

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μελέτη παρατήρησης για την διόρθωση της αναιμίας και την διατήρηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που λαμβάνουν epoetin theta(eporatio) μια φορά την εβδομάδα υποδορίως(ΥΔ-sc).

Αριθμός πρωτοκόλλου:

Ημερομηνία: 31/8/2015

Υπεύθυνος Ιατρός: ΚΙΑΤΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

Θεραπευτικός Τομέας: ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

Πανεπιστημιακό Ίδρυμα : Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Έκδοση: V1.0

Επιβλέπων : Στεφανίδης Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Αξιολογητής : Ζιντζαράς Ηλίας Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας

Αξιολογητής : Ραχιώτης Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΣΥΝΟΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

<u>ΤΙΤΛΟΣ :</u>	Μελέτη παρατήρησης για την διόρθωση της αναιμίας και την διατήρηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που λαμβάνουν epoetin theta (eporatio) μια φορά την εβδομάδα υποδορίως (sc).
<u>ΕΝΔΕΙΞΗ:</u>	Αναιμία χρόνιας νεφρικής νόσου
<u>ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ:</u>	<p>Η παραγωγή της ενδογενούς ερυθροποιητίνης εμφανίζει διαταραχές σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και η ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης είναι η κύρια αιτία της αναιμίας τους που παρουσιάζεται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών.</p> <p>Η κύρια επίπτωση της αναιμίας είναι η ελαττωμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Η εξωγενής αναπλήρωση της ερυθροποιητίνης με μια ανασυνδρασμένη ορμόνη είναι η θεραπεία , ωστόσο τα ανάλογα ερυθροποιητίνης δεν είναι άμοιρα ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Η epoetin θήτα (ανασυνδρασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη) παράγεται σε κυτταρική σειρά ωοθηκών κινέζικων Κρικίτων με τεχνολογία ανασυνδιασμού DNA.</p> <p>Η εποετίνη θήτα χρησιμοποιείται για την θεραπεία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο . Η θεραπεία χωρίζεται σε δυο στάδια</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Φάση διόρθωσης 2. Φάση συντήρησης
<u>ΣΤΟΧΟΙ:</u>	<p>A) <u>Κύριος στόχος</u> : Διόρθωση της αναιμίας και διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης Hb σε σταθερά επίπεδα εντός KDIGO με την εβδομαδιαία χορήγηση της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς που παρακολουθούνται σε ΕΙ νεφρολογικού τμήματος.</p> <p>B) <u>Δευτερέων στόχος</u> :Να περιγραφούν και άλλοι παράμετροι που σχετίζονται με την αντιμετώπιση της αναιμίας , όπως η δόση της ερυθροποιητίνης , η χρήση σιδήρου.</p>
<u>ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΕΚΒΑΣΗΣ</u>	<p><u>ΚΥΡΙΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΕΚΒΑΣΗΣ:</u> Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 10-12g/dl κατά την διάρκεια της μελέτης διάρκειας ενός έτους από την στιγμή που οι ασθενείς άρχισαν να λαμβάνουν μία φορά την εβδομάδα υποδορίως εποετίνη θήτα, σε σχέση με το χρονικό διάστημα πριν που ελάμβαναν τρεις φορές εβδομαδιαία</p> <p><u>ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΕΚΒΑΣΗΣ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Δόση τη εποετίνης θήτα ή άλλων ΕΡΟ που χρησιμοποιούνται(δόση ,συχνότητα) • Αιμοσφαιρίνη κατά την διάρκεια της περιόδου της μελέτης • Αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη σε σχέση με την αρχική • Τιμές αιμοσφαιρίνης >12 και < 10 κατά την μελέτη • Τιμές αιμοσφαιρίνης προ έναρξης της νέας χρήσης (εβδομαδιαία χορήγηση) • Χρήση σιδήρου • Μεταγγίσεις • Νοσηλείες.
<u>ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:</u>	Αναδρομική (εν μέρει) και προοπτική μελέτη παρατήρησης
<u>ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:</u>	Οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη είναι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο 3-4 σταδίου που παρακολουθούνται σε ΕΙ νεφρολογικό ιατρείο .

