

EPO für den kritisch Kranken auf Intensivstation?



Wolfgang Jelkmann
Institut für Physiologie
Universität zu Lübeck

jelkmann@physio.uni-luebeck.de

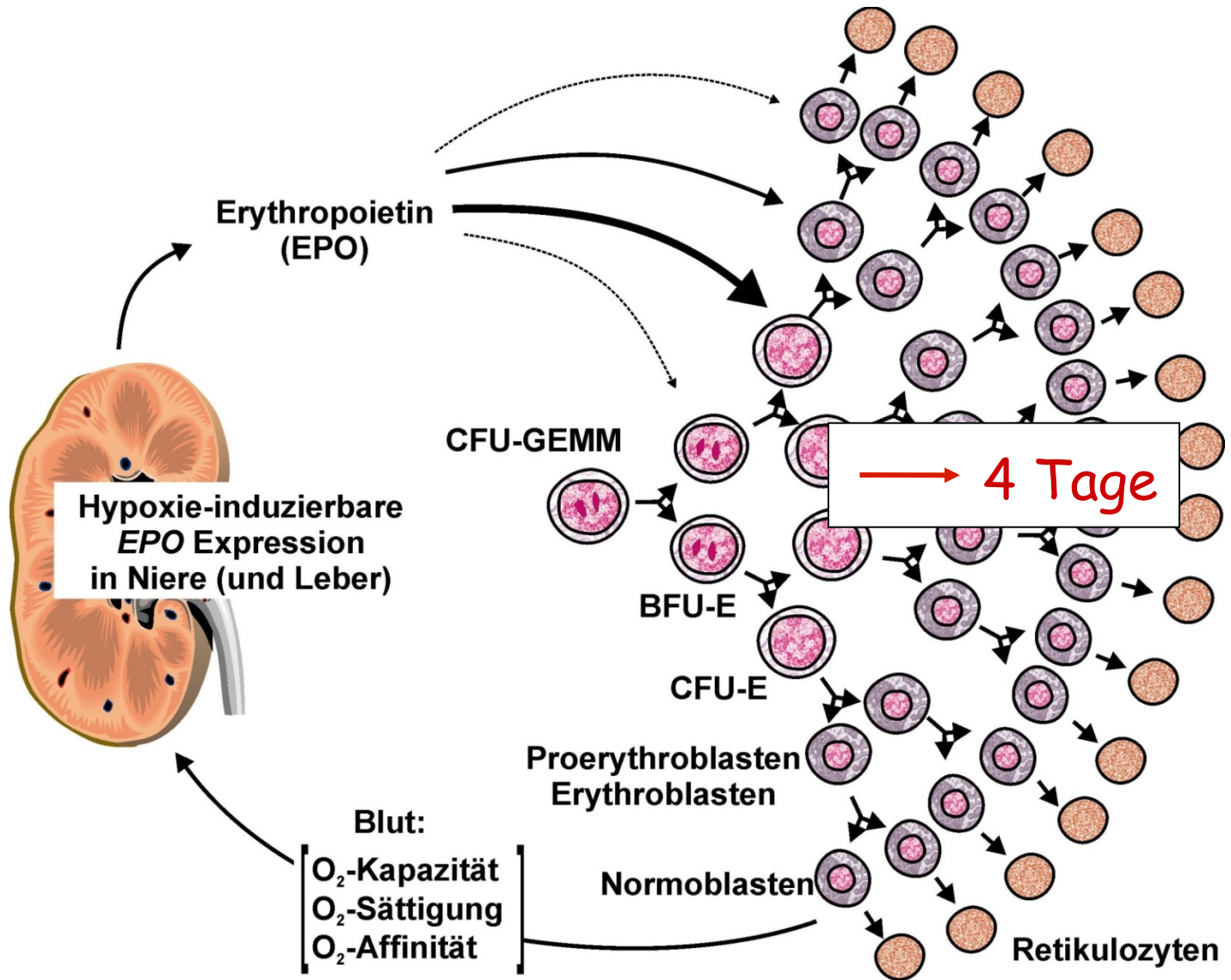
Agenda:

Erythropoiese

Rekombinante Präparate

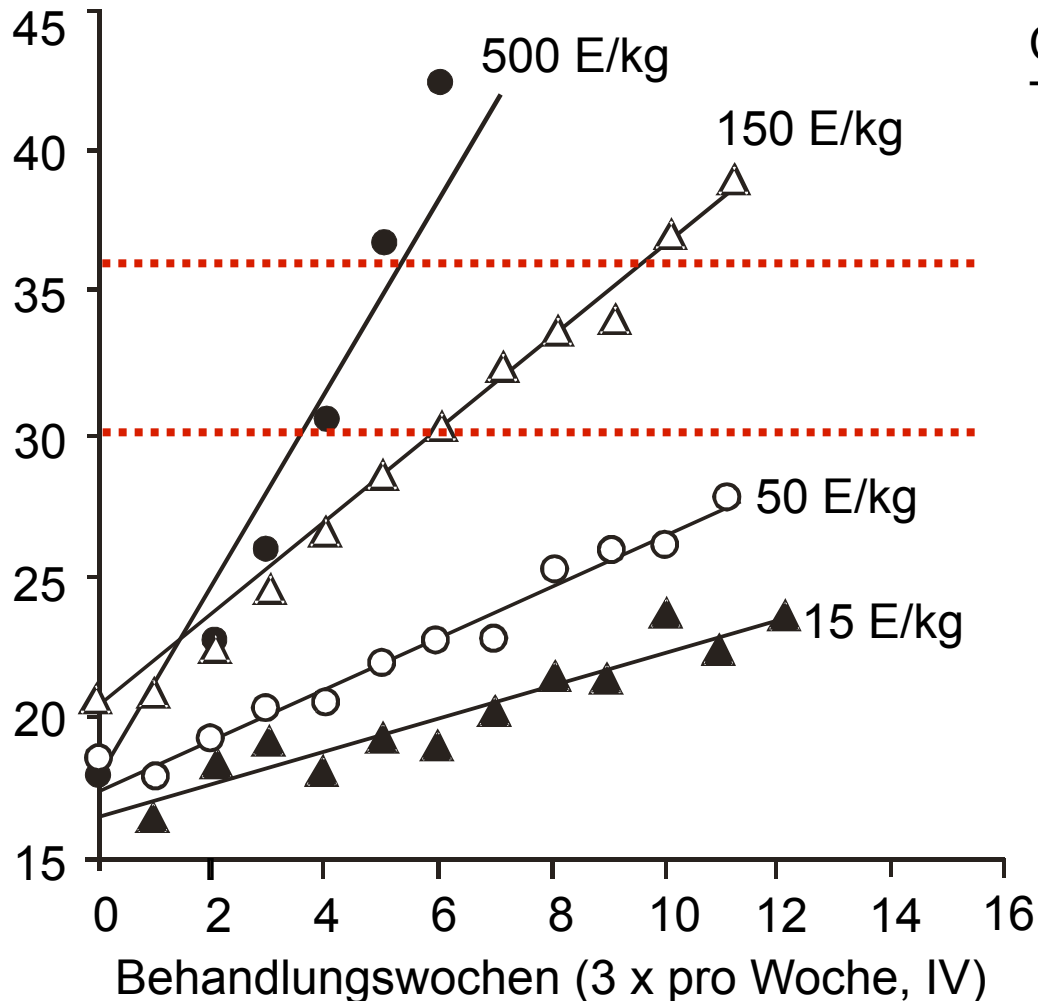
Indikationen

Regelung der Erythropoese



rHuEPO Therapie (seit 1985)

Hämatokrit (%)



NHS, Dialyse (Besarab et al)
CHOIR, Nicht-D (Singh et al)
CREATE, Nicht-D (Drüeke et al)
TREAT, Nicht-D (Pfeffer et al)

➤ *Thrombose-Inzidenz erhöht*

Seit 23. 10. 2007 geänderte Empfehlungen der EMA ("European Medicines Agency") zur Anwendung Erythropoiese stimulierender Agenzien (ESA):

➤ Indikation:
symptomatische Anämie

➤ Behandlungsziel:
[Hb] 100 - 120 g/L

➤ [Hb] soll 120 g/L nicht überschreiten

EU-zugelassene Epoetine (ESA) u. Indikationen

NEU 2007 - 2010

Präparat	Epoetin alfa [Erypo®]	Epoetin beta [NeoRe-cormon®]	Darbepoetin alfa [Aranesp®]	PEG-Epoetin beta [Mircera®]	Epoetin alfa-/zeta-Biosimilars [HEXAL®, Abseamed®, Binocrit®/ Silapo®, Retacrit®]	Epoetin theta: [Biopoin®, Eporatio®]
Indikation	Renale Anämie; Solide Tumoren/ MM/Non-Hodgkin-L/ CLL + Chemotherapie; Autologe Transfusion; Orthopäd. Op.	Renale Anämie; Solide Tumoren/ MM/Non-Hodgkin-L/ CLL + Chemotherapie; Autologe Transfusion; Anämie von Frühchen	Renale Anämie; Solide Tumoren + Chemotherapie	Renale Anämie	Renale Anämie; Solide Tumoren + Chemotherapie; Orthopäd. Op. (alfa) Autologe Transfusion (zeta)	Renale Anämie; Nicht-myeloide maligne Erkrankungen + Chemotherapie

EU-zugelassene Epoetine (ESA) u. Indikationen

NEU 2007 - 2010

Präparat	Epoetin alfa [Erypo®]	Epoetin beta [NeoRe-cormon®]	Darbepoetin alfa [Aranesp®]	PEG-Epoetin beta [Mircera®]	Epoetin alfa-/zeta-Biosimilars [HEXAL®, Abseamed®, Binocrit®/ Silapo®, Retacrit®]	Epoetin theta: [Biopoin®, Eporatio®]
Indikation	Renale Anämie; Solide Tumoren/ MM/Non-Hodgkin-L/ CLL + Chemotherapie; <u>Autologe Transfusion;</u> <u>Orthopäd. Op.</u>	Renale Anämie; Solide Tumoren/ MM/Non-Hodgkin-L/ CLL + Chemotherapie; <u>Autologe Transfusion;</u> Anämie von Frühchen	Renale Anämie; Solide Tumoren + Chemotherapie	Renale Anämie	Renale Anämie; Solide Tumoren + Chemotherapie; <u>Orthopäd. Op. (alfa)</u> <u>Autologe Transfusion (zeta)</u>	Renale Anämie; Nicht-myeloide maligne Erkrankungen + Chemotherapie

→ “Off-label-use“?

