

Φάρμακα Διεγείροντα την Ερυθροποίηση

Z. Μάργαρη

Καρδιολόγος

**Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Παν/μίου Αθηνών**

Φάρμακα Διεγείροντα την Ερυθροποίηση

Ανθρώπινη ανασυνδυασμένη Ερυθροποιητίνη

Epoetin alfa, beta

omega, delta

Δαρμποετίνη α (Darbepoetin a)

Υπεργλυκοζυλιωμένο ανάλογο της ερυθροποιητίνης

Μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής

Μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα στους υποδοχείς

Ερυθροποιητίνη (EPO)

- Αιμοποιητικός αυξητικός παράγοντας – κύριος ρυθμιστής της παραγωγής ερυθρών
- Χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, HIV, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και προληπτικά για την μείωση των μεταγγίσεων μετά από χειρουργική επέμβαση

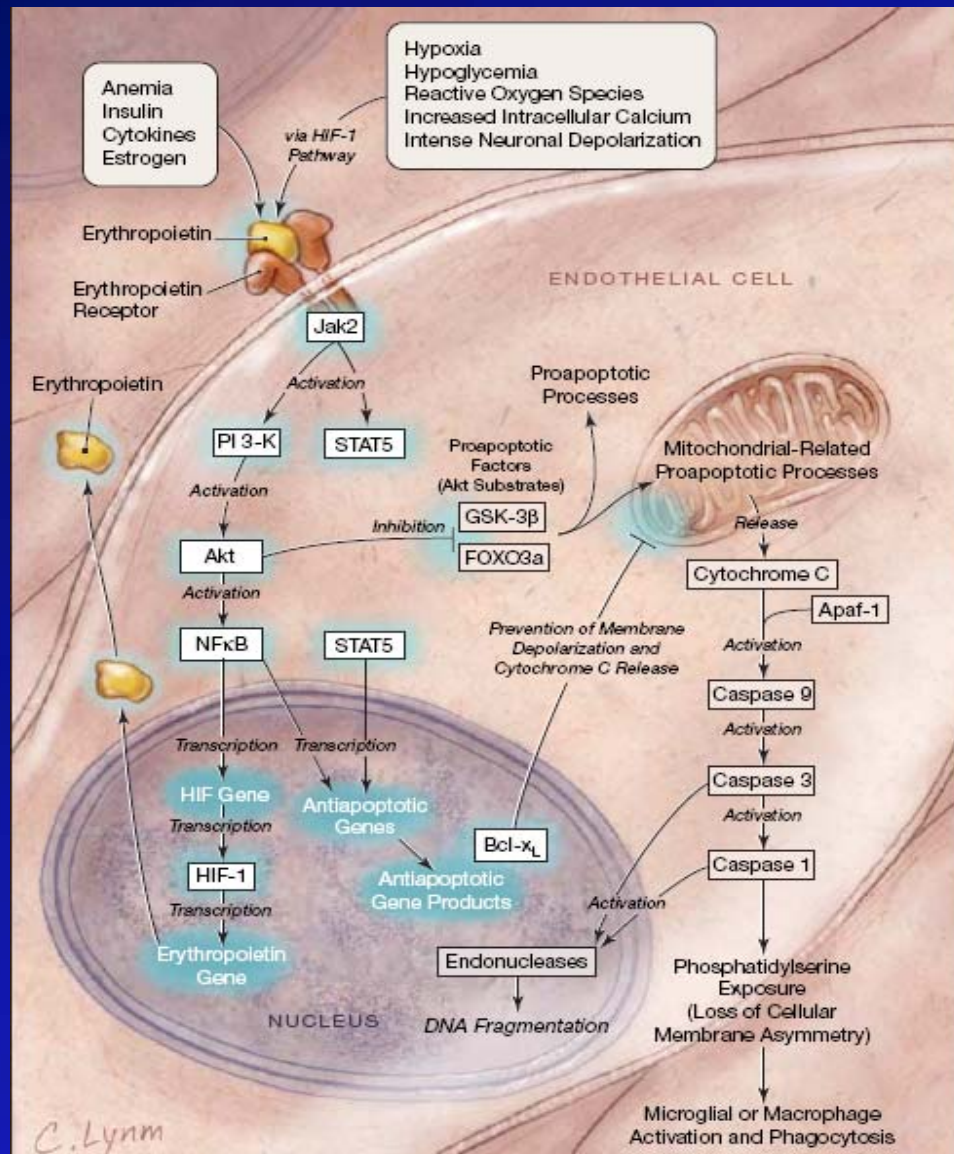
Έκκριση – Τρόπος Δράσης

- 1.** Οι ανάγκες των περιφερικών ιστών σε οξυγόνου και η συγκέντρωση του προσφερομένου O_2 στους ιστούς ρυθμίζει την παραγωγή και έκκριση EPO και την έκφραση των υποδοχέων της
- 2.** Σε απάντηση στην υποξία κυρίως κάτω από τον έλεγχο του εκλυόμενου από υποξία παράγοντα (HIF) -1 εκκρίνεται η EPO με κύρια δράση την αναστολή της φυσιολογικής απόπτωσης των προγονικών ερυθροποιητικών κυττάρων που αναλαμβάνουν κάθε φορά την παραγωγή ερυθρών

Έξω – ερυθροποιητική Δράση της ΕΡΟ

- 1. Υποδοχείς ερυθροποιητίνης - κεντρικό νευρικό, καρδιαγγειακό**
- 2. Αντι-αποπτωτική δράση**
- 3. Ισχυρή προστασία σε βλάβη από ισχαιμία-επαναιμάτωση**
- 4. Αγγειογένεση**

Αντιαποπτωτική Δράση της EPO



Αγγειογένεση

1. Η EPO προάγει την αγγειογένεση ως ανταπόκριση στην ισχαιμία δεδομένου ότι σε υγιή πειραματόζωα δεν εμφανίζει καμία δράση στην μικροκυκλοφορία
2. Δημιουργία νέων τριχοειδών αγγείων από τα προϋπάρχοντα σε περιοχές με ισχαιμία

Chong Z, J Hematother Stem Cell Res 2002;11:863

3. Κινητοποίηση προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων από το μυελό των οστών

Heeschen C, Blood 2003;102:1340

3. Αύξηση της έκφρασης του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF)

