

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a dark blue background. The cells are biconcave discs, appearing as reddish-orange, slightly irregular shapes with a central indentation. They vary in size and orientation, with some showing the characteristic biconcave morphology more clearly than others. The largest cell is in the lower center, while others are scattered around it.

B.Stibor

Landeskrlinikum Baden bei Wien

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a dark blue background. The cells are shown in various orientations, some as biconcave discs and others as more rounded or elongated shapes. The central pallor is visible on the larger cells.

Erythropoetin a jiné
ESA - nová éra v
léčbě anémie?

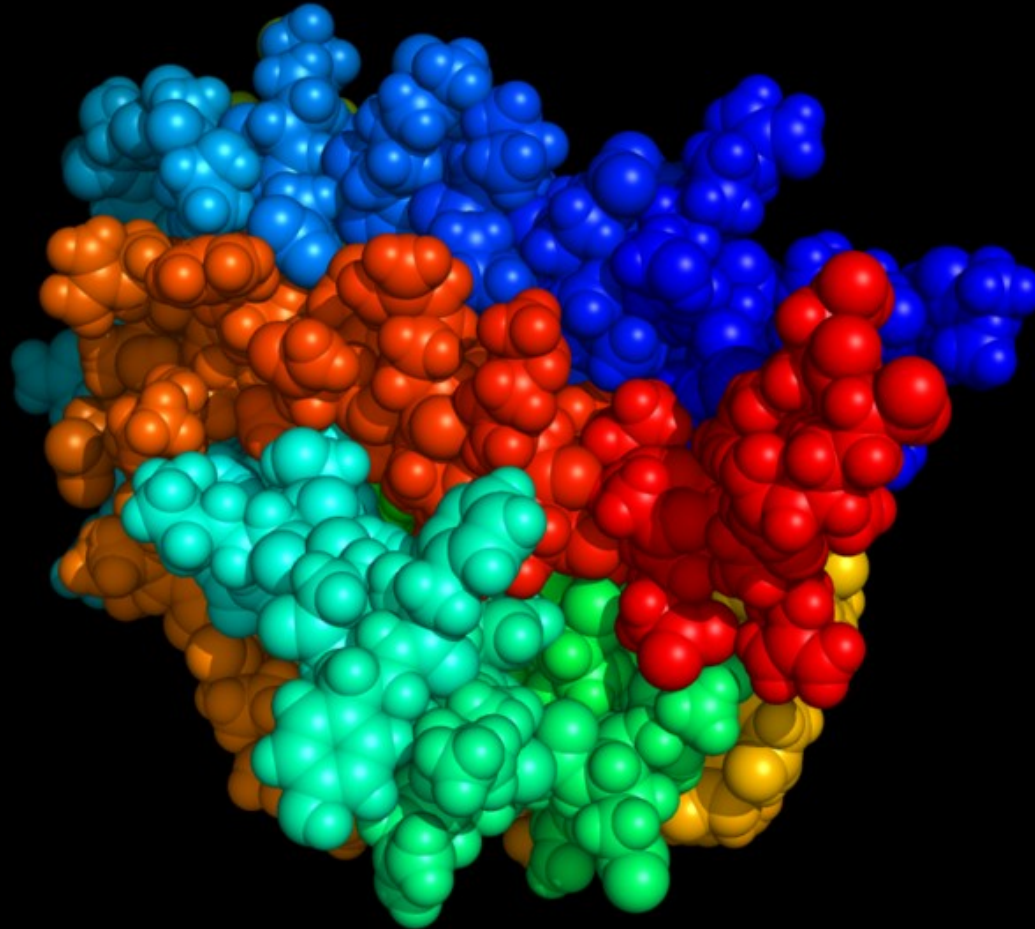
Současné problémy

- ✓ obavy z přenosu **nových infekcí**
(např. new variant Creutzfeld-Jakob disease, ...)
- ✓ **vysoké náklady** na bezpečnost pacientů
(testování, nové metody inaktivace, ...)