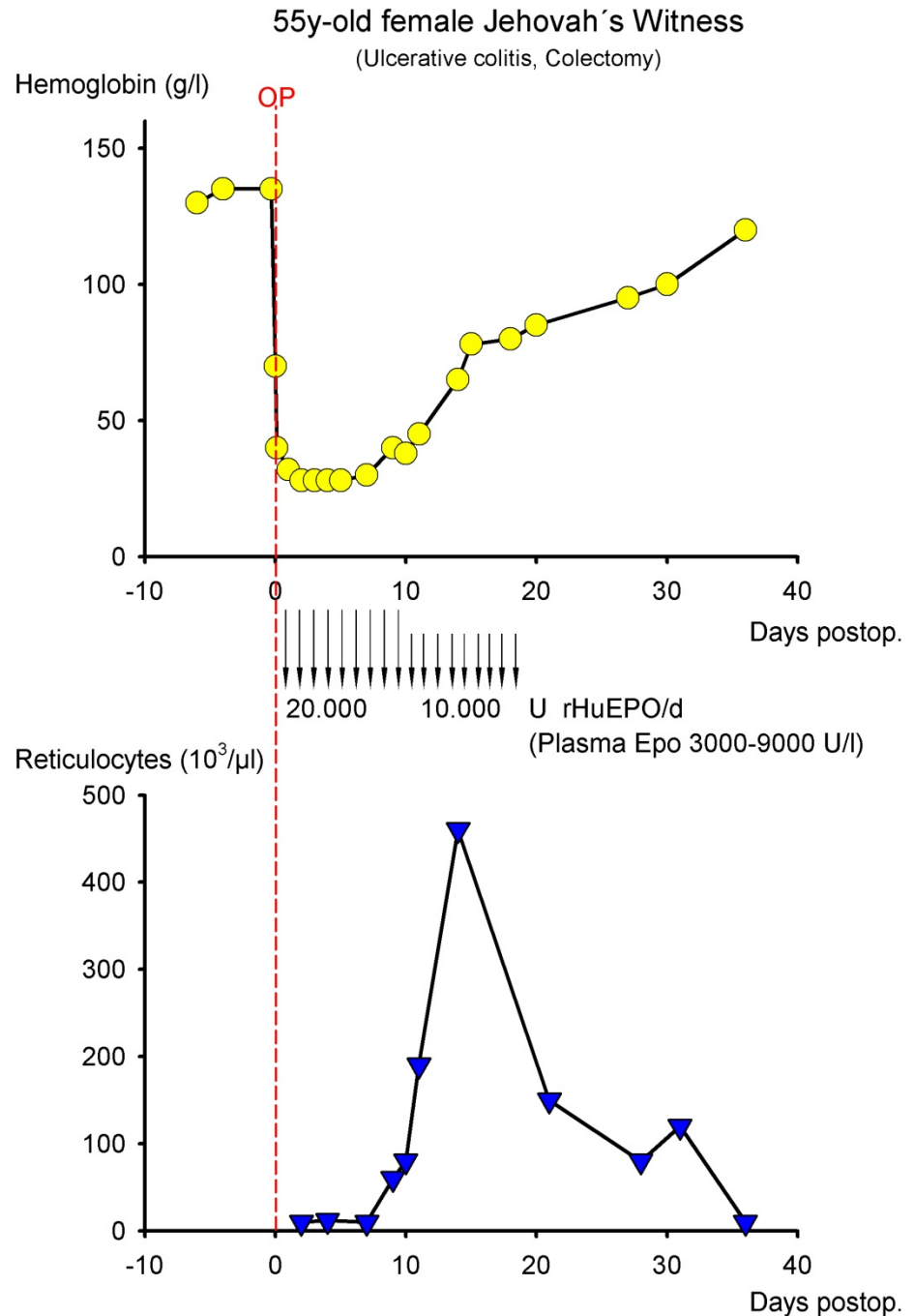
Literatur: Jelkmann W. *Brit J Haematol* 141: 287-97, 2008;
Jelkmann W. *Am J Hematol* 85: 771-80, 2010

ESA als Anti-Anämika

Wolff M, Fandrey J, Hirner A & Jelkmann W.

“Perioperative use of recombinant human erythropoietin in patients refusing blood transfusions. Pathophysiological considerations based on 5 cases“

Eur J Haematol 58: 154-9, 1997



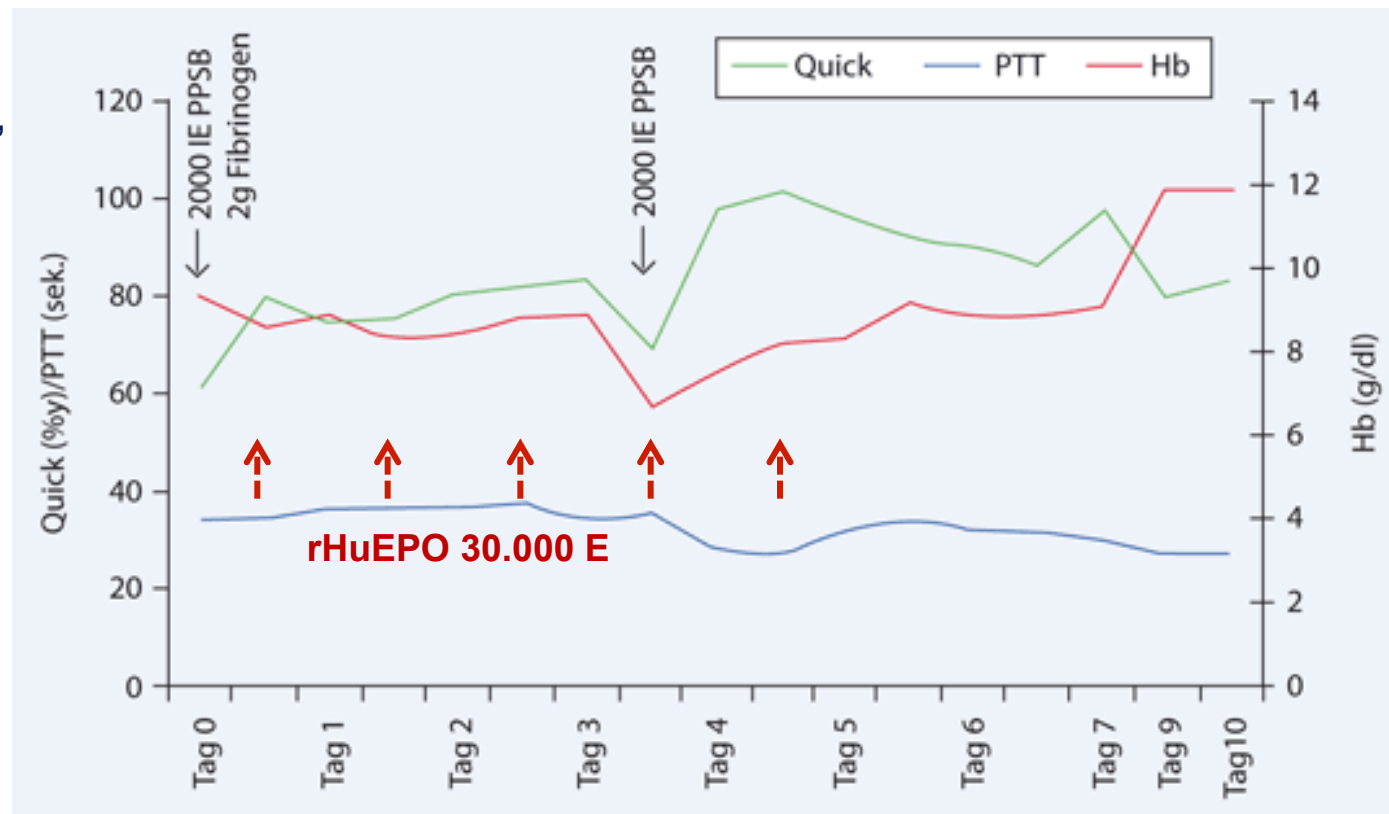
ESA als Anti-Anämika

Zeckey C, Vanin N, Neitzke G, Mommsen P, Bachmann S, Frink M, Wilhelmi M, Krettek C, Hildebrand F (MHH). „Zeugen Jehovas und Schwerverletzung mit drohender Hämorrhagie - Wie komplex ist die Behandlung?“ *Chirurg* 82: 531-5, 2011.

20-jährige Patientin, PKW-Unfall (Glasgow Coma Scale 10)

Verlauf von [Hb] und Gerinnungssituation

Ab 1. Tag rHuEPO (30.000 E/d/IV f. 5 d),
täglich enteral Eisen (600 mg/d),
parenteral Vit. B₆ (100 mg/d) u. B₁₂ (1000 µg/d).
Nach 5 Tagen unauffällige
Beatmungsparameter u. regelrechte
Oxygenierung.



PPSB (Prothrombinkonzentrat): Prothrombin, Prokonvertin, Stuart-Prower Faktor, antihämophiler Faktor B

ESA als Anti-Anämika

Nachteile blutgruppenkompatibler Erythrozytentransfusionen

- Kosten
- Infektionsrisiko (Bakterien, Hepatitis-, Zytomegalie- und Retroviren)
- Embolie
- Hypervolämie
- Elektrolytstörungen (Zitrat, K⁺)
- Überladung des Organismus mit Eisen (Hämosiderose)
- Sensibilisierung gegen Histokompatibilitätsantigene
- Immunsuppression (Tumorrezidivhäufigkeit?)