Heeschen C, Blood 2003;102:1340

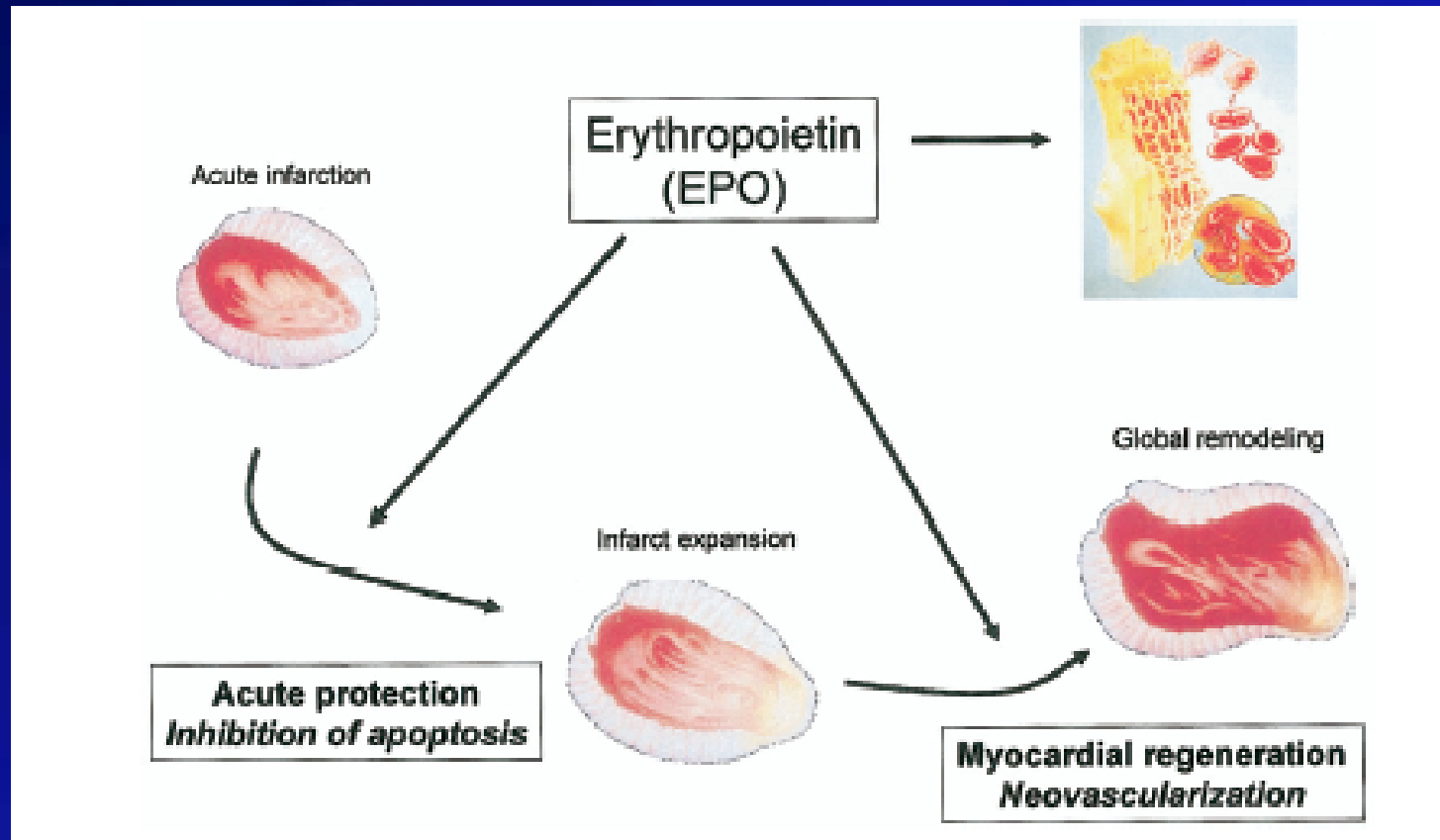
Αγγειογένεση

Πειραματικά Δεδομένα

- Σε πειραματόζωα όπου ο μυελός των οστών αντικαταστάθηκε με γενετικά σημασμένα κύτταρα που επιτρέπουν τον ποσοτικό προσδιορισμό των προγονικών κυττάρων και τους χορηγήθηκε EPO μετά 3 βδομάδες από έμφραγμα βρέθηκε ότι:
 - τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν $\approx 30\%$ στην επαναγγείωση της ισχαιμικής περιοχής
 - το 70% των αγγείων προκύπτει από in situ πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων
 - αύξηση 5πλάσια του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

Westenbrink DB, Eur Heart J 2007; 28:2018

Πρόληψη Καρδιακού Remodeling



Χορήγησης ΕΡΟ σε Οξεία Ισχαιμία

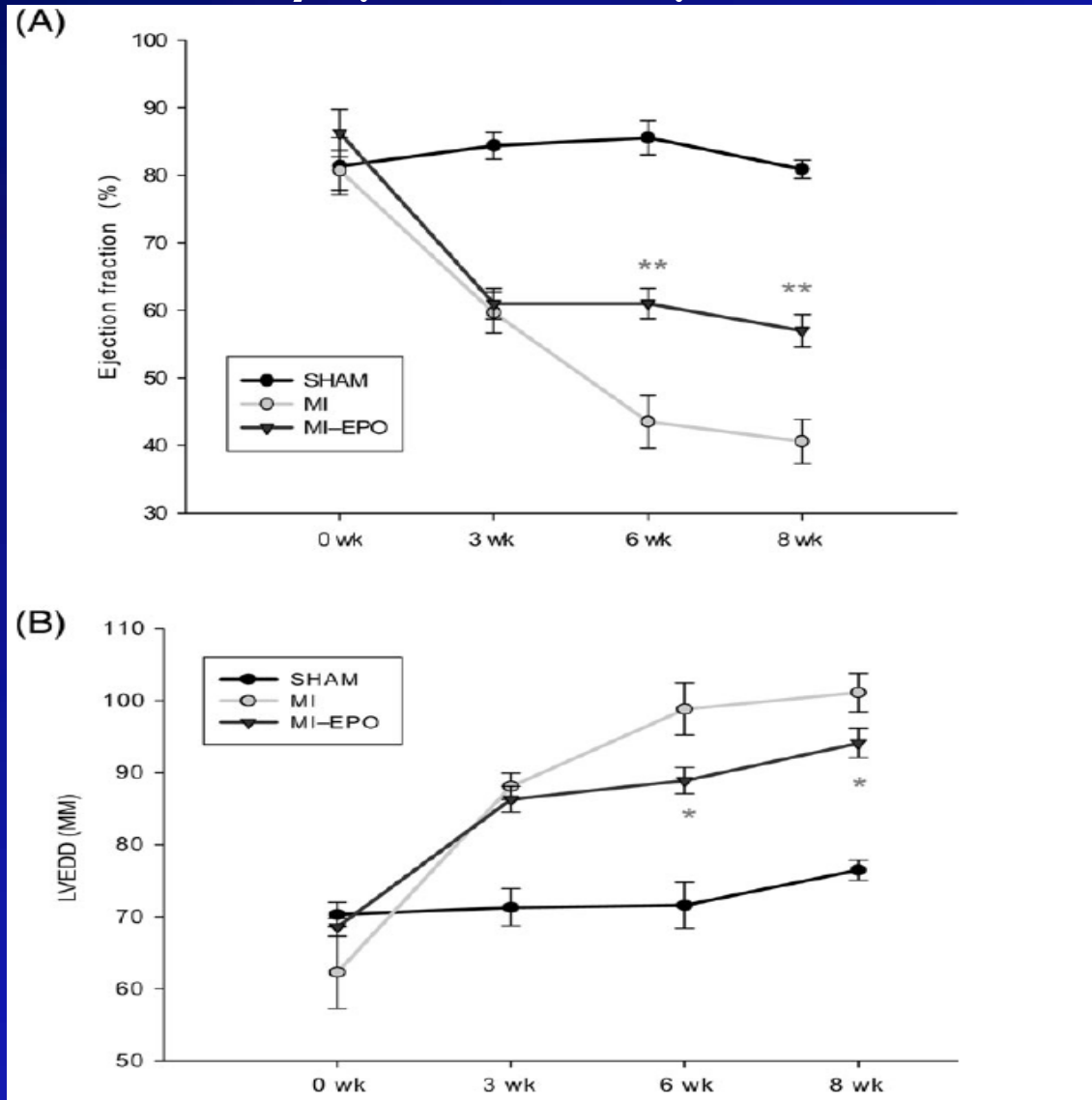
Πειραματικά Δεδομένα

	Animal Model	Dosage of EPO	Outcome	References
Ex vivo I/R	Isolated rat heart, 30 min/2 h I/R	5,000 IU/kg 24 h before I/R	Increased functional recovery, apoptosis inhibition	Cai, Circulation 2003
	Isolated rabbit heart, 30 min/35 min I/R	0.5–10 IU/ml, 15 min before I/R	Increased recovery through activation of MAPK and potassium channels	
	Isolated rat heart, 40 min/2 h I/R	10 IU/ml throughout the protocol	Improved recovery of LV pressure, coronary flow, reduction of cellular damage	
In vivo I/R	Rat, 30 min/7 days I/R	5,000 IU/kg for 7 consecutive days	Reduction in cardiomyocyte loss by ~50%, normalization of hemodynamic function	Calvillo, Proc Natl Acad Sci USA 2003
	Rabbit, 30 min/3 days I/R	5,000 IU/kg at the time of reperfusion	Decreased infarct size, enhancement of LV function, mitigation of myocardial cells apoptosis	
	Rat, 40 min/24 h I/R	5,000 IU/kg at different time points during I/R	Reduction in infarct size and apoptosis even when EF administered after the onset of reperfusion	Lipsic, J Cardiovasc Pharmacol 2004
	Dog, 90 min/6 h I/R	100–1,000 IU/kg just before reperfusion	Reduction in infarct size with low dose, via PI3K/Akt dependent pathway	
In vivo permanent occlusion	Rat, 8-week follow-up	3,000 IU/kg after coronary occlusion	Smaller infarct size, prevention of LV dilation, improved LV ejection fraction	Moon, Proc Natl Acad Sci 2003
	Rat, 9-weeks follow-up	40 µg/kg darbepoetin after coronary occlusion	Reduction in infarct size, improved LV function, increased capillary density	

