapija pripravcima željeza. Nakon završetka studije dvije je skupine činio ukupno 51 bolesnik, od kojih je 26 bilo u skupini koja je dobivala preporučenu dozu CERA-e, a 25 bolesnika u skupini koja je dobivala alternativnu dozu. U skupini bolesnika koji su primali preporučene doze CERA prosječna vrijednost hemoglobina tijekom studije iznosila je 104,41 g/L uz prosječne mjesečne doze CERA 104,33 mcg. U skupini bolesnika koji su primali alternativne doze CERA prosječna vrijednost hemoglobina iznosila je 105,33 g/L uz prosječne mjesečne doze CERA 113,08 mcg. U skupini bolesnika koja je dobivala alternativne doze CERA, u 33% slučajeva vrijednosti Hb bile su unutar uskog ciljnog raspona 110-120 g/L. U 30% slučajeva vrijednosti su bile 100-110 g/L, u 29% manje od 100 g/L, a u 8% slučajeva su prelazile 120 g/L. Prosječne vrijednosti Hb na početku i na kraju ispitivanja međusobno se nisu statistički razlikovale osim u skupini bolesnika s nepoželjnim vrijednostima Hb>120 g/L, gdje je 7% bolesnika u skupini s preporučenim doziranjem imalo takve vrijednosti, dok u skupini s alternativnim doziranjem nije bilo bolesnika sa Hb>120 g/L (P=0,017). Varijabilnost hemoglobina s odstupanjima većim od 10 i 20 g/L zabilježena je u obje skupine uz trend manje pojavnosti u alternativnoj skupini doziranja CERA. U zaključku je preporučeno i alternativno doziranje čime se postižu i održavaju ciljne vrijednosti hemoglobina uz njegovu manju varijabilnost pri primjeni individualiziranog doziranja. Rezultati su potvrdili potrebu individualnog pristupa u liječenju anemije bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja te se liječe postupcima hemodijalize sukladno najnovijim smjernicama nefrološke struke.

Ključne riječi: anemija, CERA, hemoglobin, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanjin.racki@me.com

UVOD

Anemija je dobro poznata posljedica kronične bubrežne bolesti. Prevalencija anemije raste s napredovanjem stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja te u skupini bolesnika koji se liječe metodama nadomještanja bubrežne funkcije (NBF) iznosi 75-95% (1). Pod anemijom kronične bubrežne bolesti smatra se smanjenje koncentracije hemoglobina na manje od 120 g/L u muškaraca i žena u menopauzi te manje od 110 g/L u žena fertile dobi uz smanjenje klirensa kreatinina ispod 60 mL/min. Primarni uzrok anemije kronične bubrežne bolesti je manjak eritropoetina (EPO). Ciljne vrijednosti hemoglobina u bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja su od 110 do 120 mg/L (2). Anemija je nezavisni činitelj rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti kao uzroka smrti doseže i preko 50% bolesnika na liječenju dijalizom (3). Zbog vrlo uske terapijske širine u kojoj treba održavati koncentraciju hemoglobina (Hb) te velikih individualnih razlika među bolesnicima i metodama NBF vrlo je teško održavati koncentraciju Hb u ciljnim vrijednostima te je osobito nepoželjna fluktuacija izvan ciljnih vrijednosti. Tijekom liječenja preporuča se redovito praćenje koncentracije Hb uz prilagodbu doze (4). Mnoge studije su pokazale povećanu smrtnost u bolesnika s vrijednostima Hb ispod 100 g/L. Na mortalitet utječe broj i vrijeme epizoda varijabilnosti kada je razina hemoglobina bila ispod 100 g/L. Zbog povećane incidencije kardiovaskularnih komplikacija vrijednosti Hb ne smiju prelaziti 130 g/L, a u nekih bolesnika niti 120 g/L (5,6). Svakako se preporučaju više vrijednosti kod mlađih i fizički aktivnih bolesnika te kod bolesnika koji boluju od KOBP. U liječenju anemije bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja uz terapiju LSE potrebna je nadomjesna terapija preparatima željeza kako bi se postigao optimalni terapijski učinak. Koncentracija serumskog feritina odražava zalihe željeza. Željezo u plazmi vezano je na transferin, a zasićenje transferinskih receptora (TSAT) izražava se kao postotak ukupnog kapaciteta vezanja željeza ($Fe \times 100/TIBC$). Smatra se da apsolutni manjak željeza izražava koncentracija feritina manja od 100 ng/L i TSAT manji od 20%. Za optimalni odgovor na LSE vrijednosti feritina bi se trebale kretati između 100 i 800 ng/L, a TSAT-a između 20% i 50% (7). U Hrvatskoj su registrirane četiri vrste eritropoetina: epoetin alfa i beta, oba s kratkim poluživotom te zahtijevaju kratke intervale primjene (2-3 puta tjedno) i darbepoetin alfa koji ima duže poluvrijeme života (21 sat) te se primjenjuje u dvotjednim intervalima. Metokspolietilenglikol-epoetin beta - kontinuirani aktivator receptora za eritropoetin (CERA; Mircera®, Roche, Basel, Switzerland) uz vrijeme poluživota 134 sata odobren je za primjenu jednom mjesečno (8). Objav-

