



Tratamiento de la anemia renal con administración una vez cada dos semanas de darbepoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis previamente tratados con epoetina alfa

M. Molina, M. A. García Hernández, M. J. Navarro, F. Pérez Silva, M. Cacho y M. C. De Gracia
Servicio de Nefrología. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. España.

RESUMEN

Darbepoetina alfa es una glucoproteína estimuladora de la eritropoyesis con una vida media hasta 3 veces más larga que la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en humanos. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración una vez cada dos semanas de darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) prediálisis tratados previamente con administración semanal de epoetina alfa. Un total de 42 pacientes con IRC fueron incluidos, todos ellos previamente tratados con epoetina alfa y con cifras estables de hemoglobina (Hb) sin modificación de dosis durante 8 semanas previas a este estudio. Todos los pacientes recibieron darbepoetina alfa por vía subcutánea una vez cada dos semanas a dosis calculada utilizando la equivalencia en masa peptídica entre rHuEPO y darbepoetina alfa. El seguimiento del estudio fue de 24 semanas. Los ajustes de dosis se realizaron para mantener unos niveles de Hb entre 11 y 13 mg/dl. Treinta y nueve pacientes completaron las 24 semanas de estudio. Los niveles de Hb entre 11 y 13 g/dl. Treinta y nueve pacientes completaron las 24 semanas de estudio. Los niveles de Hb se incrementaron a lo largo del seguimiento (valores medios de 0,39 [p < 0,002], 0,58 [p < 0,001] y 0,83 g/dl [p < 0,001] a las 8, 16 y 24 semanas, respectivamente) a pesar de una reducción de la dosis de darbepoetina alfa de más de un 15% a las 24 semanas (desde 0,192 hasta 0,163 µg/kg de peso [p < 0,001]). No se observaron efectos adversos atribuibles al uso de darbepoetina alfa. En conclusión, estos resultados demuestran que la administración subcutánea y quincenal de darbepoetina alfa es superior a la administración semanal de epoetina alfa en el tratamiento de la anemia en pacientes con IRC prediálisis al conseguir el primer tratamiento mayores niveles de Hb. Además, la administración de darbepoetina alfa resulta segura en estos pacientes.

Palabras clave: *Darbepoetina alfa. Anemia. Insuficiencia renal crónica prediálisis.*

Recibido: 23-VI-2003.
En versión definitiva: 4-XI-2003.
Aceptado: 4-XI-2003.

Correspondencia: Dr. Manuel Molina Núñez
Servicio de Nefrología
Hospital Santa María del Rosell
Paseo Alfonso XIII, 64
Cartagena (España)
E-mail: manuel.molina4@carm.es

TREATMENT OF RENAL ANEMIA WITH DARBEPOETIN ALFA ADMINISTERED ONCE EVERY OTHER WEEK IN PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND PREVIOUSLY TREATED WITH EPOETIN ALFA

SUMMARY

Darbepoetin alfa is an erythropoiesis-stimulating glycoprotein with up to 3 times longer half-life than recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in humans. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of darbepoetin alfa given once every other week as treatment of anemia in predialysis patients with chronic renal failure (CRF) previously treated with once-weekly epoetin alfa. A total of 42 CRF patients were included, all of whom had previously been treated with epoetin alfa and showed stable hemoglobin (Hb) levels without dose changes during the last 8 weeks prior to enrolment in this study. All patients received s.c. darbepoetin alfa once every other week at doses calculated from the protein mass equivalence between rHuEPO and darbepoetin alfa. Follow-up lasted for 24 weeks. Dose adjustments were conducted to preserve target Hb levels between 11 and 13 g/dl. Thirty-nine patients completed the 24 weeks of study. Hb levels increased during follow-up [mean values of 0.39 ($p < 0.002$), 0.58 ($p < 0.001$), and 0.83 g/dl ($p < 0.001$) at 8, 16 and 24 weeks, respectively] despite reducing the darbepoetin alfa dose up to 15% at 24 weeks [from 0.192 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight to 0.185, 0.178 and 0.163 at 8, 16, and 24 weeks, respectively ($p < 0.001$)]. No adverse events related to darbepoetin alfa were reported. In conclusion, these results show s.c. administration of darbepoetin alfa once every other week was superior to weekly epoetin alfa as a maintenance treatment for anemia in predialysis CRF patients, since the former provided higher Hb levels. Moreover, darbepoetin alfa administration was safe in these patients.