Lipsic E, J Am Coll Cardiol 2006;48:2161

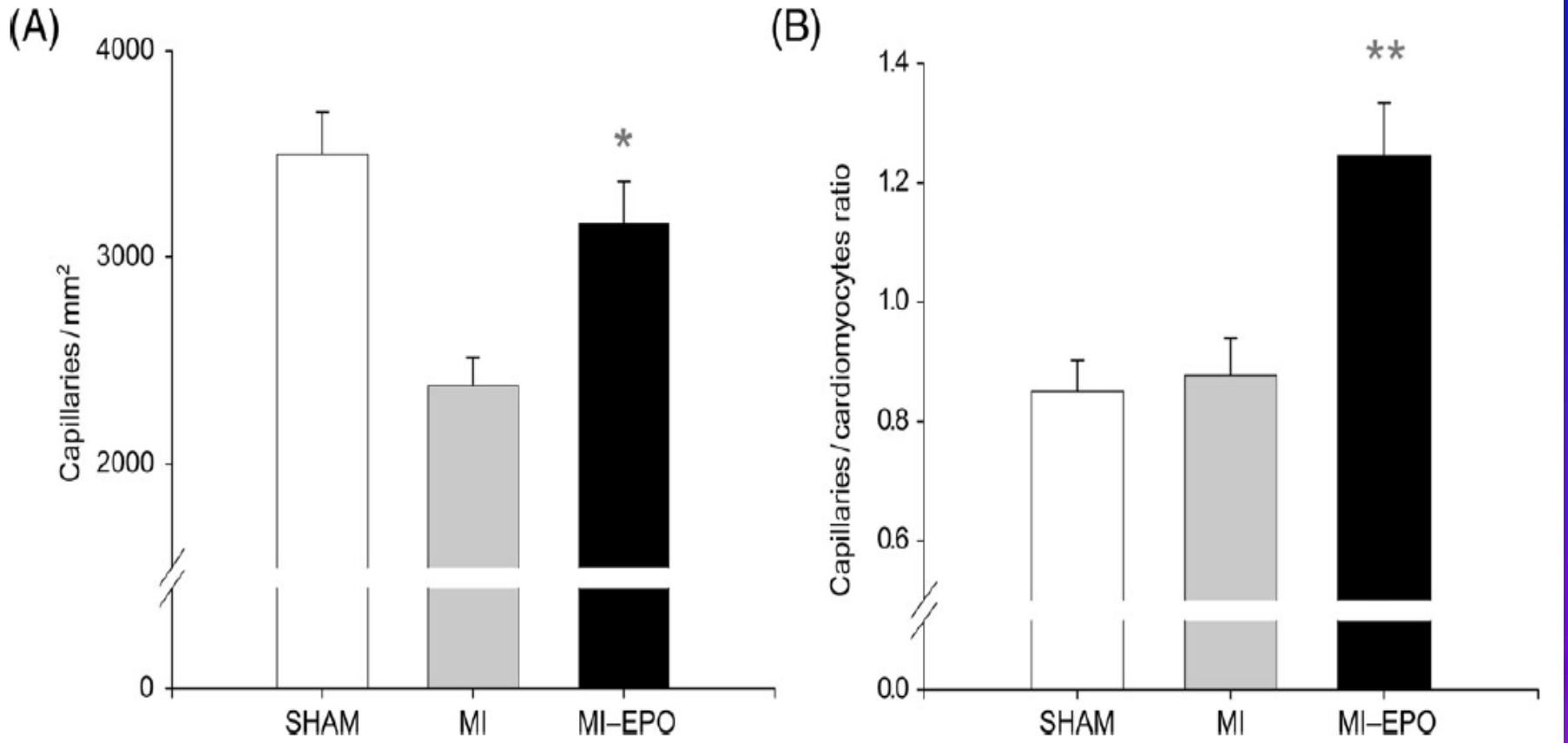
Χορήγηση ΕΡΟ σε ΚΑ

Πειραματικά δεδομένα



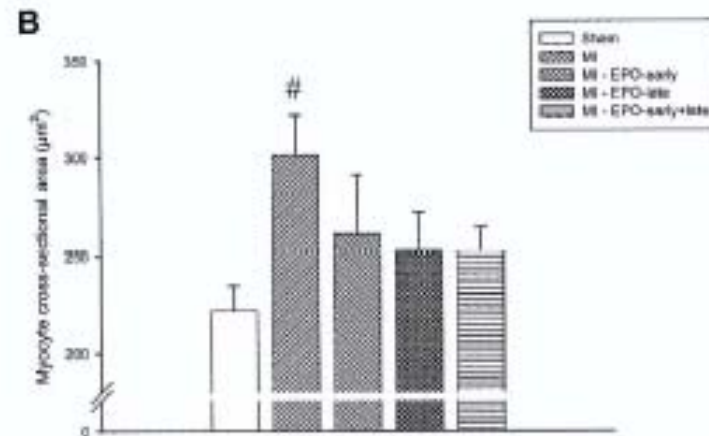
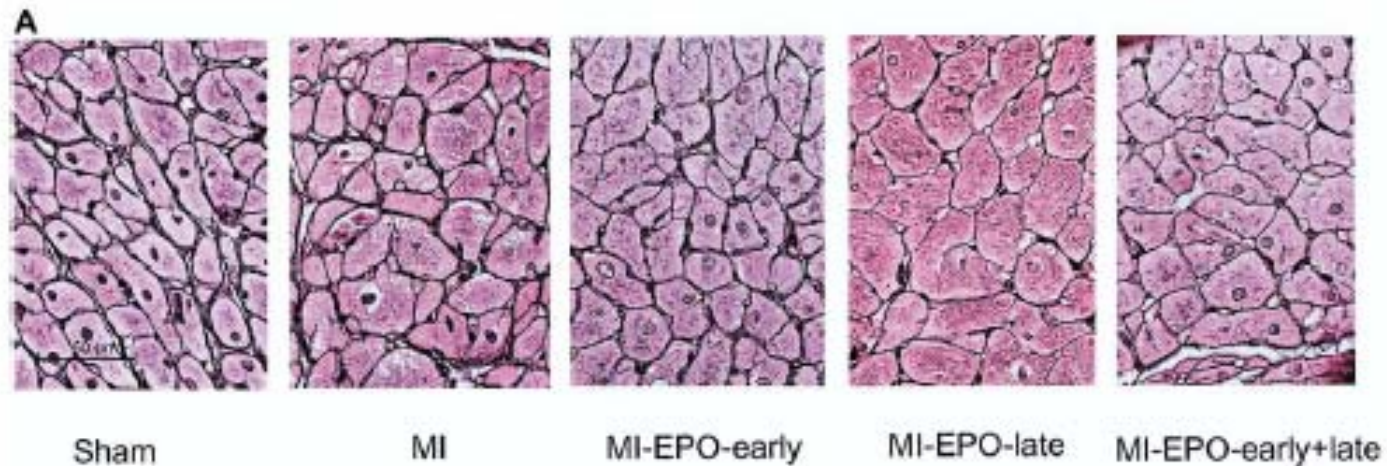
Χορήγηση ΕΡΟ σε ΚΑ