Hypothese:

ESA-Therapie vermindert Ery-Transfusionsnotwendigkeit

Corwin HL et al for EPO Critical Care Trials Group. "Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients". *N Engl J Med* 357: 965-76, 2007

ESA als Anti-Anämika

Design:

Prospektiv, randomisiert, Plazebo kontrolliert; 1460 innere, chirurg. bzw. Trauma-Patienten, 48-96 h nach Aufnahme auf Intensivstation; 40.000 E rHuEpo wöchentlich, bis zu 3 Wochen.

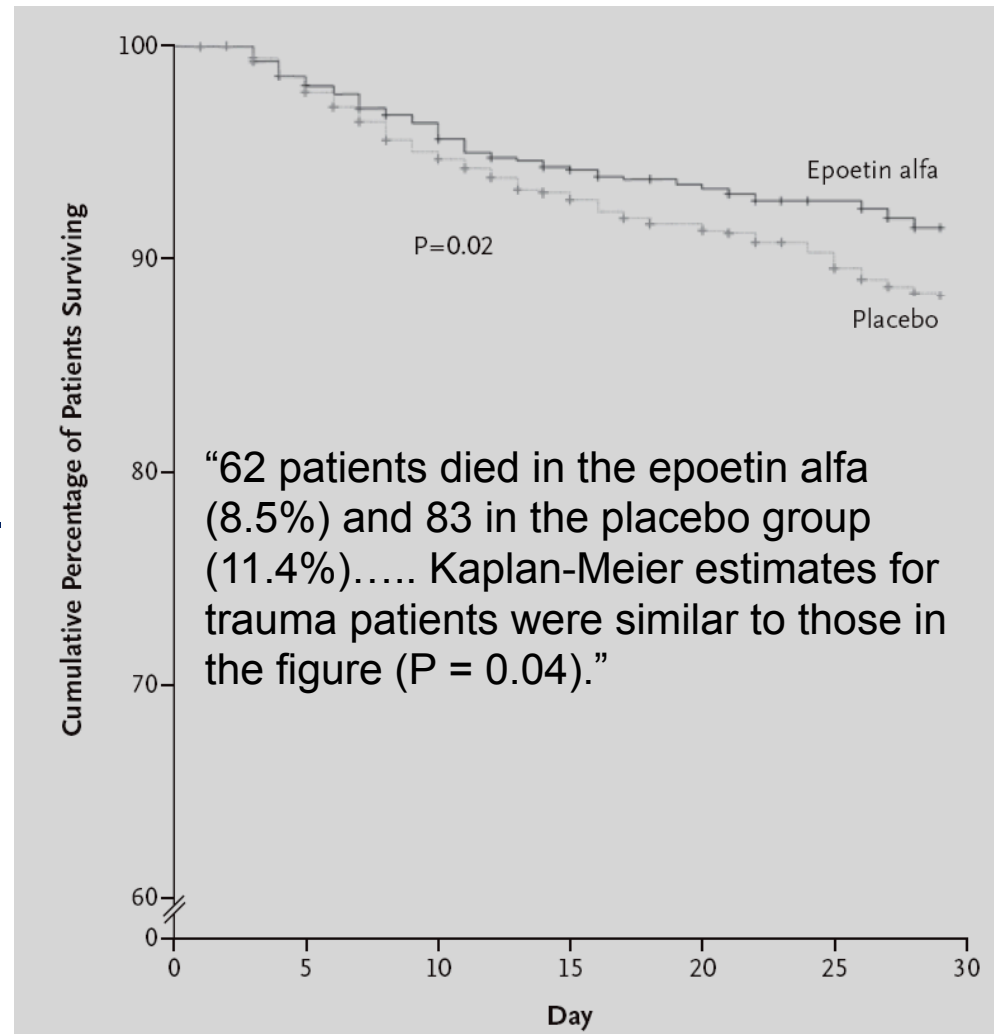
Primärer Endpunkt: Prävalenz von Transfusionen (“Transfusion Trigger” [Hb] >90 g/L); *sekundär:* Anzahl d. Transfusionen, Mortalität u. [Hb].

Ergebnisse:

Transfusion unverändert, [Hb] u. Inzidenz thromboembolischer Ereignisse erhöht, Mortalitätsrate tendenziell vermindert.

Corwin HL et al. “Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients”. *N Engl J Med* 357: 965-76, 2007

Kaplan-Meier-Plot, Mortalität, Tag 29, 733 rHuEPO- u. 727 Plazebo-Patienten



ESA als Anti-Anämika

Minderung der Transfusionsbedürftigkeit (Meta-Analyse)

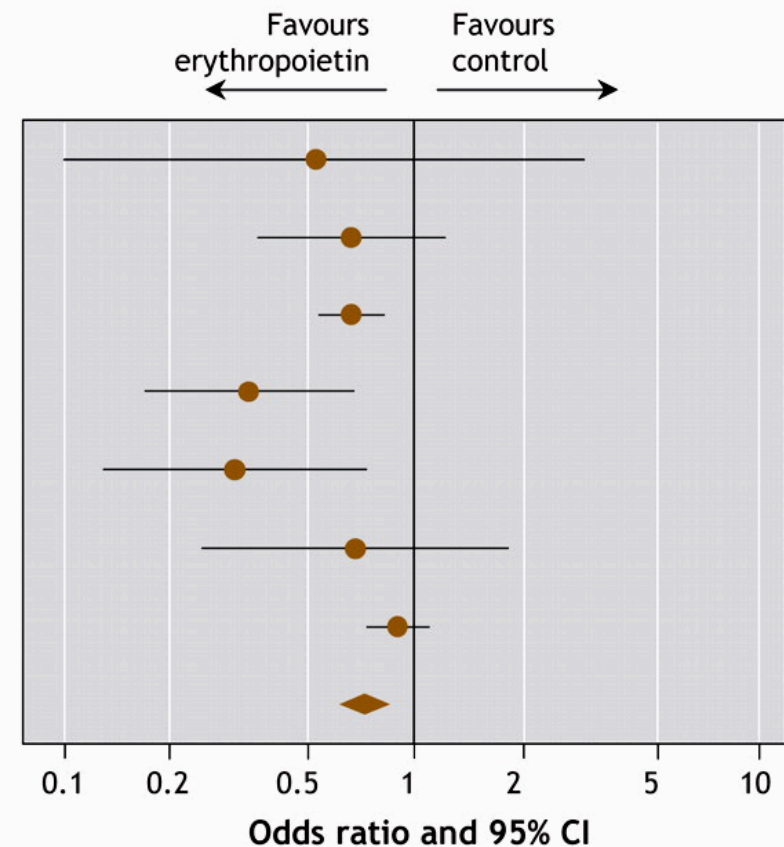
Zarychanski R et al. "Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials". *Can Med Assoc J* 177: 725-34, 2007

"Analysis of transfusion independence among critically ill patients"

Study	No. of events / No. of participants		Odds ratio (95% CI)
	EPO	Control	
Gabriel et al ¹⁰	4/9	6/10	0.53 (0.09-3.12)
Corwin et al ¹	36/80	44/80	0.67 (0.36-1.25)
Corwin et al ⁸	328/650	394/652	0.67 (0.54-0.83)
Georgopolous et al ¹¹	32/100	28/48	0.34 (0.17-0.68)
Silver et al ¹³	13/42	26/44	0.31 (0.13-0.74)
Vincent et al ¹⁵	18/44	12/24	0.69 (0.25-1.90)
Corwin et al ⁹	337/733	352/727	0.91 (0.74-1.12)
Overall			0.73 (0.64-0.84)

CI = confidence interval

$p < 0.001$



ESA als Anti-Anämika

Corwin HL: “Erythropoietin use in critically ill patients: forest and trees”.
Can Med Assoc J 177(7): 747-9, 2007

Box 1: Suggestions for the use of erythropoietin in critically ill patients

- Should be considered in trauma patients who are admitted to the intensive care unit for more than 48 hours and who meet the inclusion and exclusion criteria detailed in the latest erythropoietin randomized controlled trial. *
- Should not be administered to medicine nontrauma patients or surgery nontrauma patients unless they have an approved indication for erythropoietin.
- Prophylactic anticoagulation should be considered for critically ill patients who receive erythropoietin.

* **Corwin HL et al, *N Engl J Med* 357: 965-76, 2007**

Internistische und Chirurgische Intensivpatienten,
40.000 E Epoetin alfa/Woche + Eisen f. 3 Wochen

Kanakaris NK et al, Dept Trauma & Orthopaedics, Leeds, UK.
The role of erythropoietin in the acute phase of trauma management: Evidence today

Injury 40: 21-27, 2009

Summary

“Trauma patients often present in a state of haemorrhagic shock. Blood products remain the gold standard of resuscitation, but allogeneic blood transfusions (ABTs) are associated with several risks. The stimulating effect of recombinant-erythropoietin (EPO-A) on erythropoiesis has raised interest in its administration as an alternative.

