

UPORABA ERITROPOETINA PRI OTROCIH S KRONIČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO

Gregor Novljan

I. Uvod

Pred skoraj 100 leti sta Carnot in Deflandre (1) opisala humoralni faktor, ki naj bi stimuliral eritropoezo. Rekombinantni humani eritropoetin (rHuEPO) je v klinični uporabi od leta 1988. Uvedba eritropoetina v zdravljenje slabokrvnosti je bistveno spremenila življenje otrok s kronično ledvično odpovedjo in predstavlja najpomembnejši posamezni napredek v obravnavi teh otrok od uvedbe hemodializnega zdravljenja pred skoraj 40 leti. Uspešno in varno se uporablja v predializnem obdobju, pri otrocih na hemodializi ali peritonealni dializi in pri otrocih s presajeno ledvico. Namen zdravljenja z rHuEPO je dvigniti serumsko koncentracijo hemoglobina do vrednosti, ki zagotavlja normalno kakovost življenja in to brez neželenih stranskih učinkov zdravila. Pred uvedbo rHuEPO so bili številni otroci odvisni od ponavljajočih se transfuzij eritrocitov in bili izpostavljeni možnim zapletom, kot so preobremenitev z železom, prenos okužbe s krvnimi pripravki in senzibilizacija z antigeni HLA.

2. Ertropoetin

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon, ki uravnava proliferacijo in diferenciacijo eritrocitnih predhodnikov v kostnem mozgu in je del zapletenega sistema, ki prilagaja število eritrocitov v krvi tkivnim potrebam po kisiku. Po rojstvu se pretežno tvori v ledvicah, in sicer v peritubularnih fibroblastih v ledvični skorji, učinkuje pa v kostnem mozgu. Le približno 10% EPO se po rojstvu tvori v jetrih. Neposredni dražljaj za njegovo tvorbo v peritubularnih fibroblastih je zmanjšan parcialni tlak kisika (hipoksija), posredni pa zmanjšan hematokrit (Ht) (2). Uravnavanje tvorbe EPO temelji na načelu povratnih zank. Padec parcialnega tlaka kisika sproži tvorbo EPO, kar poveča število eritrocitov (Ht) in s tem oksiforno kapaciteto krvi. Posledica je boljše oksigenacije tkiv, kar povratno zavira tvorbo EPO. EPO po krvnem obtoku pride v kostni mozeg, kjer se veže na specifične receptorje na eritroidnih celicah. Stimulira celice BFU-E (blast forming unit) in CFU-E (colony forming unit), diferenciacijo v normoblaste in dokončno zorenje eritrocitov (3).

Lokalizacija kisikovega senzorja v ledvični skorji ni naključna. Nadziranje plazemskega volumna in števila eritrocitov je tako združeno v istem organu, s čemer je olajšano vzdrževanje najprimernejšega hematokrita za optimalno oskrbo tkiv s kisikom. Uravnavanje telesne vode oziroma učinkovitega cirkulacijskega volumna je odvisno od reabsorpcije natrija v ledvici, pri čemer sodelujejo simpatični živčni sistem, renin-angiotenzinski in vazopresinski sistem. Na ta način telo uravnava tekočinsko komponento pri določanju hematokrita. Eritropoetinski sistem prispeva celično komponento. Skoraj 80% kisika porabi ledvica za reabsorpcijo natrija. Ker se 99% filtriranega natrija resorbira, je torej poraba kisika odvisna od glomerulne filtracije oziroma od pretoka krvi skozi ledvico. Angiotenzin II poveča reabsorpcijo natrija in s tem vpliva na porabo kisika in posredno na tvorbo EPO (4).

3. Opredelitev slabokrvnosti

Glede na Evropske smernice za zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (KLO) (5) je treba na anemijo pri otroku s KLO pomisliti, ko je serumsko koncentracija hemoglobina (Hb) < 110 g/l in/ali hematokrit (Ht) < 33%. Pri odraslih bolnikih in pri bolnicah po menopavzi pa, ko je Hb < 120 g/l in/ali Ht < 37%.

