

Aus der Klinik für Nephrologie Klinikum Coburg, Lehrkrankenhaus

der Universität Würzburg

Professor Dr. med. Markus Ketteler

**Umstellung der ESF-Therapie von Darbepoetin alfa auf Epoetin beta in einem
unselektierten Dialysekollektiv**

Eine monozentrische Analyse der Auswirkung auf Hämoglobinwerte und ESF-Dosisbedarf

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Patricia Keiner

aus Suhl

Würzburg, Oktober 2009

Referent : Prof. Dr. Christoph Wanner

Koreferent : Priv.-Doz. Dr. med. Christian Wunder

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

01.06.2010

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Zielstellung	
1.1. Einleitung	1
1.2. Zielstellung	2
2. Historischer Überblick	3
3. Grundlagen	
3.1. Epidemiologie	5
3.2. Physiologie und Pathophysiologie	5
3.2.1. Erythropoese	8
3.2.2. Erythropoetin	8
3.2.3. Regulierung der EPO-Synthese	10
3.2.4. EPO-Schwellenwert	12
3.3. Rekombinantes Erythropoetin	13
3.3.1. Epoetin alfa	14
3.3.2. Epoetin beta	14
3.3.3. Darbepoetin alfa	15
3.3.4. Nebenwirkungen	15
3.4. EPO-Rezeptor	17
3.5. Neozytolyse und Eryptose	18
3.6. Niereninsuffizienz-Einteilung	19
3.6.1. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	19
3.6.2. Therapie	21
4. Patienten und Methoden	22
4.1. Patienten	22
4.2. Umstellung der ESA- Behandlung	23
4.3. Eisenbehandlung	24
4.4. PTH-Messung	24
4.5. Analyse	25
4.6. Statistik	25
5. Ergebnisse	26
5.1. Dialyse	26
5.2. ACE-Inhibitoren und ARB-Behandlung	27
5.3. Transferrin-Sättigung, CRP, Albumin, Calcium, Phosphat, PTH	28
5.4. Hämoglobinwerte und Anämiebehandlung	28
5.4.1. Analyse über den gesamten Behandlungszeitraum	28
5.4.2. Analyse der letzten 4 Wochen bei beiden Behandlungsphasen	32
6. Diskussion	34

6.1. Relative Dosisäquivalenz	34
6.2. Applikationsfrequenz	35
6.3. Initialdosierung	39
6.4. Rezeptorbindung	40
6.5. Pharmokinetische und pharmakodynamische Grundaspekte	41
7. Zusammenfassung	43
8. Anhang	44
8.1. Tabelle 1: Demographische und klinische Merkmale der 90 Dialysepatienten	
8.2. Tabelle 2: Dialysehäufigkeit und Dialysedauer, Kt/V, Transferrinsättigung und Applikationsfrequenz der 90 Patienten die von Darbepoetin alfa auf Epoetin beta umgestellt wurden.	
8.3. Abb. 1: Graphische Darstellung des Analysezeitraumes der Umstellung von Darbepoetin alfa zu Epoetin beta.	
8.4. Abb. 2: Anteil der Patienten, die mit Darbepoetin alfa und Epoetin beta in den EBPG festgelegten Hb- Zielwert $\geq 11,0$ g/dl erreichten (p=0,014).	
8.5. Abb.3a: Mittlere Hb-Werte in g/dl während der Behandlungsphasen von Darbepoetin alfa und Epoetin beta (n=90).	
8.6. Abb. 3b: Vergleich der durchschnittlichen wöchentlichen Dosierungen von Darbepoetin alfa und Epoetin beta (n=90).	
8.7. Abb. 4: Darstellung der mittleren wöchentlichen Darbepoetin alfa und Epoetin beta Dosierungen der jeweils letzten 4 Wochen beide Beobachtungsphasen (n=90).	
8.8. Abb. 5: Häufigkeit der Applikation von Darbepoetin alfa und Epoetin beta im Vergleich (n=90).	
9. Abkürzungen	53
10. Literaturverzeichnis	55
11. Danksagung	
12. Lebenslauf	

1.1 Einleitung

Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung mit einer stetig steigenden Anzahl älterer Menschen und der damit einhergehenden Zunahme chronischer Erkrankungen muss der Verbesserung der Therapie chronischer Erkrankungen eine große Bedeutung beigemessen werden.

Eine Vielzahl chronischer Erkrankungen führen im Laufe der Zeit zu einer Schädigung der Niere. Infolge dessen entwickelt sich dann häufig eine chronische Niereninsuffizienz, welche oft eine Nierenersatztherapie unumgänglich macht.

Der durchschnittliche jährliche Zuwachs der Prävalenz chronischer Nierenersatztherapie zwischen 1997 und 2006 betrug 4,4 %, der der Inzidenz 5,1%. Während 1995 in Deutschland noch 38.268 Patienten dialysiert wurden, war die Zahl der dialysepflichtigen Patienten im Jahre 2006 bereits auf 66.508 angestiegen. Hauptursachen sind der Diabetes mellitus und die vaskuläre Nephropathie.

Die chronische Niereninsuffizienz führt regelmäßig zur Ausbildung einer renalen Anämie. Zur Behandlung der renalen Anämie benötigten noch vor Einführung der Erythropoetintherapie 25% der dialysepflichtigen Patienten gelegentlich oder regelmäßig Erythrozytentransfusionen [Berdel WE et al. 2004 (9)]. Die Behandlung der renalen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz ist durch den Einsatz von rekombinantem Erythropoetin (rHuEPO) signifikant verbessert worden. Hierdurch konnten die Anzahl der Blut- bzw. Erythrozytentransfusionen und die damit assoziierten Risiken entscheidend reduziert werden.

Durch die Einführung von rekombinantem humanen Erythropoetin konnte somit eine qualitative Verbesserung der medizinischen Versorgung dialysepflichtiger Patienten erzielt werden. Allerdings sind damit auch hohe Kosten verbunden. Eine Optimierung der Therapie kann zu einer Reduktion dieser Kosten beitragen. Eine wesentliche Frage ist hierbei die richtige Dosierung sowie die Applikationsfrequenz.

Zurzeit erscheinen neue Produkte, die eine größere Effizienz als die bisher zur Verfügung stehenden Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF) versprechen. Ob dies auch aus pharmakoökonomischer Sicht wirklich günstiger ist, wird in den meisten Studien allerdings nicht gezeigt.

1.2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist der Vergleich der Effektivität der Anämietherapie mit verschiedenen Erythropoetin(EPO)-Präparaten bei Dialysepatienten um eine Aussage treffen zu können, welche der untersuchten EPO-Formen die derzeit besten Ergebnisse in der Anämietherapie erzielt. Dazu wurden Dosierungen und Applikationsfrequenzen kurzwirksamen rekombinanten Erythropoetins und die damit erzielten Ergebnisse bezüglich der Anämietherapie mit den entsprechenden Daten eines langwirksamen Erythropoetins verglichen.

Die Studie wurde am KfH Coburg in der Zeit von 2004 bis 2005 an 90 Patienten durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum umfasste 28 Wochen. Die Daten wurden 12 Wochen vor und 16 Wochen nach Therapieumstellung von Darbepoetin alfa auf Epoetin beta erhoben. Um eine Aussage zur Effektivität der Therapie treffen zu können, wurden unter anderem die Mittelwerte des Hämoglobinverlaufes, der Erythropoetindosierung und der Applikationsfrequenzen verglichen und statistisch ausgewertet.

Die eigenen Ergebnisse werden im Vergleich mit der nationalen und internationalen Literatur interpretiert und diskutiert.

2. Historischer Überblick

Seit 1988 ist rekombinantes humanes Erythropoetin (rHuEPO) in der Form von Epoetin alfa für die Therapie der renalen Anämie zugelassen. Die Behandlung der renalen Anämie bei Dialysepatienten wurde durch die Einführung von rekombinantem humanen Erythropoetin, wie zum Beispiel Epoetin alfa (1988) und später Epoetin beta (1990) sowie Darbepoetin alfa (2001), entscheidend verbessert [Benz RL et al. 2000 (8), Ma JZ et al. 1999 (67), Mc Mahon LP et al. 2000 (74), Nissenson AR 1992 (85)]. Hegstrom prognostizierte bereits 1961, dass bei chronisch niereninsuffizienten Patienten die Anzahl nötiger Bluttransfusionen signifikant reduziert werden könne, sobald exogenes Erythropoetin (EPO) zur Verfügung stünde [Hegstrom et al. 1961 (37)]. Allerdings gelang es erst im Oktober 1983 Lin et al. (62) und Jacobs et al. (43) das Gen für humanes Erythropoetin zu exprimieren und zu klonieren. Die Zahl der Transfusionen konnte nach der Einführung Erythropoese stimulierender Faktoren (ESF - Erythropoiesis-Stimulation Faktor) im Jahre 1989 deutlich reduziert werden.

Es ist bekannt, dass eine Verbesserung der Anämie bei Dialysepatienten durch Erythropoese stimulierende Substanzen zu einer Steigerung der Lebensqualität führt. Allerdings erreichen derzeit nur 2/3 der deutschen Dialysepatienten, die von den Leitlinien empfohlenen Hämoglobinwerte von 11-12 g/dl [KDOQI Guidelines 2006 (49), Pisoni RL et al. 2004 (92)]. Da es sich in einigen epidemiologischen Studien gezeigt hat, dass bereits gelegentliche Perioden unterhalb des Schwellenwertes von 11 g/dl Hb zu einer signifikanten Steigerung des Risikos für Hospitalisation und Mortalität im Folgejahr führen, empfehlen die europäischen Leitlinien zur Therapie der renalen Anämie EPBG (European Best Practice Guidelines) und US amerikanischen Richtlinien NKF-K/DOQI (Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease) bei niereninsuffizienten Patienten stabile Hämoglobinwerte über 11 g/dl [EBPG Update 2004 (26), KDOQI Guidelines 2006 (49), Ofsthun NS et al. 2005 (88)]. Gleichzeitig warnen die NKF-KDOQI Guidelines vor anhaltenden hohen Hämoglobinwerten über 13 g/dl, da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen zunimmt. So zeigte sich in einer Studie eine signifikante Zunahme von kardio-vaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Herzversagen, Schlaganfall) sowie eine erhöhte Mortalität in der Gruppe mit Hb- Werten über 13,5 g/dl [Singh AK et al. 2006 (111)]. Auch aus einer anderen Studie ist bekannt, dass die Patienten nicht von einer frühzeitigen und vollständigen Anämiekorrektur hinsichtlich des kardio-vaskulären Risikos profitieren. Allerdings hat sich eine signifikante Verbesserung der allgemeinen Gesundheit und physiologischen Funktion gezeigt [Drüeke TB et al. 2006 (24)]. Somit stehen unverändert Bemühungen im Vordergrund, ESF's zu

entwickeln, die auch unter sozio-ökonomischen Aspekten eine Hämoglobinstabilität gewährleisten.

Bei Markteinführung der kurzwirksamen EPO-Formen vor etwa 20 Jahren wurde laut Hersteller eine 3-mal wöchentliche i.v. Applikation für die Korrekturphase empfohlen, um die nötigen Hb-Zielwerte aufrecht zu halten. Für die Erhaltungsphase ist allerdings die Applikationsfrequenz durch den Hersteller nicht eindeutig definiert [Roche, NeoRecormon® 2007 (104)].

Es gibt immer wieder Diskussionen über mögliche Applikationsfrequenzen. Aktuelle Studien sollen stabile Hb-Werte bei einer 1-mal wöchentlichen oder sogar bei einer einmaligen Gabe alle 2 Wochen nachweisen und somit eine Gleichwertigkeit kurzwirksamer Erythropoese stimulierender Substanzen, wie Epoetin alfa und beta gegenüber länger wirksamen Präparaten, wie Darbepoetin alfa, zeigen [Carrera F et al 2007 (19), Hymes J et al. 2007 (42)].

3. Grundlagen

3.1. Epidemiologie

Als Hauptursache des chronischen Nierenversagens werden der Diabetes mellitus (34 %) und die vaskuläre Nephropathie (23 %) angesehen [Frei U, Schober HJ 2008 (32)]. Der durchschnittliche Anteil an relativ anämischen Patienten steigt von 27% bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min/1,73m² Körperoberfläche, auf etwa 76% bei einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min/1,73m² Körperoberfläche an [McClellan W et al. 2004 (73)]. Unter einem Diabetes mellitus besteht eine 2-3-mal höhere Wahrscheinlichkeit eine Anämie zu entwickeln als bei den restlichen Ursachen der Niereninsuffizienz. Die Entstehung der Anämie beginnt recht früh, zum Teil auch schon ohne eine klinisch manifeste Nephropathie [Thomas MC et al. 2003 (120)]. Dies hängt mit der diabetischen Hyperfiltration oder mit der eingeschränkten Erythrozyten-Deformierbarkeit zusammen [Al-Khoury S et al. 2006 (6)]. Ferner stellt die renale Anämie bei den Typ 2 Diabetikern einen unabhängigen Prädiktor der Progression der Niereninsuffizienz dar [Mohanram A et al. 2004 (78)].

Es werden deutlich mehr Männer (60%) als Frauen (40%) dialysepflichtig. Dialysepflichtige Patienten versterben je nach Alter in 38 – 40% an kardialen Komplikationen und in 17 – 19% an Infektionen [Frei U, Schober HJ 2008 (32)].

Als weitere wichtige Ursachen der renalen Anämie sind die polyzystischen Nierenerkrankungen mit einer Inzidenz von 4 % im Jahr 2005, sowie der Zustand nach einer Nierentransplantation zu nennen [Frei U, Schober HJ 2008 (32)].

3.2. Physiologie und Pathophysiologie

Als Anämie wird eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl unter die alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte bezeichnet [Berdel WE et al. 2004 (9)]. Dies bedeutet für Männer unter 70 Jahre eine Abnahme des Hämoglobins unter 13,5 g/dl und für Männer über 70 Jahre unter 12,0 g/dl. Bei Frauen spricht man altersunabhängig ab einem Hämoglobin unter 12,0 g/dl von einer Anämie. Ebenfalls spricht man ab einer Reduktion des Hämatokrit-Wertes unter 40% bei Männern und 37% bei Frauen von einer Anämie [EBPG Update 2004 (26)].

Die renale Anämie ist eine frühzeitige Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz. Diese deutet sich bei Männern unterhalb einer durchschnittlichen Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min. und bei Frauen unterhalb einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min. an [Hsu CY et al. 2002 (40)].

Kreatinin-Clearance (ml/min.)	Hb Abnahme Frauen (g/dl)	Hb Abnahme Männer (g/dl)
> 80	Referenz	Referenz
80 > 70	-0,0	-0,1
70 > 60	-0,1	-0,2
60 > 50	-0,1	-0,3
50 > 40	-0,2	-0,4
40 > 30	-0,4	-0,8
30 > 20	-1,0	-1,4
< 20	-2,3	-2,7

Tabelle 1: *Abhängigkeit des Hämoglobinspiegels von der Nierenfunktion*

Bei der renalen Anämie handelt es sich um eine normochrome-normozytäre Anämie, welche bei der chronischen Niereninsuffizienz überwiegend als Folge der reduzierten Erythropoetinproduktion der erkrankten Niere auftritt [Berdel WE et al. 2004 (9), Erselv AJ et al. 1997 (30), Editorial Review 1985 (29), Caro J et al. 1979 (18), Rhyner K et al. 1989 (98), Urabe A et al. 1987 (125)]. Die Ursache hierfür ist der Gewebeuntergang in der Niere mit dem Verlust, der Erythropoetin produzierenden peritubulären interstiellen Fibroblasten.

Bei Patienten, die an einer nicht renalen Anämie leiden, zeigt sich eine inverse Beziehung zwischen der Höhe des Hämatokrit und der Serumkonzentration von Erythropoetin [Rhyner K et al. 1989 (98)]. Bereits wenige Stunden nach einem eingetretenen Blutverlust kann man einen Anstieg der Serum-Erythropoetinkonzentration verzeichnen [Rhyner K et al. 1989 (98), Urabe A et al. 1987 (125)]. Bei Patienten mit Nierenversagen kommt es als Folge des Gewebeunterganges zu einer reduzierten Reaktion der Erythropoetinsynthese auf eine Anämie [Caro J et al. 1979 (18), Meinen M et al. 1992 (75), Peters HD 1994 (91), Regidor DL et al.

2006 (97)]. Zwar liegt der Erythropoetinspiegel bei Dialysepatienten meist noch im Referenzbereich der Allgemeinbevölkerung, allerdings ist dieser im Vergleich zu nierengesunden, ebenfalls anämischen Patienten inadäquat niedrig, denn deren Werte liegen im Vergleich um das 10- bis 100 fache höher.

Bei Dialysepatienten entwickelt sich durch die gestörte Erythrozytenbildung, die Blutverluste während der Dialyse sowie durch die häufig bestehenden gastrointestinalen Blutungen infolge einer urämischen Thrombozytopenie, eine negative Erythrozyten- und Eisenbilanz. Zusätzlich hemmen die durch die Niereninsuffizienz anfallenden toxischen Substanzen die Erythropoese und verkürzen durch eine Schädigung der Erythrozyten deren Überlebenszeit [Bodeman H et al. 1992 (13), Grützmaker P et al. 1992 (35)]. Letzteres führt in Verbindung mit der Neozytolyse und Eryptose (siehe unten) zu einer gesteigerten Hämolyse. Des Weiteren kann es bei Dialysepatienten als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus zur Knochenmarkfibrose kommen. Dies führt zu einer verminderten Erythropoese, welche sich durch eine Abnahme der Retikulozytenzahl in der peripheren Blutbahn nachweisen lässt [Berdel WE et al. 2004 (9)]. Zusätzlich kommt es bei Dialysepatienten häufig zu einem Mangel an Eisen, selten auch an Folsäure und Vitamin B12. Dies begünstigt zusätzlich die Ausbildung einer Anämie [Peters HD 1994 (91), Pronai W et al 1993 (95)].

Die Auswirkungen der Anämie sind vielfältig und keineswegs spezifisch. Sie sind die Folge einer Minderversorgung der einzelnen Gewebe mit Sauerstoff. Die Symptome weisen keine enge Korrelation mit der Ausprägung der Anämie auf. Im Vordergrund der Beschwerden steht eine reduzierte körperliche sowie geistige Leistungsfähigkeit. Zusammen mit Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerz, Herzklopfen, Ohrensausen, Belastungs- und Ruhedyspnoe kann es zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität kommen [Berdel WE et al. 2004 (9), Valderrabano F et al. 2001 (126)].

3.2.1. Erythropoese

Die Erythropoese läuft beim Erwachsenen im Knochenmark ab und dauert 7 Tage. Die normale Lebensdauer eines Erythrozyten beträgt beim Gesunden 120 Tage. Während der Erythropoese durchlaufen die Zellen verschiedenen Reifestadien. Vom Proerythroblasten über die Stufen des basophilen Makroblasten, polychromatischen Makroblasten, polychromatischen Normoblasten zum oxyphilen Normoblasten. Dieser stößt seinen Kern aus und wird dadurch zum Retikulozyten (Proerythrozyt). Der Retikulozyt tritt dann aus dem Knochenmark in die Blutbahn über und reift dort vollständig aus. Aus einem Proerythroblasten entstehen 16 Erythrozyten. Die Reifung vom Retikulozyten zum Erythrozyten dauert 1-2 Tage [Berdel WE et al. 2004 (9), Schmidt FR, Thewes G, Lang F (107)]. Als Maß für die Effektivität der Erythropoese wird die absolute und relative Retikulozytenzahl gesehen.