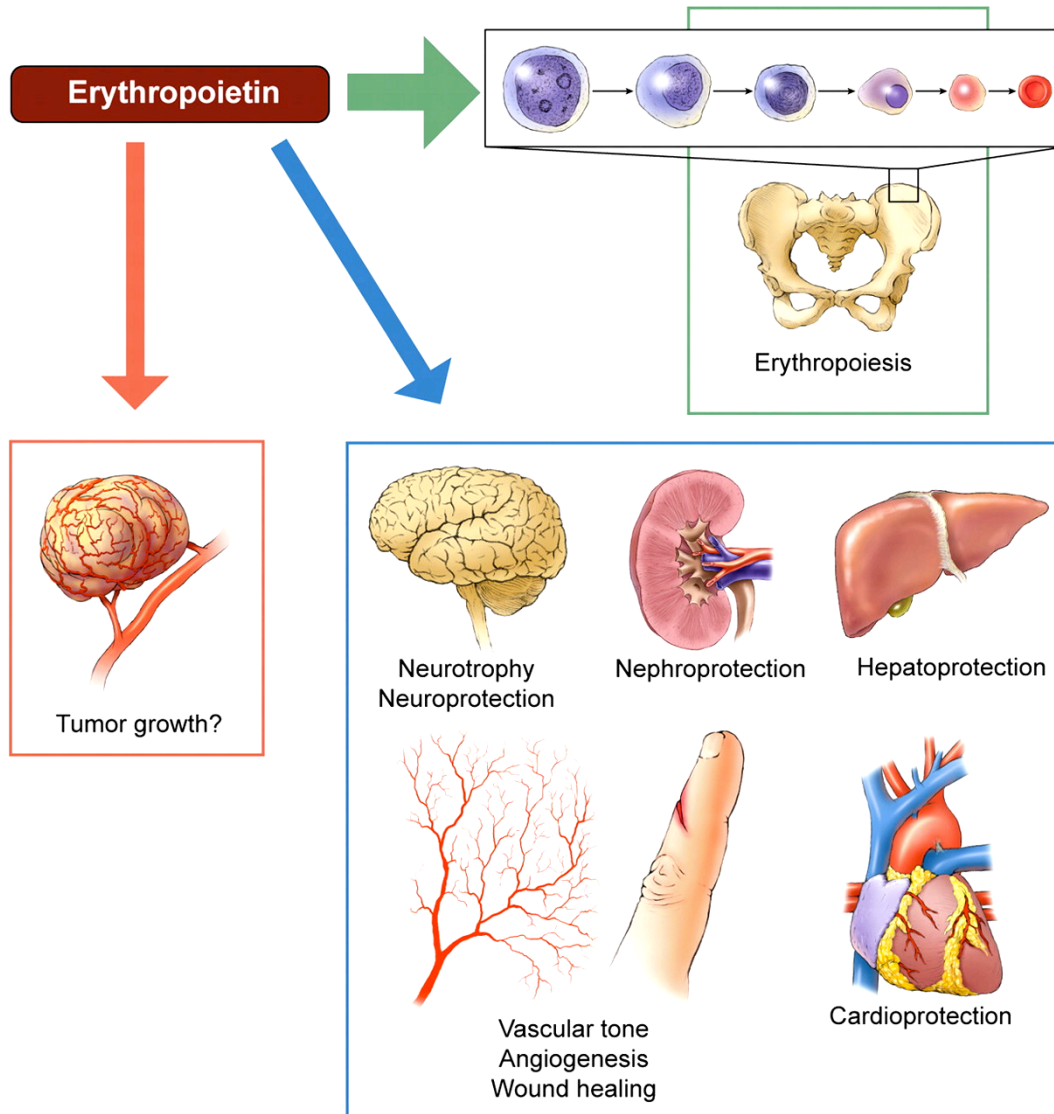
The existing evidence on the early use of EPO-A in the acute phase of trauma patients management consists of only 14 publications. The level of evidence of these studies and the number of treated patients was not found to be adequate to support its generalised use, despite their favourable results. Its safety profile, the preliminary proofs of its efficacy, and the additional cyto-protective properties of EPO-A strongly encourage further controlled studies assessing its use in the acute setting of initial trauma management.”

Conclusion

“..... it has a safe profile at the standard doses of elective cases, and is effective in low energy hip-trauma in the elderly.....“

EPO-R mRNA ist ubiquitär

→ Ist EPO pleiotroper zellprotektiver Faktor?



ESP zur

- Behandlung zerebraler Ischämien?
- Nephroprotektion?
- Hepatoprotektion?
- Endothelzellmigration und Angiogenese?
- Wundheilung?
- Behandlung des akuten Koronarsyndroms?

Neuroprotektion (klinisch)

EPO-Therapie bei Schlaganfall

“German Multicenter EPO Stroke Trial”;
Phase II/III; doppelt-blind, randomisiert, Plazebo kontrolliert;
40.000 E rHuEPO IV innerhalb 6 h nach Einsetzen der
Symptome, sowie nach 24 und 48 h.

Patienten	Gesamt (n=522)		rtPA (n=331)		Nicht-rtPA (n=191)	
	EPO (n=256)	Plazebo (n=266)	EPO (n=166)	Plazebo (n=165)	EPO (n=90)	Plazebo (n=101)
Todesfälle (%)	16.4*	9.0	16.3*	8.5	16.7	9.9

* P < 0.05

Schlussfolgerung → “Kein Zielparameter war positiv.
Der Versuch war negativ und wirft Sicherheitsfragen auf,
v.a. bei Patienten mit systemischer Thrombolyse.”

Neuroprotektion (klinisch)

EPO-Therapie bei Schlaganfall

“.....: Bei Patienten ohne rtPA ist EPO sicher und nutzbringend hinsichtlich der neurologischen Erholung. Dieser Schluss wird durch biochemische Blutmarker gestützt...”*

“In rtPA behandelten Patienten verbesserte EPO nicht das neurologische Bild, sondern erhöhte das Risiko schwerwiegender Komplikationen: Tod, Blutungen, Ödeme und Thromboembolien. Damit ist der Einsatz von EPO bei rtPA Patienten ausgeschlossen.”

*Gliamarker S100B u. GFAP (glial fibrillary acid protein), neuronal UCH-L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase)

“EPO is safe and beneficial with respect to neurological recovery in patients non-qualifying for rtPA. This conclusion is further supported by circulating biomarker profiles....

In rtPA treated patients, EPO did not improve outcome but rather increased the risk of serious complications: Death, bleeding, edema, and thromboembolic events. This result precludes the use of EPO in rtPA patients. More basic research is required to understand potentially detrimental mechanisms of interaction between rtPA and EPO.”

Kardioprotektion (klinisch)

Ghali JK et al. “Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia“. *Circulation* 117: 526-35, 2008.

CONCLUSION: Treatment with darbepoetin alfa was not associated with significant clinical benefits in symptomatic heart failure and anemia.

Liem A et al. “Effect of EPO administration on myocardial infarct size in patients with non-STE acute coronary syndromes; results from a pilot study“. *Int J Cardiol* 131: 285-7, 2009.

CONCLUSION: On EPO treatment (40,000 U) of 51 patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (non-STE ACS), no significant difference in myocardial damage, but increased systolic blood pressure was noticed.

Ott I et al. “Erythropoietin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized, double-blind trial“. *Circ Cardiovasc Interv* 3: 408-13, 2010.

CONCLUSION: In patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention, EPO did not improve left ventricular ejection fraction or reduce infarct size but may increase clinical adverse events.

Gewebeprotektion: 70 klinische Studien

Studienart	Anzahl u. Ergebnis (Outcome)*			
	Gesamt	Negativ [#]	Neutral	Positiv
Nierentransplantation	13	0	12	1
Akutes Nierenversagen	3	0	2	1
Myokardinfarkt	11	0	10 ^{**}	1
Chronisches Herzversagen	8	0	2	6 ^{##}
Gehirn (Schlaganfall/ Ischämie)	14	0	8 ^{***}	2
Gehirnentwicklung	3	0	3	0
Auge/Retinopathie	9	3	5 ^{****}	2 ^{****}
Trauma/Intensivmedizin	9	0	9 ^{###}	0

Thrombotische Ereignisse in einigen Studien

Herzfunktion (LVEH/NYHA)

Mortalität

* Einfluss auf Organfunktion

** In 1 Studie verbesserte Enzymwerte, aber kein Effekt auf Infarktgröße oder LVEH.

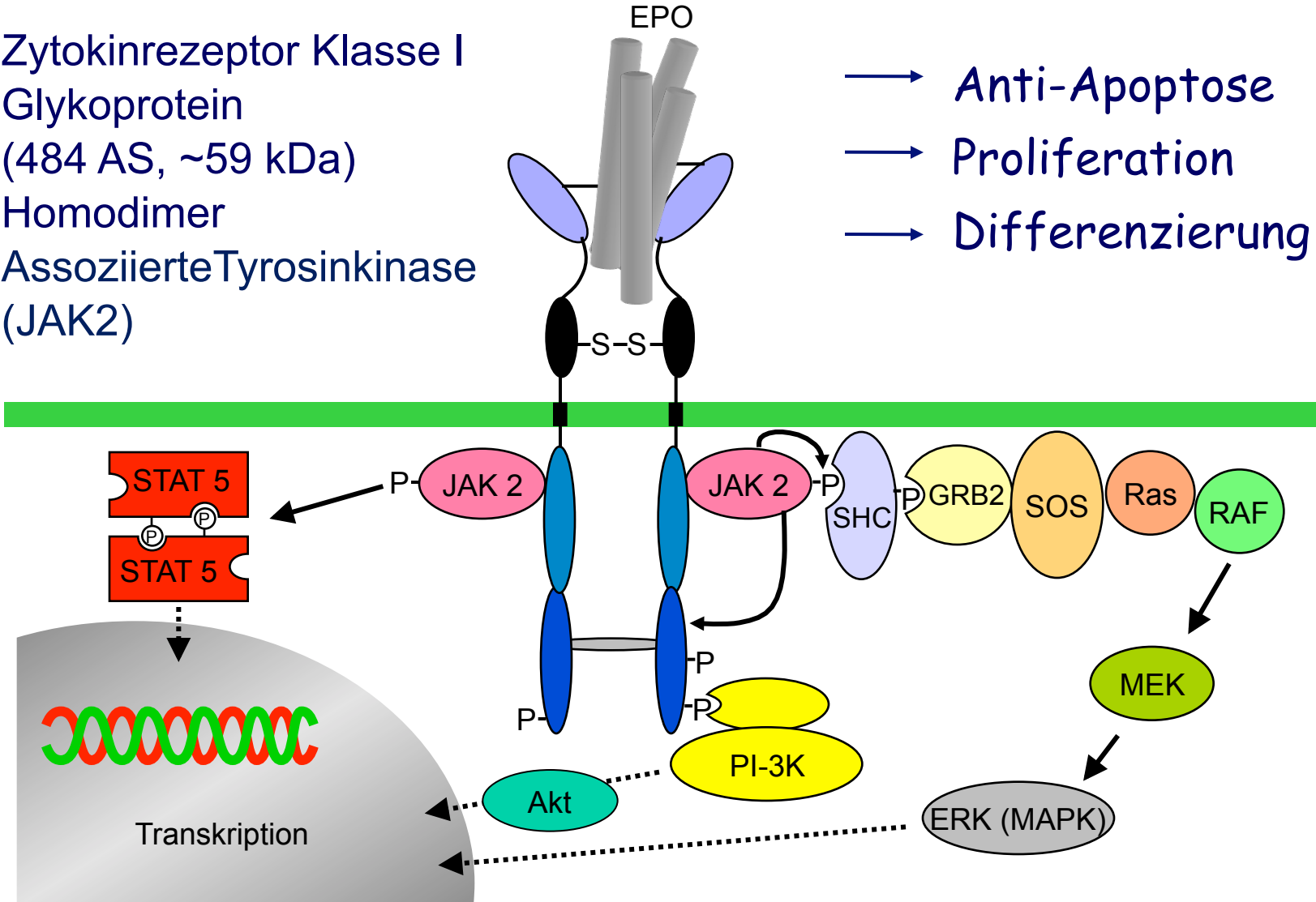
*** Positiver Trend (statistisch n. s.) in einigen Studien

**** In 1 kleinen Studie neutrales Outcome, bei Reanalyse positiver Trend, in Metaanalyse RR n. s.)

Exprimieren nicht-erythrozytäre Gewebe überhaupt EPO-R Protein?

