

MOŽE LI REKOMBINIRANI HUMANI ERITROPOETIN ZAMIJENITI TRANSFUZIJU ERITROCITA?

IVO RADMAN¹, JOSIP SLIPAC², BRANKA GOLUBIĆ-ČEPULIĆ³

Iako je zahvaljujući napretku transfuzijske medicine danas transfuzija krvi sigurnija nego ikad preostali rizici nameću potrebu da se njena primjena ograniči na nužne indikacije. Prije 15 godine u kliničku praksu uveden je eritropoetin kao lijek "koji može zamijeniti transfuziju krvi u bolesnika u kojih kliničko stanje dopušta dovoljno vremena da eritropoetin djeluje na eritropoezu". Brojna klinička ispitivanja potvrdila su da je rekombinirani humani eritropoetin u kombinaciji sa željezom alternativa transfuziji eritrocitnog koncentrata u etiološki različitih anemija. Djelovanjem na pluripotentne matične stanice koštane srži eritropoetin ubrzava eritropoezu za 3-4 puta što se očituje porastom broja retikulocita od trećeg dana primjene. Danas su jasno postavljene indikacije za primjenu eritropoetina. To su u prvom redu kronični bubrežni bolesnici na dijalizi, onkološki bolesnici koji primaju kemoradioterapiju i bolesnici u pripremi za elektivne kirurške zahvate u kojih se očekuje gubitak krvi veći od 1 litre te nedonoščad. U prijeoperacijskoj pripremi adekvatna autologna donacija može se osigurati za 2-4 tjedna. Ekvivalent jednoj dozi krvi proizvede se u roku od 7 dana, odnosno ekvivalent od 5 doza krvi u roku od 28 dana. Eritropoetin se može primjenjivati supkutano ili intravenski, svakodnevno ili rjeđe, no najbolji učinak postiže se supkutanom primjenom lijeka triput tjedno u dozi od 300-600 i.j./kg tjelesne težine. Dakle, eritropoetin nije prikladan za brzu nadoknadu izgubljene krvi no njegova primjena u ostalim indikacijama sve je češća.

Deskriptori: ERITROPOETIN, TRANSFUZIJA ERITROCITA

Uvod

Krv je složena suspenzija specijaliziranih stanica koje putujući u struji tekuće plazme osiguravaju energiju, hranu, obranu i ostale funkcije nužne za održanje života. Ova stanicama bogata tekućina metafora je samoga života. Ljudi su odavno shvatili važnost krvi pa su se ideje o primjeni tuđe krvi oboljelima i ranjenima javile još u antičko doba. Prva zabilježena transfuzija krvi na čovjeku primijenjena je u Oxfordu godine 1667. Radilo se o ksenotransfuziji jer je krv psa transfundirana čovjeku. Tek je 1818.

prvi put u humanoj medicini transfundirana homologna krv. Karl Landsteiner je 1901. opisao ABO krvne grupe i za to otkriće je dobio Nobelovu nagradu. Kasnije je otkriveno još nekoliko stotina krvnogrupnih sistema (1). Moderna transfuzijska medicina počinje se razvijati između dva svjetska rata, a puni zamah dobiva u drugoj polovici prošlog stoljeća kada se razvija usmjerena transfuzija.