ljeno je više studija kojima je bio cilj istražiti učinkovitost i sigurnost izravne konverzije bolesnika koji se liječe redovitim postupcima hemodijalize s kratkodjelujućih LSE na primjenu metokspolietilenglikol-epoetina beta jednom mjesečno uz preporučene doze konverzije navedene na samom proizvodu (9,10). Razdoblje same konverzije kratkodjelujućih na dugodjelujuće LSE je posebno osjetljiv, jer su moguće nepoželjne epizode varijabilnosti Hb. Stoga je hipoteza ovog istraživanja da bi alternativno doziranje prilagođeno individualnim potrebama bolesnika, a u skladu s prethodnim dozama kratkodjelujućih LSE moglo rezultirati manjom varijabilnosti Hb uz barem jednaku učinkovitost i sigurnost primjene u odnosu na preporučeno doziranje pri konverziji od strane proizvođača.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj studije OPATIJA bio je usporediti postizanje ciljnih vrijednosti hemoglobina kao i njegovu varijabilnost uz učinkovitost i sigurnost uporabe u dvije usporedne skupine bolesnika. U jednoj je skupini bolesnika učinjena konverzija s kratkodjelujućih stimulatora eritropoeze na doze CERA sukladno uputama proizvođača navedenih na samom proizvodu, dok je druga skupina liječena alternativnim dozama čiji je raspon prilagođen individualnim potrebama bolesnika u skladu s razinama prethodnih doza kratkodjelujućih LSE. Istraživanje je provedeno sukladno načelima medicinske etike uz prethodni informirani pristanak ispitanika.

ISPITANICI I METODE

U ispitivanju je sudjelovalo 79 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe redovitom hemodijalizom u dijaliznim centrima Kliničkog bolničkog centra Rijeka te Opće bolnice Bjelovar. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije usporedne skupine, od kojih je 36 bolesnika bilo u skupini koja je izravno konvertirana s primjene kratkodjelujućih LSE na CERA prema preporučenom doziranju navedenom na samom proizvodu. Drugu su skupinu činila 43 bolesnika koji su konvertirani prema dozama prilagođenima prethodnom doziranju kratkodjelujućih LSE. U studiju su uključeni bolesnici koji su liječeni kratkodjelujućim LSE te su posljednjih tri mjeseca imali stabilne vrijednosti hemoglobina. Ovisno kojoj su skupini pripadali konvertirani su pripadajućom dozom CERA jednom mjesečno. Narednih šest mjeseci provođena je titracija doze te su praćene varijabilnosti vrijednosti hemoglobina. Treća faza studije - faza održavanja - trajala je 12 mjeseci uz procjenu sigurnosti i učinkovitosti liječenja. Poslije završetka studije skupinu koja je dobivala preporučenu dozu CERA činilo je 26