Πειραματικά δεδομένα



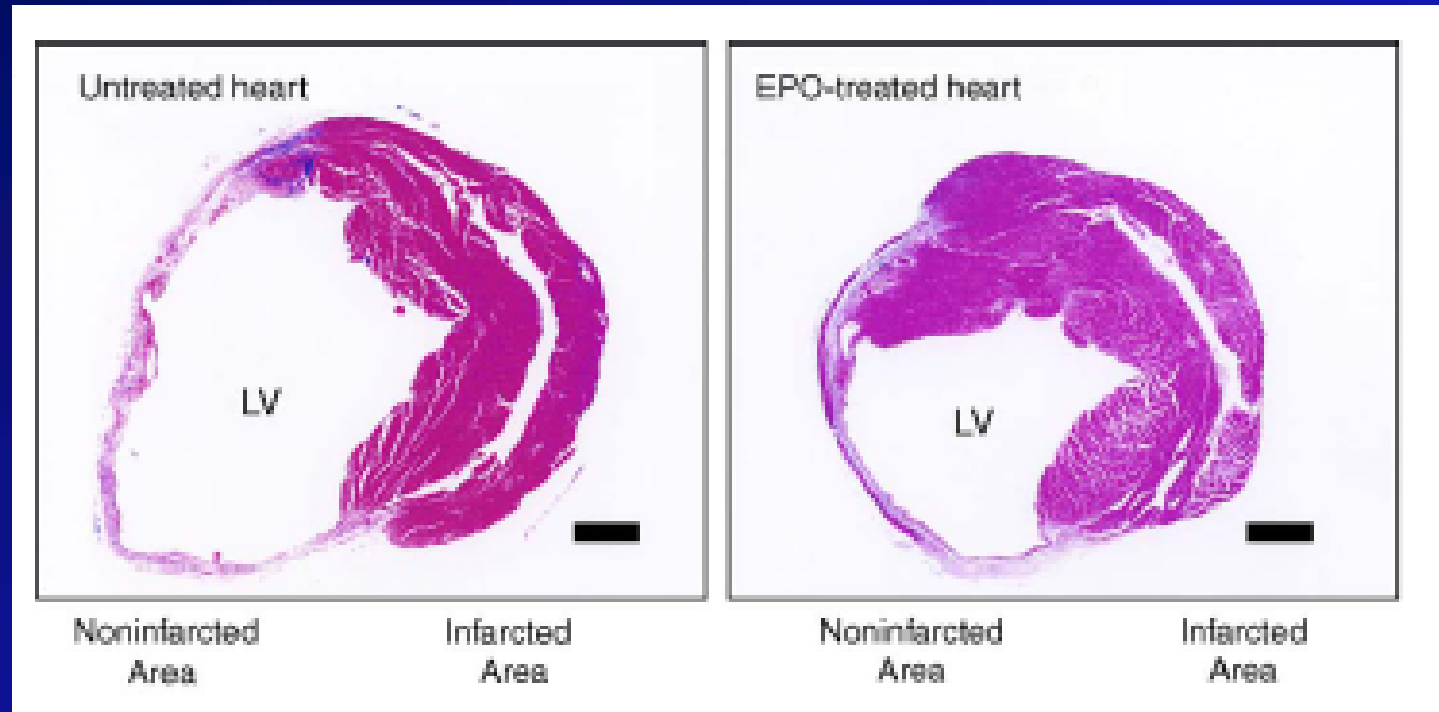
Χορήγηση ΕΡΟ σε ΚΑ

Πειραματικά δεδομένα



Χορήγηση ΕΡΟ σε ΚΑ

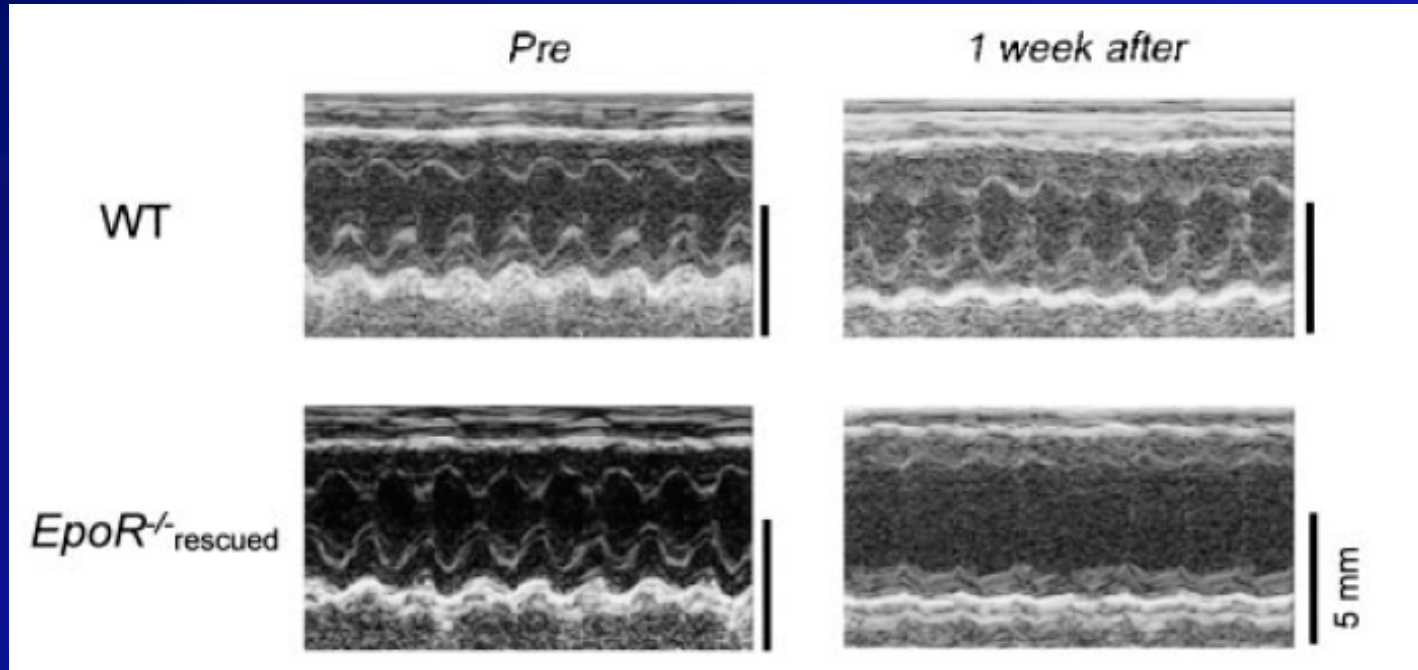
Πειραματικά δεδομένα



Li et al, Cardiovascular Research 2006;71:684

Προστατευτικός Ρόλος τους Συστήματος EPO - EPOR

Πειραματικά δεδομένα



Κλινική Εφαρμογή ΕΡΟ σε ΟΕΜ

1. Υψηλότερα επίπεδα ΕΡΟ ασθενείς με ΟΕΜ και πρωτογενή αγγειοπλαστική συνδυάζεται με μικρότερης έκτασης έμφραγμα

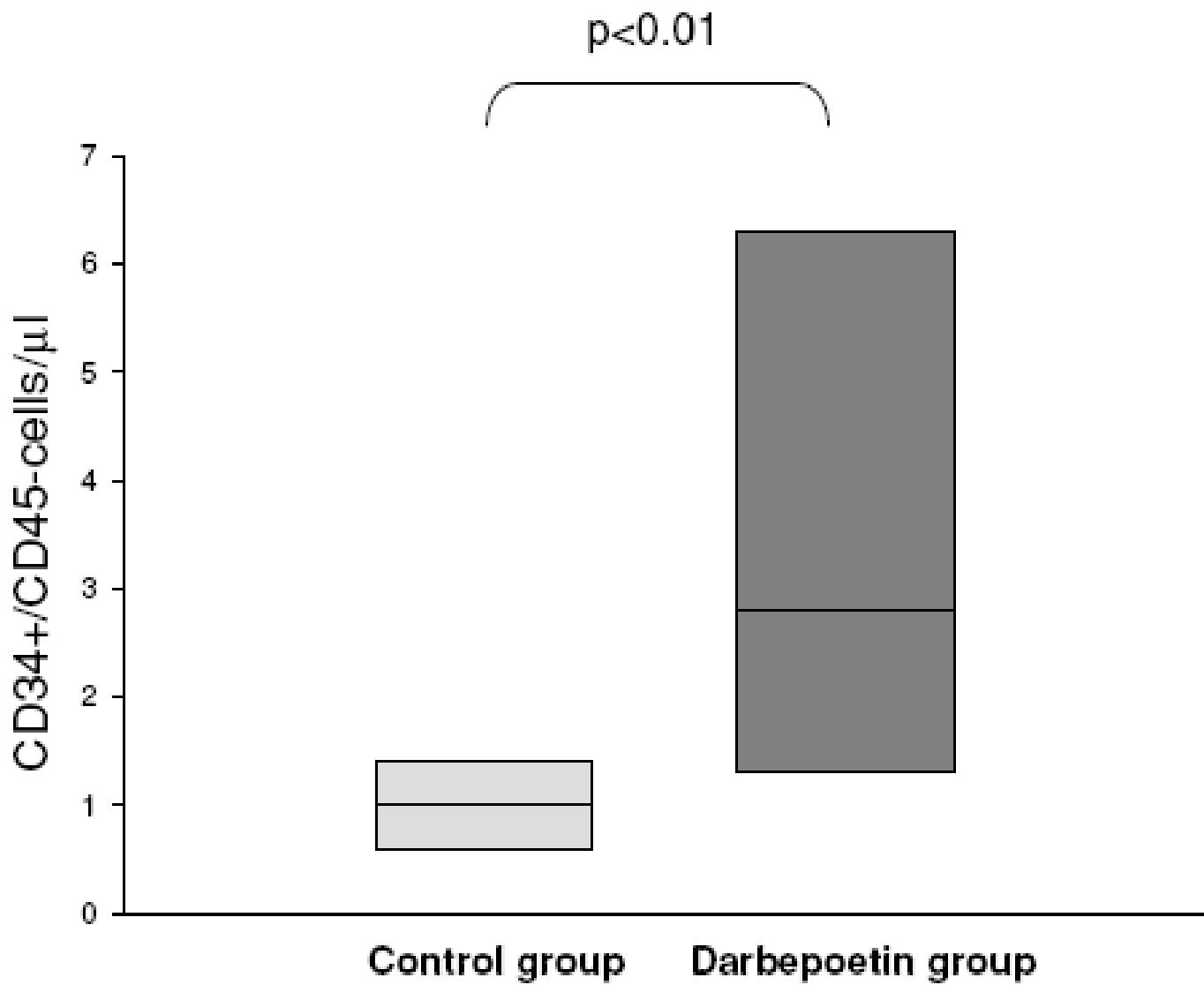
Namiuchi S, JACC 2005;45:1406

2. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο συνδυάστηκε με μικρότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα

Werner N, N Engl J Med 2005;353:999

3. Μελέτη ελέγχου της ασφάλειας χορήγησης μικρής δόσης ΕΡΟ σε ΟΕΜ. Είκοσι δύο ασθενείς έλαβαν 300μg darbepoetin ή placebo. Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητα συμβάματα έως και 30 μέρες μετά το έμφραγμα. Τέσσερις μήνες μετά το ΚΕ δεν διέφερε στις δύο ομάδες

Lipsic E, Cardiovascular Drug and Therapy 2006;20:135

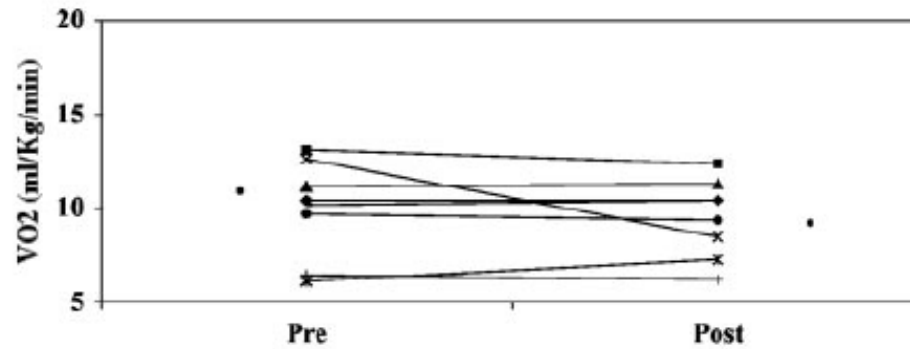


- ✓ **HEBE III: Effects of erythropoietin after an acute myocardial infarction:**
prospective randomized, clinical trial
- ✓ **REVEAL: Reduction of Infarct Expansion and Ventricular Remodeling with Erythropoietin after Large Myocardial Infarction**
This study is currently recruiting participations