<p><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</u></p> <p><u>ΕΠΙΛΟΓΗΣ/ΑΠ</u></p> <p><u>ΟΚΛΕΙΣΜΟΥ</u></p>	<p><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία 18 ετών και άνω • Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο • Hb <10g/dl πριν την εβδομαδιαία χορήγηση εποετίνης θήτα • Έγγραφη πληροφορημένη συγκατάθεση <p><u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Θεραπεία με άλλη ερυθροποιητίνη • Ο ασθενής να μην συμμετέχει σε άλλη παρεμβατική μελέτη
<p><u>ΔΙΑΡΚΕΙΑ</u></p> <p><u>ΜΕΛΕΤΗΣ</u></p>	<p>Διάρκεια μελέτης-παρατήρησης ένα έτος από 1-9-2014 έως 1-9-2015</p> <p>Η περίοδος ατομικής παρακολούθησης των ασθενών είναι 46 εβδομάδες 14 εβδομάδες πριν από την αλλαγή του τρόπου χορήγησης και 32 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε εβδομαδιαία χορήγηση .</p>
<p><u>ΑΡΙΘΜΟΣ</u></p> <p><u>ΑΣΘΕΝΩΝ</u></p>	<p>Ο αριθμός των ασθενών που συμμετέχουν στην μελέτη είναι 300.</p>
<p><u>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ</u></p> <p><u>ΑΝΑΛΥΣΗ</u></p>	<p>Είναι μια περιγραφική μελέτη παρατήρησης. Θα καταγραφούν όλοι οι ασθενείς και τα χαρακτηριστικά τους :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία • Φύλο • Συνυπάρχουσα νοσηρότητα(ΣΔ,ΑΥ, ΚΑ) • Λήψη φαρμάκων(Αντιυπερτασικά, αντιδιαβητικά, ψυχοφάρμακα κ.α) • Στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (βάση GFR) • Χρήση σιδήρου <p>Με την περιγραφική στατιστική θα υπολογιστούν : μέση τιμή της κάθε μεταβλητής , για τις συνεχείς μεταβλητές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και για τις κατηγορικές μεταβλητές ο αριθμός και το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία.</p> <p>Θα υπολογιστούν οι μέσες τιμές της αιμοσφαιρίνης για το διάστημα που η χορήγηση ήταν 3/week και για το διάστημα μετά που η χορήγηση ήταν 1/week καθώς επίσης θα καταγραφούν και οι δοσολογίες της ερυθροποιητίνης.</p> <p>Η σύγκριση των μέσων τιμών της αιμοσφαιρίνης θα γίνει με t-test.</p> <p>Τέλος θα καταγραφούν και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις- συμβάματα κατά την διάρκεια της μελέτης όπως , αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, θάνατοι, καρδιαγγειακά συμβάματα, νοσηλείες.</p>

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

AY	Αρτηριακή Υπέρταση
AEE	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΑΣ	Ανεπιθύμητο συμβάν
ΑΕ	Ανεπιθύμητη ενέργεια
BFU-E	Burst forming unit erythroid
CFU-E	Colony forming unit erythroid
CRF	Έντυπο αναφοράς περιστατικών
CRO	Contract research organization
EI	Εξωτερικά ιατρεία
EPO	Ερυθροποιητίνη
ESAs	Ερυθροποιητικοί παράγοντες
ESRD	Τελικού σταδίου νεφρική νόσος
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Hb	Αιμοσφαιρίνη
HD	Αιμοκάθαρση
ICH	Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση
IV	Ενδοφλέβια
KDIGO	Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες
ΚΑ	Καρδιακή ανεπάρκεια
LV	Αριστερή κοιλία
MB	Μοριακό βάρος
PO	Από το στόμα
SC	Υποδορίως
SAE	Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
ΣΔ	Σακχαρώδης διαβήτης
ΣΦΠΚ	Συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΟΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ.....	2
ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	4
1.ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ.....	7
1.1 Θεωρητικό υπόβαθρο.....	7
1.2 Σκεπτικό.....	11
2. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	13
2.1 Κύριος στόχος.....	13
2.2 Δευτερεύοντες στόχοι.....	13
2.3 Μετρήσεις μελέτης.....	13
2.3.1 Κύριες μετρήσεις.....	13
2.3.2 Δευτερεύουσες μετρήσεις.....	14
3. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	14
3.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	14
3.2 Πληθυσμός μελέτης.....	15
3.3 Πηγή δεδομένων.....	15
3.4 Συλλογή και καταγραφή δεδομένων.....	15
3.5 Κριτήρια συμμετοχής.....	16
3.5.1 Κριτήρια εισαγωγής.....	16
3.5.2 Κριτήρια αποκλεισμού.....	16
3.6 Ορισμός της περιόδου της μελέτης.....	16
4. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	16
4.1 Ανεπιθύμητο συμβάν.....	16
4.2 Ανεπιθύμητη ενέργεια.....	17
4.2.1 Μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια.....	17
4.2.2 Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.....	17
5. ΗΘΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	18

6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	18
6.1 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	19
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	20

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ

1.1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με επιπολασμό 11,5% ¹⁻⁴. Τα άτομα με ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου προς τελικό στάδιο και ένταξη σε υποκατάσταση, όπως επίσης για καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο. ⁵⁻⁷

Η νεφρική νόσος ορίζεται ως:

1) Νεφρική βλάβη για διάστημα ≥ 3 μηνών, η οποία καθορίζεται από δομικές και λειτουργικές διαταραχές των νεφρών με ή χωρίς μείωση του GFR οι οποίες εκδηλώνονται με Α) παθολογοανατομικές αλλοιώσεις ή

Β) δείκτες νεφρικής βλάβης

2) $GFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ για διάστημα ≥ 3 μηνών με ή χωρίς νεφρική βλάβη.

Τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι:

ΣΤΑΔΙΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	GFR ml/min/1,73m ²
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με μειωμένο GFR	60-89
3	Μέτρια μείωση του GFR	30-59
4	Σοβαρή μείωση του GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	≤ 15

Υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης (PΣΔ-GFR)

Ο υπολογισμός του GFR γίνεται από τις εξισώσεις υπολογισμού με βάση την τιμή της κρεατινίνης, ουρίας, λευκωμάτων, φύλο, ηλικία, φυλή, βάρος και επιφάνεια σώματος.

Οι εξισώσεις που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι οι Cockcroft-Gault και MDRD.

Η αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) είναι μία από τις πιο συχνές επιπλοκές της XNN και σχετίζεται με σημαντικές αρνητικές συνέπειες όπως σύγχυση, μείωση γνωσιακών ικανοτήτων, της φυσικής αντοχής και της ποιότητας ζωής, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς (LV) και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁸ Η παρουσία αναιμίας στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι γνωστή από το 1836 χάρη στην εργασία του Richard Bright (Cases and observations: Illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. Guy Hosp Rep 1:338, 1836).

Τα αίτια της αναιμίας είναι πολλαπλά:

- Έλλειψη σιδήρου
- Έλλειψη B12 και φυλλικού οξέος
- Ανεπαρκής παραγωγή ερυθροποιητίνης
- Αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης
- Χρόνια φλεγμονή της ουραιμίας-αναιμία χρόνιας νόσου

Η αναιμία ορίζεται ως $Hb \leq 12g/L$ και συναντάτε στο ήμισυ των ασθενών με XNN σταδίου 4 και στα 3/4 των ασθενών με στάδιο 5. ($eGFR \leq 15ml/min/1,73m^2$)⁹

Η μειωμένη παραγωγή της ενδογενούς ερυθροποιητίνης είναι η κύρια αιτία της αναιμίας της XNN¹⁰

Η ερυθροποιητίνη αποτελεί την κατ' εξοχήν ορμόνη της ερυθροποίησης και αποσκοπεί στην διατήρηση της αναγκαίας μάζας ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία

απαιτείται για την προσφορά ικανοποιητικής ποσότητας οξυγόνου στους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού.

Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη MB 39.000 daltons , ¹¹η οποία παράγεται κατά κύριο λόγο στους νεφρούς και σε μικρότερη ποσότητα στο ήπαρ (<10 % της συνολικής παραγωγής). Ομόλογο ερέθισμα για την έκκριση της ορμόνης αποτελεί η υποξία, η οποία γίνεται αντιληπτή, στους νεφρούς και το ήπαρ, από ειδικούς αισθητήρες οξυγόνου (oxygen sensors), με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή mRNA της ερυθροποιητίνης και την ταχεία αύξηση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα όπως συμβαίνει στην αναιμία.

Η κύρια δράση της ορμόνης συνίσταται στην προαγωγή της ωρίμανσης συγκεκριμένων πρόδρομων μορφών της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών όπως των BFU-E (Burst Forming Unit Erythroid) και CFU-E (Colony Forming Unit Erythroid), τα οποία μεταπίπτουν στην αμέσως επόμενη σειρά ωρίμανσης, την ερυθροβλάστη. Η απουσία της ορμόνης από το μικροπεριβάλλον του κυττάρου οδηγεί σε απόπτωση των συγκεκριμένων κυτταρικών σειρών και συνεπώς σε αναστολή της διαδικασίας ωρίμανσης της ερυθράς σειράς.

Η προοδευτική καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος, όπως συμβαίνει στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη ικανότητα παραγωγής ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς. Η απομόνωση του μορίου της ερυθροποιητίνης, σε καθαρή μορφή, επιτεύχθηκε από τους Miyake και Goldwasser, το 1977, από τα ούρα ασθενών με απλαστική αναιμία.¹¹ Η κλωνοποίηση του γονιδίου της ορμόνης έγινε από τους Lin et al το 1983¹² και σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, το 1985, η ερυθροποιητίνη (Epoetin Alfa) ήταν διαθέσιμη για θεραπευτική χρήση, παρασκευασμένη με την μέθοδο του ανασυνδιασμένου DNA, από ωθηκικά κύτταρα μωξού (Chinese hamster). Η επίσημη άδεια για την θεραπευτική χορήγηση του φαρμάκου δόθηκε το 1988.

Οι ερυθροποιητικοί παράγοντες (ESAs) είναι μια τάξη φαρμάκων που διεγείρουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης και χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της αναιμίας της ΧΝΝ¹³

Οι ESAs έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης ως προς την σύνδεση και την ενεργοποίηση του υποδοχέα της ερυθροποιητίνης (EROR –Erythropoietin receptor) , αλλά διαφέρουν στη μοριακή δομή , στη συγγένεια πρόσδεσης στον υποδοχέα , στο χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$), στην κάθαρση, στην βιοδιαθεσιμότητα και στην in vivo ισχύ.¹⁴

Αποτελεί πλέον τεκμηριωμένη γνώση ότι η υποδόρια (SC) χορήγηση της ερυθροποιητίνης έχει καλλίτερα φαρμακοδυναμικά και θεραπευτικά αποτελέσματα από την ενδοφλέβια (IV) χορήγηση, παρά το γεγονός ότι κατά την υποδόρια χορήγηση η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου μειώνεται κατά 20 %¹⁵⁻¹⁶