Zytokinrezeptor Klasse I
Glykoprotein
(484 AS, ~59 kDa)
Homodimer
Assoziierte Tyrosinkinase
(JAK2)

- Anti-Apoptose
- Proliferation
- Differenzierung

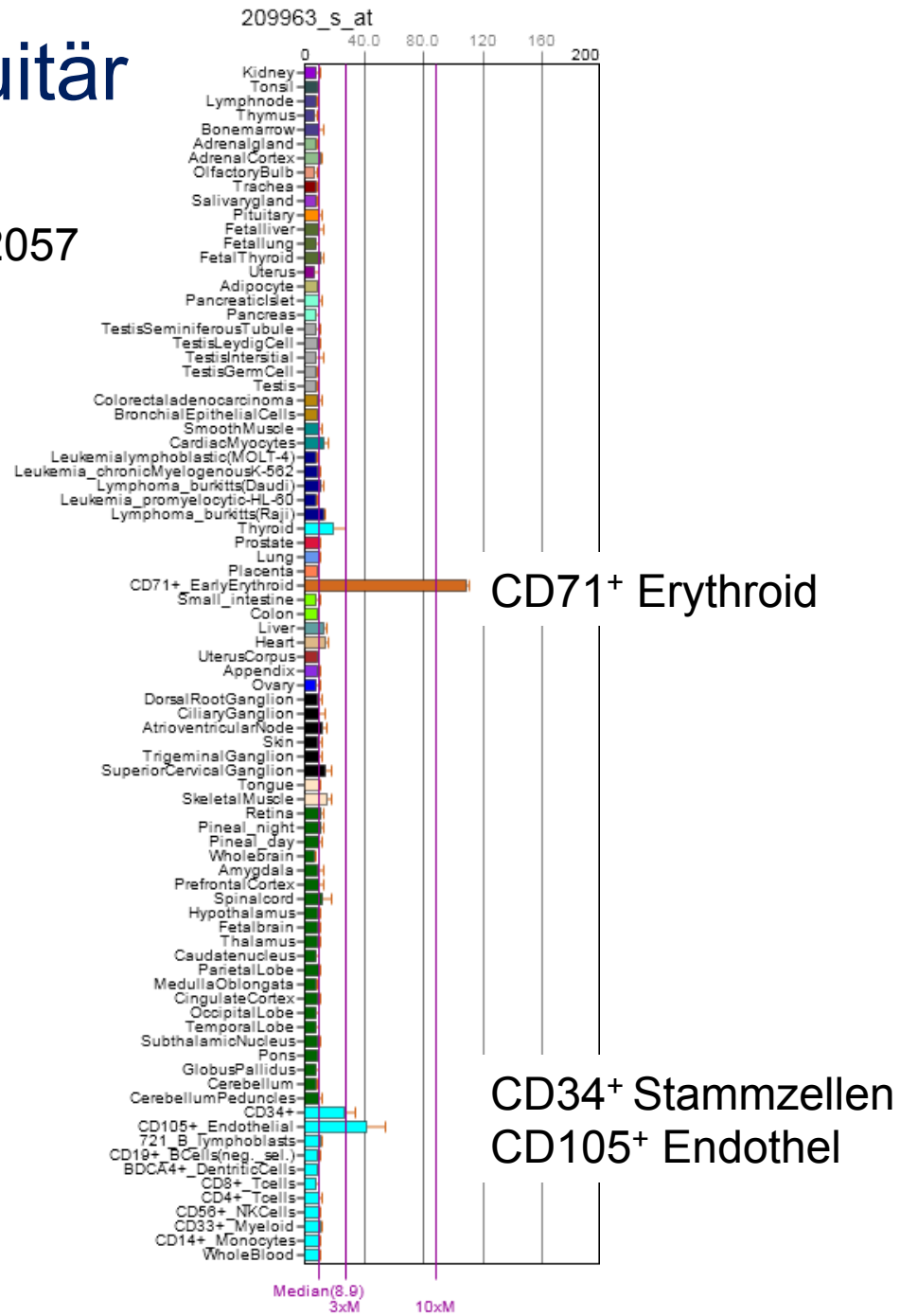


EPO-R mRNA ist ubiquitär

“Human *EpoR* transcript profile“

<http://biogps.org/#goto=genereport&id=2057>

aber allgemein spärlich



Exprimieren nicht-erythrozytäre Gewebe überhaupt EPO-R Protein?

Verbreitete kommerzielle Anti-EPO-R Antikörper:

M-20 (sc-697; rabbit polyclonal IgG, epitope mapping within a C-terminal cytoplasmic domain of EpoR of mouse origin; Santa Cruz)

C-20 (sc-695; rabbit polyclonal IgG, epitope mapping within a C-terminal cytoplasmic domain of EpoR of human origin; Santa Cruz)

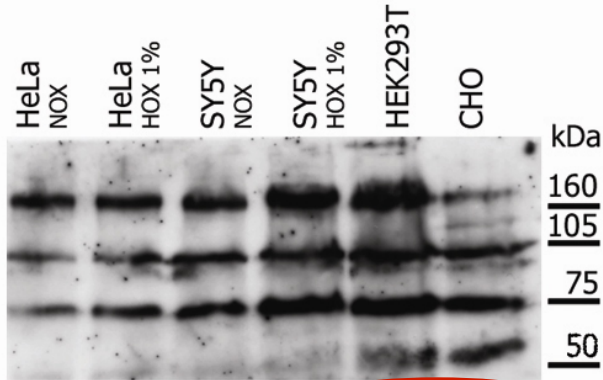
H-194 (sc-5624; rabbit polyclonal IgG, epitope corresponding to amino acids 21-214 mapping near the N-terminus of EpoR of human origin; Santa Cruz)

MAB 307 (mouse monoclonal anti-human EpoR; R&D Systems)

07-311 (polyclonal anti-murine EpoR; Upstate)

Kommerzielle anti-EPO-R-AK sind unspezifisch

Western-Blots

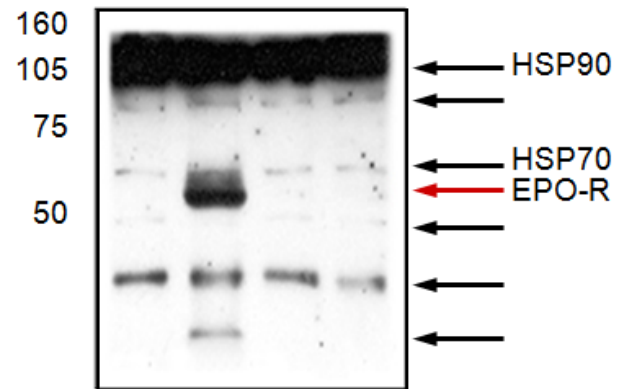


IB: MAB307

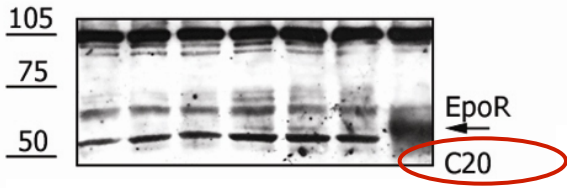
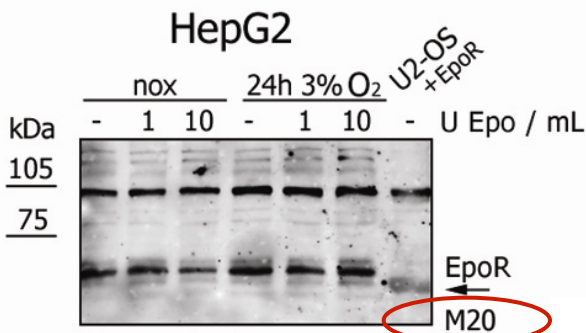
Western Blotting
 MAB307 antibody: R&D Systems
 M-20 & C-20 antibodies:
 Santa Cruz Biotechnology