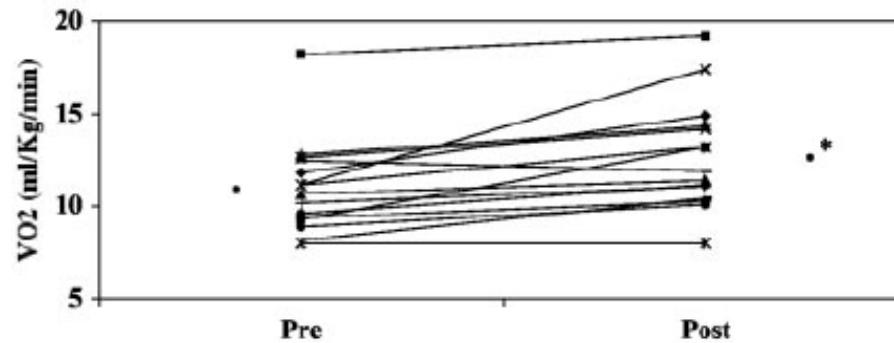
Χορήγηση ΕΡΟ σε ΚΑ

Author year	Study duration	N	Patients	End points	Study design	Agent used	Baseline Hgb
Silverberg et al. 2001 [16]	24 weeks	32	LVEF <40%, Hgb 10–11.5 g/dl	Days of hospitalization	Randomized, open label, single center study	ErythropoietinAlfa	10.9±0.8
Mancini et al. 2003 [17]	12 weeks	23	NYHA III–IV, Hct <35%	Exercise performance	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study	ErythropoietinAlfa	10.9±1.3
Palazzuoli et al. 2006 [18]	16 weeks	51	NYHA III–IV, Hgb <11 g/dl	NYHA class, exercise capacity, renal function, O ₂ use, BNP	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single center study	ErythropoietinBeta	10.6±0.7
Ponikowski et al. 2006 [19]	26 weeks	41	Symptomatic HF, LVEF <40%, Hgb 9–12 g/dl	Exercise tolerance and duration, NYHA, BNP, hospitalization	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study	Darbopoietin Alpha	11.6±0.2
van Veldhuisen et al. 2007 [20]	27 weeks	165	Symptomatic HF, LVEF <40%, Hgb 9–12 g/dl	Hgb increase, 6-min walk distance, safety	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study	Darbopoietin	11.4±0.9
Ghali et al. 2008 [21]	27 weeks	319	NYHA II–IV, LVEF <40%, Hgb<12.5 g/dl	Change in exercise time, NYHA class, mortality, HF hospitalization	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study	Darbopoietin Alpha	11.3 (10.7–11.9)
Parissis et al. 2008 [22]	12 weeks	32	NYHA II–III, LVEF <40%, Hgb<12.5 g/dl	Exercise capacity, echocardiographic LV and RV evaluation	Randomized, single-blind, placebo-controlled, single-center study	Darbopoietin Alpha	11.4±0.7

Control Group



EPO Group



*P<0.05

Χορήγηση ΕΡΟ σε Ασθενείς με ΚΑ και Αναιμία

	Veldhuisen D, et al Eur Heart J 2007;28:2208 (n=165)	Ghali J, STAMINA-HF study Circulation 2008;117:256 (n=319)
Κλάσμα Εξωθήσεως (%)	≤ 40	≤ 40
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)	9 - 12.5	9 - 12.5
Δαρποετίνη ή placebo	109 / 55	162 / 157
Διάρκεια παρακολούθησης 1 έτος	27 εβδομάδες	27 εβδομάδες
Έκβαση	Βελτίωση ποιότητας ζωής	Δεν υπήρξαν διαφορές στις 2 ομάδες
Ανεπιθύμητα συμβάματα (Δαρποετίνη)	6 θάνατοι / 0 plc	Χωρίς συμβάματα

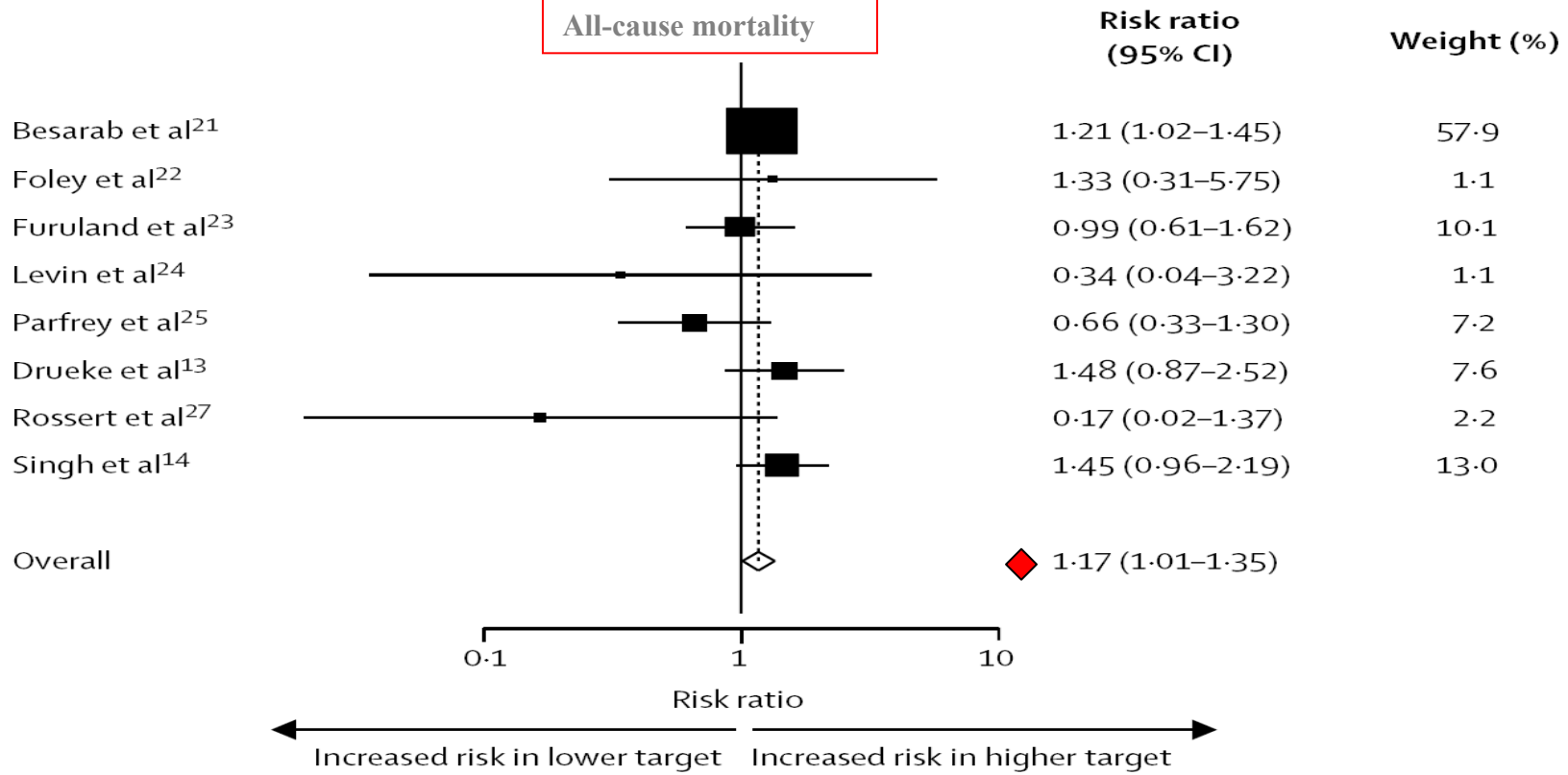
Χορήγηση ΕΡΟ στη ΚΑ

	CHOIR study (<i>n</i> =1432) <i>NEJM 2006;355:2085</i>	CREATE study (<i>n</i> =603) <i>NEJM 2006;355:2071</i>
Ομάδα I	13.5gr/dl	13-15gr/dl
Ομάδα II	11.3gr/dl	10.5-11.5gr/dl
Διάρκεια παρακολούθησης	16 μήνες	3 έτη
Hazard ratio	1.35 (95%)	0.78 (95%)
CI	1.03-1.74, <i>p</i> =0.03	0.53-1.121, <i>p</i> =0.20

TREAT STUDY

- Ασθενείς (n=4038) με διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αναιμία
- Χορήγηση δαρποετίνης ή placebo
- Θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάματα
(HR: 1.05; 95% CI, 0.94-1.17; p = 0.41)
- Θανατηφόρα και μη εγκεφαλικά επεισόδια
(HR: 1.92; 95% CI, 1.38-2.62; p < 0.001)