Η υποδόρια χορήγηση της ερυθροποιητίνης επιτυγχάνει υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα, απ' ότι η ενδοφλέβια, οι οποίες διατηρούνται για 36 - 96 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων του φαρμάκου "κάτω από την καμπύλη" (Area Under the Curve) για την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση έδειξε 15.5 και 32.3 IU/h/ml αντίστοιχα¹⁷

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η υποδόρια χορήγηση της ορμόνης μπορεί να επιφέρει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα μειώνοντας την δόση κατά 15 έως και 50 % σε σχέση με την ενδοφλέβια¹⁸

Ο χρυσός κανόνας στη διαχείριση της αναιμίας της ΧΝΝ είναι η χορήγηση ESAs .Ωστόσο η χρήση των αναλόγων της ερυθροποιητίνης συνδέεται με αυξημένο ποσοστό κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που συνδέεται με θνητότητα και θνησιμότητα¹⁹⁻²⁰⁻²¹

Σε υψηλές δόσεις η ερυθροποιητίνη ενοχοποιείται για την πρόκληση υπέρτασης , θρομβωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ευοδωτική δράση στην ανάπτυξη διαφόρων νεοπλασιών.²²

Πρόσφατα μελέτες σε νεφροπαθείς έδειξαν ότι όσοι τυχαιοποιήθηκαν σε υψηλότερο στόχο αιμοσφαιρίνης με τη χρήση ερυθροποιητίνης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή είχαν μεγαλύτερη θνητότητα έναντι αυτών που τυχαιοποιήθηκαν σε χαμηλότερο.²³⁻²⁴⁻²⁵

Έτσι , προέκυψε μια επίσημη οδηγία για πιο συντηρητική χρήση των σκευασμάτων(USA Food and Drug Administration Ιούνιος 2011) ²⁶

Η εποετίνη θήτα (Eporatio) είναι πανομοιότυπη ως προς την αλληλουχία των αμινοξέων και όμοια στη σύνθεση υδατανθράκων (γλυκοζυλίωση) με την ενδογενή ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Το eporatio παράγεται μέσω βιοτεχνολογίας σε κυτταρική σειρά ωοθηκών Κινέζικων Κρικητών.

Η θεραπεία με εποετίνη θήτα χωρίζεται σε δύο στάδια:

A) Φάση διόρθωσης : η αρχική δόση για την υποδόρια χορήγηση είναι 20 IU/Kg ΣΒ που χορηγείται 3 φορές την εβδομάδα και για την ενδοφλέβια χορήγηση 40 IU/Kg ΣΒ 3 φορές την εβδομάδα.

B) Φάση συντήρησης: στην υποδόρια χορήγηση η εβδομαδιαία δόση μπορεί να δωθεί μία φορά την εβδομάδα είτε ως τρεις και στην ενδοφλέβια η δοσολογία μπορεί να μεταβληθεί σε δυο ενέσεις την εβδομάδα.

Η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 700 IU/Kg ΣΒ την εβδομάδα.

1.2 ΣΚΕΠΤΙΚΟ

Αυτή η μελέτη πραγματοποιείται για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης εποετίνης θήτα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Όπως έχουμε αναφέρει στο θεωρητικό κομμάτι η χρήση των ESAs έχει αρκετές παρενέργειες, όπως η υπέρταση η οποία εμφανίζεται σε αρρώστους με ΧΝΝ σε

ποσοστό 23% , ενώ δεν έχει περιγραφεί σε αρρώστους αναιμικούς χωρίς ΧΝΝ²⁶⁻
²⁷.Επίσης αυξημένα ποσοστά θρομβωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και πιο
συχνή εμφάνιση κακοηθειών.²²

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής
νόσου αναθεωρήθηκαν πρόσφατα με αφορμή κυρίως την ανάδειξη κινδύνων από
την υπερδοσολογία των αναλόγων ερυθροποιητίνης σε ευρείας κλίμακας κλινικές
μελέτες. Ο στόχος για την επιθυμητή συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης
μετατοπίστηκε χαμηλότερα , ενώ συστήθηκε η διόρθωση της να επιχειρείται αρχικά
μόνο με τη χορήγηση σιδήρου, σε μια προσπάθεια περιορισμού της χρήσης των
αναλόγων ερυθροποιητίνης.

Στην παρούσα μελέτη θα καταγραφούν οι συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης κατά
την χορήγηση τρεις φορές την εβδομάδα, στην πρώτη περίοδο παρακολούθησης
και η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στην δεύτερη περίοδο της μελέτης όπου η
χορήγηση είναι μία φορά την εβδομάδα πάντα σε υποδόρια χορήγηση.