3.2.2. Erythropoetin (EPO)

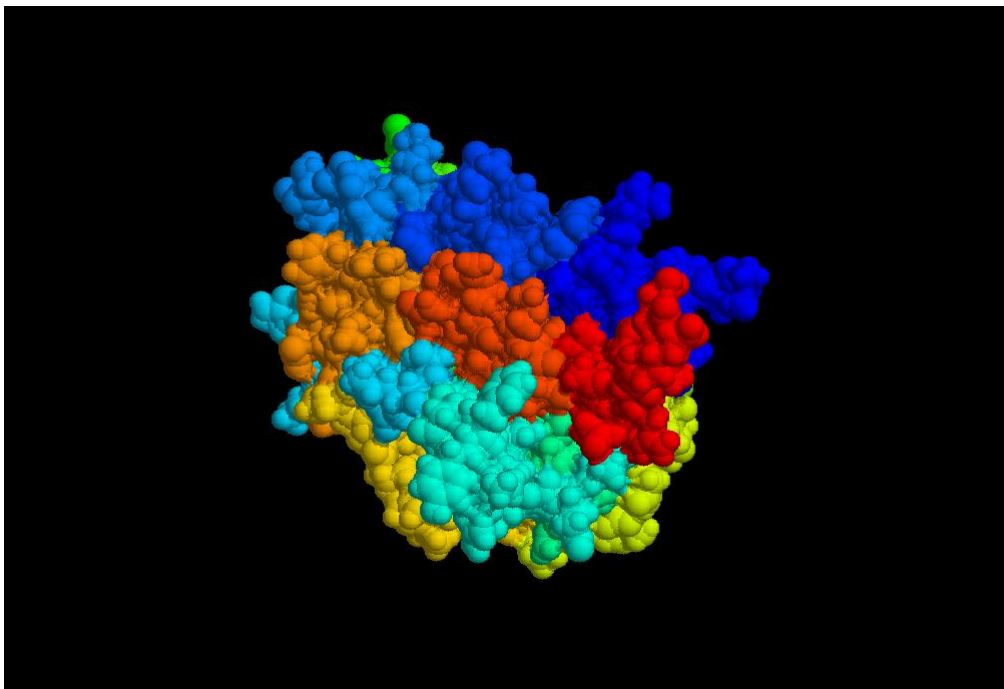


Abb. 1 : Räumliche Darstellung von Erythropoetin, Quelle:
http://www.antidopingresearch.org/PressRoom_images_illustrations.html

Erythropoetin ist ein Glykoproteinormon mit einem Gewicht von 30,4 kDa, welches zu den hämatologischen Wachstumsfaktoren zählt (Abb.1) [Meinen M et al. 1992 (75), Peters HD 1994 (91)]. Es stimuliert die Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Progenitorzellen zu reifen Erythrozyten im Knochenmark. Den Hauptproduktionsort für das körpereigene EPO stellt mit 75% die Niere dar [Acker H 1994 (2)]. Allerdings wird es auch zu etwa 10-15% in der Leber und in geringen Mengen auch in Makrophagen, Astrozyten oder Ovarien gebildet [Rich I 1987 (103)]. Erythropoetin wird nicht wesentlich gespeichert. EPO ist ein sialinisiertes Polypeptid aus 165 Aminosäuren [Recny MA et al. 1987 (96)] und 40% Zucker. Es enthält vier Kohlenhydratketten mit endständigen Sialinsäuren, welche entscheidend sind für die Stabilität und somit biologische Aktivität des Hormons. Die pharmokodynamischen Eigenschaften, die Halbwertszeit sowie die biologische Aktivität des Hormons werden durch die Anzahl der Kohlenhydratketten und die endständigen Sialinsäuren bestimmt [Sytkowski AJ et al. 1991 (119), EBPG 1999 (27), Dube S et al. 1998 (25)].

Die normale Serumkonzentration von endogen produziertem Erythropoetin beträgt 13-28 mU/ml. Die Konzentration des Serumerythropoetins zeigt einen zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum am Nachmittag. Mit Zunahme des Alters schwächt sich die Intensität dieses Rhythmus ab [Koury MJ et al. 1990 (52)]. Die Verstoffwechslung ist ein Prozess, welcher einer Sättigung unterliegt. Dieser erfolgt überwiegend EPO-Rezeptor vermittelt durch Internalisierung in die jeweiligen Zielzelle [Gross AW et al. 2006 (34), Verdier F et al. 2000 (128)].

Aktuell wird auch dem lymphatischen System eine bedeutende Rolle für den EPO-Abbau zugeschrieben. Es wird ein nicht EPO-Rezeptor vermittelter Abbau im Interstitium durch das retikulo-endotheliale System angenommen [Agoram et al. 2008 (3)].

Frühere Vorstellungen hinsichtlich des wesentlichen Abbaus durch die Leber und Niere konnten nicht bestätigt werden [Gross AW et al. 2006 (34), Jelkmann W 2004 (45), Agoram et al. 2008 (3)]. Natürliches und rekombinantes Erythropoetin wird nur zu 3-10% über die Nieren ausgeschieden [Markham A et al. 1995 (72), Rosse W et al. 1964 (105), Spivak J et al. 1989 (114)]. Die Ausscheidung durch die Niere scheint durch stark verzweigte Zuckerketten und deren Ladung am EPO-Molekül verhindert zu werden.

3.2.3 Regulierung der EPO-Synthese

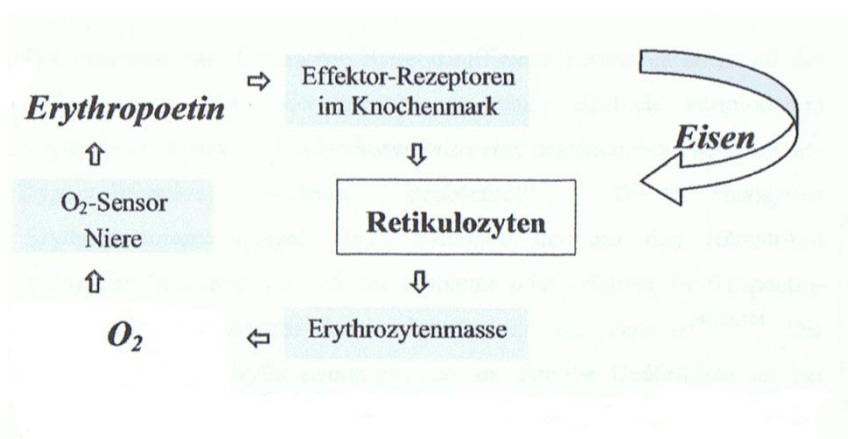


Abb.2: Feedback-Regulation der Bildung von roten Blutzellen [Mossey TR et al. 1988 (79), Peters HD 1994 (91)] (Modifiziert nach Erslev 1991; Erythropoetin Titers in Health and Disease; Sem Hematol 28 Suppl. 3; 1991)

Die renale Erythropoetinsynthese ist in erster Linie vom Sauerstoffpartialdruck (pO_2) des Nierengewebes abhängig [Jelkman W 2007 (46)] (Abb.2). Die endogene Erythropoetinbildung wird durch eine Anämie, bzw. eine Hypoxie stimuliert. Während einer Hypoxämie kommt es intrazellulär zur Bildung des hypoxie-induzierten Faktors HIF-1. Dieser Faktor ist ein heterodimeres Protein, das aus zwei Untereinheiten (α , β) besteht. Dieses Protein bindet an einen sauerstoffempfindlichen Verstärker des Erythropoetins-Gens und wirkt dort als Transkriptionsfaktor, wodurch schließlich die EPO-Produktion verstärkt wird [Semenza GL et al. 1992 (108)]. Erythropoetin stellt somit einen sauerstoffabhängigen hämatopoetischen Wachstumsfaktor dar und stimuliert im Knochenmark die Bildung von Erythrozyten. Es aktiviert dort die erythropoetischen Vorläuferzellen (C-FU, G-FU) über einen extrazellulären, membrangebundenen Rezeptor der eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang setzt [Klingmüller U et al. 1995 (51)]. Bei erhöhtem Erythropoetinspiegel im Serum, zum Beispiel durch eine Hypoxie oder Anämie verursacht, kommt es mittels einer beschleunigten Ausreifung von BFUe (erythroid blast forming units) zunächst zu reifen BFUe und später zu CFUe (erythroid colony forming units). Erythroblasten und Retikulozyten treten früher in die Blutbahn über. Ein Modell [Zhang DE et al. 1996 (132)] zur Hämatopoese zeigt, dass Erythropoetin in erster Linie für die Verlängerung der Überlebenszeit von erythroiden Vorläuferzellen verantwortlich ist, in dem es die Anzahl und Differenzierung von erythropoetischen Vorläuferzellen primär durch Apoptosehemmung reguliert [Mulcahy L 2001 (80)]. Der Apoptose verhindernde Effekt konnte in einer Studie [Lin CS et al. 1996 (61)] an Mäuseembryonen, denen das EPO-R Gen fehlte, beobachtet werden. Es kam zum

Absterben der erythroiden Vorläuferzellen im späten CFUe-Stadium. Fehlt Erythropoetin, wird die intrazelluläre Signalkaskade nicht aktiviert und die Apoptose nicht verhindert. Die erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark sterben ab [Koury MJ et al. 1990 (52), Rice L et al. 2001 (101)]. Auf diese Weise reguliert Erythropoetin die Anzahl an erythroiden Vorläuferzellen, welche im Knochenmark für die Erythropoese zur Verfügung stehen. Fällt der Erythropoetin-Spiegel unter einen bestimmten Schwellenwert, dann stehen im Knochenmark weniger Zellen zur Verfügung, die sich zu Erythrozyten entwickeln können. Die Differenzierung der multipotenten Vorläuferzelle zu einer erythroiden Vorläuferzelle scheint hierbei eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Durch das Erythropoetin kommt es zu einer verstärkten Stimulation der Erythropoese, indem es bei den Kolonie formierenden Einheiten (CFU-E) erythroider Zellen eine Proliferation und Differenzierung von den Normoblasten zum Retikulozyten initiiert (Abb.3). Der Retikulozyt tritt bereits früher in die Blutbahn über. Durch einen überdurchschnittlichen Retikulozytenanstieg kann die Effektivität der Erythropoese überschätzt werden.

Die Erythropoese im Knochenmark kann sich durch die erhöhten Serumspiegel von Erythropoetin von ursprünglich sieben auf zwei Tage verkürzen [Powers P 1995 (94), Singbartl G et al. 1995 (110)]. Durch die vermehrte Ausschüttung von Retikulozyten aus dem Knochenmark in die Blutbahn kommt es bei einer normal stimulierbaren Erythropoese nach drei bis vier Tagen zu einem Anstieg des Hämoglobins und Hämatokrits. Durch den damit verbesserten Sauerstofftransport und die in Folge verbesserte Gewebeversorgung fällt der Reiz für die gesteigerte Erythropoetinsynthese weg.

Neben der Wirkung auf die Erythrozytenvorläufer hat EPO über den EPO-Rezeptor auch Einfluss auf Endothelzellen [Ribatti D et al., 1999 (99)]. Ein Mangel an EPO führt zu einer veränderten Wechselwirkung zwischen Endothelzellen und Makrophagen, was zu einer Erythrophagozytose führt. In der Milz konnte eine besonders hohe Dichte an EPO-Rezeptoren gefunden werden. Während eines EPO-Mangels kommt es hier zur Phagozytose junger (Neozytolyse) und reifer (Eryptose) Erythrozyten [Lang KS et al. 2005 (54)].

Hierdurch wird auch die Überlebenszeit der Erythrozyten durch Hämolyse im Rahmen der Urämie und des EPO-Mangels reduziert [Bodeman H et al. 1992 (13), Lang KS et al. 2005 (54)].

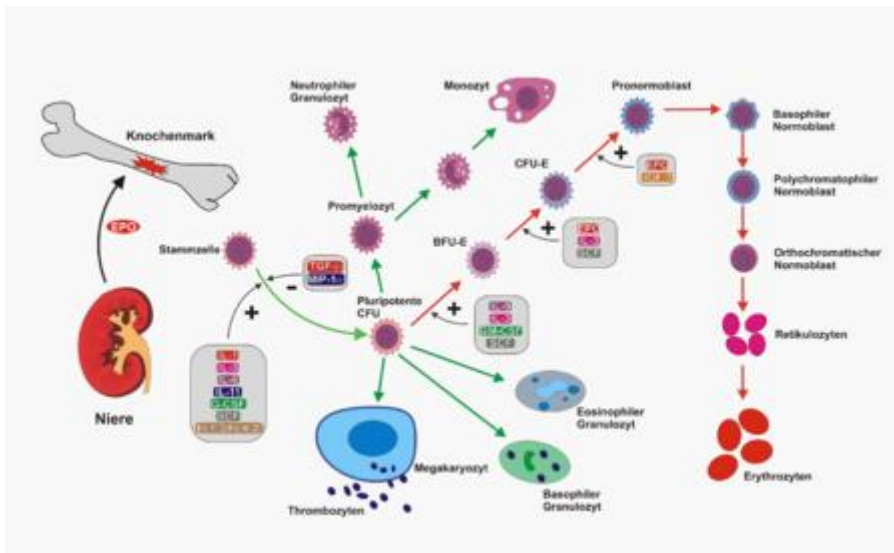


Abb. 3: Schnittstellen der Wirkung von EPO während der Hämatopoese (modifiziert nach G. Croston); rote Pfeile: Erythropoese; TGF = Transforming Growth Factor; MIP = Macrophage Inflammatory Protein; IL = Interleukin; G-CSF = Granulocyte-Colony Stimulating Factor; SCF = Stem Cell Factor; IGF = Insulin-like Growth Factor; FLT-3/FLK-2 = Rezeptor-Tyrosinkinase; BFU-E = Erythroid Burst Forming Unit; CFU-E = Erythroid Colony Forming Unit

3.2.4. EPO-Schwellenwert

Die unterstützende Wirkung des Erythropoetins auf die Erythropoese setzt erst durch Überschreiten eines bestimmten Wertes ein. Dieser Wert wird auch als Schwellenwert bezeichnet. Der Schwellenwert ist nicht fest definiert, sondern variiert je nach aktuellen physiologischen Bedingungen. Oberhalb dieses Wertes kommt es zu einer Unterdrückung der Neo-Zytolyse und der Eryptose (s.u.) (Abb. 5). Studien sprechen dafür, dass im Vergleich zu kurzwirksamen ESF langwirksame ESF-Formen den erythropoetischen Schwellenwert länger überschreiten können [Messa P et al. 2006 (76), Biggar P et al. 2008 (11)]. Dies führt zu einer effizienteren Stimulation der Erythropoese.

3.3. Rekombinantes Erythropoetin

Ziel der klinischen Erythropoetinsubstitution ist eine Erhöhung des Hämatokrits. Gentechnologisch hergestelltes rekombinantes humanes Erythropoetin entspricht in seinem Aufbau und seiner Wirkungsweise dem natürlichen endogenen Erythropoetin. Die hierfür nötige Applikationsdosis richtet sich nach der Höhe der nötigen Hämatokritänderung und der Applikationsform (subkutan versus intravenös). In der Korrekturphase der Therapie der renalen Anämie mit Epoetin beta bei chronischer Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflichtigkeit wird die Gabe von 3-mal 40 I.E./kgKG/Woche i.v. oder 3-mal 20 IE/kgKG/Wo s.c. empfohlen [Roche. Juli 2007 (104)].

Rekombinantes humanes Erythropoetin kann jeweils im Rahmen der aktuellen Zulassungsbedingungen sowohl intravenös als auch subkutan appliziert werden. Allerdings haben sich deutliche pharmakokinetische Unterschiede im Vergleich der beiden Applikationsformen gezeigt [Kampf D et al. 1989 (48), Kroemer G et al. 1990 (53), Macdougall IC 1989 (68)]. Dies liegt vor allem an der verzögerten Resorption des subkutan verabreichten rHuEPO im Vergleich zu der intravenösen Applikation [Kampf D et al. 1989 (48), Macdougall IC 1989 (68)]. Das intravenös applizierte rHuEPO hat eine Bioverfügbarkeit von 100%. Im Vergleich dazu stehen bei der subkutanen Verabreichungsform nach 24h nur 21,5% und nach 72h nur 31% zur Verfügung. Allerdings kommt es bei der i.v. Gabe zu einer 3,5 fach schnelleren Elimination [Peters HD 1994 (91)]. Die Maximalkonzentration im Serum ist bei der i.v. Applikation sofort und bei der s.c. Applikation verzögert erst nach 12h erreicht [Markham A et al. 1995 (72), Shimosska A 1994 (109)]. Von der 36. bis zur 96. Stunde nach Applikation des rHuEPO sind die Serumspiegel bei s.c. Gabe höher als bei der i.v. Applikation [Shimosska A 1994 (109)].

Parameter	Art der Verabreichung	
	intravenös	subkutan
Bioverfügbarkeit (%)	100	21,5 (nach 24 h) 31 (nach 72 h)
t_{\max} (h)	0	5-18
Halbwertszeit der Elimination (h^{-1})	8 (3-16)	28
Verteilungsvolumen (ml/mg)	21-107)	
Konstante der Eliminationsrate (h^{-1})	0,087	0,025
Serum-Clearance (ml/min/kg)	0,047 (0,032-0,085)	

Tabelle 2: Vergleich pharmakokinetischer Parameter nach intravenöser und subcutaner Anwendung von rHuEPO-Einzeldosen bei Dialysepatienten

3.3.1. Epoetin alfa

Epoetin alfa war das erste rekombinant hergestellte EPO. Epoetin alfa wird aus dem Überstand chinesischer Hamster-Ovarialzellen gewonnen, welche mit dem humanen EPO-Gen transferiert wurden. Es hat eine Masse von ca. 30 k Dalton. Durch seine hohe Affinität zum EPO-Rezeptor wird es durch Internalisierung relativ schnell aus der Zirkulation entfernt, so dass eine nur kurze Serumhalbwertszeit (i.v.: 6,8 h, s.c.: 19,4h) resultiert.

3.3.2. Epoetin beta

Epoetin beta wird ebenfalls aus dem Überstand von chinesischen Hamster-Ovarialzellen gewonnen und besitzt im Vergleich zu Epoetin alfa eine geringfügig höhere Molekülmasse, sowie eine geringfügig längere Serumhalbwertszeit (i.v.: 8,8h; s.c.: 24,2h).

Die Isoformen Epoetin alfa und Epoetin beta unterscheiden sich durch unterschiedliche Glykosilierungen. Diese führen zu veränderten pharmakokinetischen und pharmokodynamischen Eigenschaften, welche so gering sind, das sie für den klinischen

Gebrauch nur eine geringe, bzw. keine wesentliche Relevanz haben [Halstenson et al. 1991 (34), Skibeli V et al. 2001 (112), Storing PL et al. 1998 (116)].

