
Erytropoietinbehandling i dag

Katarina Rosenlöf och Tom Pettersson

Erytropoetin är ett hormon som bildas i njurarna och som stimulerar bildandet av röda blodkroppar. Tack vare upptäckten av genen för erytropoetin kan man på genteknisk väg framställa hormonet. Erytropoetin har under det senaste decenniet befast sin ställning vid effektiv behandling av anemi hos njursjuka. En höjning av hemoglobinvärdet innebär en avsevärt högre livskvalitet och kan bidra till att reducera incidensen av kardiell morbiditet och mortalitet hos patienter med njursjukdom. Också vid anemi orsakad av cancer, cytostatikabehandling eller inflammatorisk sjukdom har erytropoetinbehandling en gynnsam effekt men här krävs betydligt större doser än vid behandling av renal anemi. Eftersom anemi vid njursjukdom och andra kroniska sjukdomar ofta är multifaktoriell, kan en noggrann diagnostisk utredning rekommenderas innan behandling med erytropoetin inleds.

Bland de hematopoetiska tillväxtfaktorerna in- tar erytropoietinet (EPO) en särställning i och med att det också fungerar som ett hormon. Produktionen av EPO sker hos den vuxna människan huvudsakligen i njurens peritubulära celler och regleras av förändringar i tillförseln av syre till njuren (figur 1). Hos icke-njursjuka föreligger ett inverst förhållande mellan blodets hemoglobinkoncentration och koncentrationen av EPO i serum. Njursjukdom leder till förlust av den fysiologiska regleringen av EPO-produktionen och till ett otillräckligt EPO-svar på anemi. EPO inducerar proliferation och differentiering samt motverkar apoptos av erytroida progenitorceller i benmärgen, vilket ökar sålunda bildningen av röda blodkroppar (figur 1).

I slutet av 1970-talet isolerades och renades det endogena EPO:t och 1985 kom rapporten att man lyckats isolera och klonera den gen som kodar för EPO (1, 2). Framställningen av rekombinant humant EPO tog snabbt fart. Den sker i en odling av ovarieceller från guldhamster, vars genetiska uppsättning har ändrats så att man har tillsatt den gen som innehåller koden för det humana EPO:t. Kort efter upptäckten av EPO-genen publicerades de första lovande rapporterna

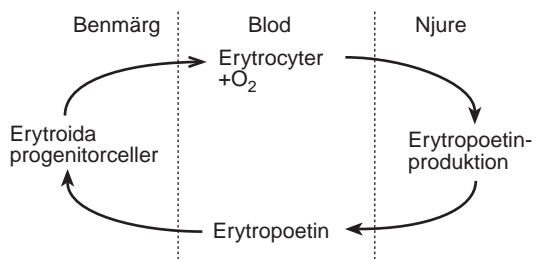
om EPO:s utomordentliga effekt vid behandling av renal anemi (3, 4). Terapin vid renal anemi undergick på en kort tid en genomgripande förändring och EPO-behandling blev en väsentlig del av vården av njursjuka. Sedermera har man visat att EPO kan korrigera också andra former av anemi, t.o.m. anemier där den endogena produktionen av EPO är intakt (tabell 1).

Föreliggande översikt behandlar det aktuella läget inom EPO-terapin både vid renal och icke-renal anemi.

FÖRFATTARNA

MKD Katarina Rosenlöf är specialist i inre medicin och nefrologi och biträdande överläkare vid Helsingfors universitetscentralsjukhus enhet för inre medicin.

Tom Pettersson är docent i inre medicin och biträdande lärare vid Helsingfors universitet.



Figur 1. Regleringen av EPO-produktionen och bildandet av röda blodkroppar. Vid hypoxemi ökar EPO-produktionen i njurarna, vilket leder till en stimulerad produktion av röda blodkroppar i benmärgen.