Slabokrvnost se pri otrocih s KLO pojavi na različnih stopnjah okvare ledvične funkcije, najpogosteje pa takrat, ko glomerulna filtracija pade $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Če dokažemo slabokrvnost, jo seveda zdravimo ne glede na stopnjo zmanjšanja glomerulne filtracije. Pred uvedbo rHuEPO je potrebno izključiti morebitne druge vzroke anemije. Anemija je najverjetneje posledica pomanjkanja EPO, če ne dokažemo nobenega drugega vzroka za slabokrvnost in če je rezidualna glomerulna filtracija $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Čeprav je možno določiti plazemsko koncentracijo EPO, takšna meritev običajno ni potrebna.

4. Vzroki slabokrvnosti

Različni dejavniki prispevajo k slabokrvnosti pri otrocih s KLO (6). Življenjska doba eritrocitov je skrajšana in sicer z normalnih 120 dni na povprečno 80 dni. Vzrok temu so spremenjene lastnosti eritrocitne stene v uremičnem okolju, kar poveča nagnjenost k hemolizi. Zaradi motenj v kakovosti trombocitov oziroma uremične koagulopatije so izgube krvi večje kot pri zdravih vrstnikih. Najpogostejše so krvavitve v prebavilih in izguba krvi v povezavi z dializnim postopkom, kjer antikoagulacijsko zdravljenje dodatno vpliva na hemostazo. Izguba krvi zaradi ponavljajoče flebotomije in zaostanka krvi v dializnem cevju po hemodializi, je razmeroma večja pri otrocih kot pri odraslih. Aktivnost kostnega mozga je zmanjšana zaradi retence inhibitorjev eritropoeze (npr. parathormon). Uremijo prištevajo med kronična vnetna stanja (7). Nekateri dializni bolniki imajo povečane laboratorijske vnetne kazalce (npr. CRP) in povečano aktivacijo imunskega sistema. Nekateri citokini, ki se v takšnem stanju sproščajo, lahko zavirajo eritropoezo (8,9).

4.1. Pomanjkanje eritropoetina

Najpomembnejši vzrok slabokrvnosti je relativno pomanjkanje EPO. V primerjavi z otroki, ki nimajo ledvičnega razloga za slabokrvnost, imajo otroci s kronično ledvično odpovedjo značilno znižano serumsko koncentracijo EPO glede na stopnjo slabokrvnosti. Pomanjkanje EPO je sorazmerno stopnji ledvične okvare (10). Slabokrvnost se običajno pojavi, ko glomerulna filtracija pade pod $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Pomanjkanje EPO je posledica manjše tvorbe EPO v ledvici. Razlog za manjšo tvorbo EPO pri napredovali ledvični odpovedi še ni povsem pojasnjen. Manjša tvorba bi lahko bila posledica strukturnih sprememb ali pa je funkcionalne narave (4). V prvem primeru intersticijska fibroza uniči celice (fibroblaste), ki tvorijo EPO, ali pa moti prenos signalov za tvorbo EPO. Hipotetično naj bi bil v primeru funkcionalnega pomanjkanja EPO stimulus za tvorbo EPO zmanjšan zaradi zmanjšane glomerulne filtracije. Pri zmanjšani glomerulni filtraciji je frakcijska reabsorpcija natrija manjša, s čimer se zmanjša poraba kisika v ledvici. Parcialni tlak kisika tako ostane nad pragom za stimulacijo tvorbe EPO.

Drugi razlogi slabokrvnosti so še: pomanjkanje železa, pomanjkanje vitamina B_{12} ali folne kisline, zastrupitev z aluminijem, hiperparatiroidizem, zdravljenje z inhibitorji ACE in hemoliza ob hipersplenizmu.

5. Klinična uporaba rekombinantnega humanega eritropoetina (rHuEPO)

Gen za humani eritropoetin je bil kloniran 1985 (11). Rekombinantni humani eritropoetin (rHuEPO) je bil odobren za zdravljenje slabokrvnosti pri dializnih bolnikih v Franciji leta 1988. Endogeni eritropoetin je glikozilirana beljakovina, pri čemer je glikozilacija ključna za biološko delovanje molekule. Endogeni eritropoetin in različne oblike rHuEPO (npr. epoetin- α , epoetin- β , darbepoetin- α) se medseboj razlikujejo po vzorcu glikozilacije.

5.1. Odmerek rHuEPO

Začetni odmerek rHuEPO naj bi bil 50-75 IU/kg/teden (12), po evropskih smernicah (5) pa 50-150 IU/kg/teden, razdeljen na 2-3 odmerke. V predializnem obdobju in pri bolnikih s presajeno ledvico je slabokrvnost običajno manj izrazita, zato je začetni odmerek lahko nižji, vsekakor v spodnjem območju priporočenega razpona. Odmerek nato postopno povečujemo za 50 IU/kg/teden (pri intravenskem dajanju) ali za 25 IU/kg/teden (pri subkutanem dajanju), oziroma za približno 25-50%. Namesto da spreminjamo odmerek EPO, spremenimo lahko tudi pogostnost odmerjanja (predvsem pri subkutanem dajanju) na 2-krat ali celo 1-krat tedensko. Tako se izognemo nepotrebni izgubi učinkovine, če je posamezni odmerek manjši od cele stekleničke (ali brizge).

Ob začetku zdravljenja svetujejo kontrole Hb in/ali Ht 1- do 2-krat tedensko, kasneje vsakih 4-6 tednov (5). Tarčno koncentracijo Hb naj bi tako dosegli v približno 4 tednih. Odziv na rHuEPO je med bolniki različen in odmerek rHuEPO, ki zagotavlja tarčni Hb, lahko močno variira. Povprečni vzdrževalni odmerek je odvisen od starosti otroka, pri čemer je višji pri manjših otrocih. Pri otrocih, mlajših od 5 let, so včasih potrebni odmerki do 300 IU/kg/teden. Tudi vzdrževalni odmerek rHuEPO je lahko manjši pri otrocih na peritonealni dializi v primerjavi z otroki na hemodializi. Pri slednjih dajemo rHuEPO običajno 3-krat tedensko intravensko. Pri otrocih, ki še ne potrebujejo dialize, pri otrocih na peritonealni dializi in pri otrocih s presajeno ledvico, lahko zadostuje 2-krat tedensko subkutano dajanje, v posameznih primerih celo 1-krat tedensko. V novejših študijah dokazujejo, da je pri subkutanem dajanju učinkovitost zdravljenja enaka, če dajemo rHuEPO 1-krat ali 3-krat tedensko (13).

5.2. Načini dajanja rHuEPO

RHuEPO lahko dajemo pretežno intravensko ali subkutano, redko intraperitonealno. Pri subkutanem dajanju je absorpcija počasnejša, maksimalna dosežena koncentracija rHuEPO v krvi je nižja, razpolovna doba je podaljšana. Domnevajo, da je takšna farmakodinamika bolj fiziološka in poveča učinek rHuEPO. Potrebni odmerek rHuEPO naj bi se zmanjšal za 25-50% (14,15). Po drugi strani je subkutano dajanje bolj boleče.

Subkutano uporabo rHuEPO svetujejo predvsem v predializnem obdobju, pri otrocih na peritonealni dializi in pri otrocih s presajeno ledvico. Glede na zadnje poročilo NAPRTCS (16), je 88% otrok, zdravljenih s hemodializo, prejelo rHuEPO intravensko, 96% otrok, zdravljenih s peritonealno dializo, pa subkutano. Intraperitonealno zdravljenje se pri otrocih na peritonealni dializi doslej ni obneslo. Glede na že omenjeno poročilo NAPRTCS je manj kot 3% otrok prejelo rHuEPO na tak način. Intraperitonealna aplikacija pride v poštev le, če ni možen drugačen način dajanja (npr. zaradi strahu pred zbadanjem). RHuEPO dajemo v suh trebuh, ki mora nato ostati suh vsaj 6-8 ur. Potrebni odmerki rHuEPO pa so večji v primerjavi z intravensko ali subkutano uporabo.

5.3. Tarčni hemoglobin

Čprav rHuEPO uporabljamo že več kot 10 let, je optimalni tarčni Hb še vedno predmet razprav. Številne študije, predvsem na odraslih, so pokazale, da delni popravek anemije (Ht 30-36%) izboljša kognitivne sposobnosti in delovanje možganov, telesno zmogljivost bolnikov, srčno funkcijo in kakovost življenja bolnikov (17). Izboljšani tek lahko ugodno vpliva na rast otrok. Popolni popravek anemije (Ht 40-42%) naj bi bil po nakaterih poročilih povezan s številnejšimi stranskimi učinki zdravljenja z rHuEPO. Visoka cena rHuEPO vsekakor pomebno vpliva na določitev optimalnega tarčnega Hb in/ali Ht. Glede na evropske smernice naj bi slabokrvnost popravili vsaj do Hb 110 g/l (Ht > 33%). Glede na ameriške smernice (18) naj bi tarčni Hb znašal 110-120 g/l (Ht 33-36%). Van Damme-Lambaerts (12) priporoča tarčni Hb pri otrocih

100-110 g/l in Ht 30-35%. Po njihovih izkušnjah Hb \geq 110 g/l ni izboljšal kakovosti življenja otrok, opažali pa so več stranskih učinkov. Pri določitvi tarčnega Hb je po novejših spoznanjih potreben individualni pristop.

5.4. Stranski učinki zdravljenja z rHuEPO

Čeprav je zdravljenje z rHuEPO v glavnem varno in učinkovito, tako pri odraslih kot pri otrocih, moramo biti pozorni na morebitne stranske učinke, kot so: povišan krvni tlak, tromboza arterio-venske fistule ali dializnega katetra, koagulacija krvi v dializnem cevju med hemodializo, trombocitoza, hiperkaliemija, hiperfosfatemija, glavobol, influenci podobni simptomi in lokalna bolečina pri subkutanem dajanju. V širšem smislu je stranski učinek zdravljenja z rHuEPO tudi pomanjkanje železa.

5.4.1. Povišan krvni tlak

Najpogostejši stranski učinek je povišan krvni tlak, ki je posledica povečanega krvnega volumna in viskoznosti krvi, povečane periferne žilne upornosti zaradi sprostitve hipoksične vazokonstrikcije in neposrednega vazopresornega učinka rHuEPO. Povišan krvni tlak je odraz slabe prilagojenosti na spremenjene hemodinamske pogoje in se večinoma pojavi med korekcijsko fazo slabokrvnosti. Potrebne so kontrole krvnega tlaka, prilagoditev odmerka rHuEPO in odmerka antihipertenzivnih zdravil. Jabs in Harmon (19) navajata, da so spremembe krvnega tlaka opažali pri približno 30% otrok, kar so ocenjevali na podlagi porasta odmerka antihipertenzivnih zdravil ob zdravljenju z rHuEPO. Posamezni pojavi hipertenzivne encefalopatije sodijo bolj v zgodnje obdobje zdravljenja z rHuEPO in so bili najverjetneje posledica prehitrega urejanja slabokrvnosti.

5.4.2. Tromboze

Poročila glede povečane nagnjenosti k trombozi so si nasprotujoča. Novejše študije navedene domneve večinoma ne podpirajo. Običajno opažajo blag porast števila trombocitov med korekcijsko fazo anemije. V vzdrževalni fazi se število trombocitov normalizira. Da bi se izognili morebitnemu koaguliranju krvi v dializnem cevju, je potrebna kontrola koagulacijskega časa in prilagoditev odmerka antikoagulacijskega zdravljenja s heparinom. Nekateri odsvetujejo rHuEPO dva tedna po vzpostavitvi arterio-venske fistule.

5.4.3. Hiperkaliemija in hiperfosfatemija

Hiperkaliemija in hiperfosfatemija sta najverjetneje posledici boljšega teka, kar lahko nadziramo z dietetičnimi navodili in prilagoditvijo odmerka vezalcev fosfata. Porast serumske koncentracije kalija je običajno blaga in večinoma ne zahteva prilagoditve dializnega režima.

5.4.4. Influenci podobna simptomatika

Pojav influenci podobne simptomatike je redek. Prvotne domneve o poslabšanju rezidualne ledvične funkcije ob zdravljenju z rHuEPO kasneje niso potrdili.

5.4.5. Pojav protiteles

V zadnjih 4 letih poročajo o pojavu nevtralizirajočih protiteles. Pri prizadetih bolnikih se pojavi nenadna odpornost proti rHuEPO in čista eritrocitna aplazija (pure red cell aplasia: PRCA). Bolniki potrebujejo transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Razlog za pojav nevtralizirajočih protiteles še ni pojasnjen, vsekakor je povezan z zdravljenjem z rHuEPO (20). Možna razlaga bi bila manjša sprememba sestave rHuEPO (stabilizatorji?), kar bi lahko povzročilo antigeničnost pripravka. Pomembno je zgodnje odkrivanje

takšnih protiteles, ukinitve rHuEPO in uvedba imunosupresivnega zdravljenja. Večina opisanih, sicer maloštevilnih primerov (v Evropi 21 primerov od maja 1998 do septembra 2001), je bila povezana z uporabo epoetina- α in sicer pri subkutanem dajanju s pomočjo pripravljenih brizg za enkratno uporabo (21). Število ostalih primerov, povezanih s subkutanim dajanjem drugih eritropoetinov (npr. epoetin- β) ali drugačnih formulacij epoetina- α , je znatno manjše (22).

5.5. Razlogi za neustrezen odziv na zdravljenje z rHuEPO

Približno 10% bolnikov s KLO se slabo odziva na zdravljenje z rHuEPO (8). Pri odraslih bolnikih govorimo o neustreznem odzivu na rHuEPO, če ne dosežemo tarčne koncentracije Hb z odmerki večjimi od 300 IU/kg/teden subkutano (≈ 20.000 IU/teden) (5), ali 450 IU/kg/teden intravensko (18).

Najpogostejša vzroka neustreznega odgovora na rHuEPO sta absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Ostali razlogi so bistveno redkejši. Pri bolniku z ustreznimi zalogami železa in neustreznim odzivom na rHuEPO je potrebno najprej preveriti ustreznost odmerka ter pomisliti na nesodelovanje bolnika in na morebitne napake pri dajanju zdravila. Izključiti je treba kronične krvavitve, okužbo ali vnetje, hiperparatiroidizem, zastrupitev z aluminijem, hemoglobinopatijo, pomanjkanje folata in vitamina B₁₂, multipli mielom ali drugo maligno obolenje, podhranjenost (vključno s pomanjkanjem karnitina), hemolizo, zdravila (npr. ACE inhibitor ali antagonist AT1 receptorjev) ter neustrezno dializiranoost. Pregled kostnega mozga je potreben, če tudi z izključitvijo zgoraj navedenih stanj, ne moremo pojasniti neustreznega odziva na rHuEPO (5). Pomisliti moramo tudi na pojav nevtralizirajočih protiteles in na pojav čiste eritrocitne aplazije (PRCA).

5.5.1. Pomanjkanje železa

Pomanjkanje železa je najpogostejši razlog za neustrezen odziv na zdravljenje z rHuEPO. Ločimo absolutno pomanjkanje železa, če so zmanjšane tkivne zaloge železa in funkcionalno pomanjkanje, če so tkivne zaloge železa normalne ali celo povečane, sproščanje železa iz tkivnih zalog pa prepočasno za dano eritropoezo.

5.5.1.a. Ovrednotenje tkivnih zalog železa

Zaloge železa v telesu moramo ovrednotiti pred uvedbo rHuEPO in jih nato redno preverjati vsaj vsakih 3-6 mesecev. V uvodni fazi zdravljenja z rHuEPO svetujejo pogostejše kontrole zalog železa in sicer na 4-6 tednov oziroma vsaj vsake 3 mesece pri otrocih, ki prejemajo železo intravensko, dokler ne dosežemo tarčnega Hb in/ali Ht (5, 18). Žal ne obstaja noben test, ki bi zanesljivo in enostavno podal podatek o tkivnih zalogah železa in o dostopnosti železa za eritropoezo. Najbolj razširjeni preiskavi sta trenutno odstotek zasičenosti transferina (TSAT) kot kazalec cirkulirajočega železa, ki je na voljo za eritropoezo in serumski feritin, ki korelira s tkivnimi zalogami železa. Nobena od navedenih preiskav se ne more pohvaliti z optimalno občutljivostjo za odkrivanje pomanjkanja železa. Specifičnost feritina je zmanjšana zaradi dejstva, da je feritin povečan tudi pri nekaterih akutnih ali kroničnih vnetjih. V nekaterih evropskih državah namesto TSAT uporabljajo delež hipokromnih eritrocitov. Ta parameter je upoštevan tudi v evropskih smernicah (5) za zdravljenje anemije pri bolnikih s KLO, medtem ko ameriške smernice (NKF-K/DOQI) (18) navajajo TSAT. Meritev deleža hipokromnih eritrocitov je lahko del rutinske analize hemograma, če je laboratorij opremljen z ustreznim avtomatskim števcem celic. Normalno je manj kot 2,5% eritrocitov hipokromnih. Pri bolnikih, ki prejemajo rHuEPO, vrednosti > 10% kažejo na pomanjkanje železa.

Nadomeščanje železa je potrebno pri večini otrok z napredovalo obliko KLO, še posebej, če bolnik prejema rHuEPO. Pri zdravih otrocih sta normalni vrednosti za feritin > 12 $\mu\text{g/l}$ oz. za TSAT > 16%. Pri otrocih s KLO začnemo nadomeščati

železo (oralno ali preoralno) če je feritin $< 100 \mu\text{g/l}$, TSAT $< 20\%$ (oz. delež hipokromnih eritrocitov $> 10\%$). Izkazalo se je, da so optimalne vrednosti za vzdrževanje tarčnega Hb ob najmanjšem odmerku rHuEPO naslednje: feritin $200\text{-}500 \mu\text{g/l}$, TSAT $30\text{-}40\%$ (oz. delež hipokromnih eritrocitov $< 2,5\%$). Pri otrocih, pri katerih je serumski feritin $\geq 800 \mu\text{g/l}$ ali TSAT $\geq 50\%$, svetujejo ukinitve zdravljenja z železom. Učinek rHuEPO se pri teh vrednostih ne poveča.

Funkcionalno pomanjkanje železa ločimo po tem, da je feritin $\geq 100 \mu\text{g/l}$, TSAT pa $< 20\%$. Pri teh bolnikih Hb poraste ob dodatku železa ali povečanju odmerka že predpisanega železa. Potrebni odmerek za vzdrževanje tarčnega Hb se pogosto zniža. Klinično je včasih težko ločiti med funkcionalnim pomanjkanjem železa in anemije zaradi »vnetne blokade« izkoriščanja železa. V obeh primerih je TSAT $< 20\%$, feritin pa je povišan. Tudi v tem primeru poskusimo z dodatkom železa, kar bo pri funkcionalnem pomanjkanju železa privedlo do eritropoetičnega odgovora, pri »vnetni blokadi« pa ne (18).

5.5.1.b. Zdravljenje s pripravki železa

Čeprav je peroralno nadomeščanje železa enostaven in poceni način za ureditev slabokrvnosti, številni otroci (predvsem hemodializni bolniki) potrebujejo intravensko dajanje. Razlog je predvsem v povečanih izgubah krvi, vendar tudi v: manjšem vnosu železa s prehrano, slabši resorpciji železa v črevesju, slabšem izkoriščanju železa ob uremiji ali sočasnem vnetju in v funkcionalnem pomanjkanju pri zdravljenju z rHuEPO. Peroralno dajemo železo v odmerku $2\text{-}6 \text{ mg/kg/dan}$, maksimalno 200 mg/dan .

5.5.1.c. Intravensko zdravljenje

Za intravensko dajanje lahko uporabljamo različne oblike železa in različne sheme odmerjanja. Pri odmerjanju železa upoštevamo starost otroka, bilanco železa v telesu ter stopnjo kronične ledvične okvare. Za parenteralno dajanje se v Evropi pretežno uporablja Venofer® (Fe(III)-hidroksisaharat). V primerjavi z železovim dekstranom, ki ga uporabljajo v Ameriki, alergičnih reakcij praktično ne omenjajo. Ampula vsebuje 5 ml s 100 mg Fe^{3+} . V literaturi opisujejo nekaj načinov intravenskega dajanja železa pri odraslih hemodializnih bolnikih. Trenutno ni dokazov, da bi bila katera boljša od druge. Sheme za intravenskega nadomeščanje železa pri akutnem pomanjkanju železa so drugačne od shem za vzdrževanje ustreznih tkivnih zalog železa. Podatkov za otroke je malo. Tako pri evropskih (5) kot pri ameriških (18) smernicah za obravnavo slabokrvnosti se otroci omenjajo le obrobno. Skupno vsem poročilom za intravensko uporabe železa pri otrocih je dejstvo, da je takšen način dajanja učinkovit, sorazmerno varen in zmanjša stroške obravnave teh otrok (23,24,25). Van Damme-Lombaerts (12) priporoča naslednje odmerke: $0,1\text{-}0,7 \text{ ml Venofer}^{\text{®}}/\text{kg/teden}$ intravensko oziroma $2\text{-}7 \text{ mg/kg/teden}$ intravensko. Dajanje mora biti počasno, vsaj $30\text{-}60 \text{ minut}$. Venofer® se meša lahko le s fiziološko raztopino ($1 \text{ ml Venofer}^{\text{®}}$ na $20 \text{ ml } 0,9\% \text{ NaCl}$). Pri hemodializnih bolnikih točimo Venofer® v vensko linijo dializnega cevja.

6. Darbepoetin

Pred približno enim letom je bila odobrena uporaba eritropoetina druge generacije za zdravljenje slabokrvnosti pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo z imenom darbepoetin- α (26). Licenca je bila odobrena za odrasle, bolnike in otroke, starejše od 11 let. Glavna novost tega eritropoetina je v dodatni glikozilacija aminokislinske hrbtenice, ki je sicer skupna vsem oblikam eritropoetina. Takšna molekula ima 2- do 3-krat daljšo razpolovno dobo v serumu in je in vivo bolj učinkovita (27). Pri subkutanem dajanju je zato možno 1-krat tedensko dajanje, v nekaterih primerih celo na 14 dni. Pričakovati je, da bo sodelovanje bolnikov boljše, da bodo s tem učinki zdravljenja boljše in stroški manjši. Za preračunavanje odmerka velja, da 200 enot rHuEPO ustreza $1 \mu\text{g}$ NESP (Novel Erythropoiesis Stimulating Protein; darbepoetin).

LITERATURA

1. Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hématopoïétique de sérum au cours de la régénération du sang. C.R. Acad SCI 1906; 143: 384-386
2. Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC, Caro J, Graber SE. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: Correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA and serum erythropoietin concentration. Blood 1989; 74: 645-651
3. Adamson JW. The erythroid response to erythropoietin. In: Erslev AJ ed. Erythropoietin. Molecular, cellular and clinical biology. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1991: 99-114
4. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. AJKD 2001; 38 (2): 415-425
5. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (Suppl 5): 1-50
6. Harmon WE, Jabs K. Hemodialysis. In: Holliday MA, Barratt TM, Avnar ED eds. Pediatric Nephrology. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994: 1354-1372
7. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E Jr et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? Semin Dial 2000; 13: 163-175
8. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN- γ and TNF- α . J Invest Med 1999; 47: 204-211
9. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammatory and pro-inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 11): 39-43
10. Müller-Wiefel DE, Schärer K. Serum erythropoietin levels in children with chronic renal failure. Kidney Int 1983; 24(Suppl 15): 70-76
11. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al. Isolation and characterization of genomic cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985; 313: 806-810
12. Van Damme-Lambaerts R, Herman J. Erythropoietin treatment in children with renal failure. Pediatr Nephrol 1999; 13: 148-152
13. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martin de Francisco AL. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. Am J Kidney Dis 2002; 40(1): 119-25
14. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. N Engl J Med. 1998; 339: 625-7.
15. Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. Am J Kidney Dis 1993; 22: 13-22
16. Neu AM, Ho PL, McDonald RA, Warady BA. Chronic dialysis in children and adolescents. The 2001 NAPRTCS annual report. Pediatr Nephrol 2002; 17: 656-663
17. Yorgin PD, Belson A, Al-Uzri AY, Alexander SR. The clinical efficacy of higher hematocrit levels in children with chronic renal failure and those undergoing dialysis. Semin Nephrol 2001; 5: 451-462
18. IV. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. Am J Kidney Dis. 2001; 37 (1 Suppl 1): S182-238.
19. Jabs K, Harmon WE. Recombinant human erythropoietin therapy in children on dialysis. Adv Renal Replace Ther 1996; 3: 24-36
20. Casadevall N, Nataf Joelle, Viron B, Kolta A, Kiladijan JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346 (7): 469-475
21. Casadevall N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 5): 42-7
22. Levin A et al. Conclusions and recommendations of a Canadian Society of Nephrology Ad Hoc committee. Available from: URL:http://renalpharmacists.net/files/prca_aug_2002.doc (Accessed 17 Oct 2002)
23. Morgan HEG, Gautman M, Geary DF. Maintenance intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients. Pediatr Nephrol 2001; 16: 779-783
24. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Michalk D, Querfeld U. Intravenous iron treatment of renal anemia in children on hemodialysis. Pediatr Nephrol 1999; 13 (7): 580-582
25. Greenbaum LA, Pan CG, Caley C, Nelson T, Sheth KJ. Intravenous iron dextran and erythropoietin use in pediatric hemodialysis patients. Pediatr Nephrol 2000; 14: 908-911
26. The NESP usage guidelines group: Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckhart KU, Hörl WH, Krediet RT, Locatelli I, Macdougall IC, Wikström B. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (Suppl 3): 22-28
27. Macdougall IC. Optimizing the use of erythropoietic agents-pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 5): 66-70