

AMB 2007, 41, 13b

### **Renale Anämie: Welcher Hämoglobinwert soll bei niereninsuffizienten Patienten durch Gabe von Erythropoietin angestrebt werden?**

Fast alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz entwickeln vor allem durch Erythropoietin(Epoetin)-Mangel eine normochrome, normozytäre Anämie. Seit 1985 besteht die Möglichkeit, durch s.c. oder i.v. Gabe von rekombinantem Erythropoietin (EPO) den Hämoglobin(Hb)-Wert anzuheben bzw. zu normalisieren. Allerdings war es bisher nicht klar, welche Ziel-Hb-Werte klinisch optimal sind.

Im November 2006 wurden im N. Engl. J. Med. zwei Studien (1, 2) veröffentlicht, in denen untersucht wurde, ob eine Normalisierung des Hb-Werts durch s.c. EPO-Injektionen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu einem niedrigeren Ziel-Hb-Wert reduziert.

In die multizentrische, randomisierte, offene CREATE-Studie (1; unterstützt von F. Hoffmann-La Roche) wurden 603 Patienten mit einer geschätzten GFR von 15-35 ml/Min. pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche (Cockcroft-Gault-Formel; 3) und einem Hb-Wert zwischen 11,0 und 12,5 g/dl eingeschlossen (1). Patienten der Gruppe 1 erhielten ab Studienbeginn wöchentlich zuerst 2000 I.E. EPO beta (NeoRecormon<sup>®</sup>) s.c. bis der Hb-Wert mit 13-15 g/dl im Normbereich lag. Patienten der Gruppe 2 erhielten erst bei Abfall des Hb-Werts auf < 10,5 g/dl zunächst 2000 I.E. EPO beta s.c. mit dem Ziel, den Hb-Wert zwischen 10,5 und 11,5 g/dl zu halten. Dosisanpassungen von EPO beta für das Erreichen der Ziel-Hb-Werte waren gestattet.

Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten des ersten kardiovaskulären Ereignisses, einschließlich plötzlicher Tod, Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Komplikationen bei Gefäßerkrankungen (Amputationen und Nekrosen) sowie Herzrhythmusstörungen oder Angina pectoris, die einen Krankenhausaufenthalt von 24 h oder länger zur Folge hatten. Patienten der Gruppe 1 erhielten durchschnittlich 5000 I.E. EPO beta/Woche, Patienten der Gruppe 2 durchschnittlich 2000 I.E. EPO beta/Woche. Der mittlere Blutdruck in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. In Gruppe

1 wurden aber signifikant mehr hypertensive RR-Werte mit systolisch  $> 160$  mm Hg gemeldet als in Gruppe 2 (30% in Gruppe 1 vs. 20% der Patienten in Gruppe 2 ( $p = 0,005$ )).

Es zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den primären Endpunkten. Todesfälle jeglicher Ursache ereigneten sich bei 10% der Patienten in Gruppe 1 vs. 7% der Gruppe 2 ( $p = 0,14$ ). Auch das Auftreten eines ersten kardiovaskulären Ereignisses, die Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, die Zahl der Patienten, die sich einer kardiovaskulären Intervention unterziehen mussten, sowie die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen wegen kardiovaskulärer Ereignisse sowie die Liegedauer unterschieden sich in beiden Gruppen nicht.

Abgesehen von hypertensiven RR-Werten ( $> 160$  mm Hg) und Kopfschmerzen in Gruppe 1, traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Infektionen, gastrointestinale Beschwerden und Fortschreiten der Niereninsuffizienz in beiden Gruppen gleich häufig auf. Lediglich die „Lebensqualität“ wurde von den Patienten der Gruppe 1 höher bewertet als in Gruppe 2.

In die zweite, ebenfalls offene Studie (2; CHOIR-Studie, unterstützt von Ortho Biotech Clinical Affairs und Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development) wurden 1432 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (geschätzte GFR 15-35 ml/Min. pro  $1,73$  m<sup>2</sup> nach der MDRD-Formel; 4) und einem Hb-Wert  $< 11,0$  g/dl eingeschlossen.