Tabell 1. Indikationer för erythropoetinbehandling

- Anemi vid njursvikt
- Anemi vid kronisk inflammatorisk sjukdom
- Anemi vid cancer
- Anemi orsakad av kemoterapi
- Myelodysplastiskt syndrom
- Efter benmärgstransplantation
- Anemi i samband med aids
- Hemoglobinsyntesdefekter, t.ex. β -talassemi, sickelcellsanemi
- Anemi hos prematurer

Renal anemi

Vid uremi förekommer alltid samtidigt anemi. Anemin är vanligen normokrom och normocytär samt ofta svår. Den främsta orsaken till anemin är EPO-brist. Det här kunde man visa år 1986, då uremiska patienter med anemi för första gången behandlades framgångsrikt med EPO. Tack vare EPO-behandling kunde hemoglobinkoncentrationen höjas till önskad nivå (4). Den uremiska anemin beror såväl på EPO-brist som på blödningsstendens och på en mild hemolys. Trombocytfunktionen är nedsatt med blödningsar som följd, medan orsaken till hemolysen är oklar. Dessutom förvärras anemin ofta av järnbrist och olika inflammationstillstånd. Det är än så länge oklart om det vid uremi i blodet förekommer cirkulerande toxiner, som inhiberar erythropoesen. Ofta lindras patientens anemi enbart av dialysbehandling, vilket skulle tyda på att dylika toxiner kan spela en viss roll i den renala anemins patogenes (5).

Indikationer för inledning av EPO-terapi

Epo-behandling inleds senast då patienten börjar lida av anemisyntom såsom allmän trötthet, hjärtklappning, andtappa eller tendens att frysa. Det är dock vanligt att patienten inte klagat över dylika symtom, emedan anemi vid uremi är ett tillstånd som långsamt förvärras så att patienten anpassar sig till situationen och omedvetet begränsar sina aktiviteter. Först sedan anemin korrigerats med EPO märker hon hur nedsatt hennes prestationsförmåga tidigare varit. De flesta patienter har anemisyntom då hemoglobinkoncentrationen sjunker under 85 g/l, och EPO-behandling bör då inledas. Behov av blodtransfusioner är en klar indikation för inledning av EPO-terapi. Patienter med koronarsjukdom skall helst

behandlas med EPO redan innan hemoglobinkoncentrationen märkbart minskat, för EPO är en ypperlig medicin vid angina pectoris.

Dosering

Hos patienter med uremisk anemi försöker man få hemoglobinkoncentrationen att långsamt öka med 10 g/l per månad. Sålunda kan man minimera risken för en förhöjning av blodtrycket. För att EPO-responsen skall vara god bör man då behandlingen inleds, kontrollera att anemin inte försvåras av blödnings, inflammation, hyperparatyroidism, hemolys, folat- eller vitamin B₁₂-brist, undernäring eller framför allt järnbrist. Hemoglobinkoncentrationen stiger vanligen med önskad hastighet om inledningsdosen är 30 IE/kg injicerat subkutant 3 gånger i veckan. Dosen justeras vid behov med ca 20 IE/kg en gång i månaden. En omdebatterad fråga är vilken hemoglobinkoncentration man bör uppnå med behandlingen. Den fysiska och psykiska prestationsförmågan förbättras endast i ringa mån då hemoglobinkoncentrationen överstiger 120 g/l (6) (Tabell 2). Däremot har det nyligen visat sig att EPO-behandling har positiva effekter på hjärtfunktionen (7). Det är möjligt att EPO-terapiens hjärteffekter optimalt kan utnyttjas om hemoglobinkoncentrationen normaliseras med EPO. Att ställa upp ett allmängiltigt mål för hemoglobinkoncentrationen, vilket skulle gälla för alla patienter, är dock inte ändamålsenligt, utan terapin skall vara skraddarsydd så att det individuella målet för varje patient uppnås.

EPO-behandlingens effekter

EPO-terapiens fördelaktiga effekter beror på att hemoglobinkoncentrationen stiger och syretillförseln följaktligen förbättras. I flera studier har det visat sig att livskvaliteten förbättras märkbart

Tabell 2. *Dosering vid erythropoietinbehandling*

Anemi vid njursvikt

Inledningsdos 30 IE/kg subkutant tre gånger i veckan, vanligen 4 000–8 000 IE/vecka
Vid behov justeras dosen med 20 IE/kg per månad, så att hemoglobinkoncentrationen stiger med 10 g/l/månad
När hemoglobinkoncentrationsmålet nåtts, kan dosen ofta halveras.

Anemi vid andra användningsområden

Inledningsdos 150 IE/kg subkutant tre gånger i veckan
Vid behov höjs dosen efter fyra veckor till 300 IE/kg tre gånger per vecka, så att hemoglobinkoncentrationen stiger med 10 g/l/månad

Mål för behandlingen: individuellt (hemoglobin-koncentration 120–130 g/l)

med EPO-terapi. Det fysiska välbefinnandet förbättras mest dramatiskt. Det är inte alls ovanligt att syreupptagningsförmågan till följd av EPO-behandling stiger med 40 procent. Den största nyttan av EPO har man fram till hemoglobinkoncentrationen 110 g/l. Vid högre blodvärden förbättras den fysiska prestationsförmågan proportionellt sett mindre (8). Även det psykiska välbefinnandet förbättras vid EPO-behandling och patienterna känner sig allmänt nöjdare. EPO förbättrar även potens och libido, som ofta är nedsatta vid uremi (9). Dessutom kan nämnas att EPO har visat sig ha en fördelaktig effekt på de kognitiva funktionerna (10). Av stor betydelse för patienter som väntar på ett njurtransplantat är att behovet av blodtransfusioner nästan helt upphör. Genom att blodtransfusioner kan undvikas kan man minimera risken för att leukocytantikroppar bildas hos den potentiella njurtransplantatrecipienten.

Nyligen har intressanta resultat erhållits i fråga om EPO-terapiens långtidseffekter på hjärtfunktionen. Anemi leder till takykardi, ökad slagvolym och ökad minutvolym. Vid långvarig anemi belastas hjärtats vänstra kammare av det hyperdynamiska tillståndet med vänsterkammarehypertrofi och -dilatation och som följd (11). Glädjande är att EPO-behandling dramatiskt minskar belastningen på vänster kammare hos anemiska dialyspatienter. Med hjälp av ultraljudsundersökningar av hjärtat har man kunnat påvisa en klar regress av vänsterkammarehypertrofi efter anemikorrigerig med EPO (12). Preliminära data visar till och med att EPO-behand-

ling har en gynnsam effekt på kardiell morbiditet och mortalitet (13). Det här är av stor betydelse emedan dialyspatienter har en 3,5 gånger så stor dödlighet jämfört med sin egen åldersgrupp och den vanligaste dödsorsaken är kardiovaskulär sjukdom. I det här sammanhanget är det intressant att spekulera i frågan om en fullständig korrigerig av anemin skulle vara fördelaktig för hjärtat. Om detta visar sig vara fallet, kommer man vid EPO-terapi att i framtiden eftersträva högre hemoglobinkoncentrationer.

Erfarenheter vid Helsingfors universitetscentralsjukhus

Sedan år 1987 har njursjuka behandlats med EPO vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. De första patienterna som behandlades var svårt anemiska och hade ett regelbundet behov av blodtransfusioner sedan flera år tillbaka. EPO-terapiens effekt upplevdes av både läkare och patienter som ett mirakel. Patienternas första kommentarer var att de sov bättre tack vare EPO. Många berättade också att aptiten förbättrades märkbart och att de inte frös så lätt. Dessutom kände sig alla allmänt vitalare. En av våra mest transfusionsberoende patienter hade arrangerat sitt liv helt enligt sitt blodtransfusions-schema så, att hennes aktiviteter var koncentrerade till tidpunkter då hon nyligen erhållit en transfusion. Enligt hennes egen utsago utgjorde EPO-behandlingen för henne början till ett nytt liv. Nuförtiden upplevs EPO-terapien inte lika dramatisk, eftersom behandlingen inleds redan innan patienterna är svårt anemiska.