3.3.3. Darbepoetin alfa

Darbepoetin alfa wird ebenfalls aus dem Überstand von chinesischen Hamster-Ovarialzellen gewonnen unterscheidet sich jedoch von Epoetin durch den Austausch von fünf Aminosäuren, welche den Einbau zweier zusätzlicher Kohlenhydratketten ermöglichen. Somit stehen bis zu acht Bindungsstellen für Sialinsäure zur Verfügung [Macdougall IC et al. 1999 (69)], welche das Hormon vor der Internalisierung und der Metabolisierung schützen. Der molekulare Unterschied verlängert die Zirkulations-Halbwertszeit von intravenös appliziertem Darbepoetin alfa um den Faktor 3 (25,3 Stunden) im Vergleich mit intravenös applizierten Epoetin beta (8,8 Stunden) oder Epoetin alfa (8,5 Stunden) [Halstenson CE et al. 1991 (36), Jelkman W 2004 (45), Macdougall IC et al. 1999 (69), Mossey TR et al. 1988 (79), Nissenson AR 1992 (85), Portoles J et al. 2005 (93)].

Darbepoetin alfa besitzt eine geringere Rezeptoraffinität als rHuEPO, es bindet kürzer an den Rezeptor und dissoziiert leichter, so dass es langsamer abgebaut wird. Hierdurch sind mehr Rezeptorkontakte möglich, was zu einer höheren biologischen Aktivität im Vergleich zu rHuEPO führt [Gross AW et al. 2006 (34)].

Durch die verlängerte Serumhalbwertszeit kann der Wirkspiegel länger über der minimal die Erythropoese stimulierenden Konzentration gehalten werden, woraus eine längere Wirkdauer und daraus wiederum eine reduzierte Applikationsfrequenz resultiert.

3.3.4. Nebenwirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie mit rekombinantem humanen Erythropoetin zählen Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Tachykardie, Gerinnungsstörungen und Bluthochdruck. In einer Studie zeigte sich in Rinderendothelzellen aus Pulmonalarterien unter dem Einfluss von EPO ein Anstieg des intrazellulären Kalziums und des Endothelins-1 [Carlini RG et al. 1995 (17)]. Dies scheint durch eine Steigerung der DNS- und Proteinsynthese einen Proliferationsreiz darzustellen, welcher zu vaskulären Veränderungen führt [Nagai T et al. 1995 (81)]. EPO kann so als ein möglicher Faktor für die

Entwicklung einer Hypertonie gesehen werden [Lengenfeld MR et al. 1997 (59)]. Etwa ein Drittel der Patienten mit Niereninsuffizienz sind von einem Anstieg des Blutdruckes betroffen. Dies betrifft vor allem die diastolischen Werte [Zachee P 1995 (131)].

Durch die Steigerung der Menge von Erythrozyten kommt es zu einer Zunahme der Viskosität des Blutes, gelegentlich auch zu einer Zunahme der Thrombozyten. Folglich steigt das Risiko für Herzinfarkt, Apoplex, instabiler Angina pectoris oder tiefer Beinvenenthrombose an. Im Rahmen der Hämatokritsteigerung erhöht sich das Risiko für einen Verschluss des Dialyse-Shuntes. Da Bluthochdruck und Thrombosen mit der vasodilatatorischen Gegenregulation bei deutlich erniedrigten Hämoglobinwerten und schnellem Hämoglobinanstieg in Zusammenhang gebracht wurden, werden heute hohe rHuEPO-Dosierungen und ein schneller Hämoglobinanstieg nicht mehr empfohlen. Aktuell wird das Erreichen des Zielwertes innerhalb eines Zeitraumes von vier Monaten gefordert [EBPG Update 2004 (26)].

Durch gegen Erythropoetin gerichtete neutralisierende Antikörper kann eine aregenerative Anämie (pure red cell aplasia) entstehen. Da es sich bei Erythropoetin um einen Wachstumsfaktor handelt und Erythropoetin-Rezeptoren auch auf der Oberfläche von Tumorzellen gebildet werden, kann durch Erythropoetin das Wachstum von Malignomen jeglicher Art stimuliert werden.

In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von Hautreaktionen wie zum Beispiel Ausschlag oder Juckreiz, sowie in sehr seltenen Fällen über anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei < 0,01% der Patienten kommt es zu Beginn der Therapie zu Grippe-ähnlichen Beschwerden wie Fieber, Kopfschmerzen oder Frösteln [Roche, Neorecormon® 2007 (104)].

3.4. EPO-Rezeptor

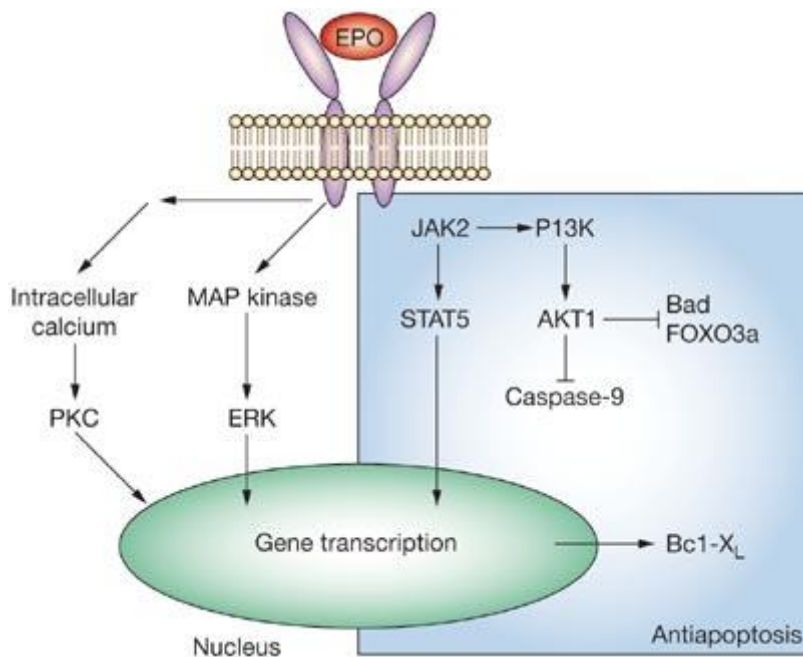


Abb. 4: JAK-STAT Signalweg nach EPO-Bindung an seinen Rezeptor, Quelle: *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* (2006) 3, 563-572 doi:10.1038/ncpcardio0609

Der EPO-Rezeptor gehört zu den Zytokinrezeptoren der Klasse I und besteht aus zwei Untereinheiten (Homodimere) (Abb. 4). Die Untereinheiten bestehen aus extrazellulären, transmembranären und zytosolischen Anteilen [Yousoufian H et al. 1993 (130)]. Das EPO-Molekül weist zwei Bindungsstellen für den Rezeptor auf. Das Molekül bindet an eine hochaffine Bindungsstelle des einen Rezeptormonomers und an eine niedrigaffine des zweiten Rezeptormonomers. Die beiden extrazellulären Rezeptormonomere verbinden sich zu einem Dimer, wodurch eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst wird. Durch die Bindung kommt es einer Konformationsänderung der intrazellulären Domäne des Rezeptors und zur Phosphorylierung intrazellulärer Enzyme (Tyrosinkinase JAK2). In der Folge wird die Proliferation und Differenzierung der erythroiden Vorläuferzelle im Knochenmark angeregt und die Zelle vor Apoptose geschützt [Jelkman W 2004 (45), Oda A, Sawada KL 2000 (87)]. Der Abbau erfolgt nach Internalisierung des Liganden-Rezeptorkomplexes durch proteolytischen Abbau in Lysosomen [Verdier F et al. 2000 (128)].

3.5. Neozytolyse und Eryptose

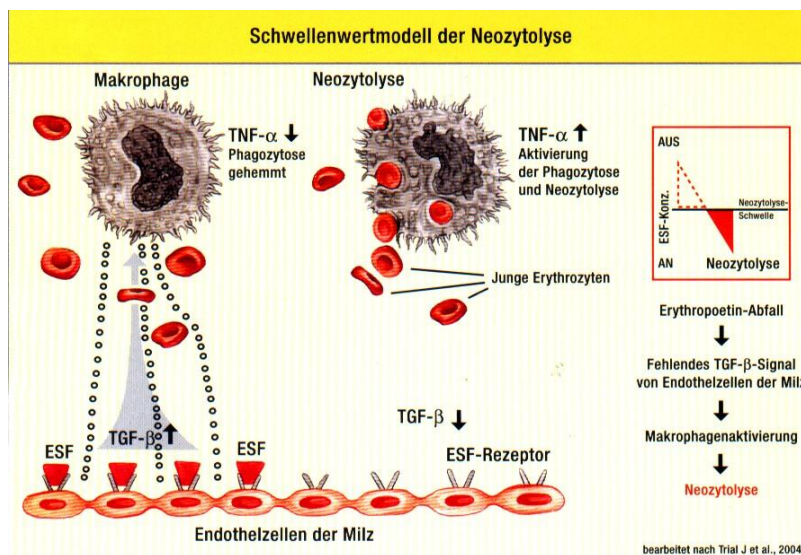


Abb.5: „Schwellenwertmodell der Neozytolyse“, (bearbeitet nach Trail J et al., 2004)

Erythropoetin-Rezeptoren konnten nicht nur auf erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark sondern verstärkt auch auf den Endothelzellen in der Milz nachgewiesen werden. Dort löst ein Abfall der Erythropoetin-Konzentration den Abbau durch Milzmakrophagen (Phagozyten) aus. Diese erkennen die wenige Tage alten jungen Erythrozyten (Neozyten) anhand von Oberflächenmolekülen und eliminieren diese durch Phagozytose. Der genaue Erkennungsmechanismus ist noch nicht bekannt. Dieser Vorgang wird als Neozytolyse bezeichnet [Rice L et al. 2001 (101)] (Abb.5). Als eine mögliche Ursache wird eine Abnahme der membranstabilisierenden Wirkung sowie eine Veränderung in der Zytokinproduktion diskutiert [Rice L et al. 2000 (102), Rice L et al. 2001(101), Trail J et al. 2004 (123)]. Reife Erythrozyten werden ebenfalls und vermutlich auf vergleichbarem Wege zerstört [Lang KS et al. 2005 (54)]. Dieser Vorgang wird als Eryptose bezeichnet. Hierbei führt eine Öffnung Ca^{2+} permeabler Kationenkanäle zur Ceramidbildung und Phosphatidserinumlagerung innerhalb der Erythrozytenmembran, wodurch die Erythrozyten durch die Makrophagen erkannt und in Folge eliminiert werden können [Lang KS et al. 2004 (55)].

3.6. Niereninsuffizienz-Einteilung

In Folge einer irreversiblen Reduktion der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren kommt es zur chronischen Niereninsuffizienz. Somit kommt es zu Störungen im Wasser- Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, zum Versagen der exkretorischen Nierenfunktion mit Ansammlung toxischer Substanzen. Die Reduktion der inkretorischen Nierenfunktion führt zu einer verminderten Produktion von Erythropoetin, Renin, Prostaglandinen sowie zu einer reduzierten Aktivierung von Vitamin D. Anfallende urämische Toxine können zu Gastroenteropathie, Pruritus und Polyneuropathie führen. Eine chronische Niereninsuffizienz liegt vor, wenn für länger als drei Monate eine Proteinurie oder eine Mikroalbuminurie, oder die GFR unter 60% der Norm abgefallen ist [Berdel WE 2004 (9)].

Die häufigsten Ursachen einer terminalen Niereninsuffizienz sind [Frei U, Schober HJ 2008 (32)]:

1. diabetische Nephropathie (Diabetes mellitus Typ I 4%, Diabetes mellitus Typ II 24%)
2. primäre und sekundäre Glomerulonephritiden (19%)
3. vaskuläre Nephropathien (17%)
4. chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen (12%)
5. polyzystische Nierenerkrankungen (7%)

3.6.1. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Stadium I: Nierenschädigung mit normaler oder erhöhter GFR

Es besteht eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion, wobei noch normale Retentionswerte im Serum vorliegen. Die Patienten sind symptomfrei. Die GFR ist normal bis leicht erhöht und liegt über 90 ml/min/1,73m² [NKF K/DOQI Guidelines 2002 (86)].

Stadium II: Nierenschädigung mit milder GFR-Reduktion

Es treten erste leichte Beschwerden auf. Die Patienten klagen zunehmend über Leistungsschwäche und Müdigkeit. Die GFR ist mit 60-89 ml/min/1,73m² leicht eingeschränkt. Ab diesem Stadium kann es bereits zur Ausbildung einer renalen Anämie,

eines Hypertonus sowie eines sekundären Hyperparathyroidismus kommen [Berdel WE 2004 (9)].

Stadium III: Nierenschädigung mit moderater GFR-Einschränkung

Die Nierenfunktion ist mit einer GFR von 30-59 ml/min/1,73m² moderat eingeschränkt [NKF K/DOQI Guidelines 2002 (86)]. Es kommt in zunehmendem Maße zu einer Natrium- und Wasserretention, was in Folge zur Ausbildung von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz führt. Durch die reduzierte Ausscheidungsfunktion der Niere beginnen sich urämische Stoffe im Körper an zu sammeln. Das Serumkalium kann bis auf Werte > 6 mg/dl ansteigen.

Stadium IV: chronisches Nierenversagen

Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch eine schwere Reduktion der GFR auf 15-29 ml/min/1,73m². Es kommt vermehrt zu einer deutlichen Überwässerung, zur Ausbildung einer Azidose und einer Hyperkaliämie sowie zu zusätzlichen Symptomen wie urämischer Foetor, urämische Enzephalopathie, urämische Perikarditis und Blutungsneigungen infolge einer gestörten Thrombozytenfunktion und einer verminderten Bildung des aggregationsfördernden ADP in den Erythrozyten [Berdel WE 2004 (9)].

Stadium V: Nierenversagen

Eine Reduktion der GFR unter 15 ml/min/1,73 m² macht eine Dialyse unumgänglich.

Stadium	Bezeichnung	GFR (ml/min/1,73m³)
I	Nierenschädigung bei normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
II	Nierenschädigung mit milder NI	60 - 89
III	mittelschwere NI	30 - 59
IV	schwere NI	15 - 29
V	Nierenversagen	≤ 15 (Dialyse)

Tabelle 3: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz [NKF K/DOQI Guidelines. 2002 (86)]

3.6.2. Therapie

Das frühzeitige Erkennen und die konsequente Behandlung von Diabetes mellitus und Hypertonus bei Risikopatienten stellt die wichtigste Maßnahme in der Therapie der Niereninsuffizienz dar.

In den Stadien I und II ist die Behandlung der verschiedenen Grunderkrankungen und das Erkennen einer bestehenden Nierenerkrankung die wichtigste Aufgabe. In den Stadien II bis IV steht die Behandlung von Herz-Kreislauf-Komplikationen und Folgeerkrankungen, sowie die Verhinderung einer weiteren Progression einschließlich der Therapie von Hypertonie, Anämie, Wasser- sowie Säurebasenhaushalt und Mineralisationsstörungen (Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Vitamin D-Mangel, Hyperparathyreodismus) im Vordergrund.

Ist das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreicht, ist ein Überleben des Patienten nur durch eine Dialyse oder Nierentransplantation möglich. Ohne eine solche Therapie kommt es zum Tod durch die Urämie. Ziel der Nierenersatztherapie ist die Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen wie zum Beispiel Harnstoff, Kreatinin und Urämetoxinen, sowie die Korrektur von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

Verfahren zur Nierenersatztherapie:

1. Hämodialyse
2. Hämofiltration
3. Hämodiafiltration
4. Peritonealdialyse
5. Nierentransplantation

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse der Anämietherapie von Patienten, die im Zeitraum von Dezember 2004 bis Januar 2006 am KfH Dialysezentrum Coburg behandelt wurden. Das Zentrum stellte 2005 bei allen Patienten die ESF-Behandlung von Darbepoetin alfa auf Epoetin beta um. Ziel der Umstellung war es, eine „nicht-Minderwertigkeit“ kurzwirksamer Epo-Formen im Vergleich zu langwirksamen Erythropoese stimulierenden Präparaten zu beweisen. In die Analyse einbezogen wurden Dialysepatienten, die mindestens 24 Wochen regelmäßig dialysiert und mit Darbepoetin alfa i.v. über mindestens 24 Wochen behandelt worden waren. Diese Voraussetzungen erfüllten 90 (68%) von insgesamt 132 Hämodialysepatienten. Von diesen waren 54 Patienten männlich (60%) und 36 weiblich (40%). Das durchschnittliche Alter lag bei $68,0 \pm 13,4$ Jahren. Als Hauptursachen für eine Dialysepflichtigkeit des Patientenkollektives sind der Diabetes mellitus (39%), die Glomerulonephritis (21%) sowie bei 20% der Patienten ein Nierenversagen ohne erkennbare Ursache zu nennen (Tabelle 1). In 6% konnte eine Glomerulonephritis durch eine Biopsie und in 15% klinisch diagnostiziert werden.

Es wurde der Verlauf der Hämoglobinwerte und ESF-Dosierungen während der letzten 12 Wochen vor, sowie die ersten 16 Wochen nach dem Wechsel von Darbepoetin alfa i.v. zu Epoetin beta i.v. (Abb.1) entsprechend der üblichen klinischen Routine ohne Vorgabe durch ein Studienprotokoll beurteilt. Um einen Vergleich eines analogen Zeitraums zu erreichen, wurden zusätzlich die letzten 4 Wochen vor dem Wechsel, mit den letzten 4 Wochen des Beobachtungszeitraumes nach der Umstellung verglichen (Abb. 1).

Durch eine zusätzliche dreimonatige Phase vor dem Beginn der Darbepoetin alfa-Analyse soll eine Beeinflussung der Ergebnisse durch instabile Hämoglobinwerte der neuen Dialysepatienten verhindert werden.

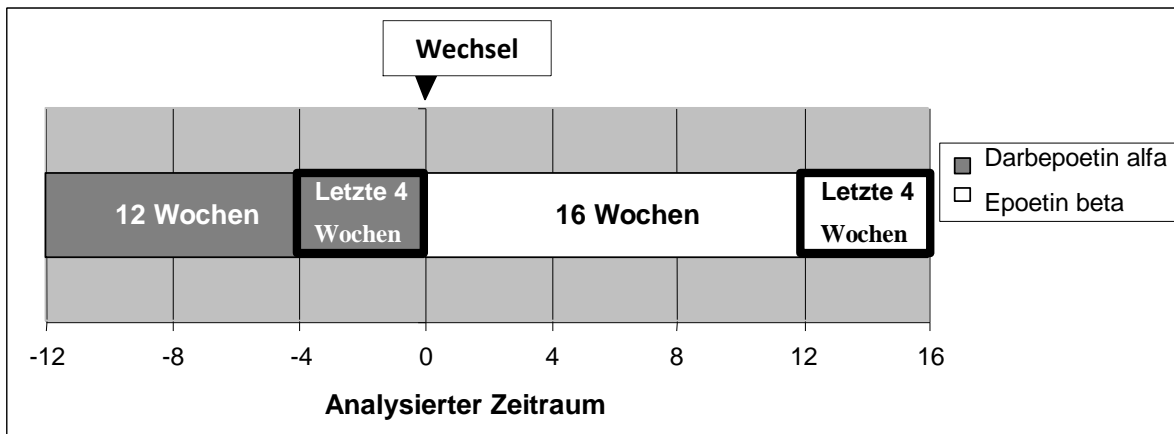


Abbildung 1: Graphische Darstellung des Analysezeitraumes der Umstellung von Darbepoetin alfa zu Epoetin beta. Die Analyse vergleicht die Darbepoetin alfa Behandlung während der letzten 12 Wochen vor dem Wechsel (links), sowie die ersten 16 Wochen nach der Umstellung auf Epoetin beta (rechts). Zusätzlicher Vergleich der Hb-Werte und ESF-Dosierungen während der jeweils letzten 4 Wochen beider Analysezeiträume.