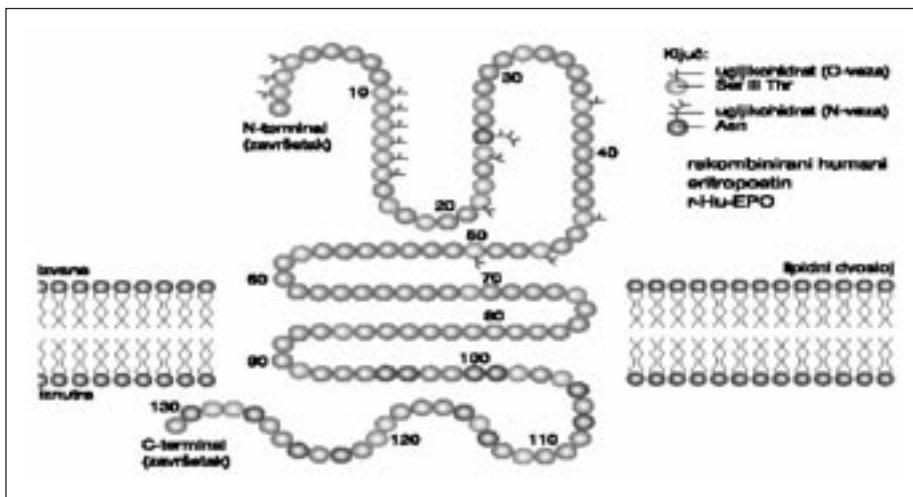
Puna krv se primjenjuje sve rjeđe, a raste primjena pojedinih derivata krvi (eritrociti, trombociti, plazma idr.). Posljednjih dvadeset godina javlja se opravdan strah od transfuzije tuđe krvi temeljen prvenstveno na pojavi novih bolesti koje se prenose krvlju. Mogućnost zaraze AIDS-om, hepatitisom B i C i drugim infekcijama nametnula je potrebu sofisticiranih i vrlo skupih testiranja svake doze krvi. To značajno smanjuje rizik infekcije, no valja imati na umu da zbog nesavršenosti testova nema potpuno sigurne transfuzije krvi. Problem je naročito izražen u nerazvijenim zemljama gdje se

godišnje primjeni 13 milijuna doza krvi koje nisu testirane na HIV i viruse hepatitisa. Stalna pojava novih virusnih infekcija zahtijeva uvođenje dodatnih testiranja i postupke u preradi krvi. Posebnu opasnost predstavljaju uzročnici koji se ne mogu ukloniti iz krvnih pripravaka. Nedavno je dokazan prijenos Creutzfeld-Jakobove bolesti putem transfundirane krvi. Pretpostavlja se da je u Velikoj Britaniji kravljim ludilom zaraženo oko 4000 ljudi i da su oni potencijalni prenositelji priona koji uzrokuje tu fatalnu bolest. To je dovelo do obustave proizvodnje plazme u Velikoj Britaniji, a američki Crvenu križ odbija kao darivateljke krve sve osobe koje su boravile u Velikoj Britaniji duže od tri mjeseca ili bilo gdje u Europu duže od 5 godina. Smatra se da će 2020. nedostajati oko 20% potrebnih količina krvi (2-4).

Unatoč svim rizicima transfuzije potrošnja krvi je u proteklom desetljećima bila u stalnom porastu. Tako se, primjerice, godišnje u SAD primjeni 12 milijuna

¹Zavod za hematologiju
Klinika za unutrašnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
²Hrvatsko društvo za unapređenje
beskrvnog liječenja - Zagreb
³Zavod za transfuziju krvi
Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Dr. med. Ivo Radman
Klinički bolnički centar Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12



Slika 1.
Molekulska struktura glikoproteinskog lanca rHuEPO
Figure 1
Molecular structure of glycoprotein chain of rHuEPO

doza krvi. Na temelju učestalosti pojave neželjenih nuspojava transfuzije i opravdanosti njezine primjene izračunato je da je rizik od neprimijenjene transfuzije 1:100, a od primijenjene 1:2500. Jasno proizlazi da korist od transfuzije višekratno nadilazi potencijalne rizike. Valja, međutim, uvijek imati na umu da se odluka o transfuzijskom liječenju mora temeljiti na čvrstim indikacijama (4, 5).

Anemija

Anemija je stanje smanjene vrijednosti hematokrita ili hemoglobina odnosno broja eritrocita. Najčešće nastaje kao posljedica gubitka krvi, no može biti uzrokovana i smanjenom produkcijom uslijed poremećene hematopoeze ili nedostatka tvari neophodnih za stvaranje eritrocita. Prema vrijednosti hemoglobina anemija se dijeli na: blagu (Hb veći od 100 g/L), umjerenu (Hb između 80-100 g/L), tešku (Hb između 60 do 79 g/L) i opasnu po život (Hb ispod 60 g/L).