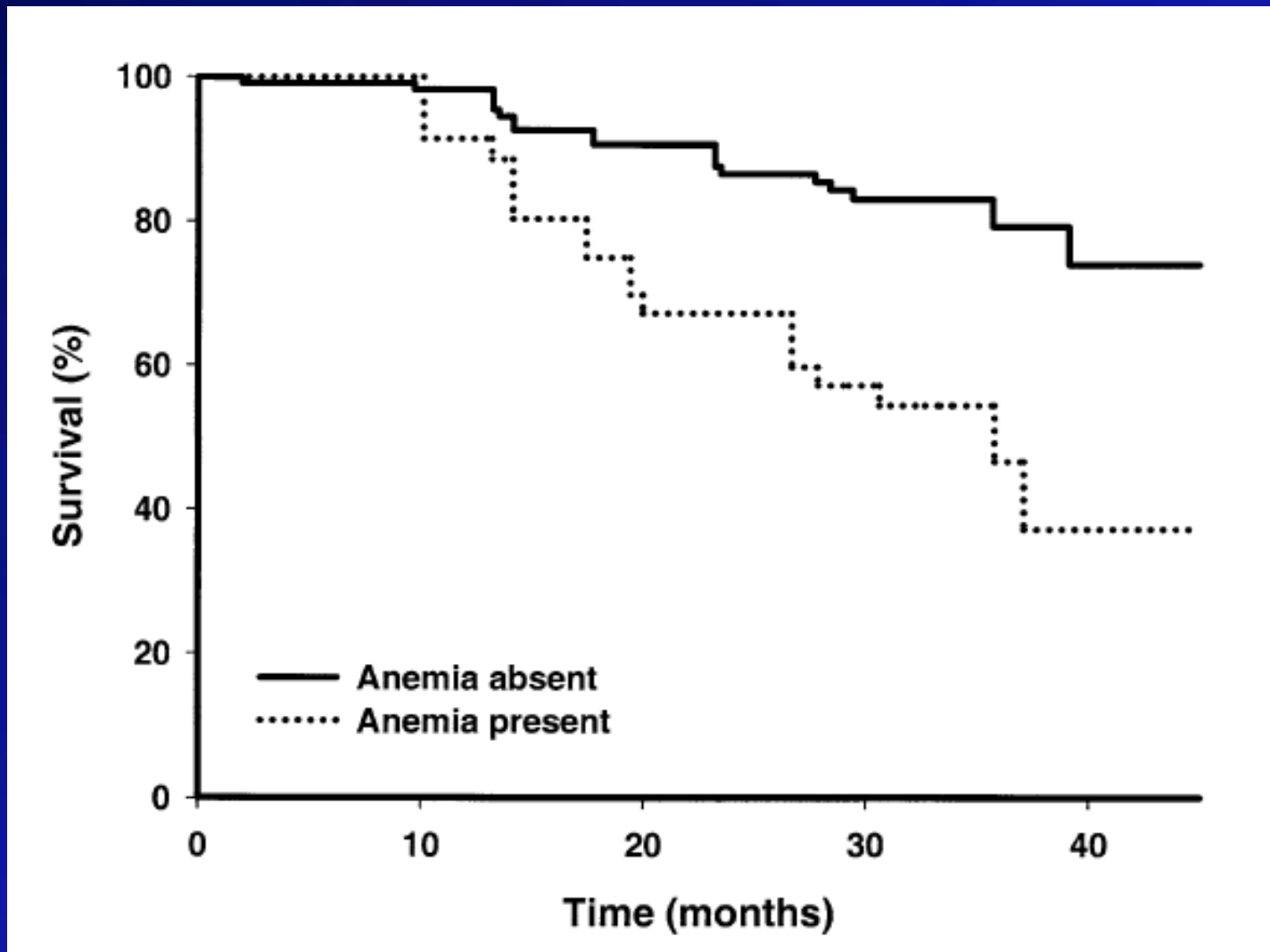
All-cause mortality



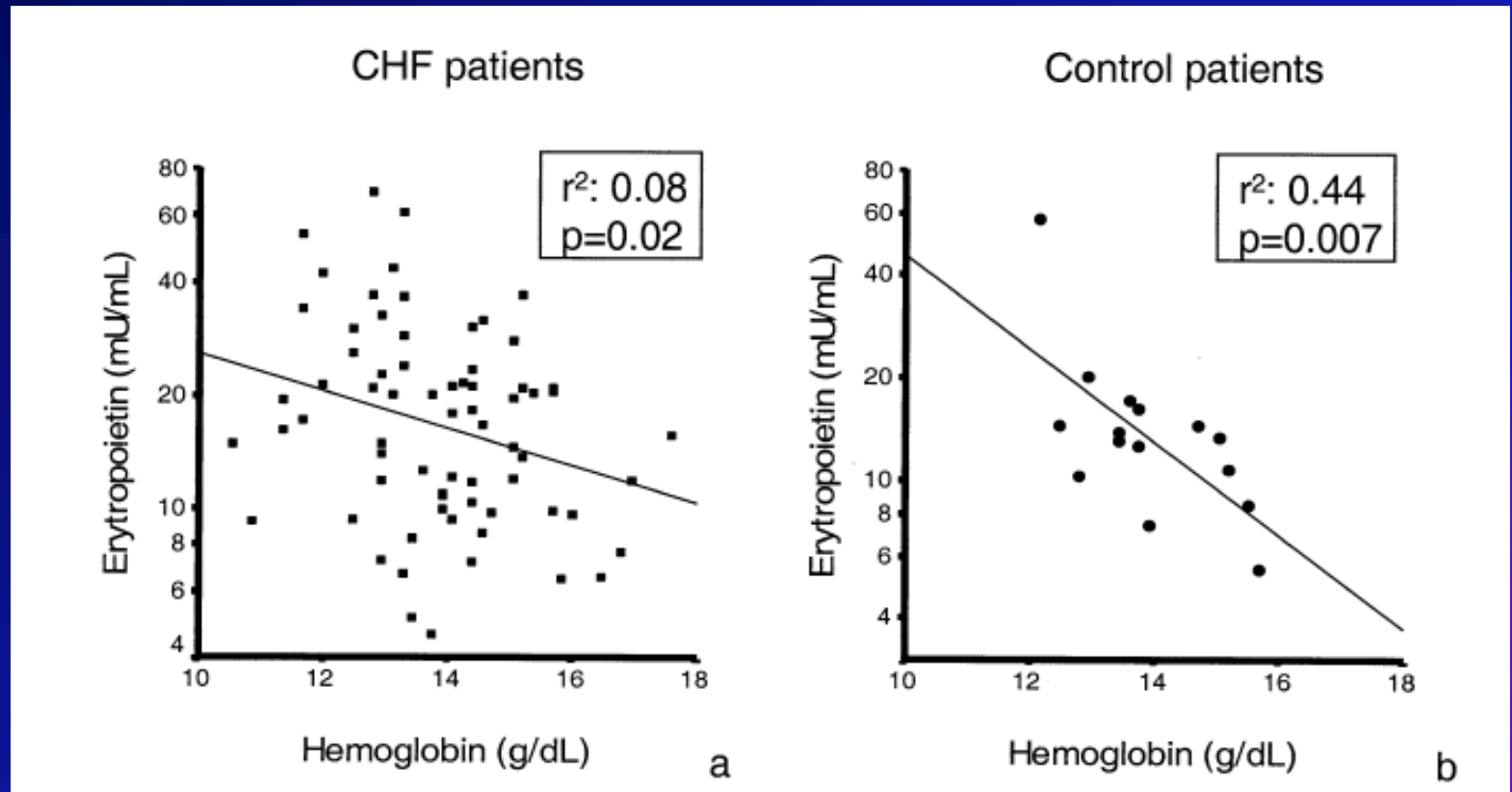
RED-HF™ Trial - Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial

- **Περίπου 3400 ασθενείς με ΚΑ**
- **ΝΥΗΑ II-IV**
- **ΚΕ \leq 40**
- **Hb μεταξύ 9 και 12 g/dL**
- **Καταληκτικό σημείο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή νοσηλεία για επιδείνωση ΚΑ**