4.2. Umstellung der ESF -Behandlung

Da die Patienten in der aktuellen Studie vor dem Wechsel auf Epoetin beta bereits ausreichend mit einem ESF behandelt worden waren, war eine initiale Korrekturphase nicht erforderlich. Die Applikationshäufigkeit der Erhaltungsdosis in dieser Studie entsprach den Angaben der Hersteller. Die entscheidende Frage beim Wechsel von Darbepoetin alfa zu Epoetin beta bezog sich auf die Dosiseffizienz.

Die nötige Epoetin beta Dosis nach der Umstellung wurde auf der Basis des in Europa empfohlenen äquimolaren Konversionsfaktors (1:200) berechnet und verglichen (1µg Darbepoetin alfa entsprechen 200 IU Epoetin beta) [Aljama P et al. 2001 (5), Nissenson AR et al. 2002 (84), Varenterghem Y et al. 2002 (127)].

Patienten, die nach der äquimolaren Umrechnung der Darbepoetin alfa-Dosis pro Woche höchstens 6000IE Epoetin beta benötigten und bisher einmal pro Woche Darbepoetin alfa erhalten hatten (56 Patienten, 62%), bekamen Epoetin beta auch nach der Umstellung einmal pro Woche. 27 Patienten (30%), deren errechnete Darbepoetin alfa Dosis mehr als 6000 IE Epoetin beta i.v. pro Woche betrug, wurden zweimal pro Woche behandelt, wohingegen Patienten, die Darbepoetin alfa jede zweite Woche bekamen (34 Patienten, 38%) auf eine wöchentliche Epoetin beta Gabe entsprechend der Hersteller-Empfehlungen umgestellt wurden.

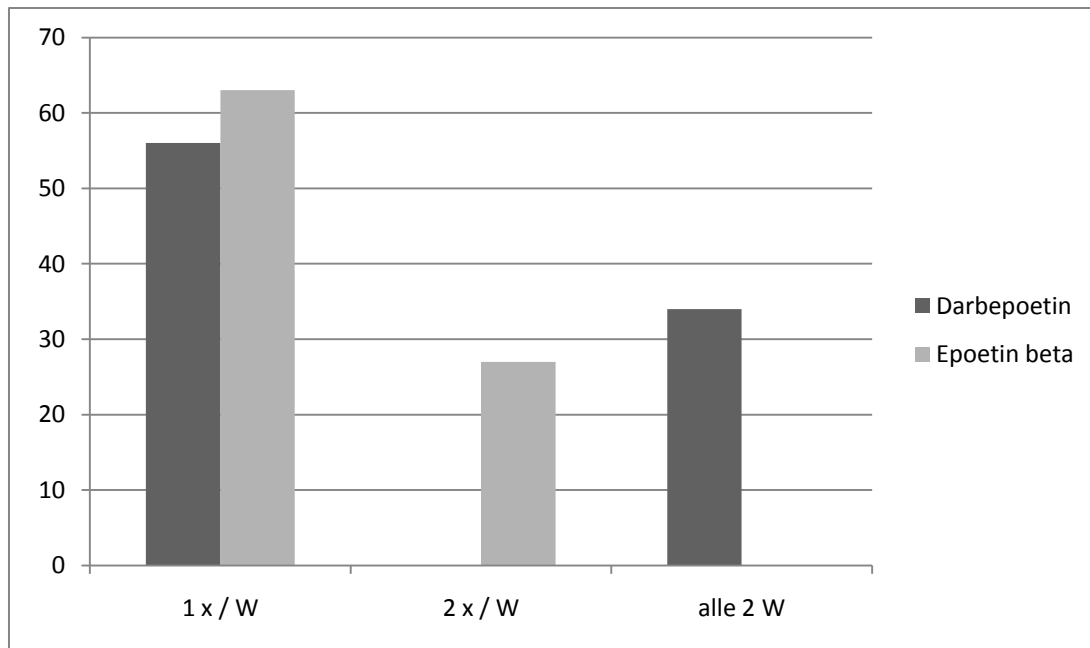


Abbildung 5: Häufigkeit der Applikation von Darbepoetin alfa und Epoetin beta im Vergleich (n=90).

Zu dieser Zeit lag der Hämoglobinzielwert in unserem Dialysezentrum zwischen 11 und 12 g/dl und somit im Bereich der EBPG/KOQI Empfehlungen.

4.3. Eisenbehandlung

Die Patienten bekamen einmal pro Woche 62,5 mg Eisen-(III)-Gluconat in 100 ml NaCl 0,9% intravenös während der letzten zwei Dialysestunden verabreicht, um unterstützend die Transferrin-Sättigung zwischen 20-30% aufrecht zu halten. Transferrinsättigungswerte unter 20% wurden mit 125 mg Eisen-(III)-Gluconat i.v. pro Woche therapiert, verteilt auf zwei Einzeldosen mit jeweils 62,5 mg Eisen-(III)-Gluconat, bis die Transferrinsättigung auf über 20% angestiegen war. Transferrinsättigungen unter 10% wurden mit 187,5 mg Eisen-(III)-Gluconat pro Woche behandelt, verteilt auf drei Einzeldosen mit jeweils 62,5 mg i.v. . Bei Transferrinwerten über 40% wurde die unterstützende Eisengabe unterbrochen.

4.4. PTH-Messung

Das PTH wurde früh in der Darbepoetin alfa Phase bestimmt und 8 Wochen nach Beendigung der Epoetin beta Phase kontrolliert, während die Verabreichung von Epoetin beta für 16 Wochen nach Abschluss des unmittelbaren Beobachtungszeitraums fortgesetzt wurde.

4.5. Analyse

Neben Hämoglobinwerten, der wöchentlichen ESF-Dosierung und Applikationsfrequenz der ESA-Behandlung wurden demographische und klinische Merkmale wie Alter, Geschlecht und zugrundeliegende Erkrankungen in die Analyse mit einbezogen. Weiterhin wurden die Häufigkeit und Dauer der Dialyse, Transferrinsättigung, CRP, Albumin, Calcium, Phosphat und die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate erfasst. Die Hauptanalyse verglich die Mittelwerte der drei großen Routinesammlungen in den 12 Wochen vor, mit den Mittelwerten der vier großen Routinesammlungen in den 16 Wochen nach der Umstellung der ESF-Therapie (Abb. 1). Zusätzlich wurden die Hämoglobinwerte und ESF-Dosierungen der letzten 4 Wochen beider Behandlungsperioden miteinander verglichen, um Zeitabstände gleicher Dauer zu analysieren.

4.6. Statistik

Die statistische Analyse dieser retrospektiven Studie erfolgte, unter Berücksichtigung der aktuellen Datenschutzbestimmungen, deskriptiv unter Verwendung der XLStat 2006 und Excel 2002 mit Unterstützung der Firma Alcedis GmbH Gießen. Die statistischen Signifikanzen wurden durch den doppelseitigen Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test, ein nicht-parametrischer Test für paarige Proben bestimmt. Der relative Dosierungsunterschied zwischen der basalen Darbepoetin alfa Dosis und der Zunahme der Dosierung unter Epoetin beta wurde mittels des Spearman's Korrelationskoeffizienten berechnet. Auf der Basis der prä- und postdialytischen Harnstoff-Reduktion wurde das Kt/V Verhältnis geschätzt ($Kt/V = 0,024 \times (1 - [\text{postdialysal BUN}/\text{prä-dialysal BUN}] \times 100 - 0,276)$ [Lowrie EG, Lew NL 1992 (66)]. Postdialytische Blutproben wurden zwischen 2 und 5 Minuten nach Beendigung der Dialyse abgenommen.

5. Ergebnisse

5.1. Dialyse

Die durchschnittliche Dialysehäufigkeit (3,0 x pro Woche vor und nach dem Behandlungswechsel) sowie die durchschnittliche Dialysedauer (13,8 h pro Woche vor und nach dem Wechsel) waren in beiden Beobachtungszeiträumen ähnlich. Der Kt/V betrug vor der Umstellung $1,38 \pm 0,22$ und nach dem Wechsel $1,39 \pm 0,4$ (Tabelle 2).

Tabelle 4. Dialysehäufigkeit und Dialysedauer, Kt/V, Transferrinsättigung und ESA Applikationsfrequenz der 90 Patienten, welche von Darbepoetin alfa auf Epoetin beta umgestellt wurden.

	Darbepoetin alfa Behandlung (Woche -12 bis 0)	Epoetin beta Behandlung (Woche 1 bis 16)
wöchentliche Dialysefrequenz		
2-mal n (%)	1 (1)	2 (2)
3-mal n (%)	89 (99)	88 (98)
<u>Dialysedauer</u>		
3 bis 4 Stunden n (%)	5 (6)	3 (3)
4 bis 5 Stunden n (%)	83 (92)	82 (91)
mehr als 5 Stunden n (%)	2 (2)	5 (6)
Kt/V	$1,38 \pm 0,22$	$1,39 \pm 0,24$

ESA Applikationsfrequenz		
alle zwei Wochen n (%)	34 (38)	0 (0)
einmal pro Woche n (%)	56 (62)	63 (70)
zweimal pro Woche n (%)	0 (0)	27 (30)
Transferrinsättigung		
< 20% n (%)	15 (20)	9 (12)
20 - < 30% n (%)	36 (49)	19 (25)
30 - < 50% n (%)	14 (19)	35 (47)
> 50% n (%)	9 (12)	12 (16)

5.2. ACE-Inhibitor und ARB Behandlung

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes erhielten 46 der 90 Patienten (51,1%) eine kontinuierliche ACE-Inhibitor Therapie, sowie 8 Patienten (8,9 %) kontinuierlich eine ARB Behandlung. 26 Patienten (28,9 %) nahmen weder einen ACE-Inhibitor noch eine ARB Behandlung in Anspruch. Während der Darbepoetin alfa Phase bekam ein Patient zusätzlich einen ACE-Inhibitor, während bei zwei Patienten die Therapie mit ACE-Inhibitoren beendet wurde. Während der Epoetin beta Phase wurde die ACE-Inhibitor-Behandlung bei drei Patienten begonnen. Bei vier Patienten wurden die ACE-Inhibitoren abgesetzt. Bei 80 Patienten (89%) blieb die restliche Medikation für die Zeit der Untersuchung unverändert.

5.3. Transferrin-Sättigung, CRP, Albumin, Calcium, Phosphat, PTH

Die durchschnittliche Transferrinsättigung während der 12 Wochen vor Umstellung der Anämietherapie lag bei 33% und erreichte in den 16 Wochen nach dem Therapiewechsel einen Wert von 36%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Transferrinsättigung. Beide Behandlungsphasen sind durch suffiziente Transferrinsättigungen gekennzeichnet (Tabelle 2). Nach der ESA-Umstellung konnte nur eine geringfügige Veränderung hinsichtlich des CRP und Albumins beobachtet werden. Das CRP lag während der Dauer der Darbepoetin alfa Behandlung im Mittel bei 2,0 mg/dl und nach dem Wechsel bei 1,7 mg/dl. Dagegen konnte eine geringe Zunahme der mittleren Albuminkonzentration (3,6 g/dl vor; 3,7 g/dl nach Umstellung) beobachtet werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Calcium-Plasmaspiegel (vorher 2,3 mmol/l; danach 2,4 mmol/l). Der mittlere Phosphat-Plasmaspiegel blieb konstant bei 1,7 mmol/l. Die Messung des intakten PTH ergab während der Darbepoetin alfa Phase der Studie einen Mittelwert von 22,6 pmol/l (± 24). Während der durchgeführten Studie konnten wir keinen signifikanten Wechsel der PTH-Werte verzeichnen. Als Konsequenz aus unserer routinemäßigen PTH-Bestimmung, wurde das Kontroll-PTH nach Abschluss der Epoetin beta Phase bestimmt. Es war zu erwarten, dass PTH für die Studiendauer annähernd gleich blieb. Dagegen zeigte sich 8 Wochen nach der Epoetin beta Analysephase ein Mittelwert von 27 pmol/l, wobei sämtliche Patienten zu dem Zeitpunkt weiterhin Epoetin beta erhalten hatten.

Während des Beobachtungszeitraumes der beiden unterschiedlichen ESF-Therapieregime unterschieden sich Laborwerte, wie zum Beispiel CRP, Albumin, Calcium, Phosphat, Eisen und Harnstoff- Abnahmegeschwindigkeit nicht signifikant.

5.4. Hämoglobinwerte und Anämiebehandlung

5.4.1. Analyse über den gesamten Behandlungszeitraum

34 Patienten (38%) erhielten Darbepoetin alfa i.v. einmal alle 2 Wochen und 56 Patienten (62%) erhielten Darbepoetin alfa i.v. einmal pro Woche. Nach der Umstellung auf Epoetin

beta i.v. bekamen 62 Patienten (69%) einmal pro Woche und 28 Patienten (31%) zweimal pro Woche Epoetin beta i.v. verabreicht.

Während der Behandlung mit Darbeoetin alfa erreichten 64 der 90 Patienten (71%), die von den European Best Practice Guidelines geforderten Hämoglobinwerte von ≥ 11 g/dl (Abb.2). 63 Patienten (70%) lagen innerhalb des NKF-KDOQI Zielbereiches von 11-13 g/dl. Zum Vergleich, nur 45 der 90 Patienten (50%) hatte nach der Umstellung Hämoglobinwerte ≥ 11 g/dl ($p = 0,00138$) und nur 41 Patienten (45,5%) hatten Hämoglobinwerte zwischen 11 und 13 g/dl ($p= 0,0003$). Der mittlere Hämoglobinwert während der Darbeoetin alfa Behandlung war $11,4 \pm 1,0$ g/dl und nahm nach dem Wechsel zu Epoetin beta signifikant auf $11,1 \pm 9,0$ g/dl ab ($p= 0,0016$).

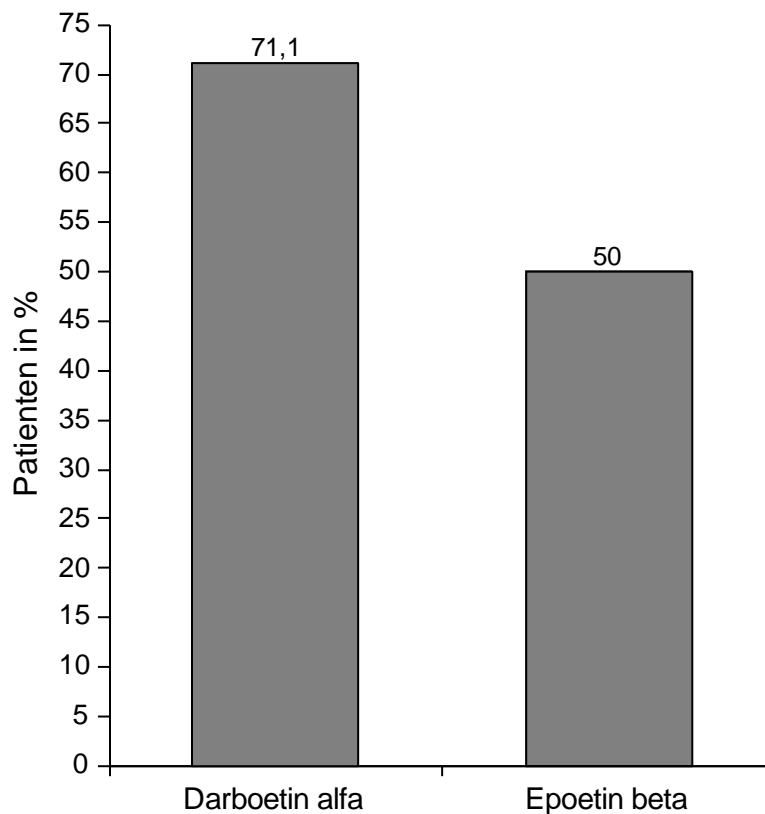


Abbildung 2: Anteil der Patienten, die mit Darbeoetin alfa und Epoetin beta den in den EBPG festgelegten Hb-Zielwert $\geq 11,0$ g/dl erreichten ($p=0,014$).

Die Verteilung der Hämoglobinwerte vor und nach Umstellung der ESF-Therapie zeigt Abb.3a.

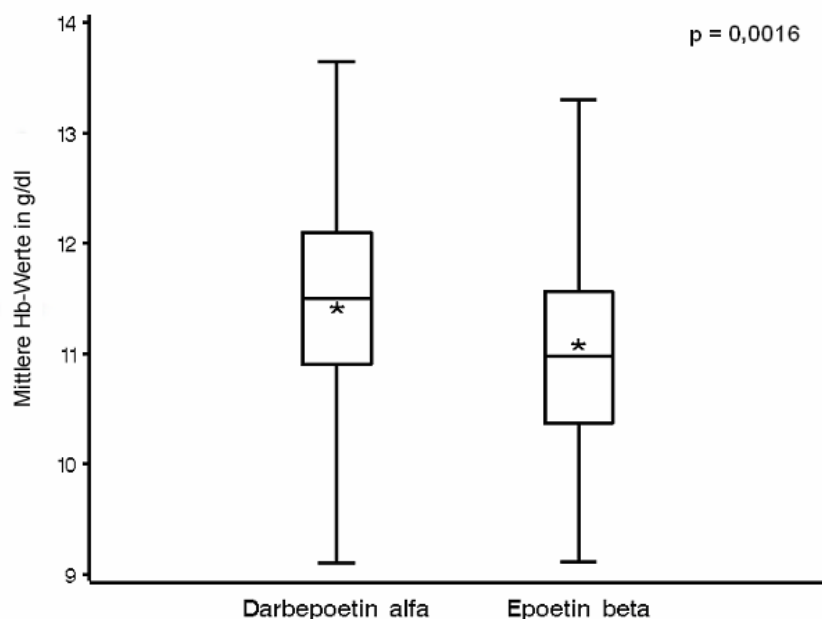


Abbildung 3a: Mittlere Hb-Werte in g/dl während der gesamten Behandlungsphasen von Darbepoetin alfa und Epoetin beta (n=90). Die mittleren Hb-Werte sind mit Epoetin beta signifikant niedriger als mit Darbepoetin alfa ($p=0,0016$).

Als Folge der niedrigeren Hämoglobinmittelwerte stieg die nötige ESF-Dosierung nach dem Therapiewechsel signifikant um 16% von umgerechnet 4.335 ± 3.217 IE/Woche Darbepoetin alfa auf 4.885 ± 3.007 IE/Woche Epoetin beta (Umrechnungsfaktor 1:200 (1 μ g Darbepoetin alfa entspricht 200 IU Epoetin beta), $p < 0,0001$) an (Abb.3b).

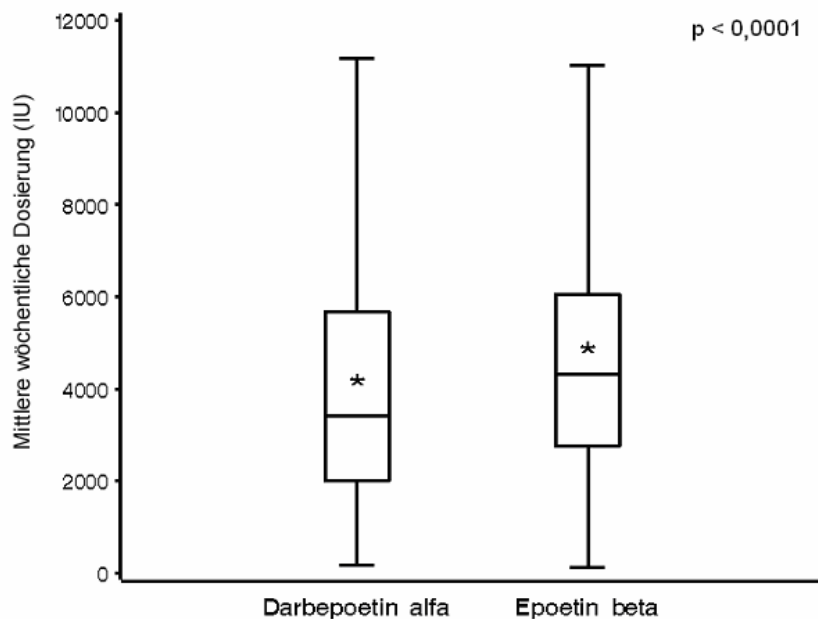


Abbildung 3b: Vergleich der durchschnittlichen wöchentlichen Dosierungen von Darbepoetin alfa und Epoetin beta während der gesamten Beobachtungsphase (n=90). Die Umstellung auf Epoetin beta führte zu einer mittleren Dosissteigerung von 15% ($p < 0,0001$). Für die Vergleichbarkeit der Therapien wurde die Darbepoetin alfa Dosierung von μg in IE, entsprechend $1 \mu\text{g}$ Darbepoetin alfa = 200 I.E Epoetin beta umgerechnet.

Die Dosierungen betragen $58,8 \pm 44,2$ IE/kg/Woche Darbepoetin alfa und $66,8 \pm 43,7$ IE/kg/Woche Epoetin beta ($p = 0,0002$) und basieren auf dem prä-Dialysengewicht. Die Analyse mit dem Spearman's Korrelationsfaktor zeigt einen linearen Anstieg der erforderlichen Dosis nach Umstellung auf Epoetin beta.

Im Verlauf der Darbepoetin alfa Behandlung erhielten zwei Patienten jeweils 2 Erythrozytenkonzentrate (250 ml/Einheit). Nach der Umstellung auf Epoetin beta wurde die Gabe von jeweils 2 Erythrozytenkonzentraten bei zwei Patienten erforderlich. Desweiteren erhielt ein weiterer Patient 4 Erythrozytenkonzentrate (250 ml/Einheit).

5.4.2. Analyse der letzten 4 Wochen bei beiden Behandlungsphasen

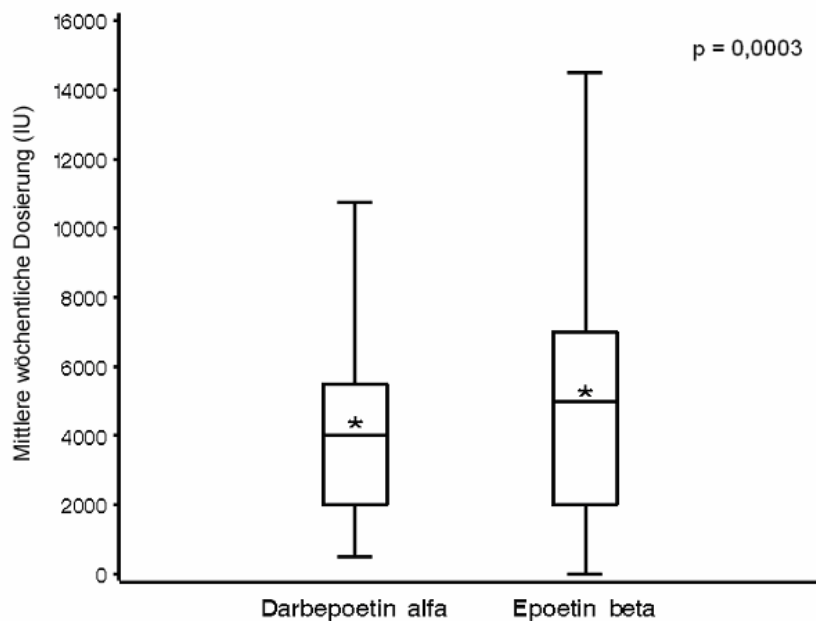


Abbildung 4: Darstellung der mittleren wöchentlichen Darbepoetin alfa und Epoetin beta Dosierungen der jeweils letzten 4 Wochen beider Beobachtungsphasen (n=90). Die Umstellung auf Epoetin- β machte eine mittlere Dosissteigerung von 17% erforderlich. Für die Vergleichbarkeit der Therapien wurde die Darbepoetin alfa Dosierung von μg in IE umgerechnet, entsprechend $1 \mu\text{g}$ Darbepoetin alfa = 200 I.E. Epoetin beta.

Für einen stabilen Vergleich wurden die jeweils letzten 4 Wochen beider Beobachtungsphasen miteinander verglichen (Abb.4). Hier zeigt sich eine Steigerung der ESF-Erhaltungsdosis um 17% von 4.583 ± 3.391 IE/Woche Darbepoetin alfa auf 5.372 ± 3.672 IE/Woche Epoetin beta ($p= 0,0003$). Die Darbepoetin alfa Dosen der Wochen -4 bis -1 unterscheiden sich nicht signifikant von den durchschnittlichen Dosierungen der Wochen -12 bis -5 (4.211 ± 1.695 IE/Woche; $p= 0,14$). Die mittlere Epoetin beta Dosierung der Wochen 13 bis 16 waren signifikant höher im Vergleich zu den Wochen 1 bis 12 (4.741 ± 1.919 IE/Woche; $p= 0,003$).

Auf der Grundlage des durchschnittlichen prä-Dialysegewichtes, berechneten sich die Dosierungen von Darbepoetin alfa ($62,6$ IE/kgKG $\pm 49,1$ IE/kgKG) und Epoetin beta ($73,1$ IE/kgKG $\pm 49,0$ IE/kgKG) ($p= 0,0005$).

Während dieser letzten 4 Wochen waren die mittleren Hämoglobinwerte jeder Behandlungsform vergleichbar mit den mittleren Hämoglobinwerten des gesamten Untersuchungszeitraumes. Der durchschnittliche Hämoglobinwert lag bei $11,3 \pm 1,2$ g/dl unter Darbepoetin alfa im Vergleich mit $11,0 \pm 1,1$ g/dl unter Epoetin beta. Nach dem Wechsel zu Epoetin beta erreichten nur 43 Patienten (50%) Hämoglobinwerte zwischen ≥ 11 und 13 g/dl ($p= 0,0095$), während 64 Patienten (71,1%) diese unter der Behandlung mit Darbepoetin alfa erreichten.

6. Diskussion

Mit der Einführung rekombinanten humanen Erythropoetins 1988 zur Behandlung der renalen Anämie konnte die Therapie und Lebensqualität von Dialysepatienten entscheidend verbessert werden.

Angesichts hoher Behandlungskosten der Therapie der renalen Anämie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF) wird die Dosis-Leistungsfähigkeit der einzelnen Erythropoese stimulierenden Substanzen aus pharmakoökonomischer Sicht immer wichtiger. Hierbei ist auch die Applikationsart zu berücksichtigen. Denn auch wenn die subkutane Gabe als ökonomischer gilt, ist die intravenöse Gabe, während der Dialyse verabreicht, für den Patienten angenehmer [Messa et al. 2006 (76)].

Kleinere Untersuchungen aus den frühen 90iger Jahren schlugen häufigere Gaben von intravenösem rHuEPO bei Dialysepatienten vor. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen der absoluten wöchentlichen Dosis (einmal pro Woche/ dreimal pro Woche) und der anfänglich dreimal wöchentlichen Dosierung gezeigt werden [Besarab A et al. 1992 (10)].

6.1 Relative Dosisäquivalenz

Die optimale intravenöse Erythropoetingabe ist ein viel diskutiertes und weitführendes Thema [Carrera F et al. 2007 (19)]. In früheren Studien wurde angedeutet, dass eine deutlich geringere Dosis Darbepoetin alfa im Vergleich zu Epoetin alfa und beta nötig sei, um die durch die EBPG empfohlenen Hb-Werte zu erreichen. Die Dosis Reduktion würde auf der Basis des europäischen äquimolaren Konversionsfaktors in einem Bereich von 14-25% liegen (1µg Darbepoetin alfa : 200 IU Epoetin alfa/beta) [Bock et al. 2004 (12), Brunkhorst et al. 2004 (15), Hörl WH et al. 2002 (39), Ma JZ et al.1999 (67), Nissenson et al. 2002 (84), Summers et al. 2005 (117), Tolman C et al. 2005 (121), Wiesholzer M 2006 (129)].

Eine solche Reduktion der Dosis beobachtete Hörl 2002 in einem österreichischen Longitudinalvergleich. Hier zeigte sich eine deutlich Abnahme (18,4%) der erforderlichen intravenösen Darbepoetin alfa Dosierung [Hörl WH et al. 2002 (39)].

Auch Wiesholzer konnte bei 58% seiner Patienten eine Reduzierung der erforderlichen EPO-Dosierung verzeichnen, nachdem er die Behandlung der Dialysepatienten von dem

kurzwirksamen rHuEPO auf das langwirksame Darbepoetin alfa umgestellt hatte [Wiesholzer M 2006 (129)].

Ebenfalls zeichnete sich bereits 2003 in einer anderen Studie eine deutliche Überlegenheit der langwirksamen gegenüber den kurzwirksamen EPO Formen ab. Hier konnte Bommer nach der Umstellung von Epoetin i.v. auf Darbepoetin alfa i.v. eine Reduktion der Dosis von 14,2% feststellen. Gleichzeitig erreichten aber 10,3% mehr Patienten den geforderten Hämoglobinzielbereich [Bommer J 2003 (14)]. Gleiches zeigte zwei Jahre später Jenkins et al. für Patienten, welche sehr hohe rHuEPO-Dosierungen ($\geq 12.000\text{IE}$ pro Woche) benötigten. In dieser Studie stieg nach dem Wechsel zu Darbepoetin alfa der mittlere Hämoglobinwert von 11,1 g/dl auf 12,3 g/dl an. Gleichzeitig nahm die mittlere Darbepoetin alfa Dosierung um 17% ab [Portoles J et al. 2005 (93)]. Beide Studien verdeutlichen die bessere Dosis-Leistungseffizienz von Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin beta und bestätigen die Beobachtungen aus unserer Studie.

In einem Schweizer multizentrischen Longitudinalvergleich benötigten die Patienten nach dem Wechsel von Epoetin alfa oder beta s.c. oder i.v. auf Darbepoetin alfa i.v. entsprechend dem europäischen Konversionsfaktor 1:200, ebenfalls eine 25% geringere Darbepoetin alfa Dosierung, um stabile Hämoglobinwerte zu erzielen [Bock HA. et al. 2008 (12)]. Diese Dosis Reduktion würde einem Konversionsfaktor von 1:250 entsprechen. Die beobachteten Einsparungen bei der Dosierung waren unabhängig davon, ob die Patienten vor der Umstellung Epoetin alfa oder beta erhalten hatten. Der Konversionsfaktor liegt über dem von uns beobachteten erforderlichen Konversionsfaktor von 1:233, wobei die Studiendauer bei Biggar et al. kürzer war, womit eine vollständige Anpassung möglicherweise noch nicht erfolgt war. Unsere Ergebnisse zur i.v. Applikation stimmen mit den Argumenten von Tolman überein, der in einer neunmonatigen Studie für die Aufrechterhaltung der empfohlenen Hämoglobinwerte, eine Zunahme der Epoetin beta s.c. - Dosierung im Mittel von 24%, sowie eine Abnahme der nötigen Darbepoetin alfa s.c. - Dosis um 20% beobachtete [Tolman C. et al. 2005 (121)]. Insgesamt spricht auch dies für eine deutliche Unterlegenheit von Epoetin alfa oder beta gegenüber Darbepoetin alfa.

6.2 Applikationsfrequenz

Bei Einführung der Erythropoese stimulierenden Faktoren, Epoetin α 1988 und Epoetin β 1990, wurde laut Herstellerinformationen für die Korrekturphase eine Applikationsfrequenz

von 3-mal pro Woche empfohlen, um den Hb-Wert in einen entsprechenden Zielbereich anzuheben. Bis heute allerdings ist die Erhaltungsphase nicht eindeutig definiert [Roche Fachinformation NeoRecormon® 2007 (104)]. Forderungen nach einer selteneren i.v. Applikation bei gleicher EPO-Dosierung resultieren unter anderem aus Studien, welche einen minimalen Effekt der wöchentlichen Applikationsfrequenz des exogen verabreichten rHuEPO auf die Erythrozytenmasse andeuteten [Lezon CE et al. 1998 (60)]. Ferner konnten in zwei Studien ein beschleunigter Abbau bei der Gabe von Mehrfachdosen gezeigt werden [Markham A et al. 1995 (72), Forth W et al. 1992 (31)]. Auch dies könnte für eine Reduktion der Applikationsfrequenzen sprechen.

Mit der Zulassung des länger wirksamen Darbepoetin alfa im Jahre 2001 wurde das Interesse geweckt, ob mit äquimolaren Dosen kurzwirksamer EPO-Formen die Applikationsfrequenz entsprechend den Frequenzen langwirksamer EPO-Formen reduziert werden könnte. Offizielle Produktinformationen erlauben eine individuelle angepasste Epoetin alfa und beta Gabe während der Erhaltungstherapie [Gemeinsamer Bundesausschuss 2007 (33)]. Aktuell wird sogar eine weitere Verlängerung der Applikationsfrequenzen kurzwirksamer EPO-Formen als ausreichend diskutiert [Churchill D et al. 2003 (22), Papatheofanis F et al. 2007 (89)]. Die European Best Practice Guidelines, welche 1999 verfasst und 2004 aktualisiert wurden [EBPG 1999 (27), EBPG Update 2004 (26)], reflektieren die Reduktion der Epoetin alfa und beta Applikationsfrequenz in der alltäglichen Praxis [Layfayette RA 2007 (56), Locatelli F et al. 2003 (63)].

Neueste Studien von Leikis und Barrè schlagen ein ähnliches Dosierungsregime für die intravenöse Epoetin alfa Therapie, reduziert auf die einmalige wöchentliche Gabe vor [Leikis MJ et al. 2004 (58), Barre et al. 2004 (7)]. Barrè untersuchte in der 2004 veröffentlichten Studie die Effektivität der Umstellung einer 2-3-mal wöchentlichen Epoetin alfa Gabe auf eine einmal wöchentliche Applikation bei 203 Patienten [Barre et al. 2004 (7)]. An dieser Studie beteiligten sich 41 Zentren aus 8 Ländern. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 20 Wochen. Bei der i.v. Applikation zeigte sich eine Steigerung der nötigen wöchentlichen Epoetin alfa Dosis um etwa 10% von $81,0 \pm 35,5$ IE/kgKG zu Beginn auf $89,1 \pm 46,4$ IE/kgKG am Ende der Studie. Trotz dieser Dosissteigerung kam es bei 75% der Patienten zu einem Hb-Abfall ≤ 1 g/dl und bei 9% zu einem Hb-Abfall ≥ 1 g/dl. Die erforderliche Epoetin alfa Dosissteigerung, sowie der beobachtete Hb-Abfall bei diesen 75% der Patienten wird von Barrè als nicht signifikant bezeichnet. Allerdings zeigt sich hier zumindest eine deutliche Tendenz, dass bei einer einmal wöchentlichen i.v. Applikation von

Epoetin alfa die nötigen Hb-Zielwerte nur durch eine Steigerung der wöchentlichen Epoetin-Dosis aufrecht zu halten sind und bestätigen somit die in der vorliegenden Studie beobachteten Ergebnisse, mit einem Mehrverbrauch von 13% bei trotzdem niedrigerem Durchschnitts-Hämoglobin. Die erforderliche ESF-Dosierung stieg von 4.335 ± 3.217 IE/Woche Darbepoetin alfa auf 4.885 ± 3.077 IE/Woche Epoetin beta ($p= 0,0001$). Im Vergleich der letzten vier Wochen des jeweiligen Beobachtungszeitraumes war sogar eine Dosissteigerung von 17% von 4.583 ± 3.391 IE/Woche Darbepoetin alfa zu 5.372 ± 3.672 IE/Woche Epoetin beta erforderlich ($p= 0,0003$). Dies entspricht der Dosisdifferenz, welche Jenkins bei der Umstellung von Epoetin auf Darbepoetin alfa beobachtet hat [Jenkins et al. 2003 (47)]. Ebenso sah Hörl eine ESF-Einsparung von 18% nach dem Therapiewechsel von mehrmals pro Woche verabreichtem Epoetin auf Darbepoetin alfa [Hörl et al. 2002 (39)]. Daher ist es unwahrscheinlich, dass als einzige Ursache für die Zunahme der Epoetin beta Dosierung in der aktuellen Studie die i.v. Applikation von einmal pro Woche zu nennen ist, zumal statistische Analysen keine Korrelation zwischen der Zunahme der relativen Dosis und der Applikationsfrequenz nach der Umstellung zeigten.

Auch die Arbeit von Massa zeigte einen deutlich erhöhten EPO-Verbrauch bei Patienten, welche mit Epoetin alfa einmal pro Woche i.v. versorgt wurden. In dieser Studie wurden über einen Analysezeitraum von 6 Monaten die Entwicklung der Hb- und Hämatokrit-Werte, sowie die nötigen Epoetin alfa Dosierungen bei Patienten, welche zweimal pro Woche i.v. und Patienten, welche einmal wöchentlich s.c. behandelt wurden, verglichen. Hier zeigte sich, dass die s.c. Applikation in Bezug auf die erforderliche wöchentliche Dosis am effizientesten war (10,2 OWSC; 11, 89 TWIV; 15,95 OWIV IE/kgKG/Wo), auch wenn unter der zweimal wöchentlichen Epoetin alfa i.v. Applikation die besseren Hämoglobinwerte erzielt wurden (Hb (g/dl): 11,8 OWSC; 12,1 TWIV; 11,0 OWIV). Die Gabe von Epoetin alfa i.v. zweimal pro Woche stellte sich somit effektiver im Vergleich zu einmal i.v. pro Woche dar. Bei einer Reduktion der i.v. Applikation des kurzwirksamen EPO alfa auf einmal pro Woche konnte trotz einer deutlich höheren wöchentlichen Dosierung nur ein geringerer Hämoglobinspiegel als bei der zweimal wöchentlichen Gabe einer geringeren Absolutdosis erreicht werden.

Eine noch weitere Verlängerung des Applikationsabstandes untersuchte Guomarães in einer Veröffentlichung, in der er bei Dialysepatienten die Gabe von Darbepoetin alfa einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen auf die Applikation von Epoetin beta i.v. alle drei Wochen entsprechend dem Konversationsfaktor 1:200 umstellte [SM Guimarães et al. 2007 (113)]. Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten musste allerdings eine deutliche

Steigerung der erforderlichen EPO-Dosis von $83,74 \pm 49,73$ EPO/kg/Woche auf $110,47 \pm 66,91$ EPO/kg/Woche verzeichnet werden ($p=0,008$). Die wöchentliche Absolutdosis stieg von 5.288 ± 3.304 IU Epoetin beta zu Beginn auf 6.948 ± 3.936 IU Epoetin beta an ($p=0,004$). Trotz dieser Dosissteigerung erreichten zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes nur 78% der Patienten den von der KDOQI geforderten Hb-Zielwert von über 11 g/dl. Zum Studienbeginn erreichten noch 80% der Patienten, trotz niedriger wöchentlicher Absolutdosis den empfohlenen Hb-Zielwert. Dies macht deutlich dass eine Verlängerung der Applikationsabstände kurzwirksamer ähnlich den langwirksamen EPO-Formen wie sie aktuell diskutiert werden wahrscheinlich nicht möglich ist [Churchill D, Tofflemire E 2003 (22), Papatheofanis F et al. 2007 (89)].

In einer multizentrischen, randomisierten Doppelblind-Studie, welche die Gabe von kurzwirksamen Epoetin alfa i.v. dreimal pro Woche mit der intravenösen Applikation von langwirksamen Darbepoetin alfa einmal pro Woche verglich, beobachtete Nissenson bereits 2002 eine Zunahme der Hämoglobinwerte während des Behandlungszeitraumes in der Darbepoetin alfa Gruppe. Benutzt man den europäischen äquimolaren Konversionsfaktor von 1:200 (1 µg Darbepoetin alfa entspricht 200 IU Epoetin beta), dann nahm in dieser Studie die notwendige mittlere Darbepoetin alfa Dosierung um 14% ab, wohingegen in der Epoetin alfa-Gruppe die Dosierung um 7% anstieg. Hier zeigte sich, dass die Applikation von 1x Darbepoetin alfa i.v. pro Woche effektiver war, als die 3x wöchentliche Gabe von Epoetin alfa i.v. [Nissenson AR et al. 2002 (84)]. Dass Darbepoetin alfa noch effektiver ist, zeigte Locatelli. Er beobachtete, dass nach der Umstellung von 1x Darbepoetin alfa pro Woche auf die einmalige Gabe alle 2 Wochen keine signifikante Dosissteigerung nötig ist, um die geforderten Hb-Zielwerte zu erreichen [Locatelli F et al. 2005 (65)].

Ferner konnten Macdougall et al. 2003 in einer Studie mit Darbepoetin alfa, welche jeweils die 1x wöchentliche Gabe mit der 3x wöchentlichen i.v. Applikation von $0,45\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$ sowie $0,75\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$ bei 75 Patienten verglich, keinen Unterschied der Effektivität der Therapie hinsichtlich der Hb-Steigerung feststellen. Bei beiden Dosierungen konnte ein Hb-Anstieg $\geq 1\text{g}/\text{dl}$ bei 60-80% der Patienten beobachtet werden, wobei kein Unterschied zwischen der 1x wöchentlichen und einer 3x wöchentlichen Applikation beobachtet werden konnte [Macdougall et al. 2003 (70)]. Daraus lässt sich die Reduktion der Applikationsfrequenz für Darbepoetin alfa ableiten. In einer aktuellen Publikation [Macdougall et al. 2007 (71)] berichtet Macdougall von zwei Studien [Toto RD et al. 2004 (122), Suranyi et al. 2003 (118)], welche die s.c. Gabe von Epoetin alfa und Darbepoetin alfa

1x alle 2 Wochen und 1x pro Monat miteinander verglichen. Hier erreichten mehr Patienten in der Darbepoetin alfa Gruppe (66,7%) und nur 53,8% der Patienten, welche 1 x alle 2 Wochen Epoetin alfa erhielten die Hb-Zielwerte. Dies würde ebenfalls gegen eine Verlängerung der Applikationsintervalle kurzwirksamer ESF sprechen und die Beobachtungen in unserer Studie bestätigen.

Bereits Neto untersuchte eine Umstellung von QW i.v. Darbepoetin alfa auf Epoetin beta i.v. einmal alle zwei Wochen bei chronischer Niereninsuffizienz [Neto R et al. 2007 (82)]. Die Ergebnisse stützen sich auf 41 Patienten, deren Hb- und Hk-Werte 6 Monate vor der Umstellung und 6 Monate nach dem Wechsel ausgewertet wurden. Die Umstellung erfolgte nach dem europäischen Konversionsfaktor von 1:200. Nach dem Wechsel von Darbepoetin alfa zu Epoetin beta wurde eine statistisch signifikante Dosissteigerung nötig, um ausreichende Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte entsprechend den European Best Practice Guidelines (EBPG) zu erreichen. Sechs Monate nach der Umstellung zeigte sich trotz einer Steigerung der Epoetin beta Dosis von 36,8% ein Abfall des Hämoglobinspiegels von 9,2%. Hier wäre ein deutlich höherer Konversionsfaktor als 1:233 nötig gewesen, um stabile Hb-Werte entsprechend den EBPG zu erreichen. Das bestätigt erneut die Unterlegenheit kurzwirksamer EPO-Formen in Bezug auf seltene i.v. Applikationen. Darbepoetin alfa bestätigte sich gegenüber Epoetin beta als dosiseffizienter [Neto R et al. 2007 (82)].

6.3 Initialdosierung

In allen diesen Studien zeigte sich damit im Vergleich der kurzwirksamen zu den langwirksamen Erythropoese stimulierenden Faktoren eine deutliche Unterlegenheit der kurzwirksamen Formen bezüglich der Applikationsfrequenzen, wöchentlichen EPO-Dosierungen und der erreichten Hb-Werte. Einzig in der Korrekturphase scheint es so, als würden die kurzwirksamen EPO-Formen einen gewissen Vorteil gegenüber den langwirksamen haben. I.C. Macdougall erwähnte, dass bei einmal wöchentlicher i.v. Applikation von Darbepoetin alfa langsamer ein steady state der Hämoglobin Werte erreicht werden kann als mit der dreimal wöchentlichen i.v. Gabe von Epoetin alfa [Macdougall IC et al. 2007 (71)]. Dies kann an unterschiedlichen Schwellenwerten von kurz und lang wirksamen Erythropoese stimulierenden Faktoren liegen. Aktuelle Studien zeigen, dass bei langwirksamen ESF's höhere Schwellenwerte im Vergleich zu den konventionellen Erythropoese stimulierenden Faktoren nötig sind, um eine effektive Erythropoese aufrecht zu

halten [Gross AW et al. (34)]. Das kann bedeuten, dass man bei der Therapie mit langwirksamen EPO-Formen eine höhere Initialdosis verwenden muss und diese nach Erreichen des erforderlichen Schwellenwertes reduzieren kann. Oder aber, dass ein Effekt der Therapie erst mit einer gewissen Latenz im Vergleich zu kurzwirksamen Formen zu verzeichnen ist. Dennoch stellt sich somit vor allem die dauerhafte Therapie der renalen Anämie mit dem langwirksamen Darbepoetin alfa im Vergleich zu Epoetin beta als effizienter dar. Die Daten sprechen einheitlich gegen eine weitere Ausweitung der Applikationsabstände mit den kurzwirksamen ESAs, auch wenn dies bei den neueren langwirksamen Erythropoese stimulierenden Formen möglich ist.

6.4 Rezeptorbindung

Das Rezeptorbindungsmodell von Gross und Lodish [Gross AW et al. 2006 (34)] legt nahe, dass Darbepoetin alfa aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften Epoetin deutlich überlegen sein muss. Grundlage der Vermutung ist, dass die Erythrozytenstimulation von der Dauer der Überschreitung der Erythropoese stimulierenden Konzentration und nicht von der Höhe des Serum-Peaks bestimmt wird [Halstenson CE et al. 1991 (36)]. Dies bestätigen nochmals die oben zitierten Studien und spiegeln unsere in der vorliegenden Analyse gemachten Beobachtungen wieder. Da der EPO-Rezeptor-Liganden-Komplex bei hochaffinen, kurzwirksamen Substanzen nach Aktivierung aufgrund der schlechten Dissoziation durch Endozytose internalisiert und lysosomal abgebaut wird, fällt der Serumspiegel im Vergleich zu niedrigaffinen Substanzen deutlich schneller ab [Gross AW et al. 2006 (34)]. Niedrigaffine Substanzen, wie zum Beispiel Darbepoetin alfa, dissoziieren nach Rezeptoraktivierung wieder von der Bindungsstelle ab und stehen dann erneut für eine Rezeptorinteraktion zur Verfügung. Dadurch kommt es zu mehr Rezeptorkontakten und einem deutlich langsameren Absinken des Serumspiegels [Gross AW et al. 2006 (34)].

Die Erythropoese dauert ca. 6-7 Tage und erfolgt kontinuierlich. Das bedeutet, dass die Effektivität der Erythropoesestimulation von der Neubildung hämatopoetischer Progenitorzellen und EPO-Rezeptoren abhängig ist und diese wiederum von einem ausreichenden EPO-Spiegel abhängig ist. Somit muss eine Reduktion der Applikationsfrequenzen kurzwirksamer EPO-Substanzen eine abnehmende Effektivität bedeuten – entgegen den Postulierungen von Barrè [Barrè et al. 2004 (7)] und Leikis [Leikis MJ et al. 2004 (58)].

Der rapide Abfall des Erythropoetinspiegels nach intravenöser Injektion bei kurzwirksamen EPO-Formen hat weitere Konsequenzen in der Therapie der renalen Anämie, da ein schneller Abfall des Erythropoetinspiegels die Neozytolyse [Rice L et al. 1999 (100)] und Eryptose [Lang KS et al. 2005 (54)] induziert. Damit ist auch unter diesem Aspekt die Reduktion der Applikationsfrequenz kurzwirksamer EPO-Formen effizienzmindernd.

6.5 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Grundaspekte

Die Anämietherapie mit Darbepoetin alfa stellt sich damit im Vergleich zu Epoetin beta als wesentlich effektiver dar. Die von uns beobachteten Ergebnisse stützen die pharmakodynamische Bedeutung der verlängerten Serum-Halbwertszeit von Darbepoetin alfa im Vergleich zu Epoetin beta. So kann der Plasmaspiegel länger über dem EPO-Schwellenwert liegen, der nötig ist, um eine effektive Erythropoese aufrecht zu halten [Trail J et al. 2004 (124)] und um eine zunehmende Suppression der Erythrozyten Neubildung zu verhindern [Alfrey CP et al. 1997 (4)]. In unserer Analyse konnten wir auch in der Rückumstellung von Darbepoetin alfa zu Epoetin beta die Ergebnisse der oben zitierten Studien bestätigen.

Die Therapie der renalen Anämie ist aufwendig, langdauernd und kostenintensiv. Besonders die Personalkosten zur Applikation von Erythropoese stimulierenden Faktoren, welche bei kurzwirksamen ESF stärker berücksichtigt werden müssen als bei den langwirksamen Formen, werden oft unterschätzt. Der personelle Aufwand zur Applikation während der Dialyse erscheint in einer ersten Betrachtung relativ gering, recht einfach und wenig zeitintensiv. Eine Studie von Saueressig untersuchte die s.c und i.v. Gabe von Epoetin alfa, Epoetin beta und Darbepoetin alfa im Vergleich mit dem extra langwirksamen C.E.R.A. [Saueressig U et al. 2007 (106)]. Hier konnte durch die Reduktion der Applikationsfrequenz auf die einmalige C.E.R.A. Gabe pro Monat bei der Therapie von 98 Patienten eine personelle Arbeitszeiteinsparung von 42 Tagen erreicht werden. Dies führte zu einer Kostenreduktion von 17.031 € um 9.569 € auf 7.462 € pro Jahr, entsprechend 58%.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur sowie der Ergebnisse unserer Untersuchung, kurzwirksame Erythropoetinformen aufgrund ihrer kurzen Pharmakodynamik den langwirksamen Formen als unterlegen

anzusehen sind. Eine Reduktion der Applikationsfrequenzen kurzwirksamer ESF ähnlichen langwirksamer Formen scheint aus ökonomischer Sicht nicht sinnvoll, da eine effektive Anämitherapie mit einer 1x wöchentlichen i.v. Applikation nur durch eine deutliche Dosissteigerung erreichbar ist. Bei einer Beurteilung der Therapiekosten von kurz und lang wirksamen ESF, müssen neben den reinen Medikamentenkosten, der jeweils nötige zeitliche Personalaufwand und besonders die individuellen Erwerbskosten berücksichtigt werden.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurde die Therapieeffizienz der renalen Anämie von Darbepoetin alfa mit Epoetin beta verglichen.

Um einen stabilen Vergleich sicherzustellen, hatten wir zusätzlich zu der Analyse der gesamten Behandlungsdauer von 28 Wochen, die jeweils letzten 4 Wochen der unterschiedlichen ESA-Therapien analysiert und miteinander verglichen. Die Analyse der Darbepoetin alfa Phase zeigte keine bedeutende Änderung der Dosierung oder der Hämoglobinwerte. Der Vergleich der letzten 4 Wochen der Epoetin beta Periode mit den vorherigen 12 Wochen der Epoetin beta Behandlung hat eine signifikante Zunahme (17%) der erforderlichen ESA Dosierung zur Aufrechterhaltung der geforderten Hämoglobinwerte gezeigt. Nach dem Wechsel von Darbepoetin alfa i.v. zu Epoetin beta i.v. konnten wir eine Abnahme der mittleren Hämoglobinwerte von 11,4 ($\pm 1,0$) g/dl auf 11,1 ($\pm 0,9$) g/dl beobachten (Abb. 3a). Unter Darbepoetin- α erzielten 64 der 90 Patienten (71%) einen Hämoglobinwert ≥ 11 g/dl. Nach der Umstellung auf Epoetin- β erreichten nur noch 45 der 90 Patienten (50%) diesen Hämoglobin Wert (Abb.2). Als Konsequenz wurde im Vergleich der jeweils letzten 4 Wochen die Verabreichung einer um 17% höheren Epoetin beta Dosierung erforderlich (Abb.4).

Die Analyse der ACE-Inhibitoren- und ARB-Verschreibungen, sowie der Eisenversorgung, laborchemischen Entzündungsparametern, PTH und Dialyse Dosierungen macht deutlich, dass sich die untersuchten Patienten über den gesamten Zeitraum der Studie unter engmaschiger Kontrolle befanden.

Statistische Analysen zeigen eine lineare Zunahme der relativen Dosis nach der Umstellung.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die empfohlenen Hämoglobinzielwerte über 11 g/dl nach dem Wechsel von Darbepoetin alfa i.v. zu Epoetin beta i.v. nur durch eine Steigerung der Epoetin beta Dosierung, berechnet nach einem Korrelationsfaktor von 1 μ g Darbepoetin alfa zu 233 IU Epoetin beta, aufrecht zu halten sind. Epoetin beta stellte sich in der vorliegenden Untersuchung gegenüber Darbepoetin alfa als weniger effektiv dar.

8. Anhang

8.1. Tabelle 1. Demographische und klinische Merkmale der 90 Dialysepatienten

Charakteristika	
männlich n (%)	54 (60)
weiblich n (%)	36 (40)
Alter* (n=90) Jahre \pm SD	68,0 \pm 13,4
Altersgruppen	
60-69 Jahre n (%)	26 (29)
70-79 Jahre n (%)	23 (26)
80-89 Jahre n (%)	18 (20)
Ursachen der Dialysepflichtigkeit (n=90)	
Diabetes n (%)	35 (39 %)
Glomerulonephritis n (%)	19 (21 %)
Nierenversagen unbekannter Ursache n (%)	18 (20 %)
Hypertension n (%)	45 (4,4 %)
Analgetika n (%)	3 (3,3 %)
Chronisch interstitielle Nephritis n (%)	3 (3,3 %)

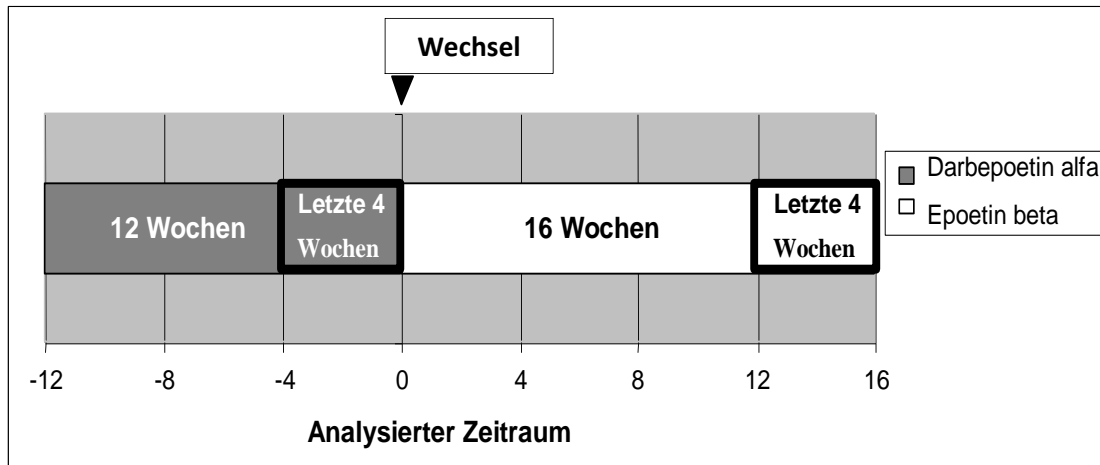
Polyzystische Nierendegeneration n (%)	2 (2,2 %)
Dysfunktion eines Nierentransplantates n (%)	2 (2,2 %)
Verdacht auf Calcineurinnephrotoxizität nach Herztransplantation n (%)	2 (2,2 %)
Nephrektomie bei Tumor n (%)	1 (1,1 %)
Kongenitale renale Hypoplasie n (%)	1 (1,1 %)

8.2. Tabelle 2. Dialysehäufigkeit und Dialyzedauer, Kt/V, Transferrinsättigung und ESA Applikationsfrequenz der 90 Patienten welche von Darbepoetin alfa auf Epoetin beta umgestellt wurden.