Θα καταγραφούν επίσης οι αλλαγές στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης , οι αλλαγές στη
δοσολογία της ερυθροποιητίνης ώστε η αιμοσφαιρίνη να είναι μέσα στα όρια των
κατευθυντήριων οδηγιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και αντιδράσεις και τέλος τα
συμβάματα όπως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια(ΑΕΕ), καρδιαγγειακά επεισόδια,
θάνατοι κατά τις περιόδους πριν και μετά.

Η υποδόρια εβδομαδιαία χορήγηση της εποετίνης θήτα, είναι στις οδηγίες
χορήγησης του φαρμάκου στην φάση συντήρησης.

Στην κλινική πράξη το σχήμα της υποδόριας εβδομαδιαίας χορήγησης είναι πιο
δόκιμο και χρηστικό γιατί οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη είναι από
παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία και έχουν συνυπάρχουσα νοσηρότητα που
ίσως απαιτεί και την χρήση και άλλων φαρμάκων σε ενέσιμη μορφή , όπως
ινσουλίνη, οπότε η εβδομαδιαία χορήγηση είναι εύχρηστη και πρακτική για τον

άρρωστο. Τα λιγότερο συχνά δοσολογικά σχήματα ίσως σχετίζονται με πιο ομαλό έλεγχο των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία μπορεί στην υποδόρια χορήγηση η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου να μειώνεται κατά 20%¹⁵⁻¹⁶, όμως επιτυγχάνονται υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα από ότι στην ενδοφλέβια, οι οποίες διατηρούνται για 36-96 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου.

Επίσης από δεδομένα κλινικών μελετών η υποδόρια χρήση μπορεί να επιφέρει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα μειώνοντας τη δόση κατά 15 έως 50% σε σχέση με την ενδοφλέβια.¹⁸

2. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1 Κύριος στόχος :

Κύριος στόχος αυτής της μελέτης παρατήρησης διάρκειας ενός έτους είναι η αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης της εποετίνης θήτα και η διατήρηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες σε ασθενείς με ΧΝΝ που παρακολουθούνται σε νεφρολογικά τμήματα. Οι ασθενείς αυτοί ελάμβαναν την ερυθροποιητίνη θήτα τρεις φορές την εβδομάδα υποδορίως για διάστημα 14 εβδομάδων και μετά για 32 εβδομάδες η χορήγηση τροποποιήθηκε σε μία φορά την εβδομάδα.

2.2 Δευτερεύοντες στόχοι:

- Δόση ερυθροποιητίνης με την αλλαγή της συχνότητας χορήγησης
- Η χρήση σιδήρου ενδοφλέβια(IV) η από του στόματος χορήγηση (PO) πόσο βοηθάει στην καλύτερη διόρθωση της αναιμίας και στη μείωση της δόσης των ESAs.
- Μείωση των μεταγγίσεων.

2.3 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.3.1 Κύριες μετρήσεις

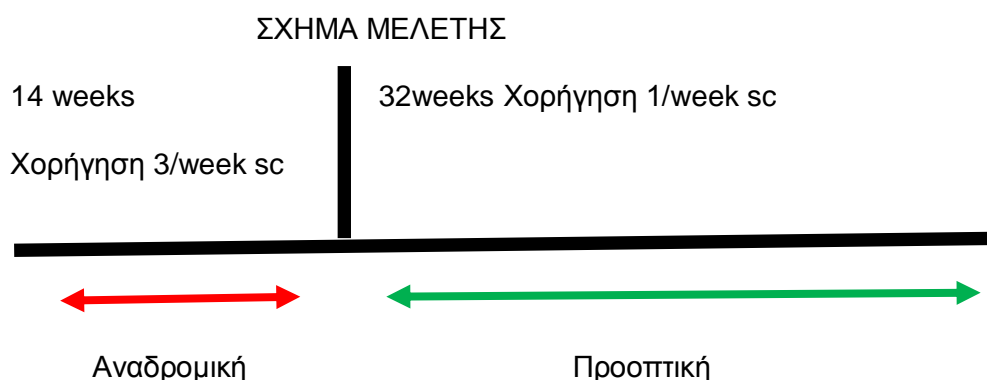
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 10-12g/dl κατά την διάρκεια της μελέτης διάρκειας ενός έτους από την στιγμή που οι ασθενείς άρχισαν να λαμβάνουν μία φορά την εβδομάδα υποδορίως εποετίνη θήτα, σε σχέση με το χρονικό διάστημα πριν που ελάμβαναν τρεις φορές εβδομαδιαία

2.3.2 Δευτερεύουσες μετρήσεις

- Δόση τη εποετινης θήτα ή άλλων EPO που χρησιμοποιούνται(δόση ,συχνότητα)
- Αιμοσφαιρίνη κατά την διάρκεια της περιόδου της μελέτης
- Αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη σε σχέση με την αρχική
- Τιμές αιμοσφαιρίνης >12 και < 10 κατά την μελέτη
- Τιμές αιμοσφαιρίνης προ έναρξης της νέας χρήσης (εβδομαδιαία χορήγηση)
- Χρήση σιδήρου
- Μεταγγίσεις
- Νοσηλείες

3.ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ



Η μελέτη είναι αναδρομική και προοπτική μελέτη παρατήρησης και έχει σχεδιαστεί με δεδομένα ασθενών με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης και έχουν ξεκινήσει την θεραπεία της αναιμίας με εποετινη θήτα τρεις φορές την εβδομάδα υποδορίως και μετά τροποποιείται η συχνότητα της χορήγησης σε μία φορά την εβδομάδα. Στην αναδρομική περίοδο της μελέτης διάρκειας 14

εβδομάδων θα συλλέγονται τα δεδομένα από τους ασθενείς που λαμβάνουν την ερυθροποιητίνη τρεις φορές την εβδομάδα και στην προοπτική περίοδο της μελέτης τα στοιχεία των ίδιων ασθενών που λαμβάνουν την εποετινη θήτα 1/week για 32 εβδομάδες.

