

Niedokrwistość towarzysząca nowotworom jest poważnym powikłaniem, wpływającym na jakość życia chorych i przebieg leczenia. Trwają poszukiwania doskonalszych metod leczenia tego typu anemii niż stosowane dotychczas przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych lub podawania hormonu pobudzającego erytropoezę – erytropoetyny (Epo). Leczenie niedokrwistości towarzyszącej nowotworom za pomocą Epo jest skuteczne, ale hormon należy podawać podskórnie jeden do trzech razy w tygodniu, co stwarza chorym pewną przykrość. W artykule omówiono dwa nowe zmodyfikowane preparaty erytropoetyny: darbepoetynę i CERA. Charakteryzują się one właściwościami farmakologicznymi, umożliwiającymi podawanie leków w dłuższych odstępach czasu, w porównaniu z preparatami ludzkiej rekombinowanej Epo (rHuEpo) przy zachowaniu takiej samej skuteczności terapeutycznej. Darbepoetyna posiada zwiększoną ilość kwasu sialowego w cząsteczce, co zwiększa jej okres półtrwania w surowicy. Chemiczna modyfikacja cząsteczki białkowej Epo w CERA zwiększa jej działanie pobudzające erytropoezę na drodze zarówno wydłużonego okresu półtrwania w surowicy, jak i poprzez ciągły proces przyłączania się do receptora dla Epo i wielokrotnej dysocjacji hormonu. Leki mogą być zatem podawane w dłuższych odstępach czasu. Obydwa preparaty są dobrze tolerowane przez chorych, nie notuje się istotnych objawów niepożądanych. Wstępne wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdziły porównywalną do rHuEpo skuteczność obydwu nowych preparatów. Dwa nowe leki pobudzające erytropoezę: darbepoetyna i CERA stwarzają nadzieje na poprawę komfortu leczenia niedokrwistości oraz zwiększenie dyscypliny chorych podczas terapii.

Słowa kluczowe: niedokrwistość towarzysząca nowotworom, darbepoetyna, CERA.

Nowe leki pobudzające erytropoezę

New erythropoietic agents

Małgorzata Rokicka

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

WPROWADZENIE

Niedokrwistość towarzysząca nowotworom wpływa niekorzystnie na jakość życia chorych i przebieg leczenia. Anemia może mieć również niekorzystny wpływ na całkowity okres przeżycia pacjentów. Istotne jest więc skuteczne leczenie tego powikłania, zwłaszcza że skala problemu jest duża – 50 proc. chorych na nowotwory układu krwiotwórczego oraz 41 proc. chorych na guzy lite ma niedokrwistość [1].

Praktycznie, w przypadku niedokrwistości towarzyszącej nowotworom, lekarz ma do dyspozycji 3 sposoby postępowania: obserwację, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz stosowanie Epo. Brak interwencji terapeutycznej jest możliwy do czasu wystąpienia klinicznych objawów niedotlenienia tkanek. Przetoczenie KKCz umożliwia uzyskanie natychmiastowego efektu terapeutycznego, ale jest on przejściowy i wiąże się z możliwością wywołania wielu groźnych objawów niepożądanych, z których do najważniejszych należą reakcje poprzetoczeniowe oraz możliwość przeniesienia wirusów. Natomiast rHuEpo poprzez wpływ na swoisty receptor i transdukcję sygnału wewnątrzkomórkowego, pobudza proliferację późnych komórek ukierunkowanych szeregu erytroidalnego: CFU-E oraz hamuje apoptozę komórek tego szeregu. Jest bezpiecznym, dobrze tolerowanym lekiem, chociaż należy monitorować leczenie, ponie-

waż zbyt duże zwiększenie hematokrytu zagraża wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zaleciło leczenie Epo u chorych na nowotwory w razie spadku Hb poniżej 10 g/dL [2].