Snížení rizika přenosu infekce

- ✓ lepší **screening** dárců a odebraných krevních jednotek
- ✓ nové **technologické postupy** inaktivace patogenních mikroorganismů
- ✓ snížení **transfúzního triggeru**
- ✓ důslednější **využití autologních** metod krevní péče

Erythropoietin



Erythropoetin

- ✓ **hormon** glykoproteinové povahy
- ✓ hlavní místo jeho syntézy jsou **ledviny** (> 90%); necelých 10 % v játrech
- ✓ **tvorba** je řízena mírou nasycení krve O_2
- ✓ **tkáňová hypoxie** nejvýznamnějším stimulem pro jeho syntézu

Historie

- ✓ 1906 - Carnot, C R Acad Sci (Paris)
„Sur l'activite hemopoietique de serum au cours de la regeneration du sang“
- ✓ 1950 - Reissmann, Blood
„Studies on the mechanism of erythropoietin stimulation in parabiotic rats during hypoxia“
- ✓ 1957 - Jacobson, Nature
„Role of the kidney in erythropoiesis“

Historie

- ✓ 1977 - Miyake, J Biol Chem
„Purification of human erythropoietin“
- ✓ 1985 - Lin, Proc Natl Acad Sci USA
„Cloning and expression of the human erythropoietin gene“
- ✓ 1985 - Jacobs, Nature
„Isolation and characterization of genomic cDNA of human erythropoietin“

I. generace

- ✓ rHu-EPO
(recombinant human erythropoietin)
- ✓ Chinese hamster ovary cell
- ✓ erythropoetin alfa, beta,
delta, theta, omega ...



rHu-EPO

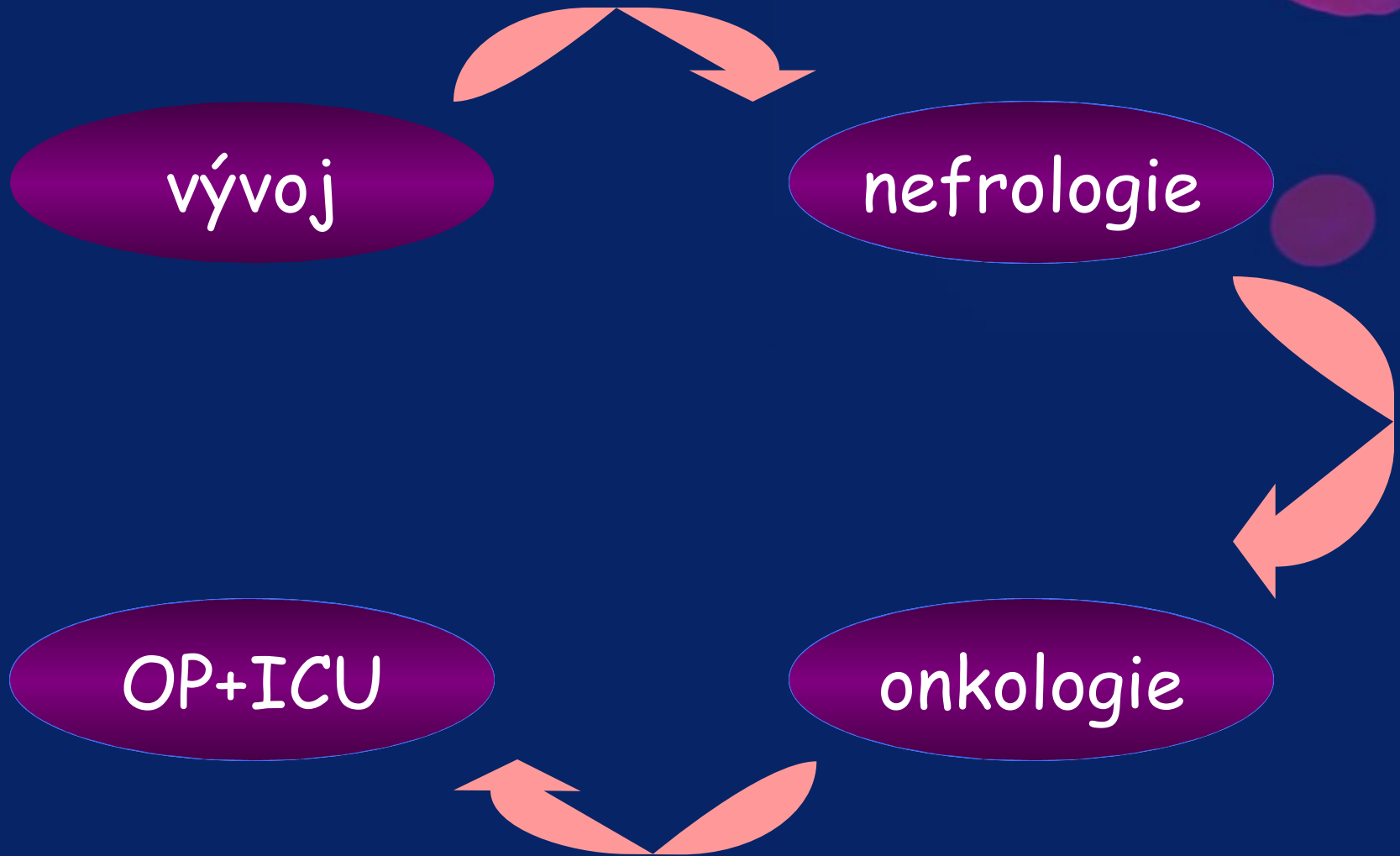
- ✓ 2. polovina 80. let (Epogen) - úprava anémie u dialyzovaných pacientů
- ✓ následně schválen pro anémii způsobenou CHRI, zhoubným bujením a u HIV+ pacientů léčených zidovudinem
- ✓ 1993 - Japonsko: poprvé schváleno použití během PABD
- ✓ Evropská unie v r.1994 (Procrit)