Προγνωστική Αξία ΕΡΟ σε ΚΑ

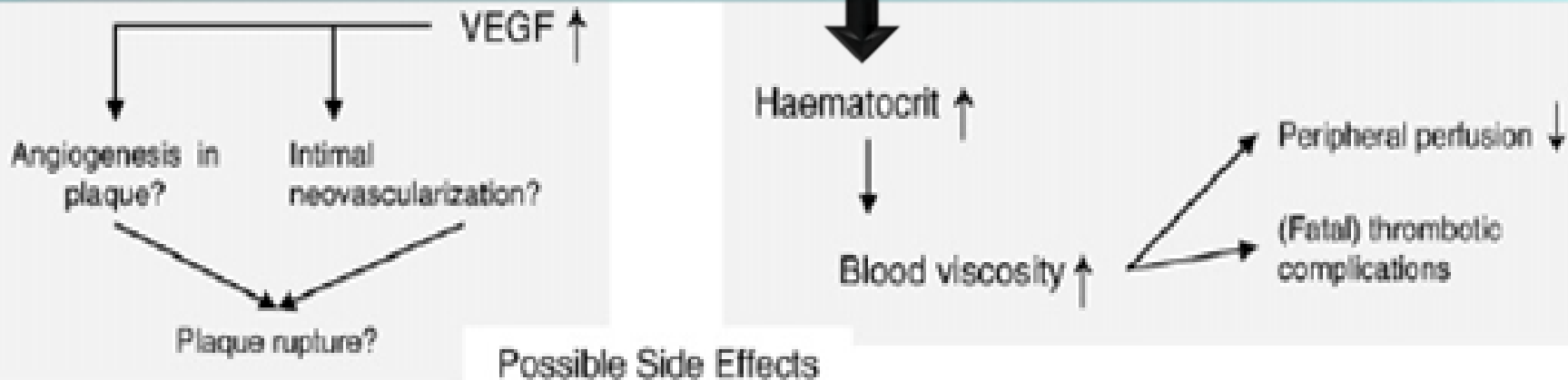


Συσχέτιση ΕΡΟ και Hb σε ασθενείς ΚΑ



Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Erythropoietin



Ανεπιθύμητες Ενέργειες

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

1. Αύξηση της γλοιότητας του αίματος
2. Αναστροφή της μέσω υποξίας προκαλουμένης αγγειοδιαστολή
3. Διαταραχή στην ισορροπία αγγειοκινητικών ουσιών και άμεση αγγειοσυσπαστική δράση στα μικρά αγγεία
 - ↓ παραγωγής προστακυκλίνης
 - ↑ προσταγλανδίνη F, θρομβοξάνη B
4. Αύξηση ενδοκυττάριου Ca^{2+} στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων
5. Ελαττωμένη αγγειοδιασταλτική ανταπόκριση στο NO λόγω ↑ Ca^{2+} ηρεμίας

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

1. Αμυγής απλασία ερυθρά σειράς
2. Πυρεξία
3. Εμέτους
4. Δύσπνοια
5. Παισθησίες
6. Οίδημα

Henry D, Arch Intern Med 2004

Παράγωγα EPO με μη Ερυθροποιητική Δράση

- ✓ **Carbamylated ERO (CERO)** εκλεκτικός διεγέρτης υπότυπου του συμπλέγματος των υποδοχέων EPO χωρίς αιμοποιητικές ιδιότητες
- ✓ Αντιαποπρωτική δράση, προστασία, σε ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, διαβητική νευροπάθεια, αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια

Leist M, Science 2004;305:239

- ✓ Μείωση απόπτωσης έως 50%, ελάττωση LVEDV σε πειραματόζωα με έμφραγμα. Αποτελέσματα συγκρίσιμα με της EPO

Moon C, J Pharmacol Exp Ther vol 316p 599

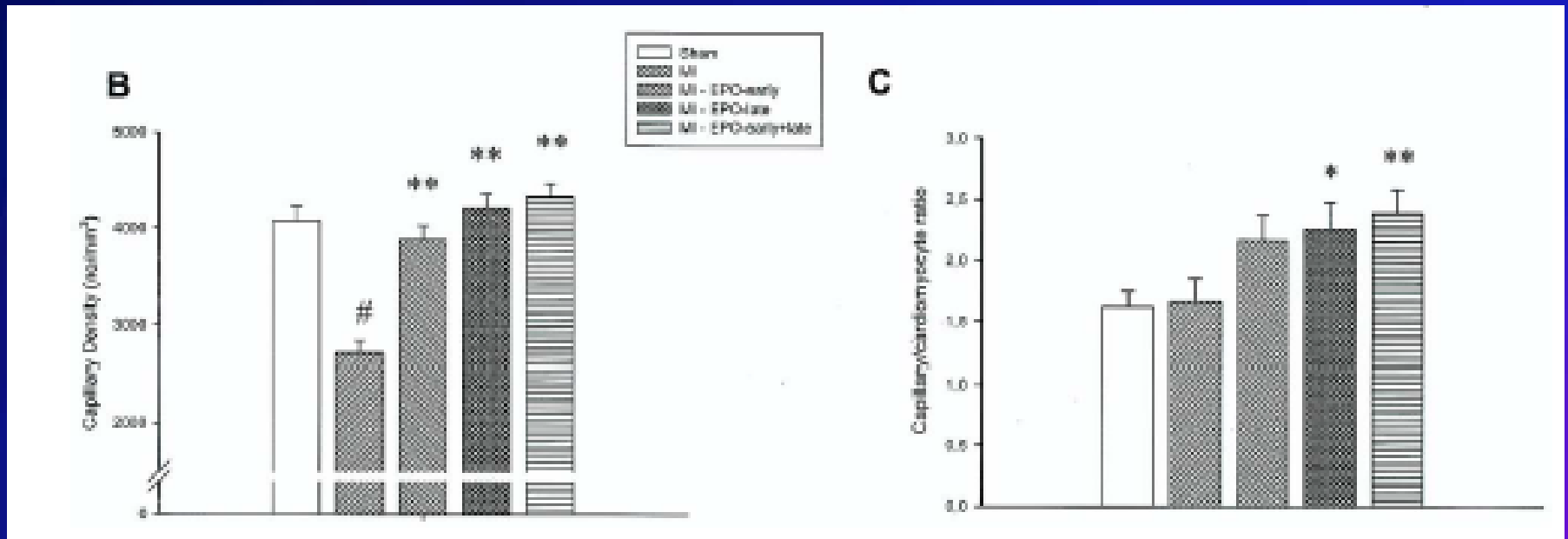
Συμπεράσματα

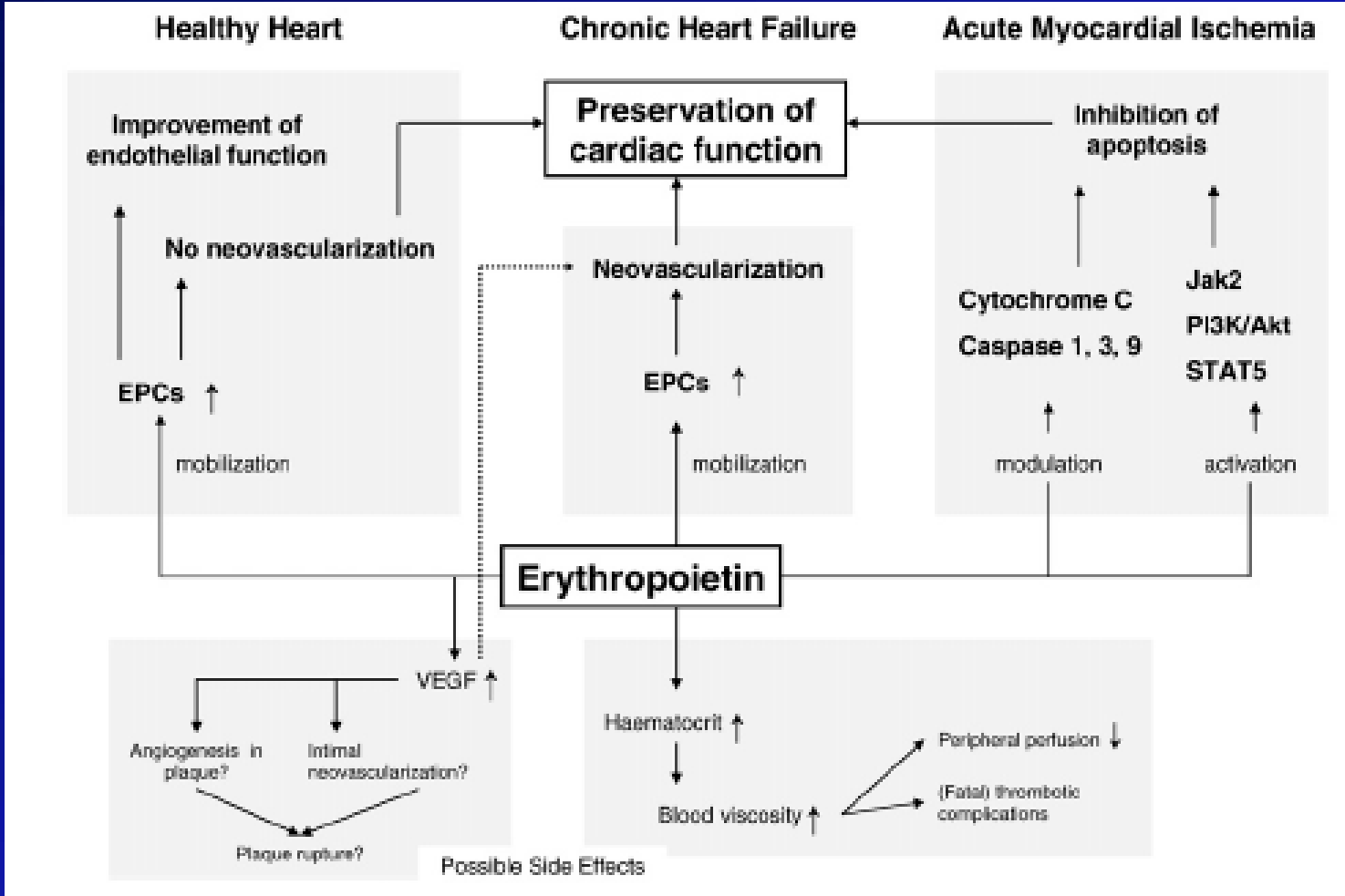
- Υπάρχουν αρκετά προκλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ευνοϊκή δράση των παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση στην καρδιακή λειτουργία και την μικροκυκλοφορία
- Για την κλινική εφαρμογή της EPO σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα και χρόνια ΚΑ αναμένονται τα αποτελέσματα μεγάλων πολυκεντρικών μελετών
- Προς το παρόν οι αισιόδοξες προοπτικές κλινικής εφαρμογής της EPO επισκιάζονται από την ανεπιθύμητες αιματολογικές δράσεις. Νέα προϊόντα που διεγείρουν τους υποδοχείς της EPO χωρίς αιμοποιητική δράση βρίσκονται κάτω από έντονη έρευνα