Der Hb-Wert der Patienten der Gruppe 1 sollte durch wöchentliche s.c. Gaben von EPO alfa (Eprex<sup>®</sup>, Erypo<sup>®</sup>) auf 13,5 g/dl angehoben werden (tatsächlich lag der mittlere Hb-Wert in dieser Gruppe bei 12,6 g/dl). Bei Patienten der Gruppe 2 wurde ein Hb-Wert von 11,3 g/dl angestrebt. Die primären Endpunkte der Studie waren Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz, die eine i.v. Behandlung notwendig machte. Der Beginn einer Nierenersatztherapie führte zum Ausschluss aus der Studie. Um die vorgegebenen Hb-Zielwerte zu erreichen, erhielten die Patienten der Gruppe 1 durchschnittlich 11215 I.E. EPO alfa/Woche, die der Gruppe 2 nur 6276 I.E. EPO alfa/Woche.

Wider Erwarten traten in Gruppe 1 (Ziel-Hb-Wert 13,5 g/dl), wenn auch nicht statistisch signifikant, vermehrt Todesfälle auf (7,3% in Gruppe 1 vs. 5,0% in Gruppe 2;  $p = 0,07$ ). Auch stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz (9,0% in Gruppe 1 vs. 6,6% in Gruppe 2;  $p = 0,07$ ) waren etwas häufiger. Ebenso war die Zahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden UAW (z.B. Verschlechterung der Niereninsuffizienz, Beginn einer Nierenersatztherapie) in Gruppe 1 höher als bei den Patienten mit dem niedrigeren Ziel-Hb-Wert. Es fand sich, dass die Besserung der renalen Anämie mit EPO alfa mit einer Verbesserung der „Lebensqualität“ assoziiert war, die durch Normalisierung des Hb-Werts jedoch nicht weiter gesteigert werden konnte. Die Studie wurde deshalb vorzeitig abgebrochen.

Warum sich in diesen, wie auch in anderen Studien (z.B. 5) normalisierte bzw. fast normalisierte Hb-Werte nicht positiv auf die kardiovaskuläre Morbidität ausgewirkt haben und trotz besserer Gewebe-Oxygenierung die kardiale Linkshypertrophie nicht gebessert wurde, ist nicht klar. Die Autoren eines begleitenden Editorials spekulieren, dass eine relative Eisenüberladung und/oder die höhere Blutviskosität eine Rolle gespielt haben könnten (6).

Die Ergebnisse dieser beiden klinischen Studien mahnen auch zur Vorsicht bei der Gabe von EPO zur Behandlung der Tumor-assoziierten Anämie. Empfohlene, allerdings nicht prospektiv überprüfte obere Ziel-Hb-Werte (12,0-13,0 g/dl) sollten beachtet werden, um thromboembolische Komplikationen und arterielle Hypertonie zu vermeiden (7).

**Fazit:** Die Normalisierung des Hb-Werts (auf 13,0-15,0 g/dl bzw. 13,5 g/dl) bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit renaler Anämie durch Gabe von Erythropoietin reduziert im Vergleich mit einem niedrigeren Ziel-Hb-Wert (10,5-11,5 g/dl bzw. 11,3 g/dl) nicht das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Die „Lebensqualität“ wurde durch die Behandlung der Anämie gebessert, auch wenn ein normaler Hb-Wert nicht erreicht wurde. Derzeit erscheint ein Ziel-Hb-Wert zwischen 10,5 und 11,5 g/dl im Hinblick auf Nutzen und Kosten als sinnvoll. So sehen es auch die Verfasser des Editorials in der gleichen Ausgabe des N. Engl. J. Med. (6).

## Literatur

1. Drüeke, T.B., et al. (CREATE = **C**ardiovascular **R**isk reduction by **E**arly **A**nemia **T**reatment with **E**poetin beta): N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 2071.
2. Singh, A.K., et al. (CHOIR = **C**orrection of **H**emoglobin and **O**utcomes **I**n **R**enal insufficiency): N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 2085.
3. Cockcroft, D., und Gault, M.H.: Nephron 1976, **16**, 31.
4. Levey, A.S., et al. (MDRD = **M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease study group): Ann. Intern. Med. 1999, **130**, 461.
5. Levin, A., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2005, **46**, 799.
6. Remuzzi, G., und Ingelfinger, J.R.: N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 2144.
7. AMB 2005, **39**, 13.