rHu-EPO

- ✓ 1996 - USA + Kanada: schválení pro léčbu chirurgické anémie
- ✓ 1994 - společná rada ARC a AABB:

Terapie, která by měla být použita místo transfúze, pokud klinický stav pacienta dovoluje dostatek času, aby tento lék zvýšil erytropoézu.

ESA



i.v. nebo s.c.?

subkutánně:

- ✓ uvolňování do ECT je kontinuální
- ✓ biologický poločas 5-10x delší
- ✓ redukce dávky až o 50%

Dávkování

- ✓ mnoho velmi **odlišných schémat** (různé dávky, časové intervaly, aplikační cesty)
- ✓ **dávky**: 100 až 600 j/kg
- ✓ **frekvence**: (několika) denní až týdenní
- ✓ **celkový počet** aplikací: 2- 14 dávek
- ✓ snaha: najít cost-effective dávku

„Effectiveness of very low doses of subcutaneous recombinant human erythropoietin in facilitating autologous blood donation before orthopedic surgery“

Sans, Bovil, Joven, Cliville, Simo; Spain. *Transfusion*, 1996; Vol 36: 822-826

- ✓ dávky 30, 60 a 100 IU/kg t.hm. a placebo
- ✓ během odběru 4 TU v průběhu 2 týdnů před operací; aplikován subkutánně
- ✓ Conclusion: ...subcutaneously administered rHuEPO at a dose of 100 IU per kg twice a week for 2 weeks is effective in facilitating the collection of blood for autologous use ... Doses \leq 60 IU per kg are ineffective.

Dávkování

OP x ICU

Příklady dávkování

- ✓ univerzální dávkovací schéma (vhodné pro většinu indikací):
 - úvodní dávka: 600 IU/kg s.c. 14 dní před výkonem
 - druhá dávka: 600 IU/kg s.c. 7 dní před výkonem, pokud je $Hkt < 0,46$

Maximální dávka ...?

- ✓ vzhledem k nízkým NÚ **není stanovena**
- ✓ aplikace se ukončuje dle hodnot **Hkt**
- ✓ pokud se podává erythropoetin, nemá Hkt přesáhnout **0,50**
- ✓ koronární by-pass: ne nad 0,40

Nežádoucí účinky?

- ✓ minimální
- ✓ málo frekventní
- ✓ většinou nemají klinický význam

Trombóza?

- ✓ 7 346 pac. (sledováni v průměru 9,5 roku)
- ✓ riziko CMP v souvislosti se zvýšeným Hct?
- ✓ po odlišení vlivu věku, kouření, fyzické aktivity, BMI a přítomnosti DM a ICHS zjištěno:
- ✓ ...only $Hct > 0,51$ were associated with an increased risk of stroke and if only when there was associated hypertension.