EPO-R
 = 59 kDa

C-20

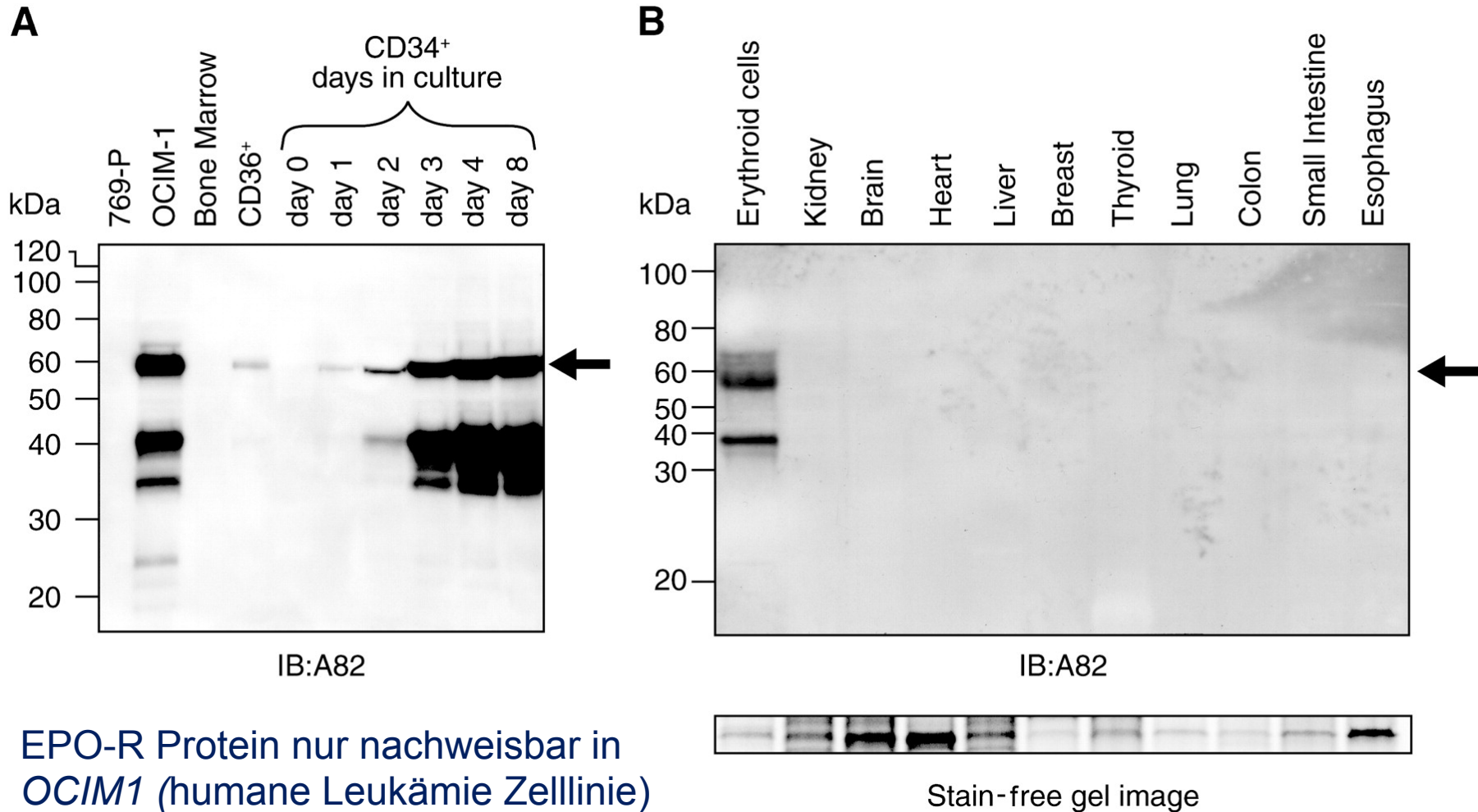


EPO-R cDNA transfection	-	+	-	+
Small interfering RNA	-	-	+	+



Nicht-erythrozytären Geweben fehlt EPO-R

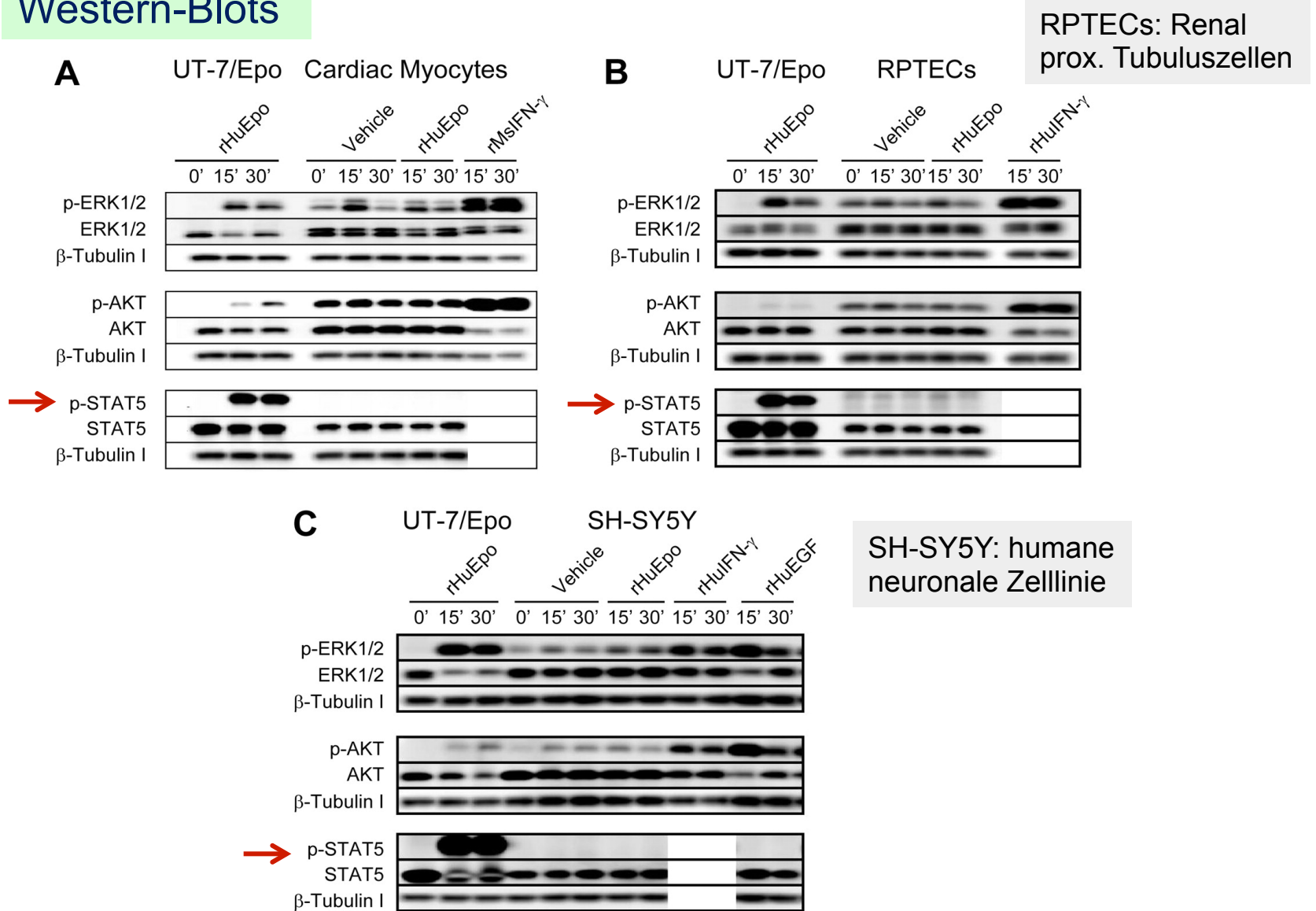
Western-Blots mit spezifischem Antikörper (A82)



EPO-R Protein nur nachweisbar in OCIM1 (humane Leukämie Zelllinie) und in CD34⁺ Zellen, die erythrozytär differenzieren.

Nicht-erythrozytäre Zellen antworten nicht auf EPO

Western-Blots



Resümee

- rHuEPO (Epoetin alfa u. beta) u. Analoga (Darbepoetin alfa, PEG-Epoetin beta): etablierte Anti-Anämika in Nephrologie u. Onkologie.
- Epoetine wirken langsam (*keine Notfalltherapie!*).
- Epoetin alfa, beta u. zeta zugelassen für Eigenblutspende.
- Epoetin alfa (Erypo[®] u. Biosimilar) perioperativ zugelassen bei Erwachsenen mit großen orthopädischen Eingriffen.
- Routinemäßiger Einsatz bei chirurgischen u. intensivmedizinischen Patienten nicht empfohlen (→ “off-label use“).
Problem: Thrombose-/Emboliegefahr.
- Nichterythrozytäre Effekte Gegenstand aktueller Forschung (Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, etc);
EPO-R außerhalb Knochenmark spärlich.

“Indication creep: physician beware”

Paul C Hébert (Editor-in Chief) & Matthew Stanbrook (Deputy Editor),
Can Med Assoc J 177: 697, 2007

“.....In the United States, erythropoietin manufacturers have been aggressively promoting this drug through direct-to consumer advertising and incentive payments to physicians. Concerns that these activities have encouraged widespread off-label use with adverse patients consequences have prompted an investigation by the US Congress.....” .

U.S. Food and Drug Administration

Statement of Dr. John K. Jenkins, Director, June 26, 2007

Trial in patients undergoing surgery

“In 1996, the indication for use of Procrit/Epogen was broadened to include its use to reduce transfusion in patients with Hb 100-130 g/l scheduled to undergo non-vascular, non-cardiac surgery.....

FDA was notified in February 2007 of the preliminary results of a 681-patient, multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial of Procrit compared to the standard of care in adult patients, undergoing elective spinal surgery. In this trial, the frequency of deep venous thrombosis in patients treated with Procrit was 4.7 percent (16 patients), a rate more than twice that of patients who received usual blood conservation care (2.1 percent; 7 patients).

Hence, this trial suggested that, in the peri-surgical setting, ESA use increases the risk for thrombotic events.”