Αυτή είναι μια μη-παρεμβατική μελέτη παρατήρησης και δεν έχει σκοπό να μεταβάλει την κλινική διαχείριση των ασθενών.

Σκοπός είναι να αποδειχθεί ότι η μείωση της συχνότητας και ίσως της δοσολογίας της ερυθροποιητίνης , κρατάει τους ασθενείς με ρυθμισμένη την αναιμία της ΧΝΝ στα πλαίσια των KDIGO και μειώνονται οι ανεπιθύμητες παρενέργειες από την χρήση των ESAs.

3.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο πληθυσμός της μελέτης θα περιλαμβάνει 300 ενήλικες με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1-4, όχι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης με αιμοκάθαρση ή ΣΦΠΚ. Οι ασθενείς αυτοί θα λαμβάνουν εποετινη θήτα αρχικά 3/week υποδορίως και οι ίδιοι ασθενείς εφόσον βρίσκονται στη φάση συντήρησης , δηλ. με σταθερή αιμοσφαιρίνη (Hb) θα συνεχίσουν με την ίδια ερυθροποιητίνη ,αλλά διαφορετική συχνότητα χρήσης 1/week και την ίδια δόση αρχικά. Στην πορεία της παρακολούθησης θα γίνει προσπάθεια μείωσης της δοσολογίας εφόσον μας το επιτρέπουν τα στοιχεία που συλλέγουμε και η κλινική κατάσταση του ασθενούς.

3.3 ΠΗΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα άτομα που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη είναι ασθενείς που παρακολουθούνται στα ΕΙ Νεφρολογικών τμημάτων , περίπου 10 κέντρα θα λάβουν μέρος σε αυτή την μελέτη και με ελάχιστη συμμετοχή 5 ασθενείς ανά κέντρο.

3.4 ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα δεδομένα θα εισάγονται σε ηλεκτρονικό CRF από προσωπικό που έχει την κατάλληλη εκπαίδευση. Αυτόματα προγράμματα επικύρωσης θα ελέγχουν τις

αποκλίσεις των δεδομένων. Τα στοιχεία θα επιβεβαιώνονται ή θα διορθώνονται πριν τη μεταφορά στο CRO. Ο κύριος ερευνητής πρέπει να πιστοποιεί ότι τα δεδομένα που εισήχθησαν στο ηλεκτρονικό CRF είναι πλήρη και ακριβή.

3.5 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

3.5.1 Κριτήρια εισαγωγής

- Ηλικία 18 ετών και άνω
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο
- Hb <10g/dl πριν την εβδομαδιαία χορήγηση εποετίνης θήτα
- Έγγραφη πληροφορημένη συγκατάθεση

3.5.2 Κριτήρια αποκλεισμού

- Θεραπεία με άλλη ερυθροποιητίνη
- Ο ασθενής να μην συμμετέχει σε άλλη παρεμβατική μελέτη

3.6 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη ξεκινάει από 1/1/2013 έως 1/1/2014. Οι 14 εβδομάδες είναι με 3/week χορήγηση ερυθροποιητίνης (εποετίνη θήτα) υποδορίως και οι 32 εβδομάδες είναι με 1/week χορήγηση. Το σύνολο της μελέτης είναι 46 εβδομάδες (περίπου διάρκεια ενός έτους).

4.0 ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

4.1 Ανεπιθύμητο συμβάν(ΑΣ-ΑΕ)

Κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν, η οποία δεν παρουσιάζει αναγκαστικά αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή

- ✓ Ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την χρήση.
- ✓ Αντιδράσεις που οφείλονται σε παραδοξολογία, κακή χρήση, διακοπή της λήψης, εθισμό, ευαισθησία ή
- ✓ τοξικότητα.
- ✓ Φαινομενικά μη σχετιζόμενες ασθένειες ή επιδείνωση της προϋπάρχουσας νόσου.
- ✓ Τραυματισμούς ή ατυχήματα που υποπτευόμαστε ότι έχουν σχέση με τη χρήση.
- ✓ Μη φυσιολογικά ευρήματα κατά τον κλινικό έλεγχο και τη φυσική εξέταση.