Wannamethee et al. J Intern Med. 1994;235:163-8

Pure red cell aplasia

- ✓ cca 250 pacientů (CHRF) 1998 - 2002
- ✓ erythropoéza blokována na úrovni proerytroblastu
- ✓ ostatní řady morfologicky i početně v normě

Pure red cell aplasia

- ✓ anti-EPO protilátky (imunogenita)
- ✓ terapie: imunosupresiva, transfuse
- ✓ albumin vs. polysorbate 80
- ✓ IV/2003 změna technologie

Adjuvancia

✓ železo

- nezbytný doplněk
- nejčastější příčina „non-respondence“

✓ acidum folicum

- doporučováno jen některými autory
- dávka 5 mg denně

✓ vitamin B₁₂

- fakultativně, i při neprokázaném nedostatku

Erythropoetin a OP

- ✓ předoperačně upraví anémii bez nutnosti transfuze
- ✓ zvýší počet TU, které mohou být odebrány při PABD
- ✓ zkrátí dobu PABD a termín operace
- ✓ zvýšením Hct zvýší možnosti ANH

Kriticky nemocný pacient:

- ✓ až 95% pacientů na ICU má anémii (3.den)
- ✓ je nízká hladina **endogenního EPO**
- ✓ nízký vzestup Ret na endogenní EPO
- ✓ tvorba RBC u kritických stavů je insuficientní

"blunted" erythropoietic response to anemia

(van Iperen, 2000)

Kriticky nemocný pacient:

- ✓ avšak: kostní dřeň kriticky nemocných překvapivě dobře reaguje na **exogenní (!)** EPO (van Iperen, 2000)
- ✓ v klinických studiích EPO snižuje nutnost transfuze až o **50%**, při současném **vyšším Hkt** při propuštění z ICU (Corwin, 1999)
- ✓ dávka, frekvence a doba podávání...?

Darbepoetin

- ✓ druhá generace ESA
- ✓ mírně odlišná struktura
- ✓ 2000 - MacDougall, Semin Nephrol
„Novel erythropoiesis stimulating protein“
- ✓ 2001 - Aranesp (Amgen)

Darbepoetin

- ✓ poločas je 3x delší
- ✓ nižší frekvence aplikací
- ✓ 2001 schválen pro CHRI
- ✓ 2002 schválen pro chir. anémii
- ✓ 150 μg 1x týdně (1 μg = 200 IU rHu-EPO)
- ✓ nízká imunogenita

C.E.R.A.

- ✓ třetí generace ESA
- ✓ „continuous EPO receptor activator“
- ✓ methoxy polyethylene glycol epoetin beta
- ✓ Mircera® (fa Roche)
- ✓ 15.11.2007 uvolněn FDA