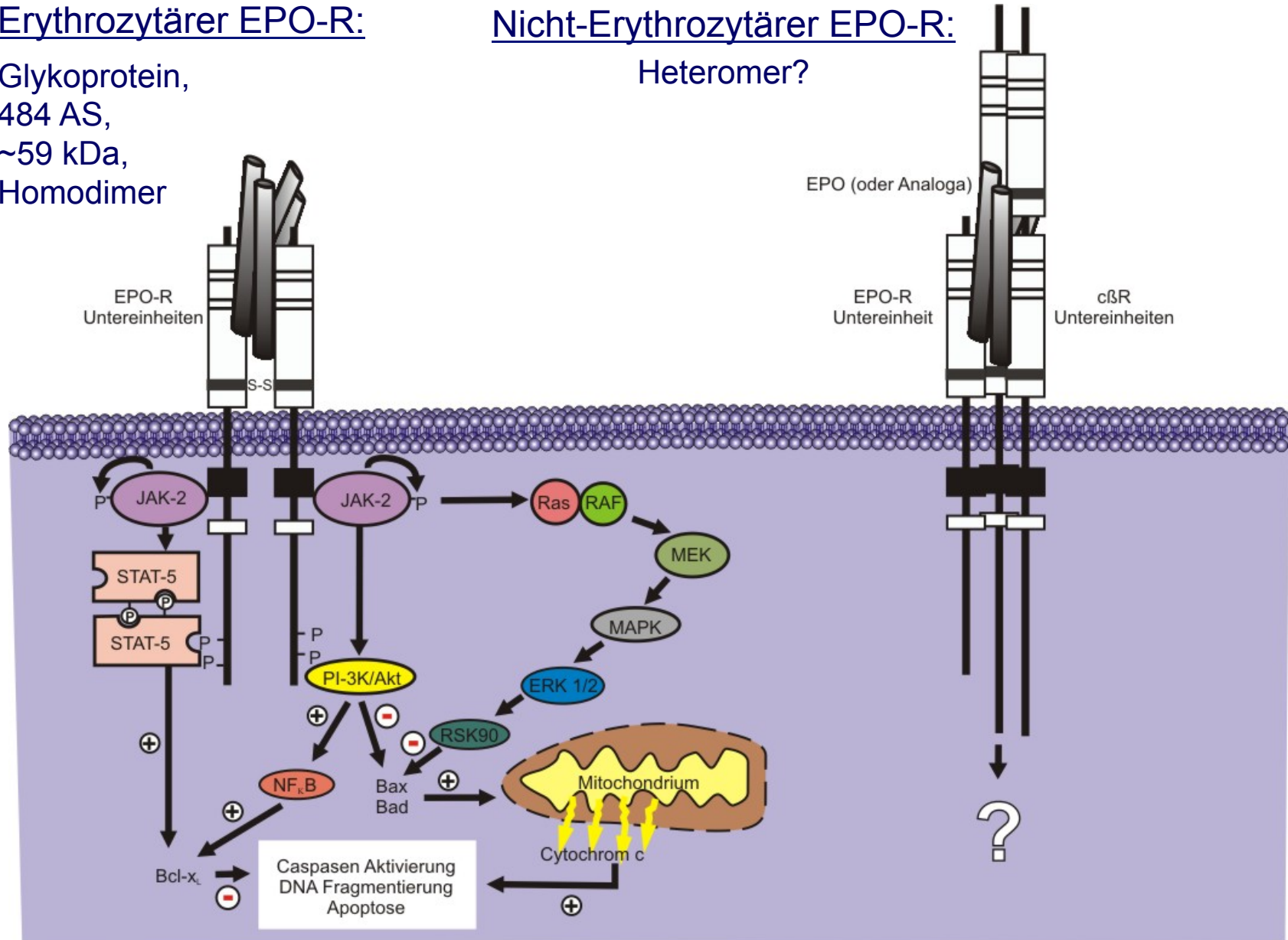
EPO: pleiotroper anti-apoptotischer Faktor?

Erythrozytärer EPO-R:

Glykoprotein,
484 AS,
~59 kDa,
Homodimer

Nicht-Erythrozytärer EPO-R:

Heteromer?



Kommerzielle anti-EPO-R Antikörper sind unspezifisch

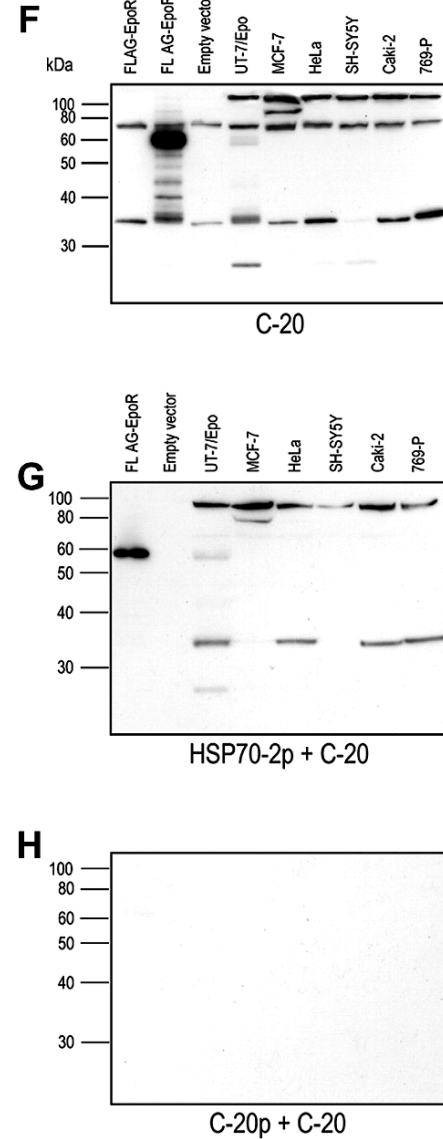
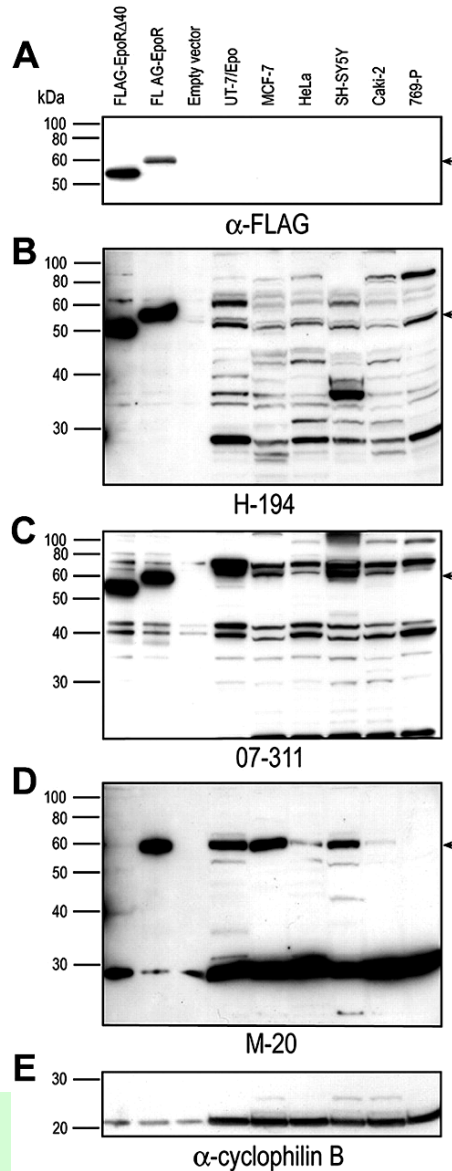
Western-Blots von Tumorzelextrakten

Anti-FLAG

H-194

07-311

M-20



C-20

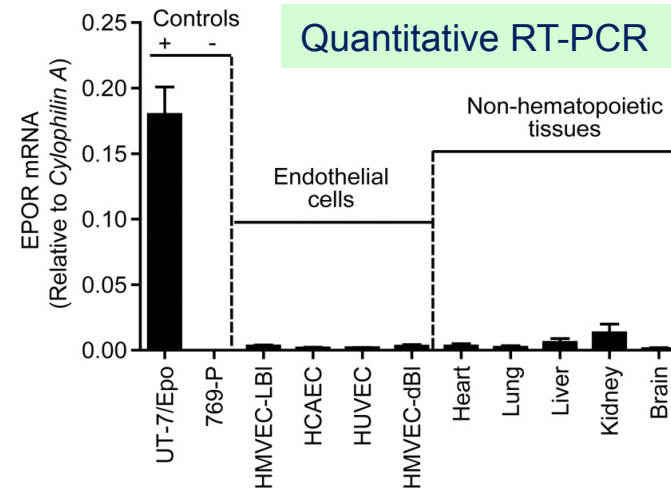
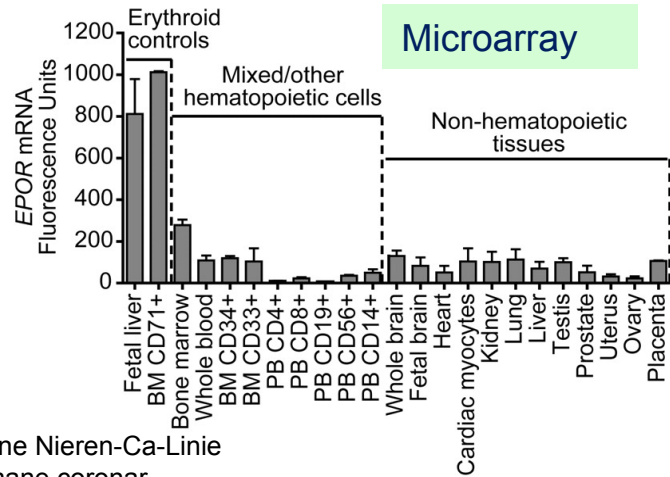
(EPO-R = 59 kDa)