	Darbepoetin alfa Behandlung (Woche -12 bis 0)	Epoetin beta Behandlung (Woche 1 bis 16)
wöchentliche Dialysefrequenz		
2-mal n (%)	1 (1)	2 (2)
3-mal n (%)	89 (99)	88 (98)
<u>Dialyседauer</u>		
3 bis 4 Stunden n (%)	5 (6)	3 (3)
4 bis 5 Stunden n (%)	83 (92)	82 (91)
mehr als 5 Stunden n (%)	2 (2)	5 (6)
Kt/V	1,38 ± 0,22	1,39 ± 0,24
ESA Applikationsfrequenz		
alle zwei Wochen n (%)	34 (38)	0 (0)
einmal pro Woche n (%)	56 (62)	63 (70)
zweimal pro Woche n (%)	0 (0)	27 (30)
Transferrinsättigung		
< 20% n (%)	15 (20)	9 (12)
20 - < 30% n (%)	36 (49)	19 (25)
30 - < 50% n (%)	14 (19)	35 (47)
> 50% n (%)	9 (12)	12 (16)

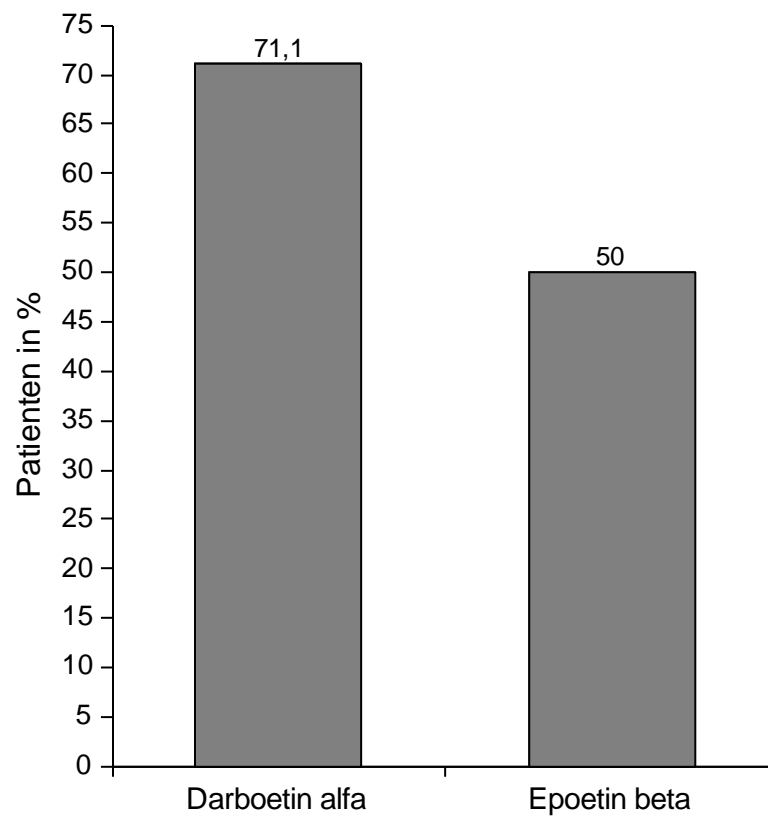
8.3. Abbildung 1:

Graphische Darstellung des Analysezeitraumes der Umstellung von Darbepoetin alfa zu Epoetin beta. Die Analyse vergleicht die Darbepoetin alfa Behandlung während der letzten 12 Wochen vor dem Wechsel (links), sowie die ersten 16 Wochen nach der Umstellung auf Epoetin beta (rechts). Zusätzlicher Vergleich der Hb-Werte und ESA-Dosierungen während der jeweils letzten 4 Wochen beider Analysezeiträume.



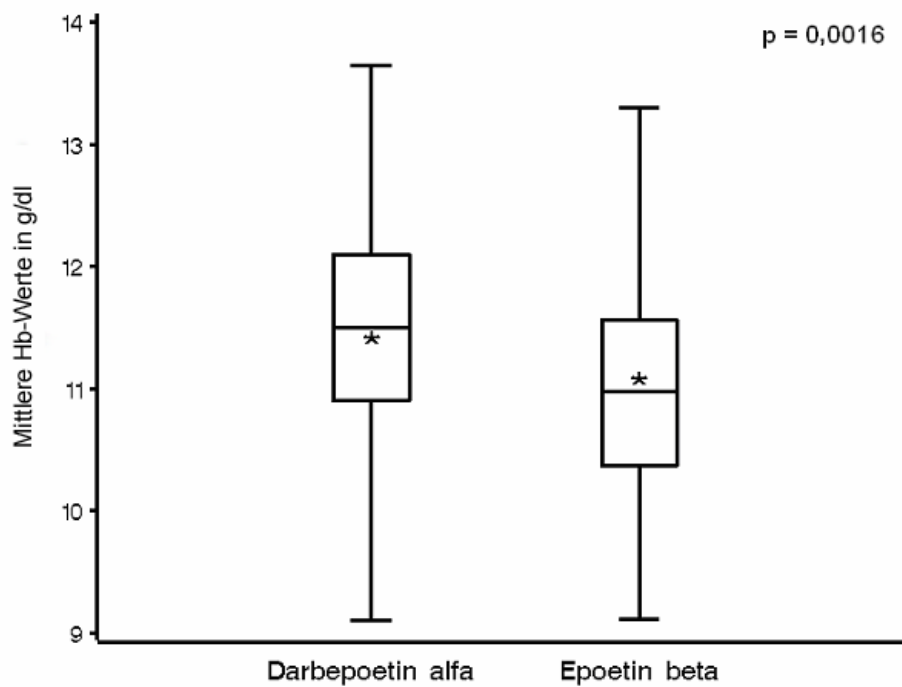
8.4. Abbildung 2:

Anteil der Patienten, die mit Darbepoetin alfa und Epoetin beta den in den EBPG festgelegten Hb-Zielwert $\geq 11,0$ g/dL erreichten (p=0,014).



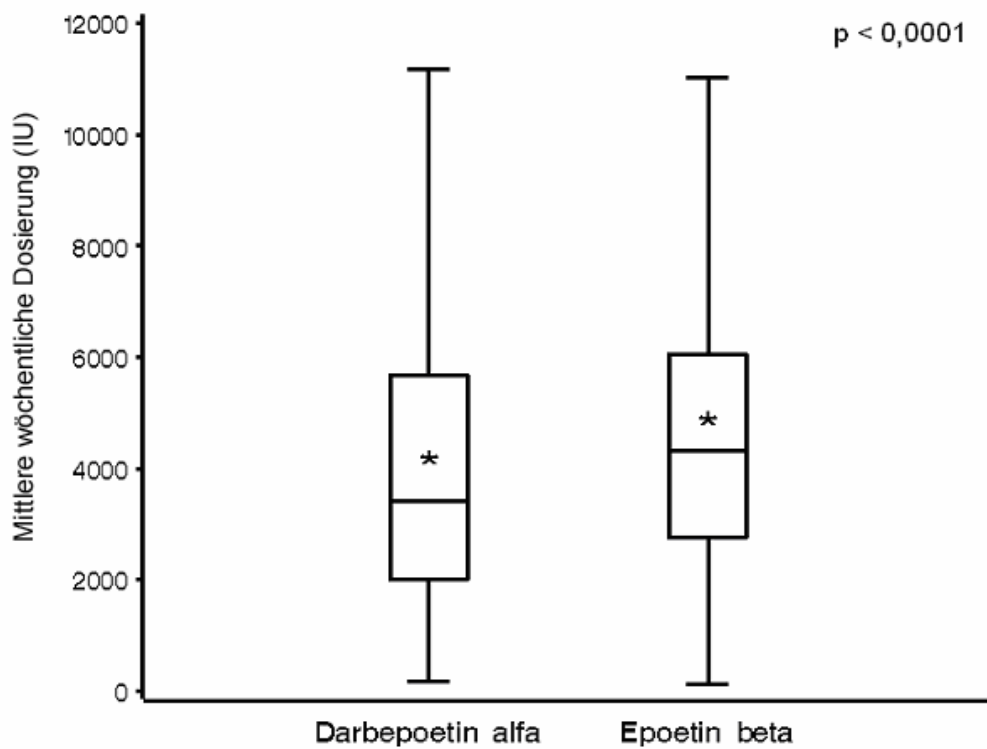
8.5. Abbildung 3a:

Mittlere Hb-Werte in g/dl während der Behandlungsphasen von Darbepoetin alfa und Epoetin beta (n=90). Die mittleren Hb-Werte sind mit Epoetin beta signifikant niedriger als mit Darbepoetin alfa ($p=0,0016$).



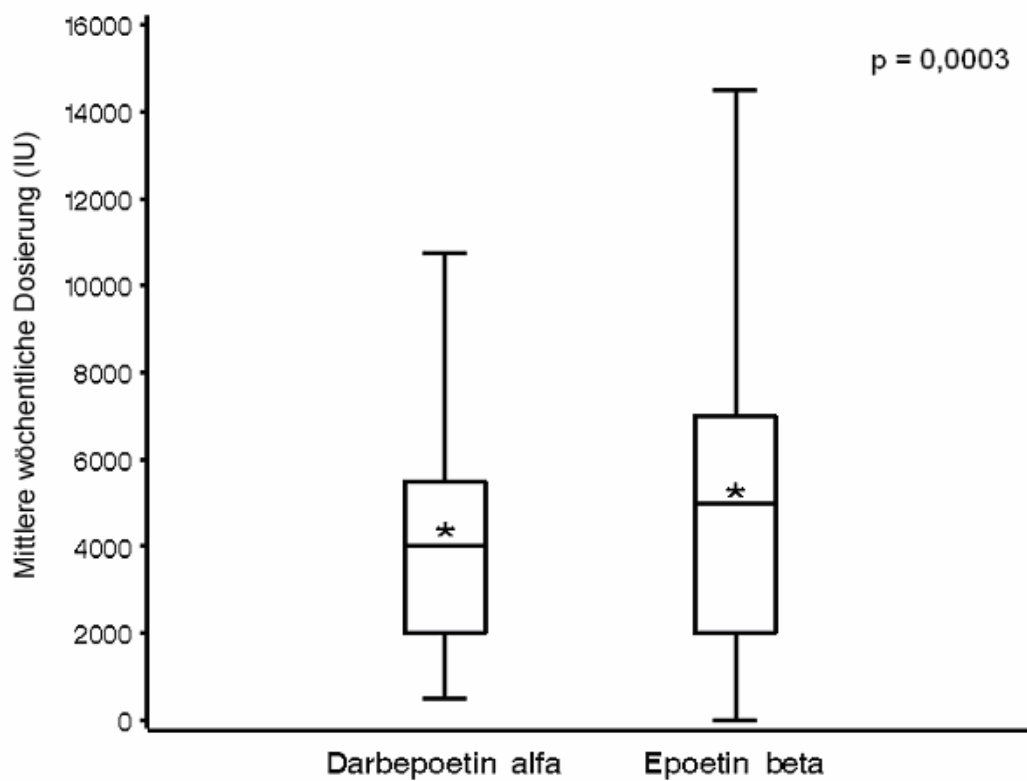
8.6. Abbildung 3b:

Vergleich der durchschnittlichen wöchentlichen Dosierungen von Darbepoetin alfa und Epoetin beta (n=90). Die Umstellung auf Epoetin beta führte zu einer mittleren Dosissteigerung von 15% ($p < 0.0001$). Für die Vergleichbarkeit der Therapien wurde die Darbepoetin alfa Dosierung von μg in IE, entsprechend $1 \mu\text{g}$ Darbepoetin alfa = 200 I.E Epoetin beta umgerechnet.



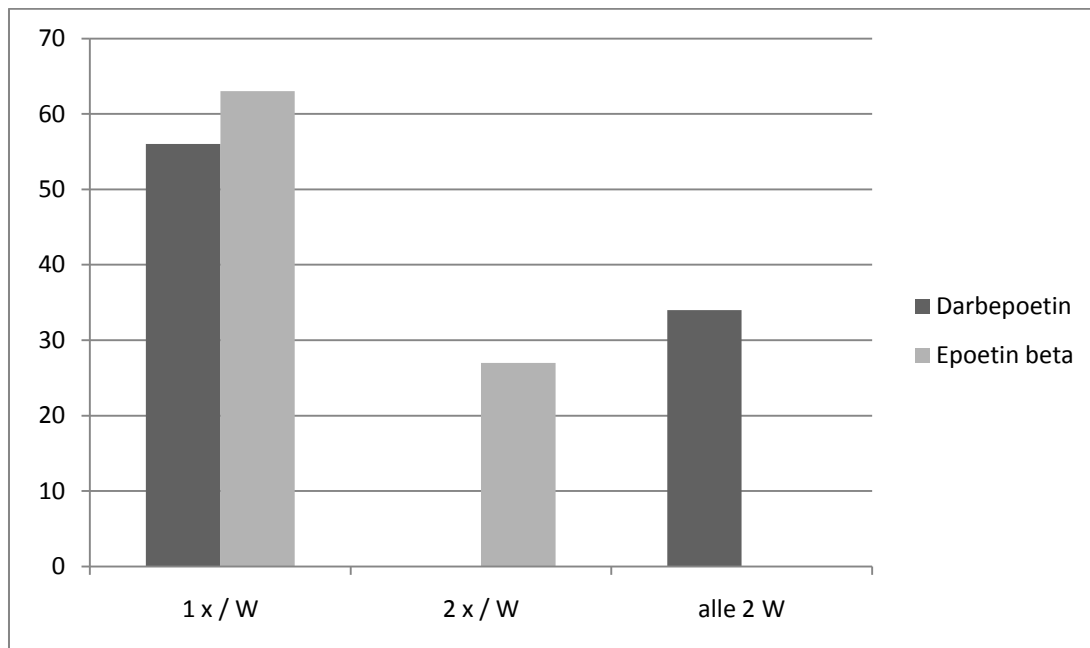
8.7. Abbildung 4:

Darstellung der mittleren wöchentlichen Darbepoetin alfa und Epoetin beta Dosierungen der jeweils letzten 4 Wochen beider Beobachtungsphasen (n=90). Die Umstellung auf Epoetin- β machte eine mittlere Dosissteigerung von 17% erforderlich. Für die Vergleichbarkeit der Therapien wurde die Darbepoetin alfa Dosierung von μ in IE umgerechnet, entsprechend $1 \mu\text{g}$ Darbepoetin alfa = 200 I.E. Epoetin beta.



8.8. Abbildung 5:

Häufigkeit der Applikation von Darbepoetin alfa und Epoetin beta im Vergleich (n=90).



9. Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
CFU	colony forming unit
CFUe	colony forming unit-erythroid
EBPG	European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure
EPO	Erythropoetin
ESF	erythropoiesis-stimulating factor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HIF	hypoxie-induzierter Faktor
GFU	growth forming unit
GFUe	growth forming unit-erythroid
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
IE	internationale Einheit
IU	international Unit
IE/kgKG/Woche	internationale Einheit pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche
i.v.	intravenös
NI	Niereninsuffizienz
NKF-K/DOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OWSC	einmal wöchentlich s.c.
rHuEPO	rekombinantes humanes Erythropoetin

s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
TWIV	zweimal wöchentlich i.v.
QW	einmal wöchentlich

10. Literaturverzeichnis

1. Abraham PA. 1990. Practical Approach to Initiation of Recombinant Human Erythropoietin Therapy and Prevention and Management of Adverse Effects. *Ann J Nephrol*, 10 (Suppl 2), S.7-14.
2. Acker H. 1994. Cellular Oxygen Sensor. *Ann N Y Acad Sci*, S7-14.
3. Agoram et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 (suppl 4): iv303-4 (abstr. MP012)
4. Alfrey CP, Rice L, Udden MM, Driscoll TB. 1997. Neocytolysis: Physiological down-regulator of red-cell mass. *Lancet*; 349:1389-1390.
5. Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, Krediet RT, Locatelli F, Macdougall IC, Wikström B; NESP Usage Guidelines Group 2001 Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant*; 16 (Suppl. 3): 22-28
6. Al-Khoury S, Afzali B, Shah N, Covic A, Thomas S, Goldsmith DJ. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetologia* 2006; 49: 1183-1189
7. Barré P, Reichel H, Suranyi MG, Barth C. 2004. Efficacy of once-weekly epoetin alfa. *Clin Nephrol*; 6: 440-448
8. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. 2000. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*; 35: 1052-1060
9. Berdel WE, M Böhm, M Classen, V Diehl, K Kochsiek, W. Schmiegel. 2004. *Innere Medizin*, 5. Vollständig überarbeitete Auflage, Urban & Fischer Verlag München· Jena
10. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ. 1992. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol*; 2: 1405-1416
11. Biggar P, Ketteler M, Hennemann H, Doemling R. 2008. Switch of ESA Therapy from darbepoetin alfa to epoetin beta in hemodialysis Patients: A Single Center Experience. *Clin Nephrol*; 68 (3): 185 - 192

12. Bock A and the Swiss EFIXNES trial investigators. 2004. Darbepoetin α in Lower-than-Equimolar Doses Maintains Hemoglobin Levels in Hemodialysis Patients Converting from Epoetin Alfa/Beta. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan;23(1):301-8
13. Bodemann H, L Thomas. 1992 *Blutbild in Labor und Diagnose*, 4. Auflage. Thomas, L. (ed.). s.:580-625 Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg
14. Bommer J. 2003. Darbepoetin alfa (Aranesp[®]) increases the proportion of dialysis patients achieving target haemoglobin concentrations. *Nephrol Dial Transpl*; 18 (Suppl. 4): iv164-165
15. Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Haag-Weber M, Gill C, Wagner J, Wagener T. German Aranesp Study Group. 2004. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*; 19: 1224-1230
16. Canaud B, Braun L, Locatelli F, Villa G., Vlem VB, Guajardo SD, Dougherty F. intravenous C.E.R.A. administered once every 2 weeks maintains stable haemoglobin levels in patients with CKD on dialysis. Presented at: XLIII ERA-EDTA Congress July 15-18 2006
17. Carlini RG, Gupta A, Liapis H, Rothstein M. 1995. Endothelin-1 release by erythropoetin involves calcium signaling in endothelial cells, *J Cardiovasc Pharmacol*, 26 (6), S 889-892
18. Caro J, S Brown, O Miller et al. 1979. Erythropoetin Levels in Uremic Nephric and Anephric Patients.; *J. Lab. Clin. Med.* 93: 449-458
19. Carrera F, Disney A, Molina M. 2007. Extended dosing intervals with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data. *Nephrol Dial Transplant*; 22 (Suppl. 4): iv19-iv30
20. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I, Vale L, Wallace S, MacLeon A. 2002. Frequency of administration of recombinant human erythropoetin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst. Rev.*; (4): CD003895
21. Collins AJ, Li S, Peter WS, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, Manning W. 2001. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol*; 12: 2465-2473
22. David Churchill Nephrology, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; Edwin Tofflemire Nephrology, Queens University, Kingston, ON, Canada 2003. Conversion