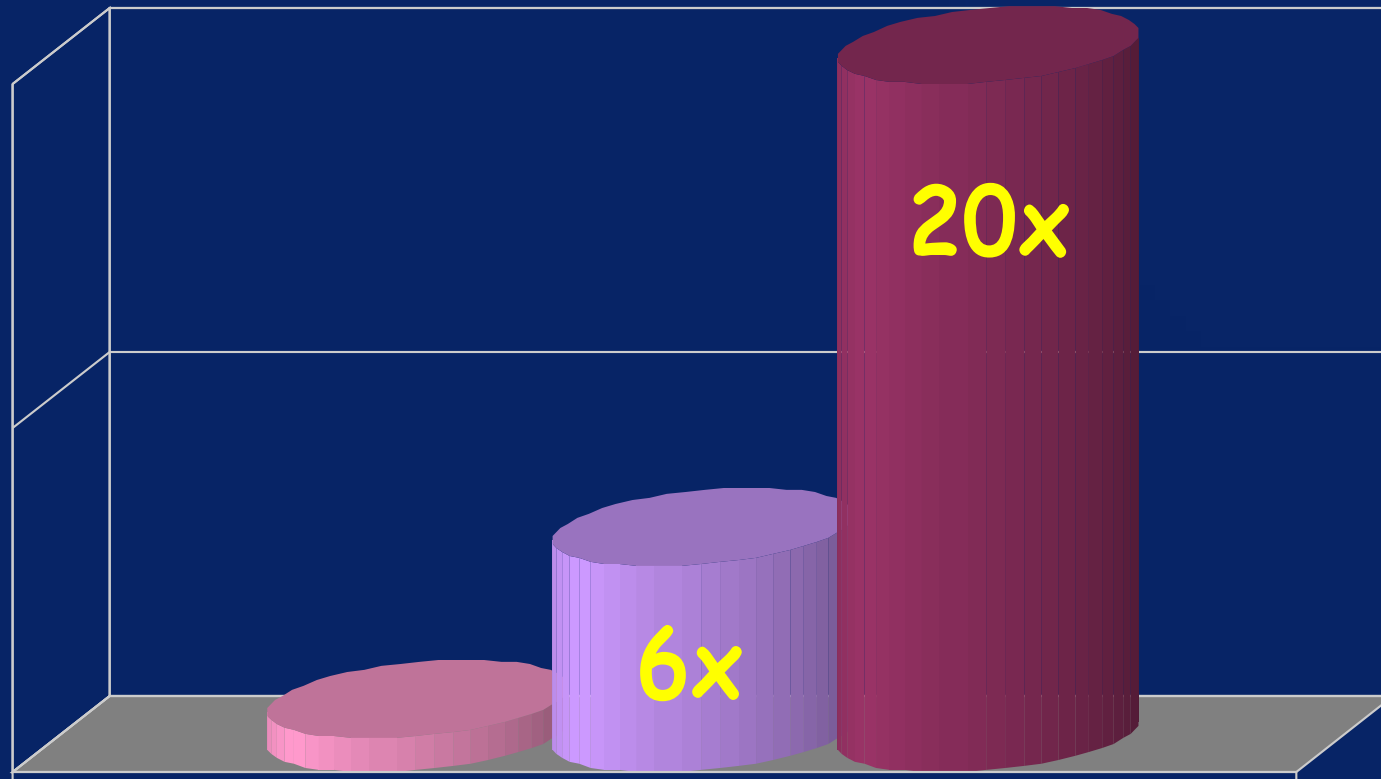


C.E.R.A.

- ✓ dramaticky delší poločas
- ✓ dávkování 1x1-2 měsíce
- ✓ s.c. nebo i.v.
- ✓ UK, Německo - přechod z II. generace na III. generaci



Biologický poločas



epoetin darbepoetin C.E.R.A.

ESA

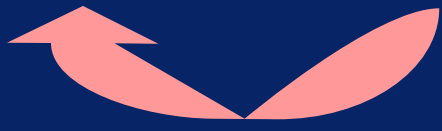
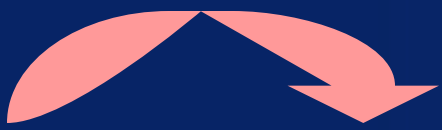
vývoj

nefrologie



OP+ICU

onkologie



ESA

vývoj

nefrologie

OP+ICU

onkologie



A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a dark blue background. The cells are shown in various orientations and sizes, with some appearing as bright red biconcave discs and others as smaller, more rounded cells. The central text is overlaid on the image.

New era in anemia
management?



New erythropoiesis
stimulating agents!

A microscopic view of various red blood cells (erythrocytes) against a dark blue background. The cells are shown in different orientations and sizes, illustrating their biconcave disc morphology. Some cells are in focus, showing their characteristic shape and central pallor, while others are blurred in the background.

IV. generace ESA

IV. generace ESA

- ✓ kvalitativní skok
- ✓ bez genového inženýrství

inhibitory prolyl hydroxylázy

Hematide

Inhibitory prolyl hydroxylázy

- ✓ enzym degradující hypoxia inducing factor, HIF
- ✓ FG-2216 a FG-4592 (FibroGen)
- ✓ klinické zkoušky (Astellas)

....výhody?