- ✓ Παθολογικές εργαστηριακές τιμές που απαιτούν παρέμβαση ή περαιτέρω διερεύνηση.
- ✓ Έλλειψη αποτελεσματικότητας.
- ✓ Εκδηλώσεις αλληλεπίδρασης.
- ✓ Ενδομήτρια έκθεση

4.2 Ανεπιθύμητη ενέργεια (AE-ADRs)

Κάθε δυσάρεστη και μη επιδιωκόμενη επιβλαβής αντίδραση σε φάρμακο στις συνήθεις δόσεις (ή σε υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν σε οποιαδήποτε δόση) με βάσιμη πιθανότητα συσχέτισης με το φάρμακο.

4.2.1 Μη Αναμενόμενη Ανεπιθύμητη Ενέργεια (unsuspected adverse reaction)

Η ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα, δεν συμφωνεί με τις υπάρχουσες πληροφορίες για το προϊόν, σύμφωνα με τη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και την οδηγία χρήσεως (ή το εγχειρίδιο του ερευνητή για προϊόν σε κλινική έρευνα έρευνα).

4.2.2 Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια (serious adverse reaction)

Κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση ή ανεπιθύμητη αντίδραση η οποία ανεξάρτητα από τη δόση:

- ✓ Θέτει σε κίνδυνο τη ζωή (τοξικότητα IV) ή επιφέρει θάνατο
- ✓ Απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση της υφιστάμενης νοσοκομειακής νοσηλείας
- ✓ Συνεπάγεται μόνιμη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία/διαμαρτία διαπλάσεως

Ένταση ανεπιθύμητων ενεργειών

Ήπια	Παρατηρείται δυσφορία , αλλά όχι παρεμπόδιση των φυσιολογικών καθημερινών δραστηριοτήτων
Μέτρια	Δυσφορία αρκετή ώστε να περιορίσει ή να επηρεάσει τις καθημερινές δραστηριότητες
Σοβαρή	Ανικανότητα εργασίας ή εκτέλεσης φυσιολογικών καθημερινών δραστηριοτήτων
Απειλητική για τη ζωή	Αποτελεί άμεση απειλή για τη ζωή του ασθενούς

5.0 ΗΘΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η μελέτη αυτή είναι μια μελέτη παρατήρησης όπου η θεραπεία με ερυθροποιητίνη εντάσσεται στην καθημερινή κλινική πρακτική αντιμετώπισης της αναιμίας της ΧΝΝ και η συνταγογράφηση της συγκεκριμένης ουσίας διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση συμμετοχής ή όχι του ασθενούς στην μελέτη. Δεν απαιτείται καμία πρόσθετη διαγνωστική διαδικασία για την συμμετοχή στην μελέτη, ούτε κατά την διάρκεια αυτής.

Η μελέτη σχεδιάστηκε και θα διενεργηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις Κατευθυντήριες οδηγίες για ορθή κλινική πρακτική και τις ηθικές αρχές της δήλωσης του Ελσίνκι.

Ο ερευνητής θα πρέπει να διασφαλίσει ότι η παρούσα μελέτη διεξάγεται σε πλήρη συμμόρφωση με τις αρχές της Δήλωσης του Ελσίνκι ή με τη νομοθεσία και τους κανονισμούς της χώρας στην οποία διεξάγεται η έρευνα, ανάλογα ποιο από τα δύο παρέχει μεγαλύτερη προστασία στο άτομο. Η μελέτη πρέπει να συμμορφώνεται πλήρως με τις αρχές που αναφέρονται στην Τριμερή Οδηγία ΙCH Κατευθυντήριες Οδηγίες για Ορθή Κλινική Πρακτική (Ιανουάριος 1997).

Αποτελεί ευθύνη του ερευνητή η λήψη έγγραφης ενημερωμένης συγκατάθεσης από κάθε άτομο που συμμετέχει στην παρούσα μελέτη, μετά από επαρκή επεξήγηση των σκοπών, των μεθόδων, των στόχων και των πιθανών κινδύνων που ενέχει η μελέτη. Θα πρέπει επίσης να γίνεται σαφές στους ασθενείς ότι έχουν την απόλυτη ελευθερία να αρνηθούν τη συμμετοχή ή να αποσυρθούν από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο.

6.0 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Είναι μια περιγραφική μελέτη παρατήρησης χωρισμένη σε δύο περιόδους αναδρομική και προοπτική περίοδος.

Θα καταγραφούν όλοι οι ασθενείς και τα χαρακτηριστικά τους :

- Ηλικία
- Φύλο
- Συνυπάρχουσα νοσηρότητα(ΣΔ,ΑΥ, ΚΑ)
- Λήψη φαρμάκων(Αντιυπερτασικά, αντιδιαβητικά, ψυχοφάρμακα κ.α)
- Στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (βάση GFR)
- Χρήση σιδήρου

Με την περιγραφική στατιστική θα υπολογιστούν η μέση τιμή της κάθε μεταβλητής, για τις συνεχείς μεταβλητές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και για τις κατηγορικές μεταβλητές ο αριθμός και το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία.

Θα υπολογιστούν οι μέσες τιμές της αιμοσφαιρίνης για το διάστημα που η χορήγηση ήταν 3/week και για το διάστημα μετά που η χορήγηση ήταν 1/week καθώς επίσης θα καταγραφούν και οι δοσολογίες της ερυθροποιητίνης.