LECZENIE REKOMBINOWANĄ LUDZKĄ Epo

Tradycyjne preparaty rekombinowanej ludzkiej Epo zastosowali Ludwig i wsp. u chorych na nowotwory wywodzące się z układu krwiotwórczego w 1990 r. [3]. Uzyskano korzystne efekty terapeutyczne w postaci zwiększenia stężenia Hb w surowicy oraz eliminację lub zmniejszenie częstości przetaczania koncentratu krwinek czerwonych. Podobne wyniki osiągnęli Cazzola i wsp. [4] oraz Österberg i wsp. [5, 6] u chorych na chłoniaki niezziarnicze i szpiczaka mnogiego. Poza niedokrwistością towarzyszącą chorobom układu krwiotwórczego, innymi wskazaniami do zastosowania leku mogą być: niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym i infekcyjnym (zakażenie wirusem HIV), a także doprowadzenie do zmniejszenia liczby przetaczanych jednostek KKCz w chirurgii. Epo odgrywa bardzo dużą rolę w leczeniu niedokrwistości w przebiegu niewydolności nerek i u osób dializowanych. Obecnie stosuje się wyłącznie postaci rekombinowanej Epo. Preparaty Epo beta i alfa nie różnią się działaniem leczniczym.

Cancer-related anemia is a serious complication that influences the quality of life and the treatment outcome of cancer patients. The search for improved methods of treatment of cancer-related anemia that may replace currently used methods such as red blood cell transfusions and erythropoietin (Epo) treatment is still in progress. Epo treatment of cancer-related anemia is very effective but the drug must be injected subcutaneously a few times a week. This article describes two new erythropoietin (Epo) modified derivatives, darbepoetin and CERA. They are characterized by novel pharmacological properties that make it possible to administer them less frequently in comparison to recombinant human Epo (rHuEpo) with the same therapeutic efficacy. Darbepoetin contains more sialic acid bound to protein molecule and this prolongs its circulating half-life. CERA hinges on the chemical modification of the protein part of Epo molecule and this enhances and sustains erythropoietic activity due to both an extended serum half-life and continuous interaction with Epo receptor. Thus the novel Epo stimulating agents can be administered less frequently. They are well tolerated without any significant adverse events. Clinical trials confirm their comparable efficacy to rHuEpo. These agents offer hope for better comfort of anemia treatment and better patients compliance.

Key words: cancer related anemia, darbepoetin, CERA.

Epo jest lekiem dobrze tolerowanym zarówno przez chorych na raka, jak i przez chorych z niewydolnością nerek. W Polsce dostępne są preparaty firmy Roche – o nazwie handlowej Neorecormon oraz firmy Janssen Cilag – noszący nazwę Eprex. Tradycyjnie zalecane jest dawkowanie 3 razy w tyg. podskórnie 150–300 IU/kg. Znacznie wygodniejszym sposobem podawania leku przy podobnej skuteczności okazało się wstrzyknięcie hormonu raz w tygodniu w dawce 30 tys. IU. Dodatkową zaletą takiego sposobu dawkowania jest zmniejszenie kosztu terapii [7, 8]. Skuteczność podawania Epo raz w tygodniu potwierdziły wyniki kontrolowanych randomizowanych badań z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, wykonane przez Littlwooda i wsp. w grupie ponad 70 chorych na guzy łagodne i nowotwory wywodzące się z układu chłonnego [9]. Wykazano, że Epo alfa w porównaniu z *placebo* znacznie zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i zwiększa stężenie Hb, poprawia także w znacznym stopniu jakość życia chorych leczonych hormonem.

NOWE PREPARATY Epo

Biorąc pod uwagę przede wszystkim wygodę chorych, a także usprawnienie pracy personelu medycznego, podjęto próby wynalezienia preparatów Epo, charakteryzujących się wydłużonym czasem działania i eliminacji, co umożliwiłoby podawanie leku w dłuższych odstępach czasu przy zachowanej skuteczności w zakresie wyrównywania niedokrwistości. Teoretycznie założono, że Epo o zwiększonej liczbie przyłączonych cząsteczek kwasu sialowego może charakteryzować się parametrami farmakologicznymi korzystnymi z punktu widzenia klinicznego, czyli wydłużonym okresem półtrwania. Inną możliwością zmiany parametrów działania hormonu polegała na modyfikacji struktury hormonu w taki sposób, aby zmienić jego powinowactwo do receptora dla Epo.

W ostatnich 2 latach pojawiły się doniesienia o wynalezieniu dwóch rodzajów zmodyfikowanej cząsteczki rHuEpo: darbepoetynie i CERA, charakteryzujących się dłuższym okresem półtrwania w surowicy, które opisane został poniżej.