bolesnika. Za vrijeme trajanja studije preminulo je šest bolesnika, u dva je bolesnika učinjena transplantacija bubrega, jedan je bolesnik promijenio centar za hemodijalizu dok su dva bolesnika primila transfuzije krvnih pripravaka i u terapiji dobivala drugi LSE. Skupinu koja je dobivala alternativnu dozu CERA na završetku studije činilo je 25 bolesnika. Preminulo je devet bolesnika, kod šest je učinjena transplantacija bubrega, četiri su bolesnika promijenila centar za hemodijalizu dok je pet bolesnika primilo transfuzije krvnih pripravaka i u terapiji dobivalo drugi LSE. U tablici 1. prikazane su doze konverzije po skupinama.

Tablica 1.

Doze konverzije kratkodjelujućih lijekova za stimulaciju eritropoeze u metokspolietilenglikol – epoetin beta (CERA) po skupinama

Preporučeno doziranje	Alternativno doziranje	
Darbo < 40, Epoetin < 8000 CERA 120	< 3000 4000 - 5000 6000 - 7000 8000	50 75 100 120
Darbo 40 - 80, Epoetin 8000 - 16000 CERA 200	9000 - 10000 11000 - 15000	150 200
Darbo > 80, Epoetin > 16000 CERA 360	16000 - 19000 20000 - 24000 25000 - 30000	250 300 360

Tijekom 18-mjesečnog razdoblja svakom bolesniku u razmacima od najdulje dva mjeseca praćeni su laboratorijski parametri anemije – razine Hb te parametri statusa željeza (serumsko željezo, TSAT, feritin). Prema navedenim vrijednostima, u slučaju potrebe, prilagođavana je doza CERA te je davana supstitucijska terapija pripravcima željeza.

Podaci su statistički obrađeni primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategoričke varijable ispitane su hi-kvadrat testom, a testiranje parnih uzoraka t-testom. Statističkom značajnošću smatrale su se razlike na razini $P < 0,05$. Pri obradi podataka korišten je statistički

programski paket MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

REZULTATI

Nakon završetka studije dvije je skupine činio ukupno 51 bolesnik, od kojih je 26 bolesnika činilo skupinu koja je dobivala preporučenu dozu CERA, a 25 bolesnika skupinu koja je dobivala alternativnu dozu. U tablici 2 prikazane su vrijednosti TSAT i feritina.

U skupini bolesnika koji su primali preporučene doze CERA prosječna vrijednost Hb tijekom studije iznosila je 104,41 g/L s rasponom vrijednosti od 75 do 144 g/L. Doze kratkodjelujućih LSE prije konverzije su prosječno iznosile 8418,2 i.j. s rasponom vrijednosti od 4000 do 12000 i.j. Prosječne mjesečne doze CERA koje su nakon konverzije dobivali bolesnici iznosile su 104,33 mcg s rasponom vrijednosti od 0 do 300 mcg. U skupini bolesnika koji su primali alternativne doze CERA prosječna vrijednost Hb iznosila je 105,33 g/L s rasponom vrijednosti od 70 do 131 g/L. Doze kratkodjelujućih LSE su prosječno iznosile 7718,25 i.j. s rasponom vrijednosti od 1000 do 18000 i.j. Prosječne mjesečne doze CERA koje su nakon konverzije dobivali bolesnici iznosile su 113,08 mcg s rasponom vrijednosti od 0 do 400 mcg.

Prosječne vrijednosti Hb tijekom tri faze studije u skupini bolesnika koja je primala preporučenu dozu CERA te u skupini koja je primala alternativne doze prikazane su na slikama 1 i 2.