*Key words: **Darbepoetin alfa. Anemia. Chronic renal failure. Predialysis.***

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica experimentan con frecuencia anemia que causa efectos deletéreos sobre la morbilidad, mortalidad y calidad de vida. Desde hace más de una década, la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) resulta eficaz en el tratamiento de la anemia renal, incrementando los niveles de hemoglobina, reduciendo la necesidad de transfusión sanguínea y mejorando la sintomatología de los pacientes con IRC^{1,2}. A pesar de ello, muchos pacientes permanecen insuficientemente tratados³, siendo una de las razones significativas la necesidad de inyecciones frecuentes de rHuEPO en el manejo habitual de la anemia en el paciente con IRC. En algunos casos es posible mantener niveles adecuados^{4,5} de hemoglobina con la administración semanal de epoetina alfa^{2,6}.

Darbepoetina alfa es una glucoproteína estimuladora de la eritropoyesis que se une y activa al receptor de la eritropoyetina según el mismo mecanismo que la eritropoyetina endógena y la rHuEPO⁷.

Su mayor contenido en ácido siálico le confiere una vida media hasta 3 veces superior⁸ y, por lo tanto, un mayor tiempo de actividad biológica.

Recientemente se ha demostrado que darbepoetina alfa es un tratamiento eficaz y seguro en la corrección de la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica prediálisis, tanto en administración semanal⁹ como quincenal¹⁰, en ambos casos, en pacientes que no habían recibido previamente rHuEPO. El presente estudio fue desarrollado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración subcutánea de darbepoetina alfa cada dos semanas en pacientes con IRC prediálisis y anemia, estables bajo tratamiento semanal con epoetina alfa.

MÉTODOS

Pacientes

Para ser incluidos en este estudio, se requirió que los pacientes tuvieran más de 18 años, que estuvieran más de 4 meses en tratamiento con epoetina alfa

sin que se hubiera producido variación de dosis en las últimas 8 semanas, y que no hubiera habido cambios en la hemoglobina sérica superiores a 1 g/dl, sin haber recibido transfusiones sanguíneas. Todos los pacientes recibían feroterapia oral, y en dos de ellos se administró por vía intravenosa. El aclaramiento de creatinina determinado mediante la recolección de orina de 24 horas, tenía que ser inferior a 40 ml/min, sin que fuera esperable el inicio de hemodiálisis en las 24 semanas siguientes.

Diseño del estudio

Este fue un estudio prospectivo desarrollado en el área de salud de Cartagena, previamente a la contraindicación de la administración de epoetina alfa subcutánea por la Agencia Española del Medicamento. Los pacientes incluidos en el estudio fueron convertidos a tratamiento quincenal de darbepoetina alfa en función del factor de conversión 1: 200 (conversión según equivalencia en masa peptídica 1 µg de darbepoetina alfa = 200 UI de rHuEPO). Los pacientes fueron evaluados en función de su capacidad de mantener cifras estables de hemoglobina comprendidas entre 11 y 13 g/dl. La medición de la hemoglobina se realizó cada 4 semanas, más frecuentemente en el caso de cambio de dosis de darbepoetina alfa. Cada 8 semanas se determinó el estatus de hierro.

La dosis de darbepoetina alfa fue ajustada a la inmediatamente inferior o superior cuando dos determinaciones consecutivas de hemoglobina estuvieran fuera de rango o se produjera una variación en los niveles superior a 1 g/dl.