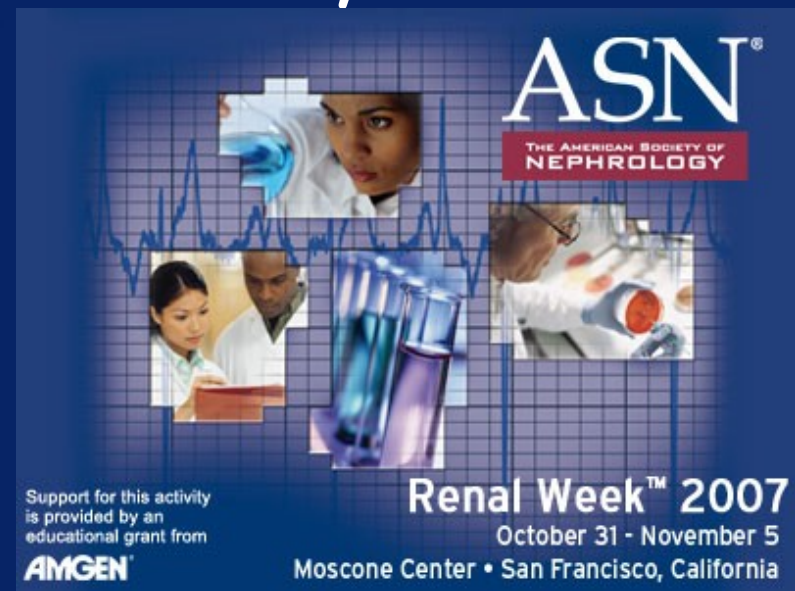
Inhibitory prolyl hydroxylázy

- ✓ zvyšují hladinu Hb bez ovlivnění hladiny endogenního erythropoetinu

aplikace per os !!!

Hematide

- ✓ čistě **syntetický** polypeptid
- ✓ jiná struktura, nekomplikovaná syntéza
- ✓ **minim. imunogenita**
- ✓ aplikace **1x měsíčně**
- ✓ fáze II a III



The image shows a promotional poster for Renal Week 2007. At the top right is the ASPN logo, which stands for The American Society of Nephrology. The poster features several small inset images: a close-up of a dialyzer, a woman looking at a computer screen, a man and woman in a lab setting, and a close-up of a dialyzer. A blue ECG line runs across the middle of the poster. At the bottom left, it says 'Support for this activity is provided by an educational grant from AMGEN'. At the bottom right, it says 'Renal Week™ 2007 October 31 - November 5 Moscone Center • San Francisco, California'.

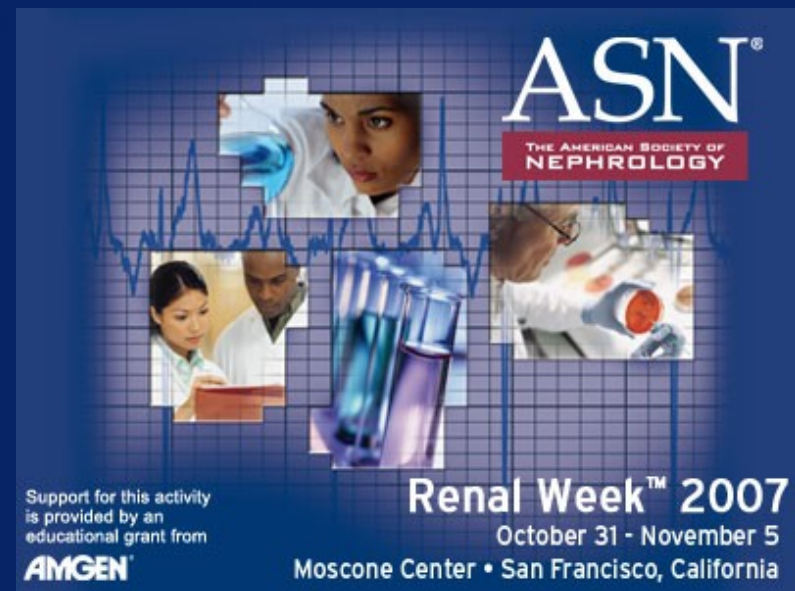
ASPN[®]
THE AMERICAN SOCIETY OF
NEPHROLOGY

Support for this activity
is provided by an
educational grant from
AMGEN

Renal Week™ 2007
October 31 - November 5
Moscone Center • San Francisco, California

Hematide

- ✓ skladování při pokojové teplotě
- ✓ dialysis, pre-dialysis, cancer
- ✓ použit i u PRCA
- ✓ schválení FDA v.s. 2011



ASPN[®]
THE AMERICAN SOCIETY OF
NEPHROLOGY

Support for this activity
is provided by an
educational grant from
AMGEN

Renal Week™ 2007
October 31 - November 5
Moscone Center • San Francisco, California

The poster features a grid background with a blue ECG line. It includes several inset images: a woman in a white lab coat looking at a patient, a woman and a man in lab coats looking at a document, and a close-up of a dialysis machine. The ASPN logo is in the top right corner, and the event information is in the bottom right corner.

Budoucnost ?