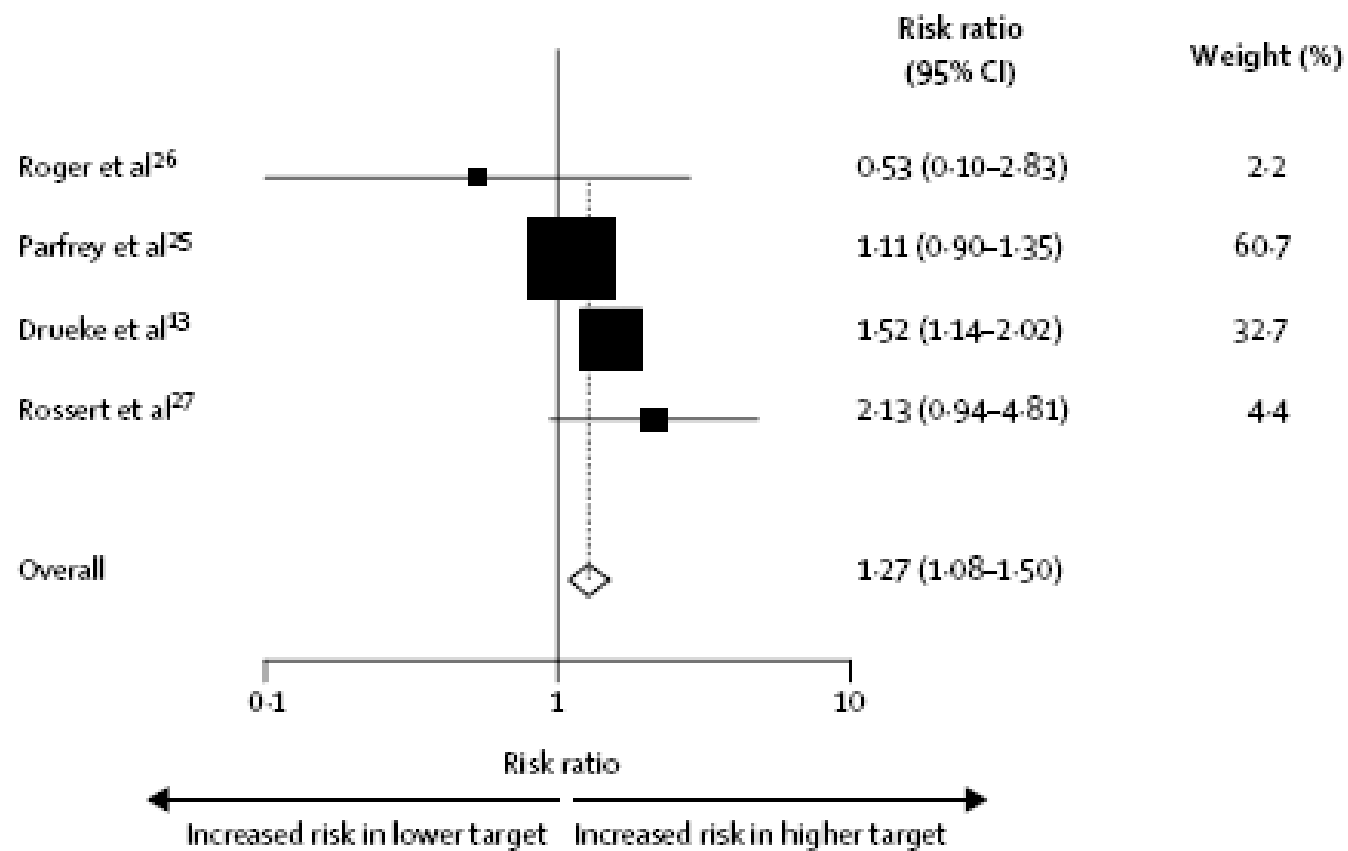
Backup

Χορήγηση ΕΡΟ σε ΚΑ

Πειραματικά δεδομένα

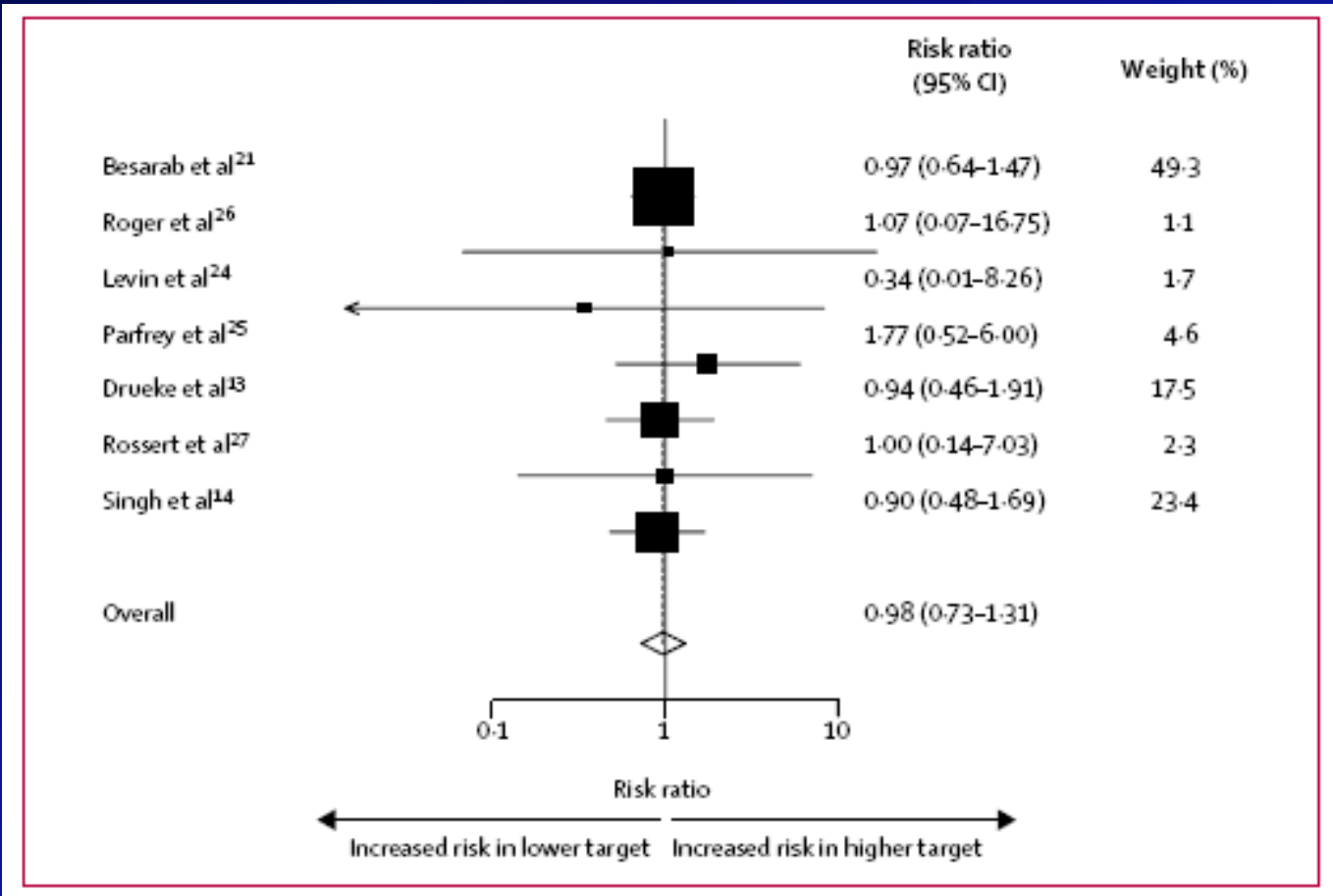






RED -HF

- Approximately 3400 patients
- NYHA II-IV
- EF $<$ or $=$ 40%
- (Hb) $<$ or $=$ 12.0 g/dL but $>$ or $=$ 9.0 g/dL
- Darbepoetin alfa is dosed to achieve an Hb concentration of 13.0 g/dL (but not exceeding 14.5 g/dL). The primary endpoint is the time to death from any cause or first hospital admission for worsening HF, whichever occurs first



Risk of myocardial infarction in the higher haemoglobin target group compared with the lower haemoglobin target group (fixed effects analysis)