Simptomi anemije ne ovise samo o vrijednosti hemoglobina nego i o dobi i općem stanju bolesnika, brzini kojom se anemija razvije pridruženim bolestima i sl. Simptomi anemije posljedica su hipoksije perifernih tkiva i povećane proizvodnje laktata u njima. Dolazi do nakupljanja vazoaktivnih supstancija s posljedičnom vazodilatacijom i smanjenjem perifernog otpora. Kao krajnji re-

zultat povećava se frekvencija srca i udarni volumen što su glavni kompenzatorni mehanizmi anemije. Javlja se kronični umor, smanjuje se kvaliteta života i nameće se potreba za liječenjem. Najbrži način nadoknade krvi i uklanjanja tegoba je transfuzija eritrocita. Indikacija za primjenu transfuzije postavlja se na temelju kliničke slike i određenih brojčanih parametara. Donedavno se smatralo da je transfuzija apsolutne indicirana ako je hemoglobin niži od 100 g/L. Imajući u vidu da neopravdana primjena krvi može imati dugoročne štetne učinke danas su pooštreni kriteriji za početak transfuzijskog liječenja. Smatra se da je donja dopuštena granica hemoglobina 70 g/L, no pravu indikaciju za primjenu krvi određuje bolesnikovo stanje (5-9, 16).

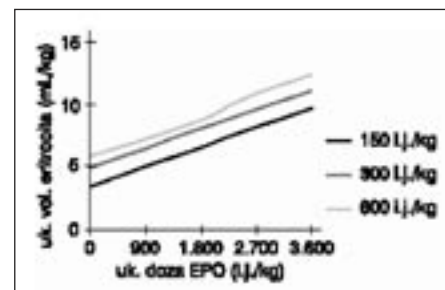
Rekombinirani humani eritropoetin (rHuEPO)

Eritropoetin je hematopoetski činitelj rasta koji regulira eritrocitopoezu stimulirajući proliferaciju i diferencijaciju nezrelih stanica crvene loze. Luče ga specijalizirane stanice u peritubularnom intersticiju kore bubrega. Mala se količina eritropoetina sintetizira u jetri, plućima, slezeni, endotelu kapilara i spolnim žlijezdama. Anemija i hipoksija potiču lučenje eritropoetina. Eritropoetin na stanice djeluje preko specifičnog eritropoetinskog receptora (EPO-R). Smatra se da postoje barem dva vezna mjesta

EPO-R različitog afiniteta za eritropoetin, a potvrđeno je postojanje endogenog čimbenika koji povećava afinitet receptora za eritropoetin. Danas se zna da i tumorske stanice imaju eritropoetinske receptore te postoje pretpostavke da eritropoetin može poticati rast nekih tumora. S druge strane eritropoetinski receptori na tumorskim stanicama mogu biti dobra meta za ciljanu antitumorsku terapiju (4, 8, 15).

Eritropoetin je glikoprotein molekulske mase od 34000 daltona s udjelom od približno 40% ugljikohidrata. Sastavljen je od 165 aminokiselina. Četiri lanca ugljikohidrata vezana su na protein preko tri N-glikozidne veze i jedne O-glikozidne veze (slika 1). Za biološku aktivnost eritropoetina presudne su dvije disulfidne veze između aminokiselina 29 i 33, odnosno 7 i 161 te udio ugljikohidrata s terminalnim kiselinama (N-acetil-neuraminska kiselina), koje štite molekulu od brze razgradnje u jetri, održavajući u plazmi na taj način koncentraciju potrebnu za ispravan način na stanice koštane srži.

