

REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOIETIN ZA ZDRAVLJENJE ANEMIJE RAKAVIH BOLNIKOV

Borut Štabuc, Janja Ocvirk

Eritropoetin je glikoproteinski hormon, ki ga uvrščamo med citokine. Devetdeset odstotkov humanega eritropoietina nastane v celicah, ki so nameščene v peritubularnem intersticiju ledvične skorje. Deset odstotkov ga nastane v hepatocitih, Kupfferjevih celicah v jetrih, v makrofagih in eritroidnih celicah v kostnem mozgu. Dražljaj, ki povzroči izločanje eritropoietina, je hipoksija tkiva, v katerem nastaja eritropoetin. Je rastni in transformacijski dejavnik za rdeče krvne celice. Poveča mitotsko aktivnost matičnih celic za rdeče krvne celice in njihovo transformacijo v proeritroblaste.

Najpomembnejši vzrok za zmanjšano nastajanje eritropoietina so ledvične bolezni, kronična vnetna stanja in maligne bolezni. Zaradi zmanjšane nastajanja eritropoietina je motena oziroma zmanjšana eritropoeza in nastane anemija.

Od anemij pri kroničnih boleznih je poleg anemije zaradi pomanjkanja železa najbolj pogosta anemija pri rakavih boleznih. Za nastanek anemije je najpomembnejše zmanjšano nastajanje eritrocitov v kostnem mozgu. Na to vpliva več dejavnikov:

1. motnja v sproščanju uskladiščenega železa,
2. zmanjšano nastajanje eritropoietina ali zmanjšana občutljivost matičnih celic na eritropoetin in
3. učinek citokinov na eritropoezo.

Značilnosti anemije pri kroničnih boleznih so: Povprečni volumen eritrocitov in povprečna količina hemoglobina v eritrocitih sta normalna, le redko znižana, železo v serumu in nasičenost transferina sta znižana, feritin je povišan, eritropoetin pa znižan ali normalen.

Zadnje klinične raziskave so pokazale, da s humanim rekombinantnim eritropoietinom (EPO-R) lahko uspešno zdravimo anemijo pri rakavih bolnikih. V Sloveniji poznamo dva tipa EPO-R: Eporex, ki ga izdeluje firma Cilag-Jansen, in Epomax, ki ga izdeluje firma Lek, v sodelovanju s firmo Elanex. Za sedaj sta zdravili registrirani le za zdravljenje kronične anemije pri boleznih ledvic.

EPO-R je sestavljen iz enojne polipeptidne verige, ta pa je sestavljena iz 165 aminokislin. Čistost EPO-R je 98%. Pri subkutanem ali intravenskem dajanju EPO-R ugotovimo najvišjo koncentracijo v plazmi po 5 do 24 urah. V plazmi ga lahko ugotovimo 24 ur po intravenskem in 4 dni po subkutanem dajanju. Kje in kako se učinkovina presnavlja, ni poznano. Le male količine dane učinkovine se izločijo z žolčem in sečem. Ker še ni dokazano, da se EPO-R ne izloča z mlekom, ga doječim materam ne dajemo.

Odraslim običajno pričnemo dajati EPO-R v dozi 50 do 100 IE/kg telesne teže, trikrat tedensko. Dozo znižamo, če se hematokrit po dveh ali osmih tednih zviša za več kot 30%. Doziranje je individualno. Čeprav je rast hematokrita odvisna od doze EPO-R, po dozi, višji od 300 IE/kg telesne teže, dani trikrat tedensko, niso ugotovili povišanja hematokrita. Maksimalna doza ni določena. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo v dozi, višji od 1500 IE/kg telesne teže, trikrat tedensko, niso opazili neposrednih stranskih učinkov.

V mnogih kliničnih raziskavah so ugotovili, da z EPO-R učinkovito zdravimo anemije, nastale pri kroničnih ledvičnih okvarah in med dializnim zdravljenjem. tako zdravljenim bolnikom se zaradi izboljšanja hematokrita oz. anemije izboljšajo kakovost življenja, aerobna zmogljivost, tek in spolne funkcije, lažje prenašajo mraz, poveča se rast nohtov in las.