Darbepoetyna

Darbepoetyna, zwana również NESP od ang. *novel erythropoiesis-stimulating protein* – nowe białko stymulujące erytropoezę, charakteryzuje się zwiększoną liczbą cząsteczek kwasu sialowego – zawiera pięć zamiast trzech cząsteczek tego kwasu. Obecność kwasu sialowego w cząsteczce Epo w warunkach fizjologicznych decyduje o biologicznej aktywności hormonu *in vivo*, podczas gdy nie ma znaczenia dla jego działania *in vitro*. Wyniki badań izolowanych izoform rekombinowanej Epo wykazały wprost proporcjonalną zależność pomiędzy zawartością kwasu sialowego, okresem półtrwania krążącego hormonu we krwi a aktywnością biologiczną, natomiast odwrotnie proporcjonalną zależność w zakresie powinowactwa do receptora dla Epo. Cząsteczka Epo ze zwiększoną zawartością kwasu sialowego charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i większą aktywnością biologiczną, natomiast ma mniejsze powinowactwo do receptora dla Epo *in vivo*. Wykazano jednak, że okres półtrwania w surowicy decyduje o biologicznej aktywności Epo *in vivo*, natomiast powinowactwo do receptora ma mniejsze znaczenie. Te odkrycia stworzyły podstawy do stworzenia nowej formy hormonu o zwiększonej zawartości kwasu sialowego [10]. Nowe miejsca przyłączenia kwasu sialowego w rekombinowanej Epo skonstruowano na drodze mutagenyzy przez zmianę pięciu aminokwasów [11].

Wyniki badań wykonanych przez Egrie i wsp. wykazały, że darbepoetyna alfa charakteryzuje się większą masą cząsteczkową, wyższym elektrycznym ładunkiem ujemnym, a jej powinowactwo do receptora dla

Epo jest 4-krotnie mniejsze. Pomimo to jest znacznie aktywniejsza biologicznie, a okres jej półtrwania jest 3-krotnie dłuższy w porównaniu z niezmodyfikowanym rekombinowanym hormonem. Potwierdzeniem większej aktywności biologicznej darbepoetyny stało się uzyskanie wzrostu stężenia Hb nawet przy podawaniu preparatu co 2 tyg. [12].

Dane zebrane z trzech prób klinicznych, w których zastosowano dawkę 300 mikrogramów darbepoetyny alfa co 2 tyg. u 115 chorych poddanych chemioterapii, wykazały zwiększenie stężenia Hb, o co najmniej 2 g/dl w 71 proc. przypadków [13]. Podobnie w badaniu klinicznym oceniającym działanie dwóch różnych dawek darbepoetyny alfa: 3 mikrogramów/kg oraz 5 mikrogramów/kg w porównaniu z dawką 40 tys. IU Epo alfa raz w tygodniu stwierdzono zwiększenie stężenia Hb odpowiednio u 66 proc. i 84 proc. leczonych darbepoetyną, w porównaniu do 63 proc. leczonych Epo alfa [14]. Glaspy i wsp. stwierdzili, że odpowiedź na podanie darbepoetyny pojawia się wcześniej w porównaniu do leczenia Epo alfa, co stwarza możliwość rzadszego podawania leku bez zmniejszenia aktywności biologicznej [15]. Vansteenkiste i wsp. wykazali skuteczność leczenia darbepoetyną raz w tygodniu w porównaniu z *placebo*, manifestującą się zmniejszeniem liczby przetoczeń krwi, zwiększeniem stężenia Hb oraz poprawą stanu ogólnego u 320 chorych z niedokrwistością, leczonych chemioterapią z powodu raka płuc [16]. Natomiast chorzy leczeni równocześnie talidomidem i darbepoetyną powinni być poddani szczególnej obserwacji oraz leczeni przeciwkrzepliwie, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich powikłań zakrzepowo-zatorowych [17].

Podsumowując, darbepoetyna jest nowym preparatem Epo, który dzięki możliwości podawania chorym w dłuższych odstępach czasu w porównaniu do tradycyjnych preparatów, zwiększa komfort leczenia, natomiast obciążenie służb medycy-

nych jest mniejsze przy zachowanym korzystnym działaniu na erytropoezę. Jak dotąd preparat nie jest dostępny w Polsce.

CERA

Haselbeck i wsp. w 2002 r. przedstawili opis nowego środka, przeznaczonego do leczenia niedokrwistości [18], charakteryzującego się optymalną aktywnością w zakresie pobudzenia proliferacji układu erytoidalnego, ale o wydłużonym okresie półtrwania w surowicy, umożliwiającym podawanie preparatu co 3–4 tyg. Konstruując nowy lek przyjęto założenie, że modyfikacja białka za pomocą polimerów amfifilowych, zależnie od ich ilości i wielkości, wydłuża okres jego półtrwania w surowicy. Zsyntetyzowano w ten sposób cząsteczkę zwaną aktywatorem receptora Epo o ciągłym działaniu (CERA – ang. *Continuous Erythropoiesis Receptor Activator*). W badaniach na liniach komórkowych zawierających receptor Epo oraz u zwierząt wykazano, że CERA zwiększa liczbę retikulocytów, a okres jej półtrwania w surowicy u psów wynosi 49 godz., czyli jest 7-krotnie dłuższy niż rekombinowanej Epo. CERA silniej w porównaniu z Epo pobudza erytroidalne komórki prekursorowe szpiku. Postulowany mechanizm działania preparatu wynika z unikalnej właściwości receptora Epo. Ciągłe przyłączanie się ligandu do receptora Epo umożliwia stymulację erytropoezy, po której następuje dysocjacja cząsteczki zmodyfikowanego hormonu i jego ponowne przyłączenie i ponowna stymulacja. Proces ten zachodzi wielokrotnie, co wyjaśnia pochodzenie nazwy leku. Wydłużony okres półtrwania w surowicy CERY zapewnia jego obecność w pobliżu receptora, co łącznie prowadzi do ciągłej stymulacji erytropoezy [19].

Przeprowadzono badania przedkliniczne właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych preparatu CERA u gryzoni i psów [20]. Stwierdzono, że CERA jest stymulatorem erytropoezy silniejszym od Epo, zarówno pod względem czasu

trwania, jak i nasilenia tego efektu. Działanie to jest swoiste i zależne od dawki. Lek może być podawany dożylnie i podskórnie. Te unikalne właściwości zmodyfikowanej Epo wydają się obiecujące i mogą stanowić postęp w leczeniu niedokrwistości. Jak wykazały wyniki badań u zdrowych ochotników, okres półtrwania CERY wynosi od 70 do 122 godz. po podaniu dożylnie, a po podaniu podskórnie mieści się w zakresie 102–126 godz. zależnie od podanej dawki [21]. Reigner i wsp. badali działania różnych dawek CERY u zdrowych ochotników w porównaniu z *placebo*. Odpowiedź na podanie leku w postaci wzrostu liczby retikulocytów pojawiała się po 10 dniach. Minimalna, pobudzająca erytropoezę, dawka leku wynosiła 0,8 µg/kg. Innymi wskaźnikami świadczącymi o stymulującym działaniu CERY na układ czerwokrwinkowy były: zależnie od dawki zwiększenie stężenia receptora rozpuszczonego dla transferyny oraz zmniejszenie stężenia ferrytyny i żelaza w surowicy. Lek był dobrze tolerowany przez chorych [22].

W grudniu 2003 r. opublikowano wyniki próby klinicznej I/II fazy leczenia niedokrwistości towarzyszącej szpiczakowi mnogiemu za pomocą CERA podawanego chorym, co 3 tyg. podskórnie. Lek okazał się skuteczny – u 60 proc. chorych uzyskano ustąpienie niedokrwistości. Nie stwierdzono występowania istotnych objawów niepożądanych [23].

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach dostrzeżono problem doniosłości leczenia farmakologicznego niedokrwistości u chorych na nowotwory. Anemia pogarsza jakość życia chorych. Eliminacja przetoczeń krwi pozwala uchronić pacjentów przed powikłaniami związanymi z tym zabiegiem. Dwa nowoczesne leki pobudzające erytropoezę: darbepoetyna i CERA stwarzają nadzieje na poprawę komfortu leczenia niedokrwistości, lepszą dyscyplinę chorych w przyjmowaniu leku, który może być podawany

w dłuższych odstępach czasu oraz mniejsze obciążenie personelu medycznego. Ponadto historia odkrycia obu preparatów stanowi doskonały przykład kreowania w warunkach laboratoryjnych leków o nowych właściwościach bardzo przydatnych w praktyce klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

- Ludwig GB, Lichtin AE, Woolf, Barret-Lee P, Krzakowski M. *Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: Results from the European Cancer Anaemia Survey*. Blood 2002; 100: 234a-235a. Abstract 884.
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. *Use of epoetin 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, Fritz E, Kotzmann H, et al. *Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma*. N Engl J Med 1990; 322: 1693-9.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V, et al. *Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictor of response*. Blood 1995; 86: 4446-53.
- Österberg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. *Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: A randomized multicenter study – The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma*. Blood 1996; 87: 2675-82.
- Österberg A, Brandberg V, Molostowa G, et al. *Randomized, double-blind, placebo controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta in hematologic malignancies*. J Clin Oncol 2002; 20: 2486-94.
- Cazzola M, Beguin Y, Kłoczko J, et al. *Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin protein*. Br J Haematol 2003; 122: 386-93.
- Gabrilove JL, Einhorn LH, Livingstone RB, et al. *Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing*. J Clin Oncol 2001; 19: 2875-82.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. *Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy; results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial*. J Clin Oncol 2001; 19 (11): 2865-74.
- Egrie JC, Grant JR, Gilles DK, et al. *The role of carbohydrate on the biological activity of erythropoietin* (abstract). Glycoconj J 1993; 10: 263 (abstract s 7.7).
- Elliot SG, Lorenzini T, Strickland T, et al. *Rational design of novel erythropoietin stimulating protein (ARANSEP): a super sialated molecule with increased biological activity* (abstract). Blood 2000; 82 (abstract 352).
- Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, et al. *Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater potency than recombinant human erythropoietin*. Exp Hematol 2003; 31: 290-9.
- Mirtsching B, Charu V, Vadham Raj S, et al. *Every-2-week darbepoetin alfa is comparable to rHuEPO in treating chemotherapy-induced anemia. Results of a combined analysis*. Oncol (Hunting) 2002; 16 (suppl 11): 31-6.
- Glaspy JA, Tchekmedyan NS. *Darbepoetin alfa administered every 2 weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy*. Oncology (Hunting) 2002; 16 (suppl 11): 23-9.
- Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, et al. *A randomized, active-control, pilot trial of front-loaded dosing regimens of darbepoetin-alfa for treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease*. Cancer 2003; 97: 1312-20.
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. *Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy* [comment]. J Natl Canc Inst 2002; 94: 1211-20.
- Steurer M, Sufmeier I, Stauder R, et al. *Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoetin-alfa*. Br J Haematol 2003; 121: 101-3.
- Haselbeck A, Bailon P, Pahlke, et al. *The discovery and characterization of CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator) an innovative agent for the treatment of anemia*. Blood 2002; 100; 227a (abstract 857).
- Haselbeck A, Tare N, Pill J. *Pre-clinical pharmacokinetics pharmacodynamics of CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator) indicate a superior new therapy for anemia*. Blood 2002; 100, 228 a (abstract 858).
- Haselbeck A, Reigner P, Jordan P, et al. *Pharmacokinetic and mode of action studies of CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), a novel erythropoietic agent with extended serum half-life*. Hemat J 2003; 4 (suppl 2), 271 (abstract 0907).
- Panier J, Glaspy F. *CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator) a novel erythropoietic agent: Dose-dependent response in phase I studies*. Meeting Proc ASCO 2003; 22, 732 (abstract 2943).
- Reigner B, Jordan P, Pannier A, et al. *Phase I studies with CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), an innovative erythropoietic agent*. Abstract presented at ECCO 21–25 September 2003 in Copenhagen.
- Dmoszyńska A, Kłoczko J, Rokicka M, et al. *CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator) produces a dose related response in patients with multiple myeloma: an exploratory phase I-II dose escalation study*. Blood 2003; 102, abstract 1830.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Małgorzata Rokicka**
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii
i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna
ul. Banacha 1a
02-092 Warszawa
tel. +48 22 824 28 61