Objetivos de eficacia y seguridad

La variable primaria de eficacia fue la valoración de la hemoglobina sérica a las 8, 16 y 24 semanas de tratamiento con darbepoetina alfa en comparación con la basal obtenida bajo tratamiento con dosis estables de epoetina alfa.

Como variables secundarias se establecieron la variación de dosis de darbepoetina alfa, y por tanto del factor de conversión, en las semanas 8, 16 y 24 con respecto a la basal, obtenida mediante el factor de conversión 1:200, así como la variación del índice de resistencia entre los mismos períodos, definido éste como el cociente entre la dosis de darbepoetina por kilogramo de peso y los niveles de hemoglobina.

Los efectos adversos clínicos fueron determinados al menos cada 8 semanas durante el estudio.

Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos para variables cuantitativas se expresaron en términos de media, rango y desviación estándar. Las variables cualitativas se resumen como porcentajes y medidas simples.

Las variables primaria y secundaria de eficacia se evaluaron mediante la prueba *t* de Student para muestras relacionadas mediante comparación de las medias de hemoglobina (8, 16 y 24 semanas frente a basal). Para establecer la significación clínica del resultado de la variable primaria se realizó una prueba de inferioridad y superioridad utilizando la diferencia de medias entre la visita basal y posteriores, con un intervalo de confianza del 95%. En el caso de la variable secundaria, se usó la prueba de Friedman para evaluar la dosis por kilogramo de peso de darbepoetina alfa durante todo el estudio, y la *t* de Student para muestras relacionadas como contraste en el índice de resistencia.

RESULTADOS

Análisis de la muestra

Un total de 42 pacientes se reclutaron para el estudio de los que 3 no completaron las 24 semanas (2 por inicio de tratamiento con diálisis y 1 por pérdida de seguimiento). Todos los datos están referidos a los pacientes que completaron las 24 semanas de seguimiento. Las características demográficas y basales se resumen en la tabla I.

Tabla I. Características demográficas y basales

Pacientes que completan las 24 semanas de estudio	39
Edad, años*	68,4 ± 12,0
Sexo, n (%)	
Hombres	24 (61,5)
Mujeres	15 (38,5)
Causa de insuficiencia renal, n (%)	
Diabetes	11 (28)
Hipertensión	11 (28)
Nefritis intersticial	6 (15)
Glomerulonefritis	4 (10)
Desconocida	7 (18)
Peso, kg*	68,7 ± 9,6
Concentración de hemoglobina, g/dl*	11,15 ± 0,71
Concentración de ferritina sérica, mg/dl*	167,46 ± 136,65
Índice de saturación de transferrina, %*	25,21 ± 7,52
Aclaramiento de creatinina, ml/min*	18,99 ± 7,00
Niveles de creatinina sérica, mg/dl*	3,42 ± 1,29
Dosis de epoetina alfa semanal, UI*	2.500 ± 1.152,80

Los resultados estadísticos están basados en los pacientes que completan 24 semanas de tratamiento. *Los datos aparecen como media ± DE.

Eficacia

Tal como se muestra en la tabla II, la concentración media de hemoglobina aumentó frente a la basal ($11,15 \pm 0,71$ g/dl) en las semanas 8, 16 y 24 ($11,54 \pm 0,74$ g/dl, $11,73 \pm 0,89$ g/dl y $11,98 \pm 0,77$ g/dl, respectivamente) de forma significativa ($p < 0,002$, $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente).

La significación clínica del resultado se realizó mediante una prueba de no inferioridad, calculando la diferencia de medias (fig. 1) y su intervalo de confianza (IC 95%), aceptándose no inferioridad al ser el límite inferior de los tres intervalos mayor de -0,56 (esto es, 5% del valor medio de la hemoglobina basal).

Se realizó una prueba de superioridad entre ambos tratamientos. Como el extremo inferior de los tres intervalos fue mayor que 0 (fig. 1), podemos concluir que el nuevo tratamiento fue mejor; es decir, se aceptó la superioridad del tratamiento, y este hecho fue demostrado ya en la visita de la semana 8.

No se apreciaron diferencias significativas en los niveles de ferritina sérica a lo largo de las 24 semanas del estudio ($167,46 \pm 136,65$ mg/dl, $176,02 \pm 145,27$ mg/dl, $177,55 \pm 149,81$ mg/dl y $178,93 \pm 181,24$ mg/dl, basal y a las 8, 16 y 24 semanas, respectivamente).

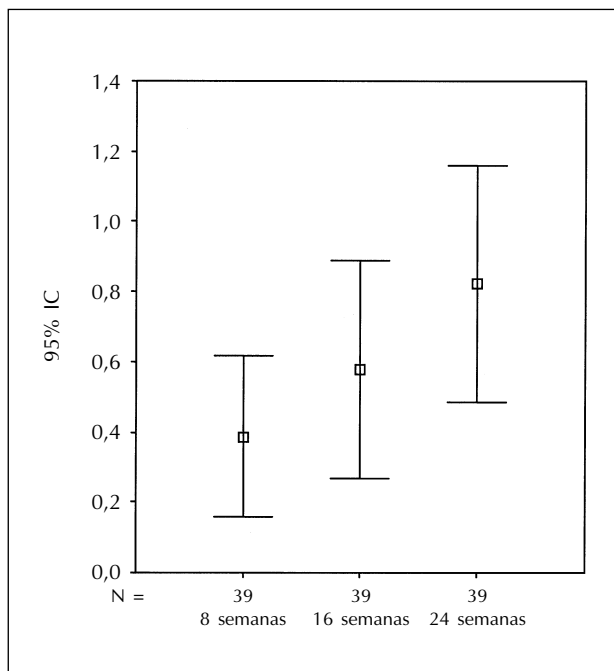


Fig. 1.—Prueba de superioridad de darbepoetina alfa. Diferencia de medias de hemoglobina sérica e intervalo de confianza, g/dl.

En cuanto a la variable secundaria de eficacia, los datos referentes al factor de conversión y a la dosis de darbepoetina alfa se expresan en la tabla II y en la figura 2. Frente a la visita basal ($194,02 \pm 18,13$), a partir de las 16 semanas ($217,09 \pm 59,54$, $p = 0,015$) se apreció un aumento significativo en el factor de conversión, que se confirmó a las 24 semanas ($241,01 \pm 86,67$, $p = 0,002$). La reducción en la dosis quincenal por kilogramo de peso de darbepoetina alfa fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$), cifrándose en un 15,10% a las 24 semanas.

La evolución del índice de resistencia se expresa en la tabla III, con una reducción a las 8, 16 y 24 semanas ($0,0324 \pm 0,17$, $0,0304 \pm 0,16$ y $0,0277 \pm 0,16$, respectivamente) frente a la situación basal ($0,0346 \pm 0,17$) estadísticamente significativa ($p = 0,008$, $p = 0,001$ y $p = 0,001$, respectivamente).

Los niveles de creatinina sérica ($3,42 \pm 1,29$ mg/dl frente a $3,55 \pm 1,41$ mg/dl) y el aclaramiento de creatinina ($18,99 \pm 7,00$ ml/min frente a $18,60 \pm 8,00$ ml/min) no muestran diferencias significativas al final del período de seguimiento.

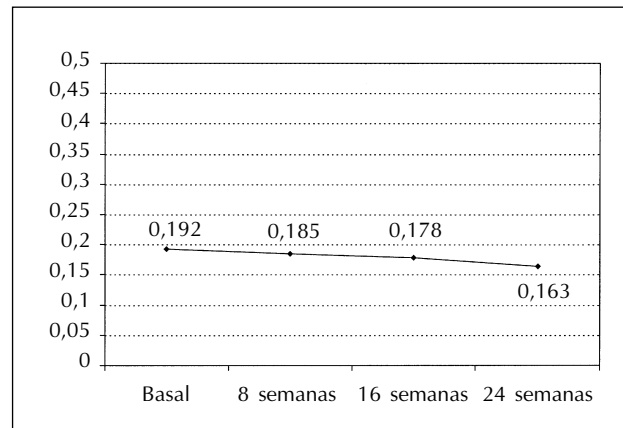


Fig. 2.—Evolución de la dosis de darbepoetina alfa a lo largo del estudio (µg/kg de peso corporal cada 2 semanas).

Tabla II. Concentración de hemoglobina sérica (g/dl) y factor de conversión epoetina/darbepoetina alfa

	n	Hb (media ± DE)	p*	Factor de conversión (media ± DE)	p*
Basal	39	11,15 ± 0,71		194,02 ± 18,13	
8 semanas	39	11,54 ± 0,74	< 0,002	203,42 ± 42,26	0,117
16 semanas	39	11,73 ± 0,89	< 0,001	217,09 ± 59,54	0,015
24 semanas	39	11,98 ± 0,77	< 0,001	241,03 ± 86,67	0,002

*Prueba t de Student para muestras relacionadas. Se compararon 8 semanas vs basal, 16 semanas vs basal, y 24 semanas vs basal. DE, desviación estándar.

Tabla III. Índice de resistencia (μg de darbepoetina/kg de peso/g/dl de hemoglobina)

	Media	DE	N	p*
Basal	0,0346	0,17	39	
8 semanas	0,0324	0,17	39	0,008
16 semanas	0,0304	0,18	39	0,001
24 semanas	0,0277	0,16	39	0,001

*Prueba de la *t* de Student para datos relacionados. Se ha comparado visita basal vs 8 semanas, basal vs 16 semanas y basal vs 24 semanas. DE, desviación estándar.

Seguridad

Los acontecimientos adversos observados fueron en su mayoría considerados como relacionados con la enfermedad de base de los pacientes (Insuficiencia Renal Crónica) y por lo tanto no necesariamente atribuibles a darbepoetina alfa. Dos pacientes (5,13%) presentaron elevaciones de la tensión arterial que se corrigió con fármacos antihipertensivos, y uno (2,56%) dolor en el punto de punción.

El perfil de seguridad mostrado por darbepoetina alfa fue por lo tanto excelente.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la anemia en pacientes con IRC prediálisis reporta beneficios bien establecidos y descritos por otros autores. La práctica eliminación de los requerimientos transfusionales, la mejoría sintomática y de la calidad de vida son algunos de los beneficios descritos del tratamiento con rHuEPO^{1,2,11,12}.

A pesar de ello, en un estudio reciente realizado en Europa¹³, menos de la tercera parte de los pacientes reciben tratamiento con epoetina antes de iniciar el tratamiento dialítico y casi el 70% presenta cifras inferiores a 11 g/dl de hemoglobina (nivel deseable según las recomendaciones de la EBPG)⁵. En Estados Unidos, pese a un discreto incremento en el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con rHuEPO, el hematocrito medio al inicio de diálisis (29,3%) permanece aún alejado de las recomendaciones de las guías NKF-K/DOQI^{4,14}. En nuestra serie, el 36% de los pacientes en tratamiento con epoetina alfa (14 de 39) presentaba cifras de hemoglobina por debajo de las recomendaciones de las guías, en comparación con el 5% de los que se trataron con darbepoetina alfa durante 24 semanas.

Entre las causas descritas para esta corrección subóptima de la anemia en el paciente con IRC prediálisis destaca la necesidad de múltiples inyecciones de rHuEPO. Recientemente, y tal como indican los datos de estudios farmacocinéticos que demuestran la mayor vida media de darbepoetina alfa^{8,15}, otros estudios han confirmado la eficacia de la misma en el manejo de la anemia renal en pacientes con IRC prediálisis tratados una vez a la semana⁹ o cada 15 días¹⁰.

Los resultados del presente estudio confirman la capacidad de darbepoetina alfa en el tratamiento de mantenimiento de la anemia en pacientes con IRC prediálisis, administrada cada 15 días por vía subcutánea. Además, este tratamiento resulta más eficaz que la administración semanal de epoetina alfa en nuestra serie, consiguiendo mayores niveles de hemoglobina. La dosis de darbepoetina alfa empleada a lo largo del seguimiento es significativamente menor que la obtenida mediante el factor de conversión 1:200, datos similares a los observados por Scott¹⁶, y que confirman lo expresado por otros autores¹⁷ en cuanto a que el factor de conversión fijo no predice de forma óptima la dosis de darbepoetina requerida para mantener la hemoglobina en los valores diana.

Los resultados de eficacia de nuestra serie difieren de los referidos recientemente en dos estudios multicéntricos^{18,19}, en los que la conversión de epoetina a darbepoetina (ambas por vía subcutánea) apenas modifica los niveles de hemoglobina, permaneciendo prácticamente inalterable la dosis inicial requerida de darbepoetina alfa, si bien estos datos se refieren a pacientes en diálisis. Por otro lado, nuestros resultados están en consonancia con la dosis de conversión para darbepoetina alfa (1:260) recientemente fijada por Medicaid y Medicare²⁰. Por otro lado, darbepoetina alfa se muestra como un fármaco seguro desde el punto de vista clínico, tal como estaba descrito^{21,22}.

En base a estos datos y a la paridad de precios existente entre ambas moléculas, la terapia con darbepoetina alfa podría reducir considerablemente el coste total del tratamiento de la anemia en pacientes en IRC prediálisis.

En conclusión, ante los resultados de éste y otros estudios^{9,10}, la administración quincenal de darbepoetina alfa es una opción eficaz en el tratamiento de la anemia del paciente con IRC prediálisis, reduciendo notablemente el número de administraciones, y actuando de forma más eficiente que epoetina alfa. Otros estudios más amplios se requieren para esclarecer las diferencias encontradas con la población en diálisis^{18,19} y confirmar los resultados de nuestra serie.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC y cols.: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 111 (12): 992-1000, 1989.
2. 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.
3. Kausz AT, Obrador GT, Pereira BJ: Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 36 (6 Supl. 3): S39-S51, 2000.
4. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37 (1 Supl. 1): S182-S238, 2001.
5. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 4): 1-76, 2000.
6. Graf H, Barnas U, Stifter S y cols.: Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. Austrian Multicenter Study Group of rHuEPO in Predialysis Patients. *Nephron* 61 (4): 399-403, 1992.
7. MacDougall IC: Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin Nephrol* 20 (4): 375-381, 2000.
8. 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.
9. 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.
10. Suranyi MG, Lindberg JS, Navarro J, Elías C, Brenner RM, Walker R: Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 23 (2): 106-111, 2003.
11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316 (2): 73-78, 1987.
12. Evans RW, Rader B, Manninen DL: The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *Jama* 263 (6): 825-830, 1990.
13. Valderrábano F, Horl WH, MacDougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP: PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 18 (1): 89-100, 2003.
14. Obrador GT, Roberts T, St Peter WL, Frazier E, Pereira BJ, Collins AJ: Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney Int* 60 (5): 1875-1884, 2001.
15. Allon M, Kleinman K, Walczyk M, Kaupke C, Messer-Mann L, Olson K y cols.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 72 (5): 546-55, 2002.
16. Scott SD: Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy* 22 (9 Pt 2): 160S-165S, 2002.
17. 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.
18. Locatelli F y cols.: Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Nephrol Dial Transplant* 18: 362-369, 2003.
19. Martínez Castela A y cols.: Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Nefrología* 23 (2): 114-124, 2003.
20. Centres for Medicare and Medicaid Services: Payment for Epogen, Procrit, and Aranesp under OPSS. Centers for Medicare and Medicaid Services. CY 2003 hospital outpatient prospective payment system. <http://www.cms.hhs.gov/regulations/hopps/change2003.asp>
21. MacDougall IC: An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 14-21, 2001.
22. Ibbotson T, Goa KL: Darbepoetin alfa. *Drugs* 61 (14): 2097-2104, 2001.