Η σύγκριση των μέσων τιμών της αιμοσφαιρίνης για την αναδρομική περίοδο και για την προοπτική περίοδο της μελέτης καθώς και για το σύνολο των 46 εβδομάδων θα γίνει με paired sample t-test.

Είναι προγραμματισμένοι 300 ασθενείς για αυτή τη μελέτη, ένα 15% περίπου θεωρείται ότι θα έχουν ελλείπει στοιχεία ή θα αποχωρήσουν από τη μελέτη πριν την ολοκλήρωση της, άρα τελικό σύνολο 250 ασθενείς. Το ελάχιστο για να πραγματοποιηθούν οι αναλύσεις ορίζεται ο αριθμός των 100 ατόμων από κάθε ομάδα, δηλαδή αυτοί που ελάμβαναν τρεις φορές την εβδομάδα εποετινη θήτα και αυτοί που ελάμβαναν μια φορά την εβδομάδα υποδορίως. Θα αναφέρονται οι ασθενείς που αποχωρούν ή διακόπτουν πρόωρα την μελέτη και θα αναλύονται και οι λόγοι της διακοπής /αποχώρησης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά θα αναφέρονται περιγραφικά.

Οι μεταβλητές δεν θα αναλυθούν σε αυτή την περιγραφική μελέτη.

Θα διερευνηθεί η έκβαση και στις ακόλουθες υποομάδες

- Hb <9g/dl (Ναι, Όχι)
- Σακχαρώδης διαβήτης (Ναι, Όχι)

6.1 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Μια ενδιάμεση ανάλυση θα πραγματοποιηθεί όσο αναφορά την κύρια μέτρηση έκβασης, δηλαδή την αιμοσφαιρίνη και την δόση της ερυθροποιητίνης στα πρώτα 100 άτομα που θα ολοκληρώσουν την περίοδο παρατήρησης των 46 εβδομάδων.

Ο σκοπός αυτής της ενδιάμεσης ανάλυσης είναι μια πρώτη πληροφορία που μπορεί να δώσει η μελέτη στην νεφρολογική κοινότητα.

Τέλος θα καταγραφούν και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις- συμβάματα κατά την διάρκεια της μελέτης όπως, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, θάνατοι, καρδιαγγειακά συμβάματα, νοσηλείες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-2047
2. Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2275-2284
3. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375:1296-1309.
4. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease :a prospective cohort study based on 462293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371:2173-2182.
5. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.*2011; 80: 17-28.
6. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension : a meta –analysis. *Lancet* 2012;380:1649-1661.

7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.
8. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with Moderate and Severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(3):560-564.
9. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1501-1510.
10. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease(ERSD). *Kidney Int.* 1985;28:1-5.
11. Miyake T, Kung C, Goedwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol. Chem.* 1997;252:5558.
12. Lin FK, Suggs CH, Lin JK et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene . *Proc. Acad. Sci. USA* 1985;82:7580-7584.
13. Sinclair AM. Erythropoiesis stimulating agents: approaches to modulate activity. *Biologics: Targets and therapy* 2013;7:161-174.
14. Elliot S, Pham E, Macdugall IC. Erythropoietins : A common mechanism of action. *Exp. Hematol.* 2008;36:1537-1584.
15. McMahon FG, Vargas R, Ryan M et al. Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood* 1990;76:1718-1722.
16. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J Med.* 1998;339:578-583.
17. Shimosaka A . Pharmacokinetics and application of erythropoietin therapy: Overview of epoetin alpha in Japan. *Ann. N Y Acad Sci.* 1994;718:111-122.

- 18.** Besarad A, Flaherty KK, Erslev AJ et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant erythropoietin end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:1405-1416.
- 19.** Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta –analysis. *Lancet* 2007;369(9559):381-388.
- 20.** Palmer SC, Navaneethan SD, Croug JC et al. Meta –analysis :erythropoiesis – stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2010;153:23-33.
- 21.** Preffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alpha in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *N Engl. J Med.* 2009;361(21):2019-2032.
- 22.** Veys N, Van Biesen W, Lameire N. Internal Medicine , renal anemia and erythropoiesis –stimulating agents (ESAs) . *Acta. Clin. Belg* 2007;62:369-407.
- 23.** Preffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alpha in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *N Engl. J Med.* 2009;361(21):2019-2032.
- 24.** Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR investigators . Correction of anemia with epoetin alpha in chronic kidney disease. *N Engl. J Med.* 2006;335:2085-2098.
- 25.** Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl. J Med.* 1998;339:584-590.
- 26.** FDA Drug Safety Communication (2011) . Modified dosing recommendations to improve the safe use of erythropoiesis-stimulating Agents in chronic kidney disease.

27. Abes RI .Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer . Sem. Oncol. 1992;19:29-35.

28. Eschba JW, Davidson RC. Red blood cell mass/erythropoietin and blood pressure: Lessons from patients with renal disease.

Hypertension: PATHOPTYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT.