



## ORIGINALES

# *Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis*

A. Martínez Castelao<sup>1</sup>, A. Reyes<sup>2</sup>, F. Valdés<sup>3</sup>, A. Otero<sup>4</sup>, E. López de Novales<sup>5</sup>, L. Pallardó<sup>6</sup>, J. M. Taberner<sup>7</sup>, J. Hernández Jaras<sup>8</sup> y F. Lladós<sup>9</sup> (en representación del grupo de estudio NESP 20000114)

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología, Hospital General de Elche. <sup>3</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Juan Canalejo, La Coruña. <sup>4</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Cristal Piñor, Orense. <sup>5</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Carlos Haya, Málaga. <sup>6</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Peset, Valencia. <sup>7</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Clínico de Salamanca. <sup>8</sup>Servicio de Nefrología, Hospital General de Castellón. <sup>9</sup>Departamento Médico, Amgen, S.A.

### RESUMEN

*Este ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo, evaluó el mantenimiento de las concentraciones de hemoglobina (Hb) entre 10-13 g/dL con darbepoetin alfa y la seguridad de este tratamiento, en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en diálisis (94% hemodiálisis, 6% diálisis peritoneal, concentración de Hb basal = 11,7 g/dL) tratados hasta el inicio de este estudio con eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO). Se incluyeron 826 pacientes con concentraciones de Hb y dosis de r-HuEPO estables (824 recibieron al menos una dosis de darbepoetin alfa y fueron evaluables para el análisis de seguridad). Los pacientes recibieron darbepoetin alfa durante 24 semanas (20 de titulación más 4 de evaluación). La dosis inicial de darbepoetin alfa se determinó a partir de la dosis previa de r-HuEPO, utilizando la equivalencia en masa peptídica entre ambas moléculas y ajustando a la jeringa precargada más próxima. Se administró darbepoetin alfa 1 x semana (en pacientes en tratamiento previo con r-HuEPO 2-3 x semana) o cada dos semanas (en los pacientes con r-HuEPO 1 x semana). El 86,8% de los pacientes completaron las 24 semanas de estudio. El cambio del tratamiento a menor frecuencia de dosificación no produjo modificaciones clínicamente significativas en la concentración de Hb [los cambios desde la visita basal al período de evaluación consistieron en un descenso de 0,09 (IC 95%, -0,2; -0,0) g/dL, con aumento de 0,19 (IC 95% 0,0; 0,3) g/dL en la vía iv y descenso de 0,22 (IC 95%, -0,3; -0,1) g/dL en la vía sc]. Este mantenimiento de Hb se acompañó de una reducción media de la dosis de darbepoetin alfa de un 9,8% (IC 95%, -12,9; -6,6) [19,7% (IC 95%, -24,9;-14,2) (vía iv) y 4,7% (IC 95%, -8,5; -0,7) (vía sc)]. El tratamiento con darbepoetin alfa fue bien tolerado, no observándose acontecimientos adversos inesperados. En conclusión, la sustitución de*

Recibido: 15-I-2003.

Aceptado: 20-I-2003.

**Correspondencia:** Dr. Alberto Martínez Castelao  
Hospital de Bellvitge. Servicio de Nefrología  
Feixa Llarga, s/n.  
08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
E-mail: amcastel@terra.es

*r-HuEPO por darbepoetin alfa en la terapia de la anemia secundaria a IRC en pacientes en diálisis fue eficaz, bien tolerada y disminuyó la frecuencia de administración de dosis en comparación con el tratamiento previo con r-HuEPO. Darbepoetin alfa 1 vez por semana o 1 vez cada 2 semanas mantuvo los niveles de Hb basales a la vez que permitió una reducción de la dosis por ambas vías de administración, siendo mayor en los pacientes tratados por vía iv.*

Palabras clave: **Darbepoetin alfa. r-HuEPO. Anemia. Eritropoyesis. Insuficiencia renal. Diálisis.**

## DARBEPOIETIN TREATMENT OF ANEMIA SECONDARY TO CHRONIC RENAL FAILURE IN DIALYSIS

### SUMMARY

*This Spanish single-arm, multicenter, prospective clinical trial assessed the maintenance of hemoglobin concentrations (Hb) between 10-13 g/dL with unit doses of darbepoetin alfa and the safety of the treatment in dialysis patients. Eight-hundred twenty-six patients with chronic renal failure (CRF) (94% receiving haemodialysis and 6% receiving peritoneal dialysis) previously maintained on stable recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) therapy with stable hemoglobin (Hb) concentrations (mean Hb concentration = 11.7 g/dL) were switched to darbepoetin alfa at a reduced dosing frequency for 24 weeks (a 20-week titration phase plus a 4-week treatment evaluation phase). Subjects receiving r-HuEPO two or three times weekly were switched to darbepoetin alfa once weekly, and those who were receiving r-HuEPO once weekly were switched to darbepoetin alfa once every two weeks. The initial dose of darbepoetin alfa was determined from the r-HuEPO dose at inclusion into the study using a formula equating the peptide mass of the two molecules and rounding to the nearest available prefilled syringe dose. Overall, 86.8% of patients completed the 24-weeks of study. Changing the treatment from r-HuEPO to darbepoetin alfa and increasing the dose interval did not result in any clinically significant change in the Hb concentration. From baseline to the evaluation phase, the mean Hb fell 0.09 (95% CI, -0.2; -0.0) g/dL, with an increase of 0.19 (95% CI, 0.0;0.3) g/dL iv and a decrease of 0.22 (95% CI, -0.3; -0.1) g/dL sc). This maintenance of the mean Hb concentration was accompanied by a mean 9.8% reduction of the darbepoetin alfa dose (19.7% (95% CI, -24.9;-14.2) iv and 4.7% (95% CI, -8.5; -0.7) sc). Treatment with darbepoetin alfa was well tolerated and no unexpected adverse events were reported. In conclusion, the replacement of previous r-HuEPO treatment by darbepoetin alfa in the therapy of anemia secondary to chronic renal failure in dialyzed patients was effective, well tolerated, and decreased the frequency of dose administration compared with the previous r-HuEPO treatment. Darbepoetin alfa administered once weekly or once every two weeks maintained the baseline Hb levels whilst allowing dose reduction, which was higher in patients receiving iv darbepoetin alfa.*

Key words: **Darbepoetin alfa. r-HuEPO. Anemia. Erythropoiesis. Renal failure. Dialysis.**

### INTRODUCCIÓN

La anemia es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) desde las fases tempranas de la misma hasta

la IRC llamada terminal, cuando ha de iniciarse terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante)<sup>1</sup>. Dicha anemia está causada principalmente por una deficiencia en la síntesis de eritropoyetina endógena (EPO) —hormona glucoproteica producida en las cé-

lulas tubulointersticiales del riñón y que es el principal regulador de la eritropoyesis— junto con un aumento de la destrucción de eritrocitos y pérdida de los mismos<sup>2</sup>. La detección y tratamiento de la anemia en la IRC puede prevenir o mejorar diferentes condiciones adversas asociadas a esta patología, como la hipertrofia ventricular izquierda cardíaca, además de mantener la calidad de vida, reducir la morbilidad, disminuir la necesidad de transfusiones de eritrocitos y, en general, mejorar la posibilidad de rehabilitación del paciente, disminuyendo el riesgo de muerte<sup>1,3-5</sup>.

Desde su introducción en la década de los 80, la deficiencia de EPO endógena puede ser corregida de forma efectiva mediante la administración de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO)<sup>6,7</sup>. Sin embargo, la eficacia farmacodinámica de la r-HuEPO se ve limitada por su vida media corta que obliga a realizar una administración frecuente (de 2 a 3 veces por semana en la mayoría de pacientes)<sup>8</sup>, especialmente en los que reciben r-HuEPO por vía *iv*. La naturaleza crónica de la anemia renal y su tratamiento hace que la frecuencia de las inyecciones de r-HuEPO, tenga un gran impacto tanto en los pacientes, como en los profesionales sanitarios que los tratan.

Darbepoetin alfa es una nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis, que permite mejorar el tratamiento de la anemia. El desarrollo de darbepoetin alfa se basó en aumentar la actividad biológica de la molécula de EPO disminuyendo su aclaramiento plasmático. Estudios previos habían mostrado que el contenido en carbohidratos de r-HuEPO afectaba de forma significativa tanto su semivida plasmática como su actividad biológica *in vivo*<sup>9</sup>. Mediante mutagénesis dirigida, se introdujeron 5 cambios en aminoácidos de la secuencia primaria de la molécula original, r-HuEPO, de modo que se aumentó el contenido en carbohidratos (5 cadenas de N-glicosilación frente a 3 en la eritropoyetina) y en particular, de ácido siálico. La nueva molécula, darbepoetin alfa, es bioquímicamente distinta de r-HuEPO, pero se une al mismo receptor que la eritropoyetina y muestra el mismo mecanismo de acción<sup>10,11</sup>. Este aumento en el contenido de carbohidratos se traduce en una semivida plasmática aproximadamente tres veces mayor para darbepoetin alfa que para r-HuEPO (25,3 horas frente a 8,5 horas, respectivamente, tras administración *iv* en pacientes con insuficiencia renal crónica)<sup>12,13</sup>.

La eficacia y seguridad de darbepoetin alfa en el tratamiento de pacientes con anemia renal ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos<sup>14-19</sup>. Los estudios realizados hasta la fecha indican que darbepoetin alfa es tan efectiva como r-HuEPO en mantener los niveles de hemoglobina (Hb) en pacientes

en diálisis con una menor frecuencia de administración<sup>20-22</sup>. El presente ensayo clínico tuvo como objetivo principal evaluar el mantenimiento de la concentración de Hb durante el tratamiento con darbepoetin alfa administrada 1 vez por semana o 1 vez cada 2 semanas en pacientes con IRC en diálisis tratados con r-HuEPO y a los que se cambió dicha terapia estimuladora de la eritropoyesis por darbepoetin alfa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Este estudio prospectivo, multicéntrico de un solo brazo, fue realizado en 59 centros distribuidos por toda la geografía española. El protocolo del ensayo clínico fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica de los respectivos centros y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. El objetivo principal fue evaluar si darbepoetin alfa administrada 1 vez por semana o 1 vez cada 2 semanas por vía *sc* o *iv* podía mantener la concentración de Hb dentro de un rango entre 10,0 y 13,0 g/dL en pacientes con IRC terminal en diálisis tratados previamente con r-HuEPO.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio pacientes de edad igual o superior a 18 años con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP) durante al menos 6 meses previos. Dichos pacientes debían haber sido tratados con r-HuEPO por vía *sc* o *iv* (1, 2, ó 3 veces por semana) durante al menos 8 semanas previas a la inclusión. Este tratamiento con r-HuEPO debía ser estable (cambios de dosis semanal  $\leq$  25%). Se requirió un valor basal de Hb dentro del rango 10,0-13,0 g/dL y un nivel adecuado de hierro (ferritina sérica  $\geq$  100  $\mu$ g/L o saturación de transferrina  $\geq$  20%).

Los pacientes fueron excluidos del estudio si mostraban alteraciones hematológicas (mieloma, anemia hemolítica), inflamatorias (peritonitis, valores elevados de transaminasas), infecciosas (patología sistémica, VIH, hepatitis B, otras infecciones activas en tratamiento con antibioterapia) u otras (insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV, hipertensión no controlada (PAD prediálisis  $\geq$  110 mm Hg), patología maligna excepto carcinoma de piel de células basales o escamosas, hiperparatiroidismo no controlado (PTH sérica  $>$  1.500 pg/mL) que pudieran in-

terferir con la respuesta eritropoyética. También se consideraron como criterios de exclusión haber recibido transfusión de eritrocitos durante las 12 semanas previas o haber presentado sangrado activo, requerir tratamiento por epilepsia de gran mal en los 6 meses previos, o con andrógenos durante las 12 semanas previas, haber requerido cirugía mayor o tener planificado recibir trasplante renal de donante vivo y en casos de embarazo o lactancia.

### Tratamiento inicial y ajustes de dosis

La figura 1 muestra el esquema general de tratamiento y la frecuencia de dosis de darbepoetin alfa usados durante el estudio. Tras un período de selección inicial de una semana y un período basal de otra semana, los pacientes elegibles cambiaron el tratamiento de la anemia con r-HuEPO por darbepoetin alfa. La dosis inicial de darbepoetin alfa se determinó a partir de la dosis de r-HuEPO que el paciente recibía al ser incluido en el estudio, utilizando la equivalencia en masa peptídica entre ambas moléculas y ajustando a la jeringa precargada de darbepoetin alfa más próxima (tabla I)<sup>20</sup>. Dicha dosis inicial se ajustó posteriormente para mantener la concentración de Hb en el rango establecido (10,0-13,0 g/dL). Si el paciente mostraba dos determinaciones de Hb por encima o por debajo de este rango de Hb, se reducía o aumentaba un nivel de dosis de darbepoetin alfa. Caso de persistir ese nivel de Hb fuera de rango tras los cambios de dosis posibles y llegar a la dosis mínima o máxima de la jeringa precargada disponible, se reducía o aumentaba la frecuencia de dosis en el siguiente orden: si

**Tabla I.** Pauta para el cálculo de la dosis de darbepoetin alfa a partir de la dosis previa de r-HuEPO

r-HuEPO (UI/semana)	Darbepoetin alfa (µg/semana)
1.000-2.000	10
3.000	15
4.000-5.000	20
6.000-7.000	30
8.000-9.000	40
10.000-11.000	50
12.000-14.000	60
15.000-18.000	80
19.000-23.000	100
24.000-28.000	130
29.000-33.000	150

Las dosis semanales de r-HuEPO se redondearon a las unidades de millar más cercanas.

el paciente estaba recibiendo la dosis fija mínima de darbepoetin alfa 1 vez por semana, se reducía la frecuencia a 1 vez cada 2 semanas; si estaba recibiendo la dosis fija máxima en administración semanal, se aumentaba la frecuencia a 2 veces por semana o a 3 veces por semana en caso necesario. La vía de administración para darbepoetin alfa fue la misma que la usada durante el tratamiento anterior con r-HuEPO (*sc* o *iv*).

La frecuencia inicial del tratamiento con darbepoetin alfa se determinó a partir de la frecuencia del tratamiento previo con r-HuEPO: una vez por semana (pacientes tratados con r-HuEPO 2 ó 3 veces por semana) o una vez cada dos semanas (pacientes tratados con r-HuEPO 1 vez por semana). Se administró el tratamiento con darbepoetin alfa durante 20 semanas (fase de ajuste de dosis o período de titulación) seguido por 4 semanas de dosis fija (fase de evaluación).

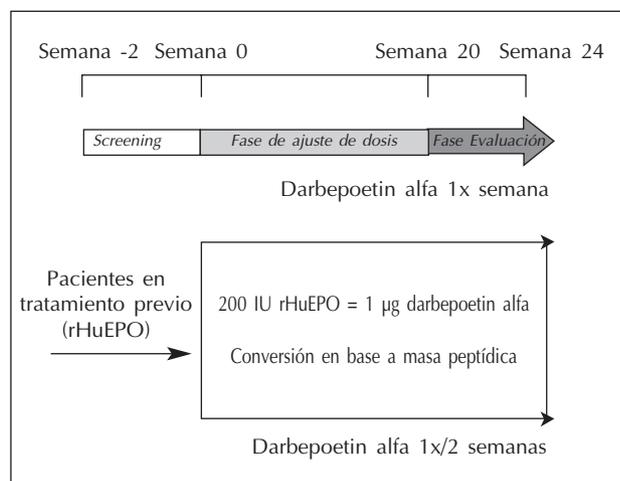


Fig. 1.—Diseño del estudio.

### Eficacia y seguridad del tratamiento

La variable primaria de eficacia fue el cambio en el nivel Hb entre el período basal y el período de evaluación (semanas 21 a 24). Adicionalmente, como variables secundarias, se analizaron los cambios en el nivel de Hb cada 4 semanas de tratamiento, la inestabilidad de estos niveles, la dosis y frecuencia de administración de darbepoetin alfa respecto a los valores basales, el número de ajustes de dosis y cambios en la frecuencia de la pauta de dosis, o las transfusiones de eritrocitos durante el período de evaluación.

La seguridad del tratamiento con darbepoetin alfa se analizó estudiando los acontecimientos adversos producidos durante el estudio así como por el uso de medicación antihipertensiva y medicación *iv* de hierro o por parámetros analíticos y signos vitales.

**Tabla II.** Pacientes durante el estudio

	<i>iv</i>	<i>sc</i>	Total
<i>Pacientes incluidos</i>	260	566	826
Pacientes retirados antes de la la dosis	1 (< 1%)	1 (< 1%)	2 (< 1%)
Pacientes tratados con darbepoetin alfa	259 (99,6%)	565 (99,8%)	824 (99,7%)
<i>Período de ajuste de dosis (semanas 1-20)</i>			
Pacientes retirados	20 (7,7%)	59 (10,4%)	79 (9,6%)
<i>Período de evaluación (semanas 21-24)</i>			
Pacientes retirados	12 (4,6%)	16 (2,8%)	28 (3,4%)
<i>Final del estudio</i>			
Pacientes retirados (total)	32 (12,3%)	75 (13,2%)	107 (13,0%)
Pacientes que finalizaron	227 (87,3%)	490 (86,6%)	717 (86,8%)

### Análisis estadístico

Se calculó una muestra total de 850 sujetos para permitir la detección de una variación de  $\pm 0,09$  g/dL en la media de concentración de Hb entre el período basal y un período de 21-24 semanas con un poder estadístico del 90% y un nivel de significación alfa del 5%. El nivel de Hb basal se definió como la media de 3 determinaciones durante los períodos de selección (1 medición) y basal (2 mediciones) mientras que el nivel de Hb del período de evaluación fue la media de las determinaciones semanales de Hb durante las semanas 21 a 24. Se definió como concentración de Hb inestable dos valores consecutivos fuera del rango preestablecido o un valor único de Hb < 8,0 g/dL ó > 14,0 g/dL (confirmado en una posterior evaluación). El análisis de eficacia se realizó en la población por ITT (intención de tratar) mientras que el análisis de seguridad se realizó sobre todos los pacientes incluidos que recibieron al menos una dosis de darbepoetin alfa. El efecto de otros parámetros (por ejemplo, frecuencia de administración de r-HuEPO, vía de administración) sobre el cambio de Hb se llevó a cabo mediante un análisis de la varianza (suma de

cuadrados SAS tipo I). Los acontecimientos adversos notificados fueron clasificados según el diccionario de la Organización Mundial de la Salud.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Entre enero y junio de 2001 se incluyeron 826 pacientes: 260 pacientes (31,4%) recibían r-HuEPO por vía *sc* y 566 pacientes (68,6%) por vía *iv*. Un total de 717 pacientes (86,8%) completaron todo el período de tratamiento, no observándose diferencias con respecto a la vía de administración utilizada (el 87,3% de los pacientes tratados por vía *iv* y el 86,6% de los pacientes tratados por vía *sc* completaron el estudio) (tabla II). Un total de 824 pacientes (99,8%) fueron evaluables para la seguridad del tratamiento: dos pacientes no recibieron ninguna dosis de darbepoetin alfa debido a trasplante renal y a una condición clínica asociada al paciente. La causa más frecuente de abandono fue el trasplante renal (50 pacientes [6,1%]) (tabla III). Veintiséis pacientes

**Tabla III.** Razones para no administrar o interrumpir el tratamiento con darbepoetin alfa

	<i>iv</i>	<i>sc</i>	Total
<i>Pacientes incluidos</i>	260	566	826
<i>Pacientes que no recibieron darbepoetin alfa</i>			
Condición clínica del paciente	1 (< 1%)	–	1 (< 1%)
Trasplante renal	–	1 (< 1%)	1 (< 1%)
<i>Pacientes retirados</i>			
Desviación de protocolo	3 (1,1%)	5 (< 1%)	8 (< 1%)
Acontecimiento adverso	1 (< 1%)	6 (1,0%)	7 (< 1%)
Retirada del consentimiento	1 (< 1%)	7 (1,2%)	8 (< 1%)
Decisión administrativa	1 (< 1%)	1 (< 1%)	2 (< 1%)
Pérdida del seguimiento	2 (< 1%)	4 (< 1%)	6 (< 1%)
Muerte	9 (3,5%)	17 (3,0%)	26 (3,1%)
Trasplante renal	15 (5,8%)	35 (6,2%)	50 (6,1%)

**Tabla IV.** Características demográficas y basales de los pacientes en relación con la vía de administración

	<i>iv</i> (n = 260)	<i>sc</i> (n = 566)	Total (n = 826)
<i>Sexo</i>			
Masculino	52%	53%	56%
Femenino	48%	47%	44%
<i>Raza</i>			
Caucasiana	98%	99%	99%
Otras	2%	1%	1%
<i>Edad (años)</i>	61,7 ± 14,7	62,0 ± 14,7	61,9 ± 14,7
<i>Etiología de la insuficiencia renal</i>			
Glomerulonefritis	18%	19%	19%
Diabetes	15%	14%	15%
Hipertensión	15%	14%	14%
Poliquistosis renal	9%	8%	8%
Otras	18%	14%	16%
Otras urológicas	9%	7%	8%
Desconocida	16%	23%	21%
<i>Tipo de diálisis</i>			
Hemodiálisis	100%	91%	94%
Diálisis peritoneal	0%	9%	6%
<i>Tiempo desde la primera diálisis (meses)</i>	39,3	34,3	36,1
<i>Hb basal (g/dL)</i>			
< 11 g/dL	25%	19%	21%
> 11 g/dL	75%	81%	79%
<i>Frecuencia administración de r-HuEPO*</i>			
1 × semana	3%	19%	14%
2 × semana	10%	38%	29%
3 × semana	88%	43%	57%
<i>Dosis de r-HuEPO (UI/semana)</i>			
Media	7.407	5.124	5.755
Rango	1.000, 24.000	500, 20.000	500, 24.000

Hb: hemoglobina. Se muestran porcentajes, *n* de pacientes y desviación standard. \* alfa 67%, beta 33%.

(3,1%) murieron por causas diversas (infecciones, sepsis, hemorragia cerebral o gastrointestinal, o insuficiencia respiratoria).

Las características demográficas y basales de los pacientes se muestran en la tabla IV. Las causas más comunes de insuficiencia renal crónica fueron glomerulonefritis (19%), diabetes (15%) e hipertensión arterial (14%). La Hb basal fue de 11,7 g/dL (un 79% de los pacientes mostraron valores > 11 g/dL). No se hallaron diferencias en la Hb basal según la vía de administración de r-HuEPO: 11,6 ± 0,8 g/dL (*iv*) y 11,7 ± 0,8 g/dL (*sc*). Al inicio del estudio, la dosis semanal media de r-HuEPO era de 5.755 UI/sem (rango 500 a 24.000), siendo la dosis semanal media de r-HuEPO por vía *sc* de 5.124 UI/sem (rango 500 a 20.000) y por vía *iv* de 7.407 UI/sem (rango 1.000 a 24.000). El 57% de los pacientes recibían r-HuEPO 3 veces por semana, el 29% 2 veces por semana y el 14% una vez por semana.

### Eficacia del tratamiento con darbepoetin alfa

La evolución detallada de la concentración de Hb y de las dosis de darbepoetin alfa se muestra en la figura 2. El cambio del tratamiento de r-HuEPO a darbepoetin alfa a menor frecuencia de dosificación no produjo modificaciones clínicamente significativas en la concentración de Hb. Durante la fase de evaluación, la Hb media sin ajustar descendió 0,09 g/dL (IC 95%, -0,18; -0,01), con un aumento de 0,19 (IC 95%, 0,03; 0,34) g/dL en la vía *iv* y un descenso de 0,22 (IC 95%, -0,33; -0,12) g/dL en la vía *sc* (fig. 3). También se determinaron los valores de Hb media ajustados por nivel de Hb basal, frecuencia, dosis y vía de administración de r-HuEPO en la inclusión en el estudio, así como por la modalidad de diálisis (fig. 3).

La mayoría de pacientes (86%) recibieron inicialmente darbepoetin alfa una vez por semana con una

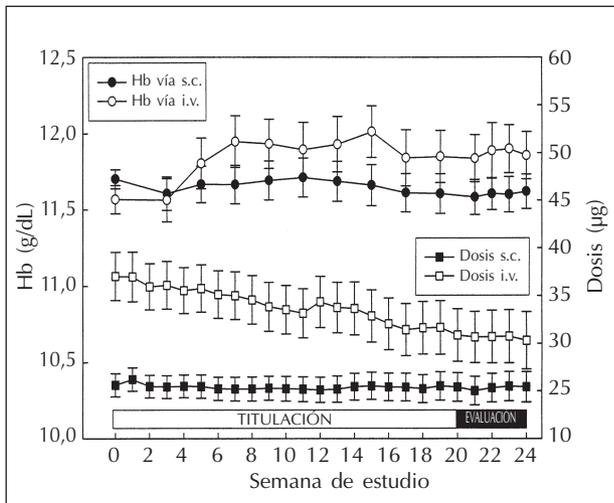


Fig. 2.—Concentración de hemoglobina (Hb) y dosis de darbepoetina alfa durante las 24 semanas de estudio según la vía de administración (sc, subcutánea; iv, intravenosa). Los valores mostrados son la media  $\pm$  ESM.

dosis media de 28,1  $\mu\text{g}/\text{semana}$  (rango 5 a 130). La dosis media inicial fue mayor en el tratamiento por vía iv (35,9  $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) que por vía sc (25,1  $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) (fig. 2), lo que refleja los mayores requerimientos de dosis de r-HuEPO por la vía iv para con-

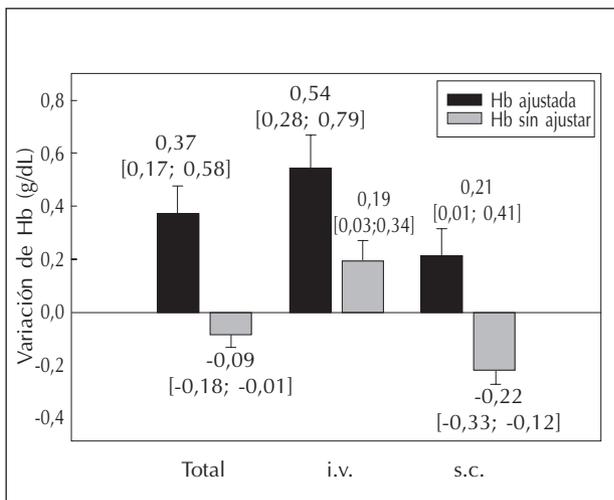


Fig. 3.—Variación en los niveles de Hb entre los valores basales y los registrados durante el período de evaluación (semana 21-24). Se muestran los valores de Hb no ajustados y ajustados por nivel de Hb basal, frecuencia, dosis y vía de administración de r-HuEPO en la inclusión en el estudio, así como por la modalidad de diálisis. Los valores gráficos mostrados son la media  $\pm$  ESM; los valores numéricos mostrados son la media y los intervalos de confianza al 95%.

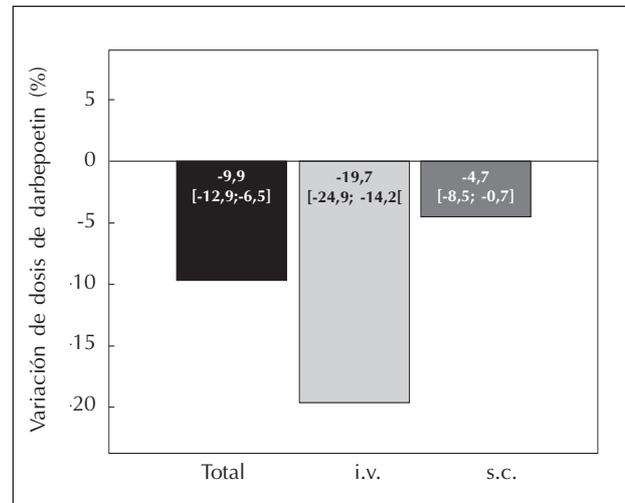


Fig. 4.—Cambios de dosis (%) de darbepoetina alfa. Los valores gráficos mostrados son la media; los valores numéricos mostrados son la media y los intervalos de confianza al 95%.

seguir niveles de Hb similares. No obstante, al final del tratamiento, la dosis media de darbepoetina alfa se había reducido en relación con la dosis inicial. La mayor variación de dosis se produjo en la vía iv, con una reducción media del 19,7% (IC 95%, -24,89; -14,24) frente al 4,7% (IC 95%, -8,48; -0,74) con la vía sc [reducción media global del 9,8% (IC 95%, -12,91; -6,56)] (fig. 4). Al final del estudio la dosis media de darbepoetina alfa por vía iv fue 29,63  $\mu\text{g}/\text{semana}$  y 24,74  $\mu\text{g}/\text{semana}$  en la vía sc (dosis media en el total de pacientes de 26,21  $\mu\text{g}/\text{semana}$ ).

### Seguridad

El tratamiento con darbepoetina alfa fue bien tolerado. Cincuenta y cuatro pacientes (7%) mostraron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en estudio. Los más frecuentes fueron: dolor en el punto de inyección (2%); hipertensión (2%), astenia (1%) y trombosis del acceso vascular (1%). Siete pacientes (0,8%) mostraron acontecimientos adversos graves (insuficiencia cardíaca, hipertensión, hemorragia cerebral, fibrilación auricular, trombosis del acceso vascular y trombosis venosa), y ocho pacientes (1,0%) mostraron acontecimientos adversos severos o con riesgo para la vida del paciente (fatiga, insuficiencia cardíaca, hipertensión, trombosis del acceso vascular y trombosis venosa). Veintiséis pacientes (3%) murieron durante el estudio. Ninguna de estas muertes se relacionó con la medicación en estudio.

**Tabla V.** Pacientes con acontecimientos adversos considerados de especial interés

	<i>iv</i> (n = 259)	<i>sc</i> (n = 565)	Total (n = 824)
<i>Total</i>	21 (8,1%)	39 (6,9%)	60 (7,3%)
<i>Cardiovasculares</i>			
Hipertensión	11 (4,2%)	13 (2,3%)	24 (2,9%)
Infarto de miocardio	1 (0,4%)	5 (0,9%)	6 (0,7%)
<i>Trastornos vasculares</i>			
Trombosis del acceso vascular	7 (2,7%)	15 (2,7%)	22 (2,7%)
Accidente transitorio vascular	1 (0,4%)	0	1 (0,1%)
<i>Sistema nervioso</i>			
Trastornos cerebrovasculares	1 (0,4%)	5 (0,9%)	6 (0,7%)
Convulsiones	0	1 (0,2%)	1 (0,1%)

Los datos mostrados son la *n* de pacientes (%).

Siete acontecimientos adversos requirieron la retirada del paciente del estudio: insuficiencia cardíaca (2), infección/sepsis del acceso vascular, trombosis del acceso vascular, hemorragia/sepsis, hemorragia gastrointestinal e insuficiencia respiratoria.

Los valores hematológicos (recuento de leucocitos, plaquetas) así como diversos parámetros bioquímicos analizados no mostraron cambios relevantes durante el estudio. Los valores de ferritina sérica o de saturación de transferrina se mantuvieron sin cambios relevantes durante todo el estudio.

La tabla V muestra los acontecimientos adversos considerados de especial interés por la patología del paciente.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo, muestran que el tratamiento con darbepoetín alfa mantuvo los niveles de Hb de forma eficaz y bien tolerada en pacientes con IRCT en diálisis en los que se sustituyó el tratamiento con r-HuEPO.

La concentración de Hb basal fue similar, independientemente de la vía de administración de r-HuEPO (*iv* o *sc*), mientras que las dosis medias de darbepoetín alfa iniciales, que se calcularon en base a la equivalencia en masa peptídica entre ambas moléculas, fueron superiores por vía *iv* que por vía *sc* (vía *iv* 35,9 µg/semana, vía *sc* 25,1 µg/semana). Las diferencias en las dosis iniciales de darbepoetín alfa reflejan los mayores requerimientos de dosis de r-HuEPO por vía *iv*, frente a la *sc*, cuantificados por Kaufmann y cols. 23 en un 32% y que ha sido confirmado por un metaanálisis recientemente publicado<sup>24</sup>. Este metaanálisis se realizó sobre un total de 27 estudios prospectivos y 916 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos

a hemodiálisis en los que se había comparado la administración de r-HuEPO por vía *iv* y *sc* a fin de evaluar los costes relativos de estas vías de administración. Los resultados reflejaron que la dosis media semanal de r-HuEPO era mayor por vía *iv* que por vía *sc* (161 ± 45 UI/kg por vía *iv* y de 113 ± 43 UI/kg por vía *sc*).

Durante el presente estudio, los pacientes tratados con darbepoetín alfa por vía *iv* mostraron un aumento medio de la concentración de Hb de 0,19 g/dL mientras que los pacientes tratados con darbepoetín *sc* experimentaron un descenso medio de 0,22 g/dL. Por lo tanto, la sustitución de r-HuEPO por darbepoetín alfa no produjo cambios clínicamente significativos en la concentración de Hb. Dicha estabilidad en los niveles de Hb fue obtenida a la vez que fue posible una reducción en la dosis de darbepoetín alfa del 19,7% en la vía *iv* y del 4,7% en la vía *sc*. Estos resultados confirman los obtenidos en un estudio de diseño similar llevado a cabo en 341 pacientes con IRC en diálisis en tratamiento con r-HuEPO, convertidos a darbepoetín alfa con una frecuencia de administración menor, pero manteniendo la vía inicial, esto es *iv* o *sc*. El objetivo y la duración de dicho estudio fueron similares al presente. Darbepoetín alfa administrado por vía *iv* redujo la dosis en un 17,25% a la vez que incrementó la Hb en 0,58 g/dL<sup>25</sup>, resultados muy similares a los obtenidos en nuestro estudio [19,7% de reducción de dosis y 0,54 g/dL de aumento de Hb en valores ajustados (fig. 3)].

Es importante destacar que la frecuencia de administración de darbepoetín alfa fue menor que la mostrada durante el tratamiento previo con r-HuEPO. Al inicio del estudio, el 86% de los pacientes recibió darbepoetín alfa una vez por semana y el 14% una vez cada 2 semanas. Dichos porcentajes se mantuvieron durante la fase de eva-

luación. Estos hallazgos confirman los resultados obtenidos en estudios previos realizados en pacientes con IRC en diálisis, en los que darbepoetin alfa fue administrada por vía *sc* o *iv*<sup>11, 19, 20, 22, 26</sup>.

El tratamiento con darbepoetin alfa fue bien tolerado y no se observaron acontecimientos adversos inesperados. La mayoría de acontecimientos adversos se corresponden con los esperados en una población de pacientes con IRC y, en general, no se consideraron relacionados con el fármaco en estudio. Desde los ensayos preliminares, darbepoetin alfa ha mostrado ser segura en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en fase terminal<sup>27</sup>.

Algunos estudios han mostrado en pacientes con insuficiencia renal que reciben tratamiento con r-HuEPO una alta incidencia de deficiencia de hierro, absoluta o funcional, que requiere suplementos intravenosos u orales de hierro<sup>28</sup>. De hecho, esta deficiencia de hierro es considerada como la causa más común de respuesta inadecuada a la terapia con agentes estimuladores de la eritropoyesis y de ahí la recomendación de realizar una monitorización estricta de los niveles séricos de hierro durante el tratamiento con dichos agentes<sup>29</sup>. Durante nuestro estudio, la ferroterapia se mantuvo estable, sin aumentar sus requerimientos.

En el presente estudio, el 69% de los pacientes recibieron darbepoetin alfa por vía *sc*, y el 31% por vía *iv* sin que se haya notificado hasta la fecha ningún caso de aplasia pura de células rojas.

Hasta la fecha, con más de 100.000 pacientes tratados con darbepoetin alfa, 10.000 de ellos en ensayos clínicos, tampoco se ha notificado ningún caso de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos neutralizantes inducidos por darbepoetin alfa. Estos resultados concuerdan con los hallados durante el desarrollo de la molécula<sup>14</sup>.

En conclusión, en la terapia de la anemia secundaria a IRC en pacientes en diálisis, la sustitución del tratamiento previo con r-HuEPO por darbepoetin alfa con menor frecuencia de dosificación fue eficaz y bien tolerada. Darbepoetin alfa mantuvo los niveles de Hb basales a la vez que permitió reducir los requerimientos de dosis por ambas vías de administración, lo que refleja una mayor eficiencia de darbepoetin alfa, independientemente de la vía de administración utilizada (*iv* o *sc*), siendo superior la disminución en los pacientes que recibieron darbepoetin alfa por vía *iv*.

## AGRADECIMIENTOS

A todos los hospitales participantes en el Estudio Multicéntrico Español (20000114) y a los equipos

de investigadores representados por el investigador principal (por orden alfabético en cada centro): Joan Fort, Luis Piera, Antonio Olmos, Antonio Peregrí (C. D. Verge de Montserrat) (Hospital Valle de Hebrón, Barcelona); Aleix Cases, Montserrat Carrera (C. D. Verdum) (Hospital Clínic í Provincial de Barcelona), Andreu Foraster (Centre Nefrològic Baix Llobregat) Jordi Sampietro (Centre Nefrològic Baix Llobregat) (Hospital de Bellvitge); Jordi Bonal (Hospital Germans Trias i Pujol); Higinio Cao, Luis Martínez (Instituto Nefrológico) (Hospital del Mar); Enrique Andrés, Alba Herreros, Esther Martínez, Joaquín Martínez (Fundación Puigvert); Rosa Samón (Hospital General de Mollet); Eugenia Castellote, Joan Feixas (Hospital General de Vic); Emma Huarte (Hospital San Millán-San Pedro); María Luisa Muñiz (Hospital de Cruces); Jesús Montenegro, Muñoz (Hospital Galdakao); Mercè Borràs, Elvira Fernández, Mari Paz Marco (Hospital Arnau de Vilanova); Javier Arrieta, Aitor Parra, Fernando Vidaur (Hospital Nuestra Señora de Aránzazu); Rafael Escallada (Dialsan), Ángel Luis Martín de Francisco, Marián Setién (Dialsan) (Hospital Marqués de Valdecilla); Jesús Ángel Oliver, Alberto Martínez, Carmen Peralta (Hospital Universitario Juan XXIII); Ana Balias, Andreu García, Jesús Mòdol, Josep Soler (Centro Hospitalario Unitat Coronaria de Manresa); Elena Andrés (Hospital General de Albacete); Jesús Olivares, Carlos Santiago (Hospital General de Alicante); Alicia Araque (ASHDO), Julián García, Francisca Hermosilla (Hospital General de Elche); Dolores Albero, Carlos del Pozo, Laura Sánchez (Hospital Virgen de los Lirios); Amparo Bernat (U. Nefroplana), Consuelo Calvo, Francisco García, Francisco Madauell, Ramón Pons (U. Nefroplana) (Hospital General de Castellón); Julio Marco, Antonio Morey, María Antonia Munar (Hospital Son Dureta); Enrique Albert (Cedival), Javier Sancho (Nefroclub), Miguel Suria (Nefroclub) (Hospital Doctor Peset); Rafael García, Juan Alfonso Miquel (Hospital Clínico de Valencia); Alex Gutiérrez, Jesús Pérez (Hospital Miguel Servet); Rafael Álvarez, Jesús Cebollada (Hospital Clínico Lozano Blesa); Carmen Díaz, Emilio Gago, Carmen González (Hospital Central de Asturias); Suso Calviño (Hospital San Rafael), Miguel Fontán, Maribel Lozano (Hospital San Rafael), Francisco Antonio Valdés (Hospital Juan Canalejo); Benjamín De León, Manuel Granda (Hospital Virgen Blanca); Ana Blanco (Dialcentro), Rosa Jofre Juan Manuel López, Rafael Pérez, Patrocinio Rodríguez (Los Enebras) (Hospital Gregorio Marañón); María Auxiliadora Bajo, José Luis de Miguel, Gloria del Peso, Jorge A. Martínez, Ramón Peces, Luis Sánchez Sicilia (Hospital La Paz); José María Alcázar, Juan Carlos Herrero (Hospital 12 de Octubre); Elda Be-

sada (C. D. Torrejón de Ardoz), Guillermina Barril, Antonio Cirugeda, Secundino Cigarrán (Hospital de la Princesa); Santos Casado, Dolores López (Fundación Jiménez Díaz); Milagros Fernández, Joaquín Ortuño, José Luis Teruel (Hospital Ramón y Cajal); Alberto Barrientos, José A. Herrero (Hospital Clínico San Carlos); Javier Naranjo (Los Lauros), Beatriz Sánchez (Los Lauros), Dámaso Sanz (Clínica Puerta de Hierro); Agustín Carreño (U. D. Los Arroyos), Ana Vigil (Hospital Severo Ochoa); Emilio Armada, Juan Esteban, Alfonso Otero, Cristina Pérez (Hospital Cristal Piñor); José Luis Lerma, José Matías Taberner (Hospital Clínico de Salamanca); Fernando Álvarez-Ude, Carmen Estébanez, María José Fernández-Reyes, Carmen Mon, Rosa Sánchez (Hospital General de Segovia); Rafael Díaz, Eugenio García (Hospital Virgen de la Salud); Julia Victoria Diego (Club Seter), Jesús Grande (Hospital Virgen de la Concha); Javier Jesús Mardaras (Hospital Clínico de Galicia); María Dolores del Pino, Francisco Javier Guerrero, Felisa Martínez (U. A. La Bola Azul) (Hospital de Torrecárdenas); Mari Cruz Cid (Phermodiálisis), Emilio Sánchez (Hospital Infanta Cristina); María Luisa Alcalá (U. A. CILUSA), Miguel Ángel Almaraz, Ramón Pérez Mijares (Hospital Jerez de la Frontera); Antonio Cano, Evaristo Fernández (Hospital de Puerto Real); Pedro Aljama, Alberto Rodríguez (Hospital Reina Sofía); Concepción Asensio, Juan Manuel Osorio, Cristina Soriano (Hospital Virgen de las Nieves); Gaspar Balaguer (C. H. Nevada), Sebastián Cerezo, María Dolores Prados (Hospital Clínico San Cecilio); Fernando Fernández (U. Virgen de la Cinta y Huelva Diálisis), Joaquín González, María José Merino (U. Virgen de la Cinta y Huelva Diálisis) (Hospital Juan Ramón Jiménez); María José García Cortés, Vicente Pérez Bañasco, María del Carmen Sánchez (Hospital General Ciudad de Jaén); Nuria Areste (U. Torremolinos), Juan Contreras (U. Cónsul), Rafael Franquelo (U. Torre del Mar), Carlos Galvar (U. Cónsul), Ana García (U. Torremolinos), María del Mar García (U. Torremolinos), Eduardo López de Novales, Navarro (U. Torremolinos), José Luis Pizarro (U. Torremolinos), Jesús Ruiz Alaminos (U. Cónsul), María Victoria Moreno (U. Cónsul) (Hospital Carlos Haya); Luis Gómez (U. Bellavista), María José Marcos (U. Bellavista), Julián Mateos, Ana Ruiz (U. Bellavista) (Hospital Virgen del Rocío); Vicente Martí, José Ramón Molas, Alfonso Palma (Hospital Virgen de la Macarena); Sagrario García (U. ACJSA), Benito Maceira, Rosa Miquel, Margarita Rufino (U. ACJSA) (Hospital Universitario de Canarias); María del Mar Briechy, Francisco Fernández Montero (Hospital Princesa de España); Luis González, Mercedes Moirras, José Sobrado (Hospital Xeral Cies).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valderrábano F: Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 13-18, 2002.
2. Levin A: Anaemia in the patient with renal insufficiency: documenting the impact and reviewing treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant* 14 (2): 292-295, 1999.
3. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR y cols.: Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 25 (4): 548-554, 1995.
4. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubaki-hara Y y cols.: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35 (2): 250-256, 2000.
5. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrábano F: Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 11 (2): 335-342, 2000.
6. MacDougall IC, Hutton RD, Coles GA, Williams JD: The use of erythropoietin in renal failure. *Postgrad Med* 3 67 (783): 9-15, 1991.
7. Eschbach M: Erythropoietin: the promise and the facts. *Kidney Int Suppl* 44: S70-76, 1994.
8. Besarab A: Physiological and pharmacodynamic considerations for route of EPO administration. *Semin Nephrol* 20(4):364-74, 2000.
9. Dordal MS, Wang FF, Goldwasser E: The role of carbohydrate in erythropoietin action. *Endocrinology* 116 (6): 2293-2299, 1985.
10. Egrie JC, Browne JK: Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 3-13, 2001.
11. Joy MS: Darbepoetin alfa: a novel erythropoiesis-stimulating protein. *Ann Pharmacother* 36 (7): 1183-1192, 2002.
12. MacDougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J y cols.: Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10 (11): 2392-2395, 1999.
13. MacDougall IC, Roberts DE, Coles GA, Williams JD: Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *Clin Pharmacokinet* 20 (2): 99-113, 1991.
14. MacDougall IC: Darbepoetin alfa: a new therapeutic agent for renal anemia. *Kidney Int Suppl* (80): 55-61, 2002.
15. Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH y cols.: Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 22-28, 2001.
16. Hudson JQ, Sameri RM: Darbepoetin alfa, a new therapy for the management of anemia of chronic kidney disease. *Pharmacotherapy* 22 (9 Pt 2): 1415-149S, 2002.
17. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C y cols.: Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 60 (2): 741-747, 2001.
18. Coyne D, Ling BN, Toto R, McDermott-Vitak AD, Trotman ML, Jackson L: Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) corrects anemia in dialysis patients when administered at reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). 33<sup>rd</sup> Annual Meeting American Society of Nephrology: SU624, 2000.
19. Ibbotson T, Goa KL: Darbepoetin alfa. *Drugs* 61 (14): 2097-2104; discussion 2105-6, 2001.

## A. MARTÍNEZ CASTELAO y cols.

20. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C y cols.: Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40 (1): 110-118, 2002.
21. Graf H, Lacombe JL, Braun J, Gomes da Costa AA, and the European/Australian NESP 989140 Study Group: Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains hemoglobin (Hgb) when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in ESRD patients. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting American Society of Nephrology: Oral presentation, 2000.
22. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF y cols.: Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 62 (6): 2167-2175, 2002.
23. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG y cols.: Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 339 (9): 578-583, 1998.
24. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J: Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40 (3): 439-446, 2002.
25. Locatelli F y cols.: Treatment of anemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Nephrol Dial Transplant*, in press.
26. Macdougall IC: An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 14-21, 2001.
27. MacDougall IC: Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin Nephrol* 20 (4): 375-381, 2000.
28. MacDougall IC, Horl WH, Jacobs C, Valderrábano F, Parrondo I, Thompson K y cols.: European best practice guidelines 6-8: assessing and optimizing iron stores. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 4): 20-32, 2000.
29. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 30 (4 Supl. 3): S192-240, 1997.