- of stable dialysis patients from epoetinalfa (Eprex) to less frequent dosing with darbepoetin alfa (Aranasep); efficacy and safety. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 151-167
23. Drücke TB, Eckardt KU. 2002. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*; 17 (Suppl. 5); 28-31
 24. Drücke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger Hu, Scherhag A; CREATE Investigators. 2006 Nov 16. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia
 25. Dube S, Fisher JW, and Powell JS. 1998. Glycolisation at specific site of erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion and biological function. *J Biol Chem.* 263: p. 17516-17521
 26. EBPG Update .2004. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*; 19 (Suppl. 2); ii1-ii47
 27. EBPG. 1999. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*;14 (Suppl 5):1-50
 28. Eckhardt KU. 2000. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 53: S2-S8
 29. Editorial Review.1985. Anemia of end stage disease. *Kid. Int.* 28, 1-5
 30. Erselv AJ, Besarab A. 1997. Erythropoetin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 35: 622-630
 31. Forth W, Rummel W, Starke K. 1992. Eisen: Pharmakotherapie des Eisenmangels, in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 6. Neu bearb. Auflage, Mannheim: B I Wissenschaftsverlag, S 1457-1465
 32. Frei U, Schober HJ. 2008. Nierenersatztherapie in Deutschland 2008, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007, Quasi-Niere
 33. German Common Federation Board (Gemeinsamer Bundesausschuss). 2007. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 2, Festbetragsgruppenneubildung (Stufe 2), Antianämika, andere, Gruppe 1; Februar 15
 34. Gross AW, Lodish HF. 2006. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *J Biol Chem*; 281:2024-2032
 35. Grünmayer P, T Tsobanelis, P Roth, E Werner, J Vlachoianis, J Kaltwasser, P Kurzer, E H Scheuermann and W Schoeppe.1992.; Effect of Rec. Human Erythropoetin on Iron Balance in maintenance Hemodialysis: Theoretical

- Considerations, Clinical Experience and Consequences; *Clinical Nephrology*, Vol. 38 suppl. No. 1-1992 pp. S92-S97
36. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, Abraham PA . 1991. Comparative pharmacokinetics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther*; 50; 702-712
 37. Hegstrom R, Murray J, Pendras JP, Scriber B. 1961. Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *American Society for Artificial Internal Organs* 7:136-152
 38. Heifets M, Dougherty FC, Beyer U, Bexon M. 2007. Hemoglobin (Hb) decline after withholding C.E.R.A. administration is not influenced by the long half life of CERA. Paper presented at: World Congress of Nephrology, April 21-25 2007
 39. Hörl WH, Holzer H, Mayer GJ. 2002. Behandlung der renalen Anämie mit Darbepoetin alfa – Ergebnisse einer österreichischen Multicenter-Studie. *Wien Klin Wochenschr*; 114: 967-971
 40. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. 2002. Epidemiology of Anemia Associated with Chronic Renal Insufficiency among Adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* ; 13: 504-510
 41. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/cpr21.htm
 42. Hymes J, Bickimer T, Jackson JH, Bookhart BK, Mody SH, Tak Piech C. 2007 Aug. Dosing patterns, drug costs, and hematologic outcome in anemic patients with chronic kidney disease switching from Darbepoetin alfa to Epoetin alfa. Present at: *Curr Med Res Opin*; 23(8): 1931-7.
 43. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF. 1985. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313:806-810
 44. Jelkman W. 1986. Renal Erythropoetin, Properties and Production; *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 104: 139-215
 45. Jelkmann W. 2004. Katabolismus rekombinanter Erythropoetinpräparate. *Spektrum der Nephrologie* Nr. 3/2004: S17-20
 46. Jelkmann W. 23 Sep 2007. Renal Anaemia: New Therapy Options. Lecture, 38th Congress for Nephrology, Munich, Germany
 47. Jenkins KJ, John RI, Stevens PE. 2003. Aranesp[®] (Darbepoetin Alfa) in the Management of Anaemia in Dialysis Patients Receiving High Dose Erythropoietin (rHuEPO). *J Am Soc Nephrol*; 14 (Suppl. 14): 498A

48. Kampf D, A Kahl, J Passlick et al.1989. Single-dose Kinetics of Recombinant Human Erythropoetin after Intravenous, Subcutaneous and Intraperitoneal Administration.; *Contr Nephrol* 76: 106-111
49. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2006. *Am J Kidney Dis*; 47 (Suppl. 3): S1-147
50. Kelly LL et al. 1993. *Blood* 82(8): 2340-2352
51. Klingmuller U, Lorenz U, Cantley LC, Neel BG, Lodish HF. 1995. Specific recruitment of SH-PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of Jak2 and termination of proliferative signals. *Cell* 80:729-738
52. Koury M.J et al. *Science* 1990. 248(4953): 378-381
53. Kroemer G, A Solf, B Ehmer et al.1990. Single Dose Pharmacokinetics of Recombinant Human Erythropoetin Comparing Intravenose, Subcutaneous and Intraperitoneal Administration in IDP patients.; *Kidney Int* 37(1):331
54. Lang KS, Lang PA, Bauer C, Duranton C, Wieder T, Huber SM, Lang F. 2005a. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem*; 15; 195-202
55. Lang KS, Myssina S, BRAnd V, Sandu C, Lang PA, Berchtold S, Huber SM, Lang F, Wieder T. Involvement of ceramide in hyperosmotic shok-induced death of erythrocytes. *Cell Death Differ* 2004; 11: 231-243
56. Layfayette RA. 2007 March 10. Treatment Options for the CKD Patient with Anemia. Renal Physicians Association Official Symposium, Baltimore
57. Lefebvre P, Gosseline A, McKenzie RS, Mody SH, Piech CT, Du MS.2006 Sep. Dosing patterns, treatment costs, and frequency of physician visits in adults with cancer receiving erythropoietic agents in managed care organizations. Present at: *Curr Med res Opin.* 22(9): 1623-31
58. Leikis MJ, Kent AB, Becker GJ, McMahan LP. 2004. Haemoglobin response to subcutaneous versus intravenous epoetin alfa administration in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*; 9(3): 153-160
59. Lengenfeld MR, Veelken R, Schobel HP, Friedrich A, Schmieder RE. 1997. Is endogenous erythropoetin a pathogenetic factor in the development of essential hypertension? *Nephrol Dial Transplant*, 12 (6), S. 1155-1160
60. Lezon CE, Martinez MP, Conti MI, Bozzini CE. 1998. Plasma disappearance of exogenous erythropoietin in mice under different experimental conditions. *Endocrine*; 8: 331-333

61. Lin CS, Lim SK, D'Agati V, Constantini F.1996. Differential effects of an erythropoietin receptor gene disruption on primitive and definitive erythropoiesis, *Genes Dev*, 10(2), S. 154-164
62. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Brown JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z. 1985. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7580-7584
63. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. 2003. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* ;18: 362-369
64. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, Gray SJ. 2001. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*; 60 (2): 741-747
65. Locatelli F, Villa G, Bacs W, Pino MD.2005 4-7 June. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial to evaluate the efficacy of Aranesp (Darbepoetin alfa) once every 2 weeks (Q2W) vs Aranesp once weekly (QW) in patients on haemodialysis. Paper presented at: 42nd ERA-EDTA Congress, Istanbul, Turkey,
66. Lowrie EG, Lew NL. 1992. The urea reduction ratio (URR). A simple method for evaluating hemodialysis treatment. *Contemp Dial Nephrol*; 12:11
67. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. 1999. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*; 10: 610-619
68. Macdougall I, D Roberts, P Neubert et al. 1989. Pharmacokinetics of Recombinant Human Erythropoietin in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis.; *Lancet I*: 425-427
69. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, Egrie J. 1999. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*; 10: 2392-2395
70. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ. 2003. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant*; 18: 576-581
71. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. 2007. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant*; 22 (Suppl. 4): iv2-9

72. Markham A, Bryson HM. 1995. Epoetin Alpha, A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Nonrenal Application, *Drugs*, 49 (2), S 232-254
73. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wassermann B, Leiserowitz M. 2004. The Prevalence of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Med Res Opin*; 20(9): 1501-1510
74. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. 2000. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*; 15: 1425-1430
75. Meinen M, KB Schöpe. 1992. Recormon®- für die intravenöse und subkutane Anwendung; Hrsg: Boehringer Mannheim (Monografie);
76. Messa P, Nicolini M. A, Cesana B, Brezzi B, Zattera T, Magnasco A, Moroni G, Campise M. 2006. Efficacy prospective study of different frequencies of Epo administration by i.v. and s.c. in renal replacement therapy patients; *Nephrol Dial Transplant* 21: 431-436, doi: 10.1093/ndt/gfi216
77. Misaizu T, Matsuki S, Strickland TW, Takeuchi M, Kobata A, Takasaki S. 1995. Role of antennary structure of n-linked sugar chain in renal handling of recombinant human erythropoetin, *Blood*, 86 (11), S 4097-4104
78. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane W, Brenner B, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66:1131-1138
79. Mossey TR., L. Wielopolski, AG. Bellucci, BM. Wilkes, M. Chandra: Reduction in liver iron in haemodialysis patients with transfusional iron overload by desferoxamine mesylate. *Am J Kidney Dis*. 12, 40-44 (1988)
80. Mulcahy L. 2001. The erythropoietin receptor. *Semin Oncol* 28:19-23.
81. Nagai T, Akaziawa T, Nakashima Y, Kohjiro S, Kanamon N, Takayama K, Kinugasa E, Koshikawa S. 1995. Effects of rHuEPO on cellular proliferation and endothelin-1 production in cultured endothelial cells, *Nephrol Dial Transplant* 10(10), S 1814-1819
82. Neto R, Catarina Carvalho, João Frazão, Centro Renal da Prelada, Gambro HealthCare, Oportr Portugal. Evaluation on the Efficacy of the switch of Darbepoetin alfa to Epoetin beta – Experience of a haemodialysis centre 2007
83. Neumann D, Yuk MH, Lodish HF, Lederkremer GZ. 1996. Blocking intracellular degradation of the erythropoetin and asialoglycoprotein receptors by calpain inhibitors

- does not result in the same increase in the levels of their membrane and secreted forms, *Biochem J*, 313, S 391-399
84. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, Picarello N, McDermott-Vitak A, Maroni BJ. 2002. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*; 40: 110-118
 85. Nissenson AR. 1992. Epoetin and cognitive function. *Am J Kidney Dis*; 20: 21-24
 86. NKF K/DOQI Guidelines. 2002.
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm
 87. Oda A, Sawada KL. 2000. Signal transduction in primary cultured human erythroid cells. *J. Hematother Stem Cell Res*; 9(4):417-423
 88. Ofsthun NS, LaBreque J, Keen M, Youngson IM, Krishnan M, Lazarus JM. 2005. The association of mortality and hospitalization with hemoglobin (Hb) and missed dialysis treatments in stage 5 chronic kidney disease (CKD) patients with and without cardiac comorbidities. *Nephrol Dial Transplant*; 20 (Suppl. 5): v268-269
 89. Papatheofanis F, Smith C, Mody S, McKenzie RS, Bookhart B, Piech CT. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in anemic predialysis chronic kidney disease patients from an observational study. *Am J Ther*. 2007 Jul-Aug;14(4):322-7
 90. Papatheofanis FJ, McKenzie RS, Mody SH, Suruki RY, Piech CT. 2006 May. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in predialysis chronic kidney disease patients with anemia. Present at: *Curr Med Res Opin*; 22(5): 837-42
 91. Peters H-D. 1994. ERYPO® rHuEPO. Erythropoetin human, rekombiniert; II. erweiterte Auflage (Monographie); Hrsg: CILAG GmbH, Fresenius AG
 92. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK. 2004. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*; 44: 94-111
 93. Portoles J, Krisper P, Choukroun G, de Francisco ALM. 2005. Exploring dosing frequency and administration routes in the treatment of anaemia in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*; 20 (Suppl. 8): viii13-viii17

94. Powers P, Dept of Pathology, Cornell University Medical Collage.1995.
http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_Pathnotes/Hematopathology/Hematopathoogy.htm,1995,S.1-6
95. Pronai W, F Stockenhuber.1993. Glasgow, Scotland. Folic acid supplementation improves Erythropoetin response. XXX th Congress of the Eurpoean Dialysis and Transplant Association European Renal Association September 15-18
96. Recny MA, Scoble HA, Kim Y. 1987. Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. Identification of desarginine 166 erythropoietin. J.Biol Chem 262:17156-17163
97. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, Greenland S, Kalantar-Zadeh K. 2006. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol; 17: 1181-1191
98. Rhyner K, F Egli, M Niemöller, A Wiechorek, P Greminger, W Vetter. Nephron 1989. Serumerythropoetinwerte bei verschiedenen Krankheitszuständen; I. Schweiz. Erythropoetin Symp.; 51 (suppl 1): 39-46
99. Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dell'Era P et al. 1999. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial celss and stimulates neovascularisation in vivo, Blood; 93:2627-2636
100. Rice L et al. 1999. AM J. Kid Disease; 33 (1): 59-62
101. Rice L et al. 2001. Ann Intern Med; 134(8): 652-656
102. Rice L, Alrfey CP. 2000. Modulation of red cell mass by Neocytolysis in Space and on Earth. Eur J Physiol; 441 (Suppl): R91-R94
103. Rich I.1987. Erythropoetin Production by Macrophages: Cellular Response to Physiological Oxygen Tensions and Detektion of Erythropoetin Expression by in situ Hypridization.; In : Molecular and cellular aspects of Erythropoetin and Erythropoiesis.: Nato ASI Series H: Cell Biol, Springer Verlag, Berlin, Vol. 8:291-310
104. Roche. Juli 2007. NeoRecormon® Injektionslösung in Fertigspritze, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
105. Rosse W, Waldman T. 1964.; The Metabolism of Erythropoetin in Patients with Anaemia due to Deficient Erythropoiesis; J. Clin. Invest 43: 1348-1354
106. Saueressig U, Sapède C, Cock de E, Kwan J. June 21-24 2007. staff time and costs for anaemia management with erythropoietic stimulating agents in patients on haemodialysis. Paper present at: XLIV ERA-EDTA Congress

107. Schmidt F Robert, Thewes G, Lang F. 2000. Physiologie des Menschen, 28. Auflage, Springer Verlag: S 411-423
108. Semenza GL, Wang GL. 1992. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 12:5447-5454
109. Shimoska A. 1994. Pharmacokinetics and Application of Erythropoetin Therapy, Overview of Epoetin Alpha Studies in Japan, *Ann N Y Acad Sci*, 718, S 111-122
110. Singbartl G, Frankenberg C, Schleizer W. 1995. Erythropoetingabe, intravenöse Eisensubstitution und autologe Transfusion, *Chir Gastroenterol*, 11, S 395-400
111. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. 2006 16 Nov. Correction of anemia with Epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*;355(20):2085-98
112. Skibeli V, Nissen-Lie G and Torjesen P. 2001. Sugar profiling proves that human serum erythropoetin differs from recombinant human erythropoetin. *Blood*, 98(13): p. 3626-3634
113. SM Guimarães, L Pires, E Lopes, LA Dias-dos-Santos, M Fonseca, J Pinheiro, Fresenius Medical Care, Centro de Hemodiálise de Fafe, Portugal: Consequences of an imposed switch in the trademark of the erythropoiesis-stimulating agent (ESA) in a extra-hospital haemodialysis centre – retrospective study 2007
114. Spivak J, B Hogans. 1989. The in vivo Metabolism of Recombinant Human Erythropoietin in Rat.; *Blood* 73: 90-00
115. Steve Fishbane, Nathan W Levin, Johannes FE Mann, James L Lewis, Marializa Bernardo, N Martin Lunde, Frank C. Nov. 14-19 2006. Dougherty on behalf of the MAXIMA Study Investigators. IV CERA (Continuous Erythropoetin Receptor Activator) Once Every 2 Weeks or Once Monthly Maintain Stable Hb Levels after Converting Directly from IV Epoetin 1-3 Times per Week in Patients with CKD on Dialysis. Present at: ASN 39th Annual Meeting
116. Storrington PL, Tiplady R.J., and Gains Das R.E. 1998. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol*, 100: S79-89
117. Summers S, Winnett G, A. Matijevic A, Carmichael D, Almond M. 2005. An Audit Comparing Subcutaneous Epoetin Alfa to Intravenous Darbepoetin Alfa in Chronic Hemodialysis Patients. *Dialysis and Transplantation*; 34: 358-362

118. Suranyi MG, Lindberg JS, Navarro J, Elias C, Brenner RM, Walker R. 2003. Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*; 23: 106-111
119. Sytkowski AJ, Feldmann L, Zurbuch DJ. 1991. Biological activity and structural stability of N-deglycosylated recombinant human erythropoietin. *Biochem Biophys Res Commun*, 176 S 698-704
120. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: A cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1164-1169
121. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. 2005. Structured Conversion from thrice Weekly to Weekly Erythropoietic regimens Using a Computerized Decision-support System: A Randomized Clinical Study. *J Am Soc Nephrol*; 16: 1463-1470
122. Toto RD, Pichette V, Navarro J et al. 2004. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration. *Am J Nephrol*; 24: 453-460
123. Trail J, Rice L. Des 2004. Erythropoietin withdrawal leads to the destruction of young red cells at the endothelial-macrophage interface. *Curr Pharm*; 10(2): 183-190
124. Trial J, Rice L. Des 2004. Erythropoietin Withdrawal Leads to the Destruction of Young Red Cells at the Endothelial-Macrophage Interface. *Current Pharm Des*; 10: 183-190
125. Urabe A, T Saito, H Fukamachi et al. 1987. Serum erythropoietin titers in the anaemia of chronic renal failure and other hematological states.; in *J Cell Cloning* 5:202
126. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (3), 443-464
127. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, Gray SJ, European/Australian NESP 970200 Study Group .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
128. Verdier F, Walrafen P, Hubert N, Chretien S, Gisselbrecht S, Lacombe C, Mayeux P. 2000. Proteasomes regulate the duration of erythropoietin receptor activation by controlling down-regulation of cell surface receptors. *J Biol Chem*; 275(24):18375-18381.
129. Wiesholzer M. 2006. Switch from rHuEPO to darbepoetin alfa in hemodialysis patients in a clinical setting. *Nephrol Dial Transplant*; 21: iv154-155

130. Youssoufian H, Longmore G, Neumann D, Yoshimura A, Lodish HF. 1993. Structure, function and activation of the erythropoietin receptor. *Blood* , 81(9): 2223-2236
131. Zachee P.1995. Controversies in selection of epoetin dosages: Issues and answers, *Drugs*, 49 (4), S 536-547
132. Zhang DE, Hohaus S, Voso MT, Chen HM, Smith LT, Hetherington CJ, Tenen DG. 1996. Function of PU.1 (Spi-1), C/EBP and AML 1 in early myelopoiesis: regulation of multiple myeloid CSF receptor promoters, *Curr Top Microbiol Immunol*, 211, S. 137-147

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt ganz besonders Herrn Dr. Patrick Biggar für die hervorragende und stetige Betreuung bei Fragen zum Thema sowie für die zahlreichen wertvollen Hinweise und konstruktive Kritik bei der Bearbeitung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Ketteler danke ich besonders für die Überlassung diese interessanten Themas und für die Bereitstellung der Daten.

Herrn Prof. Dr. med. Wanner danke ich für die Unterstützung zur Einreichung der Dissertationsschrift.

Besonderen Dank an meinen Lebensgefährten M. Krug für einen letzten Blick über die Arbeit.

Suhl, den 05.10.2009

P. Keiner