Eritropoetin je poput svih ostalih hormona, u ljudskom tijelu prisutan u vrlo niskim koncentracijama. Tek je pomoću metode genetičkog inženjeringa postala moguća proizvodnja dovoljnih količina eritropoetina, čistog u onolikoj mjeri da je moguć razvoj rekombinirane tvari u terapijski pripravak. Normalne vrijednosti eritropoetina kreću se između 5 i 100 i.j./L, a dnevna endogena proizvodnja iznosi otprilike 2-4 i.j./kg. U bo-



(iz Goodnough L.T. J Am Coll Surg; 1994; 179 (2): 171-6. uz dopuštenje autora)

Slika 2.
Odnos doze eritropoetina i porasta hematokrita

Figure 2
Relationship of erythropoetin dose and the increase of hematocrit

lesnika s teškom anemijom, vrijednosti eritropoetina mogu biti više od 300 i.j./L (2, 3, 11, 20).

Liječenje eritropoetinom

Primjena eritropoetina u svrhu prijeoperacijskog povećanja eritrocitne mase zahtijeva puno veće doze od onih koje se primjenjuju kod bolesnika na dijalizi. Cilj je u što kraćem razdoblju polučiti maksimalan učinak te se koriste doze od 100 do 300 i.j./kg tjelesne težine triput tjedno (slika 2). U slučaju slabog učinka doza se može povećati do 600 i.j./kg. Alternativni je pristup 40000 jed. jedanput tjedno. Primjenu treba prekinuti ako je porast hematokrita veći od 6% ili dostigne vrijednost od 48% (10-12, 14). Iz najranijih kliničkih ispitivanja pomoću rHuEPO bilo je očito da je nedostatak željeza jedan od najčešćih uzroka slabog odgovora bolesnika na liječenje. Nedostatak željeza je ili apsolutan, pri čemu su iscrpljene tjelesne rezerve, ili funkcionalan, pri čemu u tijelu postoji nedovoljna ili čak prevelika količina željeza koja se, međutim ne može aktivirati dovoljno brzo da bi zadovoljila potrebe koštane srži (8, 12, 17-19). Kada se identificira apsolutni ili funkcionalni nedostatak željeza ili se na to sumnja, potrebna je nadoknada željeza kako bi se postigli maksimalni učinci rHuEPO liječenja. Željezo se bolesnicima može davati peroralno ili intravenski. Intravenska nadoknada željeza najčešća je korištena metoda u bolesnika koji primaju rHuEPO. Tom se metodom korigira apsolutni i funkcionalni nedostatak željeza i koštanoj srži osigurava odgovarajuća opskrba. Postoje dokazi da čak i bolesnici s normalnim rezervama željeza imaju koristi od intravenskog primanja željeza tijekom liječenja rHuEPO (8).

Neželjeni učinci terapije eritropoetinom su tromboze, hipertenzija i izolirana aplazija crvene loze. Ova posljednja komplikacija uglavnom se veže za intravensku primjenu epoetina alfa, a nastaje zbog razvoja protutijela na eritropoetin (13). Novi oblik eritropoetina darbopoetin alfa ima brojne prednosti pred klasičnim oblicima. Triput duži poluživot omogućuje mu tjednu primjenu uz manje nuspojave i uz nižu cijenu. Dosadašnje studije pokazale se i manju učestalost ra-

zvoja protutijela te pojave izolirane aplazije crvene loze (21).

Zaključak

Dosadašnja iskustva u liječenju bolesnika s anemijom nedvojbeno su pokazala da eritropoetin može u mnogim situacijama vrlo učinkovito zamijeniti transfuziju krvi. Liječenje eritropoetinom jednostavno je i sigurno i uvijek zahtijeva usporednu primjenu peroralnih ili intravenskih preparate željeza. Pojava novih oblika eritropoetina dodatno naglašava prednosti farmakoloških alternativa transfuziji krvi ne samo u pogledu izbjegavanja rizika transfuzije nego i zbog očuvanja krvi i nižih troškova liječenja.

LITERATURA

- Slipac J, i sur. Beskrvna medicina. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2003.
- Hilman RS, Ault KA. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. New York, Mc Graw-Hill Medical Pub. Divison, 2002.
- Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? Arch Intern Med 2003; 163: 1400-4.
- Hilman RS, Ault KA. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. New York, Mc Graw-Hill Medical Pub. Divison, 2002.
- Van den Linden P. Perioperative conservation strategies: an update for clinicians. Can J Anesth 2003; 50: 1-2.
- Goodnough LT. The use of erythropoietin increases red cell mass. Can J Anesth 2003; 50: 10-8.
- Dicato MD, Harper P et al. Evolving Issues in Oncology: What is the Optimal Hemoglobin Level? Seminars in Oncology 2001; 28 (Supl 8): 1-66.
- Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin and iron. Blood. 1982; 60: 1241-6.
- Weiss G, Goodnough LT, Anemia of Chronic Disease, NEJM, 2005; 352: 1011-23.
- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 121-32.
- Eschbach JW. Anemia management in chronic kidney disease: role of factors affecting epo-
- etin responsiveness. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1412-4.
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1301-7.
- Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004; 351: 1403-8.
- Aguilera A, Bajo MA, Diez JJ, et al. Effects of human recombinant erythropoietin on inflammatory status in peritoneal dialysis patients. Adv Perit Dial 2002; 18: 200-5. Arcasoy MO, Amin K, Karayal AF, et al. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. Lab Invest 2002; 82: 911-18.
- Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. Carcinogenesis 2003; 24: 1021-9.
- Shasha D. New strategies and modalities for optimal patient outcomes. Corporate Symposium. Program and abstracts of the 42nd Annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, California, December 2000; 1-5.
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol. 2002; 20: 4083-107.
- Ludwig H, Birgegard G, Barrett-Lee P, et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer Anemia Survey. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Philadelphia, Pennsylvania, December, 2002; 884: 6-10.
- Shasha D. New strategies and modalities for optimal patient outcomes. Corporate Symposium. Program and abstracts of the 42nd Annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, California, December, 2000; 1-5.
- Corwin HL. Anemia in the critically ill. The role of erythropoietin. New strategies and modalities for optimal patient outcomes. Program and abstracts of the 42nd Annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, California, December 2000; 1-5.
- Glaspy JA, Tchekmedgian NS. Darbopoetin alfa administered every 2 weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy. Oncology. 2002; 16: 23-9.

Summary

CAN RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN REPLACE BLOOD TRANSFUSION?

I. Radman, J. Slipac, B. Golubić-Čepulić

Due to transfusion medicine development blood transfusion today is safer than ever. Considering the remaining risks, it is necessary to limit its use to life threatening indications. Fifteen years ago erythropoietin was introduced in clinical practice as medication that can compensate blood transfusion in those cases when there is enough time for erythropoietin to work. Numerous clinical investigations concluded that human recombinant erythropoietin combined to iron is alternative to erythrocyte transfusion in etiologically different anaemias. Erythropoietin stimulates bone marrow pluripotent stem cells and increases erythropoiesis for 3 to 4 times with an increase of reticulocyte number from day three. Today the indications for erythropoietin application are well defined. Those are: patients with chronic renal insufficiency on dialysis, patients with malignancies on chemoradiotherapy and patients to be operated with expected blood loss greater than 1 l and neonatals. Preoperatively adequate autologic donation can be obtained within 2 to 4 weeks. One blood transfusion dose equivalent can be obtained in 7 days, and 5 doses within 28 days. Erythropoietin can be applied subcutaneously or intravenously, daily or rearer; but the best effect is achieved subcutaneously three times a week dosed 300-600 i.j./kg of body weight. Therefore, erythropoietin is not efficient for rapid compensation of blood loss, but its application for other indications is becoming more frequent.

Descriptors: ERYTHROPOETIN, BLOOD TRANSFUSION