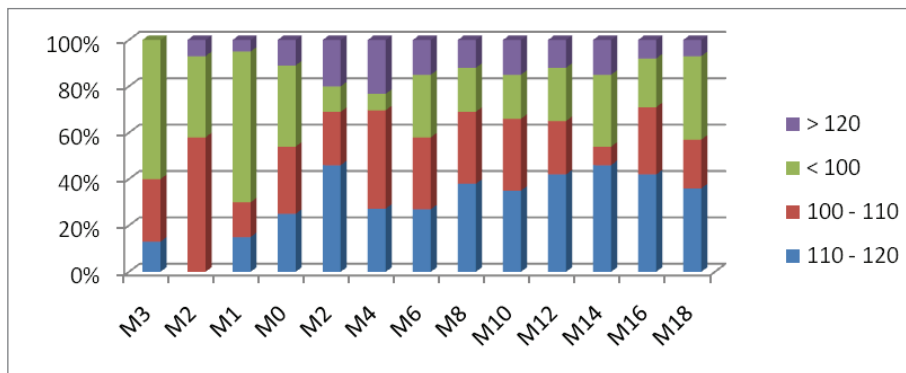
Ukupne vrijednosti Hb tijekom trajanja studije u skupini bolesnika koja je dobivala preporučene doze metokspolietilenglikol-epoetina beta su u 32% slučajeva bile unutar uskog ciljnog raspona 110-120 g/L. U 28% slučajeva vrijednosti su bile 100-110 g/L, u 28% manje od 100 g/L, a u 12% slučajeva su prelazile 120 g/L.

U skupini bolesnika koja je dobivala alternativne doze metokspolietilenglikol-epoetina beta, u 33% slučaja-

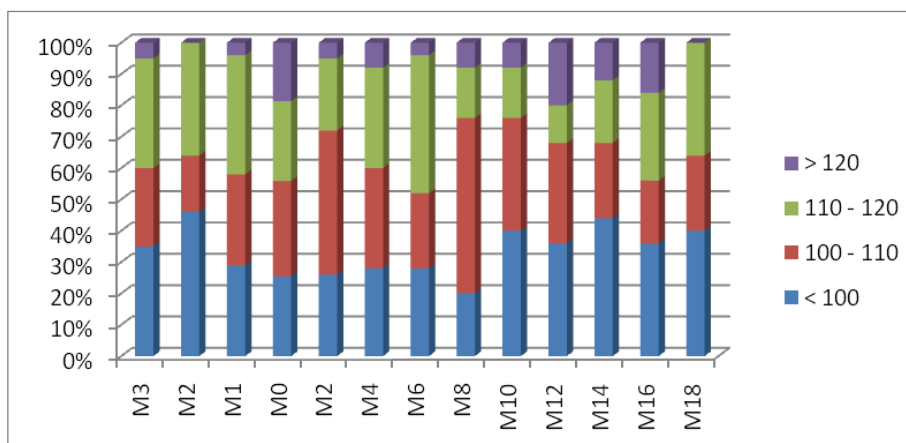
Tablica 2.

Vrijednosti postotka saturacije transferina (TSAT) i feritina

	Preporučeno doziranje	Alternativno doziranje	P
Početak	TSAT 31,9 % (16 - 74%) Feritin 507,9 mmol/L (104 - 1981 mmol/L)	TSAT 30,4 % (16 - 50%) Feritin 469,76 mmol/L (127 - 1120 mmol/L)	0,792
Kraj	TSAT 29 % (12 - 44%) Feritin 397,5 mmol/L (33 - 649 mmol/L)	TSAT 27,48 % (8 - 48%) Feritin 452,04 mmol/L (156 - 906 mmol/L)	0,872



Sl. 1. Prosječne vrijednosti hemoglobina unutar skupine s preporučenim doziranjem metoksipolietilenglikol-epoetin beta (CERA)



Sl. 2. Prosječne vrijednosti hemoglobina unutar skupine s alternativnim doziranjem metoksipolietilenglikol - epoetin beta (CERA)

Tablica 3.