Pred kratkim so ugotovili, da imajo bolniki pred odvzemom krvi za avtotransfuzijo statistično značilno višji nivo hemoglobina, če so pred tem vsaj en teden dobivali EPO-R. Opisani so primeri učinkovitega zdravljenja porfirije kutane tarde. Pri 200 nedonošenčkih so v dvojno slepi raziskavi ugotovili, da EPO-R zviša število retikulocitov in hematokrit in zmanjša potrebo po transfuzijah.

Zaradi uspešnih načinov zdravljenja ob uporabi novih zdravil se življenjska doba rakavih bolnikov daljša. Anemija je pri rakavih bolnikih vse pogostejša. Nastane zaradi bolezni ame ali zaradi zdravljenja. Znano je, da lahko mnoge protitumorske učinkovine (cisplatin) zmanjšajo nastajanje endogenega eritropoetina.

S transfuzijo koncentriranih eritrocitov lahko anemijo najhitreje popravimo in s tem izboljšamo kakovost življenja bolnikov. Zaradi možnih stranskih učinkov transfuzij dajemo le-te samo hospitaliziranim bolnikom. Kakovost bolnikovega življenja se zaradi pogostih hospitalizacij poslabša. Vpliva transfuzije na raka še ne poznamo. Poročajo, da so pri rakavih bolnikih preživetje, število lokalnih recidivov in število infekcij višji pri tistih bolnikih, ki so med operacijo ali po njej prejeli transfuzijo, kot pa pri bolnikih, ki so dobili avtotransfuzijo ali transfuzije niso prejeli.

Zaradi pogosto znižanega endogenega eritropoetina pri rakavih bolnikih, bodisi zaradi maligne bolezni, ali zaradi stranskih učinkov specifičnega zdravljenja, je EPO-R izdelano zdravilo za zdravljenje anemije pri kroničnih boleznih.

Bolniki si ga lahko dajejo sami, saj je subkutani način najboljši način dajanja. Dajemo ga v dozi 100 do 150 IE/kg telesne teže, 3-krat tedensko. Če v 14 dneh ne opazimo izboljšanja anemije, se doza poveša na 300 IE/kg telesne teže. Dajanje višjih doz ni smiselno. Zdravljenje traja do izboljšanja hematokrita

oz. anemije. Pri 3000 rakavih bolnikih s tumorji glave in vratu, rakom pljuč, požiralnika, želodca, črevesja, jajčnikov ali dojke, s plazmocitomom, limfomi ali Hodgkinovo boleznijo se je po dajanju EPO-R hematokrit hormiliziral pri več kot 50% bolnikov. EPO-R je neučinkovit pri zdravljenju anemije, ki nastane zaradi pomanjkanja železa, anemije ob vnetnih procesih, zaradi talasemije, mielodisplastičnega sindroma, hemolize, ter pomanjkanje folne kisline in vitamina B-12.

EPO-R ne smemo dajati bolnikom z hudo neurejeno arterijsko hipertenzijo in bolnikom, pri katerih vemo, da so preobčutljivi na albumine in na druge biološke učinkovine sesalcev. Ne dajemo ga bolnikom s hudimi in hitro nastalimi anemijami. Če pri bolnikih ugotovimo hiter porast hematokrita s posledičnim zvišanjem krvnega pritiska je potrebno dozo zdravila znižati. Pri bolnikih, ki so na dializi, moramo prvih devetdeset dni zdravljenja z eritropoietinom računati na nevarnost epileptičnih napadov oziroma krčev. Zato tem bolnikom odsvetujemo vožnjo z avtomobilom in druga nevarna opravila. Bolnikom na dializi moramo dajati večje odmerke antikoagulantov, npr. Heparina, da preprečimo po eritropoietinu bolj pogoste tromboze v arterijsko-venski fistuli in v umetni ledvici. Včasih se pojavi kratkotrajen srbež kože, hujše alergične in anafilaktične reakcije po EPO-R pa niso opisane.