EPO och behovet av järntillförsel

En god EPO-respons kräver stora järnförråd samt en tillräcklig mängd tillgängligt järn. En ökning av hemoglobinkoncentrationen med 10 g/l förbrukar 150 mg järn, vilket motsvarar 50 procent av en kvinnas och 15 procent av en mans totala järnförråd. I praktiken betyder det här att 80 procent av patienterna med uremisk anemi behöver järnsubstitutionsbehandling redan då EPO-terapien inleds.

En otillräcklig järntillförsel leder till järnbrist och EPO-terapieresistens. Förutom en absolut järnbrist, där järndepåerna är otillräckliga, kan ett funktionellt järnbriststillstånd uppkomma. I det sistnämnda fallet är mängden tillgängligt järn på benmärgs-nivå otillräcklig. Funktionell järnbrist uppkommer framför allt i början av EPO-behandlingen då hemoglobinkoncentrationen höjs. Ferritinkoncentrationen i serum avspeglar rätt väl järndepåerna och är användbar vid diagnostisering av absolut järnbrist. Funktio-

nell järnbrist har tidigare diagnostiserats med hjälp av transferrinets järnsaturationsgrad, men metoden är otillförlitlig. Nuförtiden diagnostiseras funktionell järnbrist så att andelen hypokroma erythrocyter i perifert blod bestäms (14). För att garantera en tillräcklig järntillförsel försöker man vid EPO-behandling hålla ferritinkoncentrationen i serum över 200 µg/l, transferrinets järnsaturation över 20 procent och andelen hypokroma erythrocyter under 5 procent. Genom att optimera järntillförseln kan EPO-dosen minimeras (15). Det här är inte minst en ekonomisk fråga, för EPO-terapin är mycket dyr.

Om peroral järnbehandling visar sig vara otillräcklig, inleds intravenös järnbehandling. Funktionell järnbrist behandlas alltid med parenteral järnterapi, då kan man omedelbart förbättra tillgången på järn i benmärgen. Vid behandling med parenteralt järn bör dosen justeras så att transferrinet inte översatureras med fritt järn i blodet som följd. Fritt järn är toxiskt och leder till att fria hydroxylradikaler uppstår. Vid användningen av järnsackarat skall därför engångsdosen inte överstiga 200 mg. Järndextran kan ges i större engångsdoser av t.o.m. 1 000 mg, men kan som sällsynt biverkning orsaka en anafylaktisk reaktion. Parenteral järnbehandling är kontraindicerad vid akuta infektioner för att undvika näringstillförsel till mikroberna.

Biverkningar vid EPO-behandling

Biverkningar är sällsynta vid EPO-terapi. Vid uremisk anemi är det nämligen ju frågan om ett hormonbristtillstånd som substitueras och inte om farmakologisk behandling.

Blodtrycket stiger hos ca 20 procent av uremipatienterna. Det beror främst på en ökad viskositet av blodet samt på en minskad anemiinducerad vasodilatation. Hypertensionen är ofta svårast i början av terapin, varefter hemodynamiken anpassar sig till den nya hemoglobinkoncentrationen och blodtrycket sjunker (16). Blodtrycksstegring förekommer enbart hos uremipatienter. För att uppnå EPO-terapins fördelaktiga effekter på hjärtfunktionen och framför allt på vänster kammare är det av största vikt att man sköter hypertensionen omsorgsfullt. I enstaka fall har epileptiska anfall beskrivits i samband med EPO-terapi. Det här torde bero på en plötslig stegring av blodtrycket till följd av en alltför snabb ökning av hemoglobinkoncentrationen.

Endel studier har visat att EPO något ökar tendensen för fisteltromboser hos hemodialyspatienter, medan andra studier inte kunnat verifiera detta (17). Man har inte heller kunnat konstatera att EPO-terapi skulle öka risken för

arteriella tromboser även om EPO både ökar trombocyt mängden i blodet och normaliserar blödningstiden. Det kan ändå vara befogat att påbörja mini aspirinbehandling då patienter med ökad trombosrisk behandlas med EPO.

EPO-antikroppar har hittills konstaterats hos endast två EPO-behandlade patienter. Det är inte överraskande, för gentekniskt framställt EPO är identiskt med människans endogena hormon.

EPO-resistens

Av uremipatienterna svarar 95 procent på EPO-terapi förutsatt att tillräckliga mängder järn finns tillgängligt. Responsen har inte visat sig korrelera med koncentrationen av EPO i serum före behandlingen. Om EPO-dosen per vecka överstiger 14 000 IE är det skäl att klarlägga orsaken till det uteblivna terapivaret. Vanligen är det frågan om järnbrist eller ockult blödning i magtarmkanalen. Blödningar är vanliga hos dialyspatienter och orsakar en genomsnittlig årlig blodförlust på fyra liter.

Inflammationstillstånd är en annan vanlig orsak till nedsatt svar på EPO. Vid inflammationer eller infektioner ökar syntesen av cytokiner såsom interleukin-1 (IL-1) och tumörnekrotiska faktorn- α (TNF- α). Cytokinerna ger upphov till försämrad EPO-respons på benmärgsnivå samt funktionell järnbrist. Till inflammationstillstånd hör även ökad erythrocytdestruktion. För att uppnå ett EPO-terapisvar måste man därför höja EPO-dosen avsevärt, och tillståndet behandlas såsom s.k. inflammatoriskt betingad anemi (se sida 13 i detta nummer). Ett annat mer ekonomiskt alternativ är att fortsätta med EPO-underhållsdosen och vid behov ge blodtransfusioner.

Svår hyperparatyroidism förorsakar EPO-resistens. Det beror dels på benmärgsfibros, dels även på att PTH torde ha en direkt suppressiv effekt på erytropoesen (18). Aluminiumackumulering utgjorde tidigare en vanlig orsak till anemi hos dialyspatienter. Aluminium undantränger nämligen järnet i plasma och binds till transferrin varvid järntransporten till benmärgen förhindras (19). Eftersom aluminium till 90 procent utsöndras via njurarna undviker man nuförtiden preparat som innehåller aluminium vid behandling av njursjuka

Icke-renal anemi

EPO har med framgång använts vid behandling också av olika former av icke-renal anemi, bl.a. anemi vid cancer, inflammatorisk sjukdom och myelodysplasi (tabellerna 1 och 2).

Inflammatorisk sjukdom och cancer kompliceras ofta av s.k. inflammatoriskt betingad an-

emi eller "anemi vid kronisk sjukdom" (se sida 13 i detta nummer). Hos sådana patienter ligger EPO-koncentrationen i serum i allmänhet lägre än anemin skulle förutsätta. Även om en minskad EPO-känslighet hos erytroida förstadier troligen är den främsta orsaken till anemi vid inflammation, kan en försvagad EPO-produktion vara en bidragande faktor. Orsaken både till den försvagade EPO-produktionen och den minskade känsligheten hos erytroblasterna för EPO står sannolikt att finna i effekten av proinflammatoriska cytokiner såsom IL-1 och TNF- α . Användningen av EPO vid inflammatorisk sjukdom och cancer utgår från antagandena att patienterna har en relativ EPO-brist och att man med farmakologiska EPO-doser kan övervinna den EPO-resistens som proinflammatoriska cytokiner åstadkommer. I medeltal tycks de patienter med icke-renal anemi och som har låga EPO-koncentrationer i serum svara bäst på behandlingen, men i det enskilda fallet kan EPO-halten i serum inte användas för att förutsäga behandlingsresponsen.

Anemin vid såväl cancer som inflammatoriska sjukdomar är ofta multifaktoriell, och en noggrann utredning med tanke på blödning, järnbrist, hemolys, vitaminbrist och myelosuppression p.g.a. läkemedel samt tumörinfiltration av benmärgen bör alltid utföras innan EPO-behandling övervägs.

Anemi vid cancer

Effekten av EPO på anemi vid cancer har undersökts hos patienter med solida tumörer, patienter med elakartade blodsjukdomar och patienter som behandlats med cytostatika. I öppna, icke-placebokontrollerade studier åstadkom EPO en ökning av hemoglobinvärdet hos mer än hälften av cancerpatienterna (20). I placebo-kontrollerade studier fann man att 32–82 procent av patienterna svarade på EPO medan placebo hade effekt hos 2–15 procent av patienterna (21). En lindring av anemisyntomen och en förbättrad livskvalitet har rapporterats hos de patienter som svarade på EPO.

Anemi vid multipelt myelom kan utgöra en del av den pancytopeni som beror på tumörinfiltration av benmärgen, men rätt ofta ser man svår anemi utan uppenbar benmärgsinfiltration och med normala leukocyt- och trombocytantal. Brist på EPO anses kunna bidra till anemin, t.o.m. hos patienter med normal njurfunktion (22). Ludwig och medarbetare (23) behandlade 13 anemiska myelompatienter med EPO och fann att 11 (85 %) av dem svarade så bra på terapin att deras behov av erytrocyttransfusioner upphörde. Ungefär lika

goda behandlingssvar har rapporterats senare (24).

Att EPO kan stimulera erythropoesen hos patienter med lymfom och benmärgsinfiltration visades först av Oster et al. (25). Hos samtliga fem patienter med non-Hodgkin lymfom av låg malignitetsgrad kunde anemin korrigeras. Också vid kronisk lymfatisk leukemi har man nått goda resultat med EPO. I en placebokontrollerad studie som omfattade mer än 200 patienter svarade 50 procent av patienterna på EPO, medan placebo gav positivt resultat hos 15 procent (26).

Den kemoterapi som patienter med cancer erhåller leder ofta till benmärgssuppression som kan yttra sig i svår, transfusionskrävande anemi. Bl.a. i samband med cisplatinbehandling har svår anemi beskrivits. Vid sådana former av anemi ses i allmänhet höga EPO-koncentrationer i serum. Trots det kan anemin mycket väl svara på EPO, men ofta behövs stora doser (27). För att nybildade erytroblasterna inte skall destrueras av cytostatika bör EPO-behandlingen helst ges först efter behandling med cytostatika.

Anemi vid inflammatorisk sjukdom

När det gäller inflammatorisk sjukdom och behandling med EPO har patienter med reumatoid artrit varit den främsta målgruppen (28, 29). I samtliga studier har en klar dosberoende hemoglobinökning rapporterats. Ju kraftigare inflammation patienterna led av, desto svagare var deras respons på EPO (29). Någon klar korrelation mellan behandlingssvaret och koncentrationen av EPO i serum före behandlingen har inte kunnat visas. Bland rapporterna ingår ett par placebo-kontrollerade studier, som båda tydligt dokumenterade EPO:s effekt (30, 31). Under EPO-behandling har många patienter rapporterat att deras prestationsförmåga förbättrats, men endast i Peeters och medarbetares studie (31) rapporterades en gynnsam effekt på sjukdomsaktiviteten.

Trots att anemi vid inflammation kan korrigeras med hjälp av EPO, är det osannolikt att EPO kommer att börja användas i större skala på indikationen anemi vid reumatoid artrit. De flesta patienter med inflammationsanemi är endast måttligt anemiska och har sannolikt ringa nytta av EPO. Troligt är att EPO-behandling vid reumatoid artrit kommer att begränsas till patienter som har svår anemi p.g.a. okontrollerad inflammation och dessutom t.ex. koronarsjukdom eller hjärtinsufficiens. Man kan också tänka sig EPO-behandling före större kirurgiska ingrepp, t.ex. protesoperationer. En korrigerande av inflammationsanemin kan inverka gynnsamt på

patienternas kardiorespiratoriska funktion och fysiska prestationsförmåga, vilket kan vara av betydelse i ljuset av den överrepresentation av hjärt- och kärlsjukdomar som ses bland patienter med reumatoid artrit. En annan gynnsam effekt av EPO kan bestå i att järn mobiliseras, varvid bildningen av järninducerade fria radikaler minskar och ledsjukdomen eventuellt lindras.

Hos barn med kronisk artrit har man med framgång använt EPO och hos dem observerade man förutom en klar ökning av hemoglobinvärdena också andra gynnsamma kliniska effekter såsom ökad muskelstyrka och höjd livskvalitet (32).

Myelodysplastiska syndrom

Myelodysplastiska syndrom representerar en grupp av klonala hematopoetiska tillstånd, som karakteriseras av mognadshämning i benmärgen, progredierande pancytopeni samt en ökad risk för akut myeloisk leukemi. Myelodysplasi är ingen ovanlig orsak till anemi hos äldre personer och kräver ofta blodtransfusioner. Förutsättningen för EPO-behandling är annorlunda än vid andra indikationer eftersom sjukdomen utgår från de hematopoetiska stamcellerna och därför involverar erytropoesen direkt. Till följd av hög koncentration av EPO i serum är de erytroida prekursorerna ofta redan maximalt stimulerade och därför kan effekten av exogent EPO utebli. Det finns ändå en chans att behandling med EPO skall stimulera erytropoesen och minska behovet av blodtransfusion. En framgångsrik behandling med EPO kan därmed leda till en minskning av transfusionskomplikationer, såsom järnöverskott.

Vid myelodysplasi är svaret på EPO-behandling mycket varierande. Sällan korrigeras anemin fullständigt men hemoglobinvärdet kan i medeltal fås att stiga hos omkring 20 procent av patienterna (33). Låg koncentration av EPO i serum före behandlingen, kortvarig duration av sjukdomen, lindrigare mognadshämning i benmärgen samt avsaknad av kromosomaberrationer är faktorer som ökar chansen för att EPO-behandlingen skall ha effekt (34). Eventuellt har patienter med myelodysplasi mest hjälp av samtidig behandling med två eller flera olika hematopoetiska tillväxtfaktorer. Sålunda har en kombination av granulocytolonistimulerande faktor och EPO visat sig kunna stimulera erytropoesen hos upp till 40 procent av patienter med myelodysplasi (35). Det är sannolikt att granulocytolonistimulerande faktor gynnar utmognaden av tidiga stamceller till mer differentierade celler på vilka EPO kan utöva sin effekt.

Övriga former av anemi

Hos zidovudinbehandlade aids-patienter har behandling med EPO kunnat minska behovet av transfusioner och gjort fortsatt zidovudinbehandling möjlig. Ett indikationsområde som speciellt i USA vuxit snabbt är användningen av EPO i samband med kirurgiska ingrepp. Orsaken är att man vill minimera behovet av homologa blodtransfusioner och därmed minska risken för immunisering och blodsmitta.

Doser och biverkningar

Vid icke-renal anemi behövs i allmänhet avsevärt högre EPO-doser än vid renal anemi. Man inleder vanligen med en EPO-dos om 150 IE/kg subkutant tre gånger i veckan. Om responsen efter fyra veckors behandling inte är tillfredsställande kan dosen höjas till 300 IE/kg tre gånger per vecka. Om ingen respons då nås är det osannolikt att ytterligare dosökning är till hjälp. Liknande doseringsscheman har man använt vid behandling av anemi vid myelodysplasi. I fråga om varje enskild patient bör man besluta till vilket hemoglobinvärde man strävar och sedan justera EPO-dosen så att den önskade hemoglobinnivån upprätthålls (tabell 2).

Liksom hos njursjuka inducerar en effektiv EPO-behandling snabbt järnbrist hos patienter med cancer eller med inflammatorisk sjukdom, varvid EPO-effekten kan avta.

Hos EPO-behandlade patienter med icke-renal anemi har biverkningar såsom hypertension och tromboser inte rapporterats. Farhågorna att hematopoetiska tillväxtfaktorer skulle öka risken för leukemiutveckling hos patienter med myelodysplasi har lyckligtvis inte besannats.

Sammanfattning

Genom att man har lyckats klona den gen som kodar för EPO, har hormonet kunnat framställas i stora kvantiteter för kliniskt bruk. Det här har utgjort ett betydande genombrott vid behandlingen av renal anemi. EPO-terapin har dramatiskt förbättrat de njursjukas livskvalitet. Att framställning av EPO i cellkultur är arbetskrävande och EPO är därför en dyr medicin. En uremipatientens EPO-behandling kostar ca 2 500 mk per månad, vilket i sin helhet ersätts av Folkpensionsanstalten.

Även andra patientgrupper, såsom patienter med cancerrelaterad anemi, har ofta stor glädje av EPO-behandling. Över hälften av patienterna svarar på terapin. Samtidigt förbättras deras livskvalitet märkbart. Tyvärr blir behandlingen mycket dyr eftersom EPO-doserna är ca tio gånger större än doserna vid renal anemi. Dess-

utom begränsas användningen av att EPO inte ersätts om indikationen är cancerrelaterad anemi

Katarina Rosenlöf
Tom Pettersson
Medicinska kliniken
Helsingfors universitetscentral sjukhus
Kaserngatan 11-13
00130 Helsingfors

Litteratur

1. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al. Isolation and characterization of genomic anti cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-10.
2. Lin F-K, Suggs S, Lin C-H et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1985; 82: 7580-4.
3. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; II: 1175-8.
4. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-78.
5. Korbet SM. Anemia and erythropoietin in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 40): 111-119.
6. Nissenson AR, Besarab A, Bolton WK, Goodkin DA, Schwab SJ. Target haematocrit during erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1813-1816.
7. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (Suppl 1): 3-7.
8. McMahon LP, Johns JA, McKenzie A et al. Haemodynamic changes and physical performance at comparative levels of haemoglobin after long-term treatment with recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1199-1206.
9. Bommer J, Kugel M, Schwobel B et al. Improved sexual function during erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 204-207.
10. Temple RM, Langan SJ, Deary IJ, Winney RJ. Recombinant erythropoietin improves cognitive function in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 240-245.
11. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
12. Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 489-493.
13. Eschbach JW, Aquilino T, Haley NR et al. The long-term effects of recombinant human erythropoietin on the cardiovascular system. *Clin Nephrol* 1992; 38 (suppl 1): 98-103.
14. Braun J, Lindner K, Schreiber R, Heidler RA, Hörl WH. Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after i.v. iron supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1173-1181.
15. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-46.
16. Duff DR, Golper TA, Sloan RS et al. Low-dose recombinant human erythropoietin therapy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 60-64.
17. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
18. Rao DS, Shih M-S, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-175.
19. Rosenlöf K, Fyhrquist F, Tenhunen R. Erythropoietin, aluminium and anaemia in patients on haemodialysis. *Lancet* 1990; 335: 247-249.
20. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C et al. Erythropoietin treatment for chronic anaemia of selected hematological malignancies and solid tumours. *Ann Oncol* 1993; 4: 161-7.
21. Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anaemia of cancer. *Acta Haematol* 1992; 87 Suppl. 1: 4-11.
22. Beguin Y. Erythropoiesis and erythropoietin in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: 413-21.
23. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693-9.
24. Barlogie B, Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. *Stem Cells* 1993; 11: 88-94.
25. Oster W, Herrmann F, Gamm H et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990; 8: 956-62.
26. Rose E, Rai K, Revicki D et al. Clinical and health status assessment in anemic chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with epoetin alfa (EPO). *Blood* 1994; 84 Suppl. 1: 129a.
27. Cascinu S, Fedeli A, del Ferro E et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin associated anemia: a randomized double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1058-62.
28. Pincus T, Olsen NJ, Russell J et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990; 89: 161-8.
29. Pettersson T, Rosenlöf K, Friman C, Mickos A, Teppo AM, Fyhrquist F. Successful treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with subcutaneously administered recombinant human erythropoietin. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 188-93.
30. Murphy EA, Bell AL, Wojtulewski J et al. Study of erythropoietin in treatment of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1994; 309: 1337-8.
31. Peeters HRM, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, Swaak AJG. Effect of recombinant human erythropoietin on anemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 739-44.
32. Fantini F, Gattinara M, Gerloni V et al. Severe anemia associated with active systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 724-6.
33. Greenberg PL. Use of recombinant human erythropoietin to treat the anemia of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1993; 30: 22-4.
34. Verhoef GEG, Zachee P, Ferrant A et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in the myelodysplastic syndromes—a clinical and erythrokinetic assessment. *Ann Hematol* 1992; 64: 16-21.
35. Hellström-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1993; 11: 221-8.