Postignute vrijednosti hemoglobina tijekom istraživanja u rasponima po 10 g/L

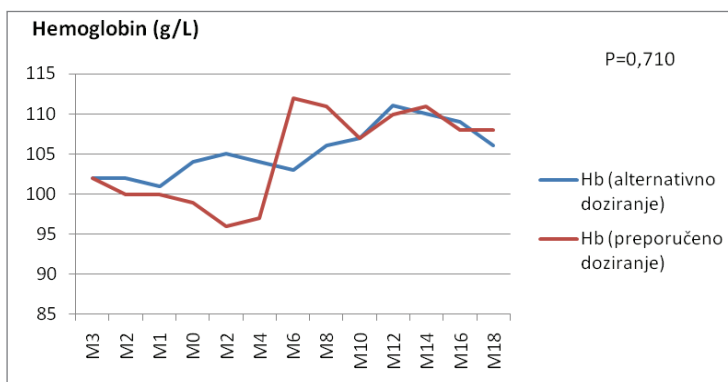
	Preporučeno doziranje		P	Alternativno doziranje		P
	Početak	Kraj		Početak	Kraj	
< 100	33 %	36 %	0,749	26 %	36 %	0,245
100- 110 g/L	30 %	21 %	0,326	30 %	24 %	0,504
110 - 120 g/L	26 %	36 %	0,245	26 %	40 %	0,104
> 120 g/L	11 %	7 %	0,523	18 %	0 %	0,017

jeva vrijednosti Hb bile su unutar uskog ciljnog raspona 110-120 g/L. U 30% slučajeva vrijednosti su bile 100-110 g/L, u 29% manje od 100 g/L, a u 8% slučajeva prelazile su 120 g/L. U tablici 3 prikazane su u postocima prosječne vrijednosti Hb na početku i na kraju ispitivanja u obje skupine bolesnika. One se međusobno nisu statistički razlikovale osim u skupini bolesnika s nepoželjnim vrijednostima Hb>120 g/L, gdje je 7% bolesnika u skupini s preporučenim doziranjem imalo takve vrijednosti, dok u skupini s alternativnim doziranjem nije bilo bolesnika s Hb>120 g/L (P=0,017).

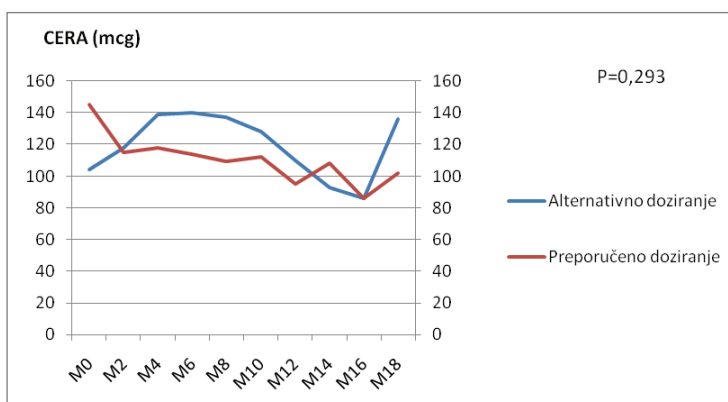
U obje skupine registriran je broj epizoda varijabilnosti Hb između dva mjerenja (u intervalima od dva mjeseca). Broj epizoda u skupini koja je dobivala preporučeno doziranje iznosio je 82 epizode varijabilnosti Hb za više od 10 g/L (28% ukupnog broja mjerenja) i 18 epizoda varijabilnosti Hb za više od 20 g/L (6% uku-

pnog broja mjerenja) između dva susjedna mjerenja. U skupini bolesnika koja je dobivala alternativno doziranje CERA broj epizoda varijabilnosti vrijednosti Hb iznosile su 92 epizode za više od 10 g/L (27% ukupnog broja mjerenja, P=0,745) i 9 epizoda varijabilnosti vrijednosti Hb za više od 20 g/L (2% ukupnog broja mjerenja, P=0,276) između dva susjedna mjerenja.