Leta 1992 in 1993 smo v Onkološkem inštitutu v Ljubljani v multicentrični, prospektivni klinični raziskavi faze II dajali EPO-R 21 rakavim bolnikom z anemijo pri kroničnih boleznih. V skupini je bilo 12 žensk in 9 moških; srednja starost je bila 51 let. 9 bolnikov je imelo napredovali melanom, 3 bolnice rak jajčnikov, 3 rak dojke, 4 rak želodca in 2 rak širokega črevesa. Pri nobenem bolniku ni bila vzrok anemije akutna krvavitev iz prebavil, pa tudi ne pomanjkanje železa ali folatov. Vsem smo pred začetkom zdravljenja odvzeli serum za kompletno krvno sliko, feritin, železo, TIBC in eritropoietin. Pri vseh je bil hemoglobin nižji od 105 g/L, serumsko železo in TIBC sta bila

znižana, feritin pa povišan. Vsi so bili zdravljeni po načelih polikemoterapije s cisplatinom. EPO-R smo dajali v dozi 100 IE/kg telesne teže, subkutano, trikrat tedensko. Zdravljenje smo pričeli v bolnišnici, doma so ga nadaljevali bolniki sami. Zdravljenje je pri 14 bolnikih trajalo 4 mesece, pri 4 bolnikih 3 mesece in pri 3 bolnikih 1 meseca. Stranskih učinkov nismo opazili pri nobenem bolniku. Pri vseh bolnikih smo po enem mesecu dajanja ugotovili izboljšanje hematokrita in anemije. Po enem mesecu zdravljenja je bila srednja vrednost hemoglobina 124 g/L, ob začetku zdravljenja pa 97g/L). Pri 17 bolnikih smo med zdravljenjem odvzeli kri za določitev serumskega nivoja eritropoietina. Žal še nimamo končnih rezultatov.

ZAKLJUČEK

Zaradi vse bolj učinkovitega specifičnega onkološkega zdravljenja, bolj agresivnih kemoterapevtskih shem in daljših preživetij je anemija pri rakavih bolnikih vse bolj pogosta. Anemija zmanjšuje kakovost življenja rakavih bolnikov in pogosto predstavlja oviro za specifično onkološko zdravljenje. EPO-R je učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje anemije pri kroničnih boleznih, nastalih zaradi maligne bolezni ali specifičnega zdravljenja; zmanjša anemijo in posredno izboljša kakovost življenja bolnikov. Bolniki si ga lahko dajejo sami. Lahko ga dajemo ob specifičnem onkološkem zdravljenju. Ker je EPO-R varno zdravilo in ker zmanjša potrebo po dajanju transfuzij, ga, glede na zadnje rezultate kliničnih raziskav, danes vse češče predpisujemo rakavim bolnikom z anemijo, ki spremlja kronične bolezni.

Literatura

1. Anon: Erythropoietin. *Lancet* 1987; 1: 781-2.
 2. Anon Corection of anemia by r-Hu Epo. Monograph of 15 th International Cancer Congres, Hamburg, 1990.
 3. Cozma G, ed. Abstracts on rHUEPO from the International Society of Hematology. Cancum, 1994.
 4. Product Information. Epogen(R), epoetin alfa. Amgen, Inc, Thousand Oaks, 1989.
 5. Product Information: Procrit(R), epoetin alpha. Ortho Biotech, raritan,, 1991.
 5. Quinn-Cefaro R, Lundin AP, Delano BG et al. Subjective benefits of recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Dialysis Transplantation* 1989.
 6. Quinn P, Acchiardo S, Cockrell S et al. Response to erythropoietin (EPO) in patients (Pts) on conventional and high flux dialysis (HF) (abstract). *The American Society of Nephrology, 21st Annual Meeting, San Antonio, 1988.*
 7. Raine AEG:. Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1988; 1: 97-100.
 8. Rosenlof K, Gronhagen-Riska C, Sovijarvi A et al. Beneficial effects of erythropoietin on haematological parameters, aerobic capacity, and body fluid composition in patient on haemodialysis. *J Intern Med* 1989.
 9. Štabuc B. Rekombinantni humani eritropoetin (Eprex) za zdravljenje kronične anemije rakavih bolnikov. Ljubljana: Onkološki inštitut. 1994.
 10. Zanjani ED, Ascensao JL: Erythropoietin. *Transfusion* 1989; 29: 46-57.
 11. Walker RH. Transfusion risks. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 374-8.
 12. Watson AJ. Adverse effects of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 1989; 9: 30-4.
-