- ✓ kombinace metod bezkrevní medicíny
- ✓ transfúzní trigger, individuální přístup
- ✓ lepší detekce tkáňové oxygenace
- ✓ ?



imhm.org



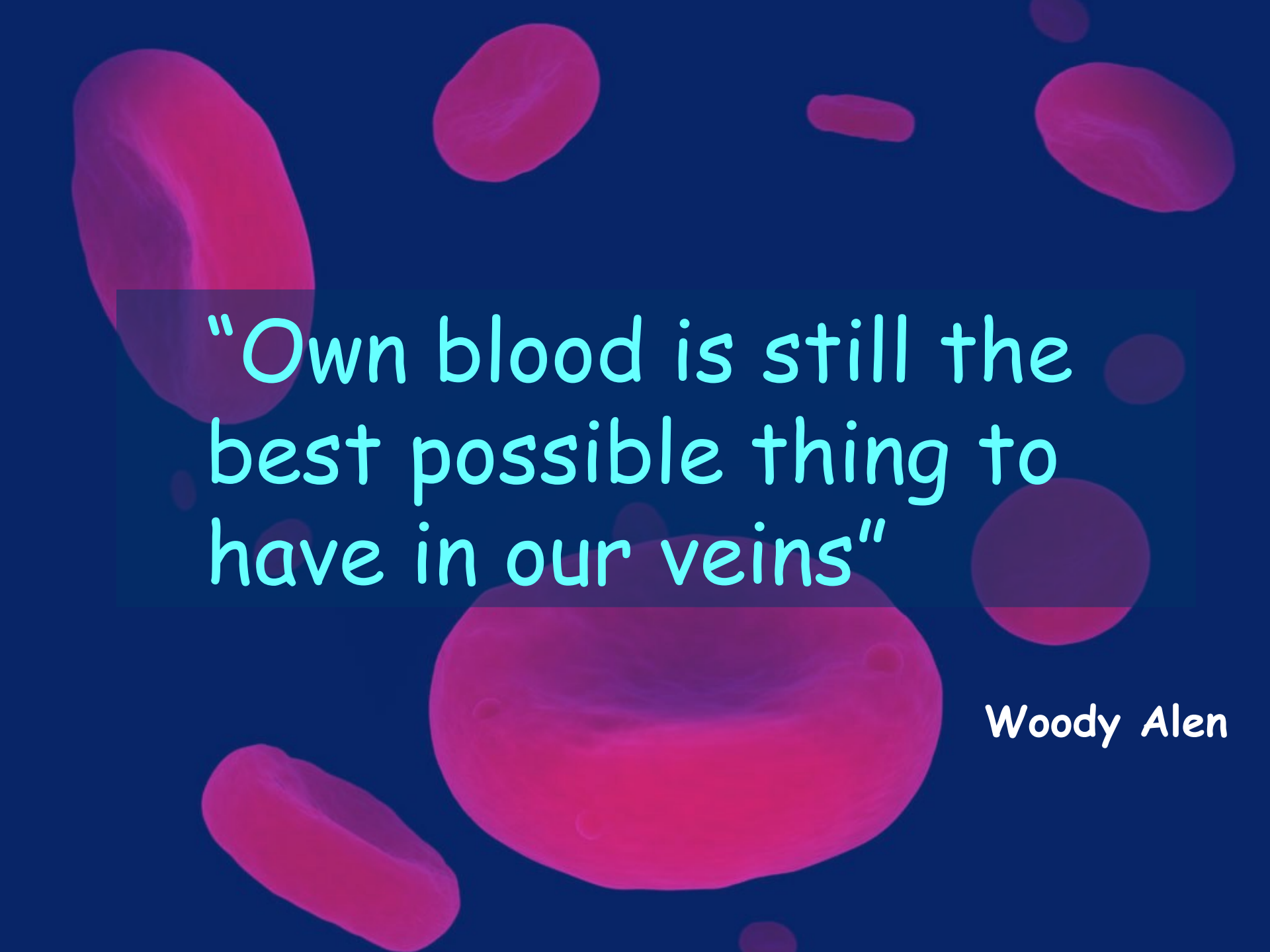
1028865

© Science Museum / Science & Society
Viewed by Guest on 10/13/2008



A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a dark blue background. The cells are biconcave discs, appearing as reddish-orange, slightly flattened spheres with a darker center. They are scattered across the frame, with one large cell in the lower center and several smaller ones around it.

artificial
blood



"Own blood is still the best possible thing to have in our veins"

Woody Allen