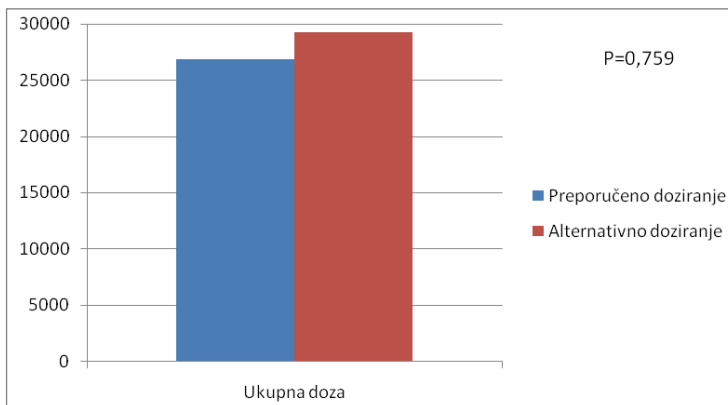
Broj bolesnika s vrijednostima Hb od 100 do 120 g/L u obje skupine bolesnika na početku studije iznosio je u skupini s preporučenim doziranjem 11 bolesnika (4 bolesnika od 100 do 110 g/L, 7 bolesnika od 110 do 120 g/L), a u skupini s alternativnim doziranjem 13 bolesnika (5 bolesnika od 100 do 110 g/L, 8 bolesnika od 110 do 120 g/L), dok je na kraju studije u skupini bolesnika s preporučenim doziranjem CERA iznosio 19 bolesnika (7 bolesnika od 100 do 110 g/L, 12 bolesnika od 110 do 120 g/L), a u skupini s alternativnim dozira-



Sl. 3. Vrijednosti hemoglobina tijekom istraživanja



Sl. 4. Doze metokspolietilenglikol-epoetin beta (CERA) tijekom istraživanja



Sl. 5. Ukupna doza metokspolietilenglikol-epoetin beta (CERA) primijenjene tijekom istraživanja

njem iznosio 16 bolesnika (4 bolesnika od 100 do 110 g/L, 12 bolesnika od 110 do 120 g/L).

U skupini s preporučenim doziranjem 56% bolesnika postiglo je vrijednosti hemoglobina od 100 do 120 g/L dok je uski raspon vrijednosti od 110 do 120 g/L imalo 28% svih bolesnika. Stabilne vrijednosti Hb u toj skupini ispitanika imalo je 66% svih bolesnika.

U skupini ispitanika koji su konvertirani koristeći alternativnu dozu CERA 63% bolesnika postiglo je ciljane vrijednosti hemoglobina od 100 do 120 g/L, dok je 30 % bolesnika postiglo vrijednosti od 110 do 120 g/L. U ovoj skupini ispitanika >70% bolesnika održavalo je

stabilne vrijednosti Hb s manjim brojem epizoda varijabilnosti.

Prosječne vrijednosti Hb tijekom ispitivanja u obje skupine prikazuje sl. 3.

Drugi parametar koji je praćen tijekom ispitivanja bila je promjena doze metokspolietilenglikol-epoetina beta (CERA) tijekom samog ispitivanja (razlika doziranja u 2 mjesecnim intervalima). U skupini s preporučenim doziranjem primjetan je bio trend smanjivanja prosječne doze CERA, dok je isti trend praćen i u skupini bolesnika koji su dobivali alternativne doze konverzije do desetog mjeseca treće faze ispitivanja s

blažim porastom u dvanaestom mjesecu ispitivanja. Prosječne vrijednosti doza CERA tijekom studije prikazuje sl. 4.

Na sl. 5 su prikazane ukupne doze CERA koje su bolesnici primili tijekom ispitivanja. Doze primijenjene u skupini koja je konvertirana koristeći preporučene doze konverzije ukupno su iznosile 26890 mcg. U skupini s alternativnim dozama konverzije primijenjene su ukupne doze 29305 mcg, statistički neznačajno veće ($P=0,759$).

RASPRAVA

Anemija je česta komplikacija kroničnog bubrežnog zatajenja i, unatoč napretku u liječenju koje je započelo uporabom kratkodjelujućih, a zatim i dugodjelujućih LSE, moguć je daljnji napredak u postizanju i održavanju ciljnih vrijednosti Hb u rastućoj populaciji bolesnika koji se liječe metodama NBF. Brojna su istraživanja pokazala nedvojbenu učinkovitost LSE u bolesnika s anemijom u kroničnoj bubrežnoj bolesti (11,12). Ovo ispitivanje je pokazalo da je liječenje bubrežne anemije metoksipolietilenglikol-epoetinom beta primijenjenog jednom mjesečno u učinkovito u postizanju i održavanju vrijednosti Hb, neovisno o različitom načinu doziranja. Iako su u ovo istraživanje uključeni bolesnici koji su prethodno liječeni nekim od kratkodjelujućih LSE, a čije su vrijednosti Hb bile unutar preporučenih vrijednosti, cilj je bio održati navedene vrijednosti nakon konverzije preporučenim i alternativnim dozama primijenjenim jednom mjesečno. Učinkovitost prijelaza kratkodjelujućih LSE u dugodjelujuće također je već istražena u drugim studijama (13,14). Tijekom razdoblja održavanja vrijednosti hemoglobina bile su stabilne u više od 2/3 bolesnika unutar obje skupine (promjene vrijednosti manje od 10 g/L). Stabilnost Hb u suglasju je s rezultatima drugih autora (15,16). U ovom je istraživanju uočen manji broj epizoda varijabilnosti Hb u skupini s alternativnim doziranjem CERA. Značenje varijabilnosti Hb i dalje je predmet brojnih rasprava, ali je nedvojbeno da odstupanja veća od 20 g/L u uzastopnim mjeranjima djeluju štetno (17). Potreba za transfuzijama krvnih pripravaka ili promjenama izabranog LSE bila je veća u skupini koja je dobivala preporučene doze CERA (11% ispitanika naspram 5,5% u skupini s alternativnim doziranjem). Suvremene preporuke o potrebi izbjegavanja transfuzija krvi su nedvojbene, ali najnovije preporuke radne skupine KDIGO ističu da je u pojedinim skupina bolesnika potrebno razmotriti potencijalne koristi i štetnosti primjene LSE ili krvnih pripravaka koji u određenim okolnostima (maligne bolesti, preboljela cerebrovaskularna bolest) trebaju

biti primijenjeni, osobito u simptomatskih bolesnika (18).

Kako bi se postigao optimalni terapijski učinak u obje je skupine bolesnika redovito primjenjivana supstitucijska terapija željezom, a koja je neophodna prema svim preporukama za liječenje anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, vodeći računa o razinama saturacije transferina i feritina (18).

Postignute vrijednosti hemoglobina uporabom metoksipolietilenglikol-epoetinom beta u naših ispitanika su bile vrlo slične vrijednostima navedenim u ranije provedenim velikim ispitivanjima STRIATA (engl. *Stabilizing haemoglobin Targets in dialysis following IV CERA Treatment of Anaemia*) i PATRONUS (engl. *comPARator sTudy of CERA and darbepOetin alfa in patients Undergoing dialySis*) (19,20).

ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja potvrdili su kako se bolesnici koji se liječe postupcima hemodijalize mogu uspješno konvertirati s kratkodjelujućih LSE na jednomjesečnu primjenu CERA. Preporučenim i alternativnim doziranjem postižu i održavaju ciljne vrijednosti hemoglobina. Rezultati su potvrdili potrebu individualnog pristupa u liječenju anemije bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja čime je moguće smanjiti i nepoželjnu varijabilnost hemoglobina.

LITERATURA

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S i sur. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 803-12.
2. NKF-DOQI AnemiaWork Group. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: up-date 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl. 1): S182-238.
3. Levin A, Thompson CR, Ethier J i sur. Left ventricular mass index in creas ein early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
4. Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4002-9.
5. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 283-9.
6. Astor BC, Munter P, Levin A i sur. Association of kidney function with anaemia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.

7. Howard AD, Moore J Jr, Welch PG, Gouge SF. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 297: 309-13.
8. Jacobs C, Horl WH, Macdougall IC i sur. European Best Practice guidelines 9-13: Anaemia management, *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 4): 33-42.
9. Carrera F, Lok CE, de Francisco A i sur. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial; *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4009-17.
10. Jungers P, Khoa T, Massy Z i sur. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 989-1002.
11. Singh AK, Szczech L, Tang KL i sur. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 85-98.
12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC i sur. Meta-analysis: erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
13. Gobin J, Cernii A, McLean R i sur. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for management of anaemia in a community chronic kidney disease centre: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011; 31:113-120.
14. Tolman C, Richardson D, Bartlett C i sur. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1463-70.
15. Weinreich T, Leistikow F, Hartmann HG, Vollgraf G, Dellanna F; SESAM Study Group. Monthly continuous erythropoietin receptor activator treatment maintains stable hemoglobin levels in routine clinical management of hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2012; 1: 11-9.
16. Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP i sur. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 637-46.
17. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, i sur. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3164-70.
18. KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AnemiaWork Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279-335.
19. Canaud B, Mingardi G, Braun J i sur. Intravenous CERA maintain stable hemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3654-61.
20. Carrera F, Lok CE, de Francisco A i sur. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4009-17.

S U M M A R Y

OPATIJA STUDY: OBSERVATION OF HEMODIALYSIS PATIENTS AND TITRATION OF CERA DOSE JUST SWITCHED FROM ANOTHER ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENT

I. JELIĆ, V. LOVČIĆ¹, I. KURTOVIĆ¹, M. JOSIPOVIĆ², Ž. HAVRANEK², L. KOSTIĆ² and S. RAČKI

Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka University Hospital Center, Rijeka,

¹Bjelovar General Hospital, Bjelovar and ²School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

Introduction: Anemia is a well-documented consequence of chronic kidney disease, its frequency increases with the progression of renal failure and occurs in up to 95% of patients with end stage renal disease (ESRD). Erythropoietin stimulating agents (ESAs) have become the standard of care in the treatment of renal anemia. The use of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, continuous erythropoietin receptor activator, represents an important benefit in clinical practice.

Aim: The aim of the OPATIJA study was to compare the efficacy and safety of maintaining hemoglobin levels in dialysis patients and to assess its variability in a parallel-group design. Patients were randomly assigned to receive methoxy polyethylene glycol-epoetin beta once monthly in "normal" dose conversion according to the label of record or "low" or "alternative" dose conversion widely spread according to previous ESA doses.

Subjects and Methods: A total of 79 patients were included in the study. The patients who had undergone continuous maintenance intravenous ESA therapy were divided into two parallel groups: group 1 including 36 patients directly switched to CERA according to the manufacturer recommended dosage; and group 2 including 43 patients that were switched by using "low" or "alternative" dose conversion widely spread according to previous ESA doses. During the 18-month period, each patient's anemia parameters, i.e. hemoglobin level, serum iron concentration, TSAT and ferritin, were monitored at intervals not longer than two months. According to hemoglobin levels, the dosage of CERA was adjusted if needed along with iron supplementation.

Results: At the end of the study, the two groups consisted of 51 patients: 26 of those treated with the recommended dose of CERA and 25 treated with the alternative dose. In the normal conversion group, the mean hemoglobin level during the course of the study was 104.41 g/L with the mean monthly dose of 104.33 mcg CERA. In the alternative conversion group, the mean hemoglobin level during the course of the study was 105.33 g/L with the mean monthly dose of 113.08 mcg CERA. In the alternative conversion group, 33% of patients had Hb levels in the tight recommended range of 110-120 g/L. In 30% of patients, Hb levels were 100-110 g/L, in 29% less than 100 g/L, and in 8% more than 120 g/L. The mean Hb levels at the beginning and the end of the study did not differ significantly, except for the patient group with Hb levels >120 g/L, where 7% of patients with recommended dosing and none of the patients from the alternative dosing group had such levels (P=0.017). Hemoglobin variability higher than 10 and 20 g/L was recorded in both groups, but less frequently in the alternative CERA dosing group.

Conclusion: Both treatments with the recommended and alternative conversion dosing achieved and maintained target hemoglobin level. Study results confirmed the need of individualized approach in the treatment of anemia in ESRD patients receiving hemodialysis, resulting in less potentially harmful hemoglobin variability.

Key words: anemia, CERA, hemoglobin, chronic kidney failure