C-20 + HSP70 Peptid

C-20 + EPO-R Kompetitor Peptid

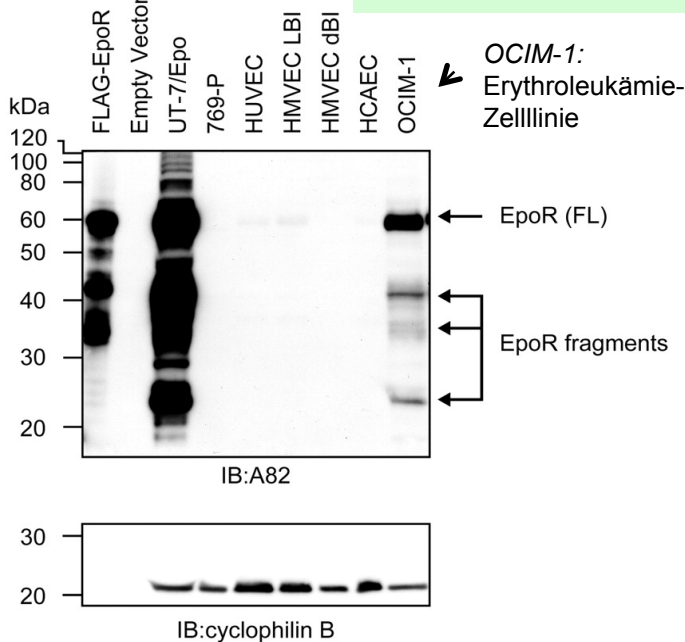
M-20, C-20; Santa Cruz Biotechnology

Nicht-erythrozytären Zellen (Linien) fehlt EPO-R

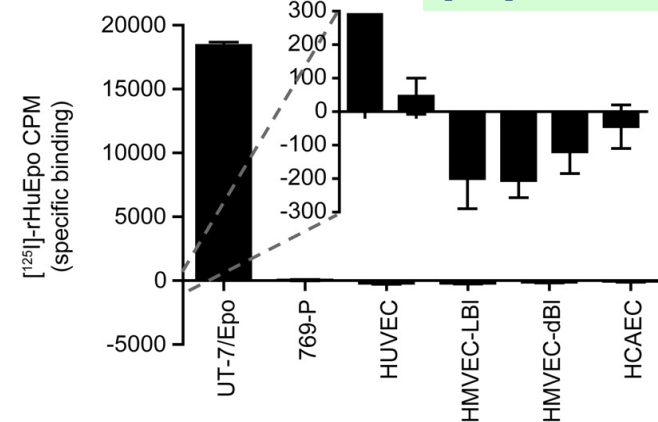


769-P: Humane Nieren-Ca-Linie
 HCAEC: Humane coronararterielle Endothelial-Zelllinie

Western-Blots mit A82



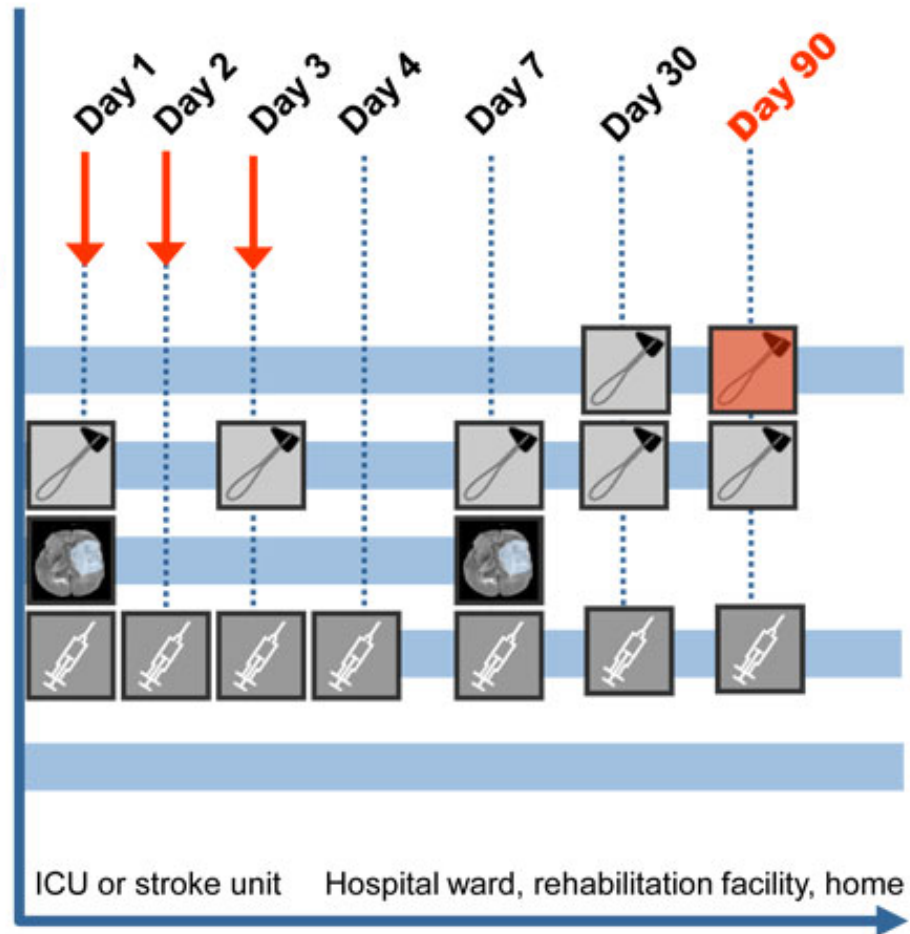
[¹²⁵I]-rhEPO Bindung



Protective EPO-Wirkung bei zerebraler Ischämie

Study intervention and clinical assessment

- Inclusion**
- History
 - Physical examination
 - Routine laboratory
 - cCT
 - cMRI
- Intervention** **Epoetin-alfa (Eprex®)**
(40 000 IU short infusion 1x daily)
- Efficacy & Safety**
- Functional Outcome**
Barthel Index, Rankin Scale
 - Neurological Outcome**
NIHSS
 - Infarct Size**
Magnetic resonance imaging
 - Routine Laboratory and Vital Signs**
 - Continuous Safety Monitoring**

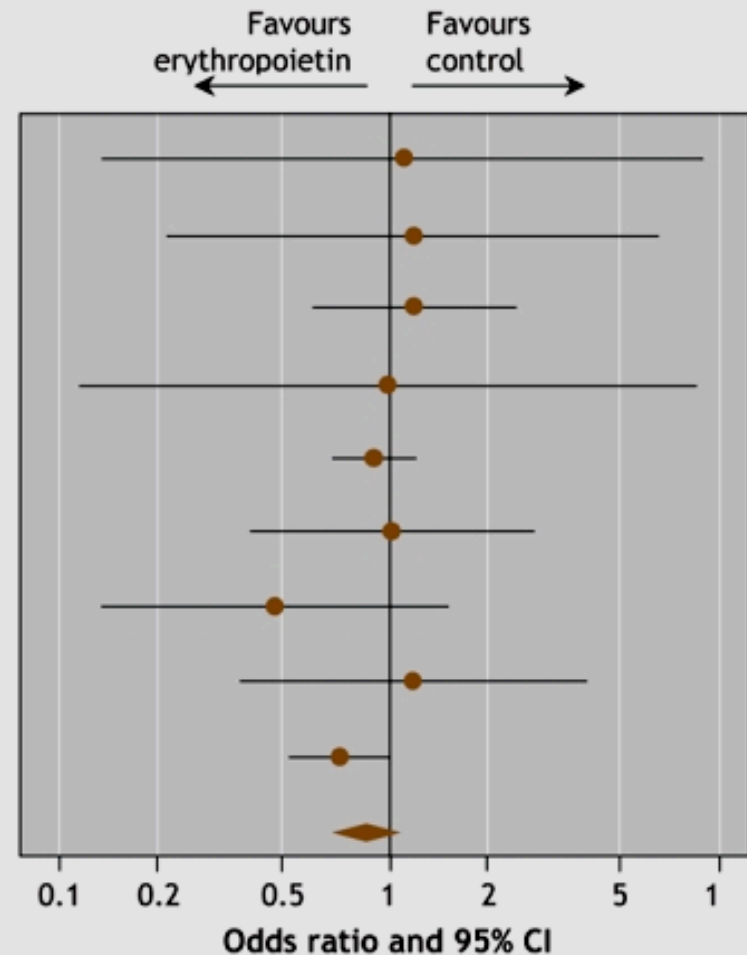


ESP als Anti-Anämika

Analysis of mortality in selected trials of EPO use in critically ill patients

Study	No. of events / No. of participants		Odds ratio (95% CI)
	EPO	Control	
Still et al ¹³	2/19	2/21	1.12 (0.14-8.96)
Gabriel et al ¹⁰	6/11	5/10	1.20 (0.22-6.55)
Corwin et al ¹	24/80	21/80	1.20 (0.60-2.40)
Van Iperen et al ¹⁴	2/12	2/12	1.00 (0.12-8.33)
Corwin et al ⁸	111/650	120/652	0.91 (0.69-1.20)
Georgopolous et al ¹¹	15/100	7/48	1.03 (0.39-2.72)
Silver et al ¹²	5/42	10/44	0.46 (0.14-1.51)
Vincent et al ¹⁵	11/48	5/25	1.19 (0.36-3.93)
Corwin et al ⁹	62/733	83/727	0.72 (0.51-1.02)
Overall			0.86 (0.71-1.05) <i>p</i> = 0.14

CI = confidence interval



Zarychanski R et al. "Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials". *CMAJ* 177(7): 725-34, 2007

EPO IN DER MEDIZIN

Die gute Seite des Bösen

Das skandalträchtige Dopingmittel Epo könnte sich als Hilfe gegen Herzinfarkt und Schlaganfall erweisen – die Frage ist nur, ob die Industrie überhaupt Interesse daran hat

VON Martin Lindner | 26. März 2009 - 07:00 Uhr

Epo schafft viel böses Blut. Jedoch: Menschen mit Herzinfarkt oder Schlaganfall könnte es das Leben erleichtern. Ilka Ott vom Deutschen Herzzentrum in München hat mit ihrem Team soeben eine Studie zum Epo-Einsatz bei Infarktpatienten abgeschlossen. Denen hatte man das Mittel nach einem Kathetereinsatz in hoher Dosis gespritzt, schildert Ott – in der Hoffnung, dass sich das Herz dadurch besser erholt und effizienter arbeitet.

Einen einzigartigen Einblick in das komplexe Interessengeflecht der Epo-Branche bietet eine teilweise durch den amerikanischen Epo-Hersteller Johnson & Johnson gesponserte Schlaganfallstudie von Ehrenreich und ihren Kollegen. Die Forscher wollten nachweisen, dass Patienten nach einem Hirnschlag durch eine nur dreitägige Therapie mit einer bestimmten Epo-Variante – dem Epoetin alfa – weniger dauerhafte Defizite zurückbehalten. Bereits vor einigen Jahren hatte eine viel beachtete Pilotstudie diesen Effekt nahegelegt; jetzt sollte er bei rund 500 Männern und Frauen mit akutem Schlaganfall überprüft werden.